202345864

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202345864 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：112105879 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 02 月 17 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/7105 (2006.01)* *A61K39/00 (2006.01)*
A61K9/51 (2006.01) *A61K9/127 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01) *A61P37/06 (2006.01)*

(30)優先權：2022/02/18 美國 63/311,716
2022/10/28 美國 63/381,460

(71)申請人：美商現代公司 (美國) MODERNATX, INC. (US)
美國

(72)發明人：弗雷德里克 約書亞 P FREDERICK, JOSHUA P. (US)；阿努爾 普瑞文 AANUR, PRAVEEN (US)；寇德 布蘭登 CODER, BRANDON (US)；羅伯梯索 瑟琳 ROBERT-TISSOT, CELINE (CA)；米韓 羅伯特 MEEHAN, ROBERT (US)；格林尼 史蒂芬 GREENE, STEPHEN (US)；加納斯 麥加 GARNAAS, MAIJA (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；李協書

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：57 項 圖式數：10 共 762 頁

(54)名稱

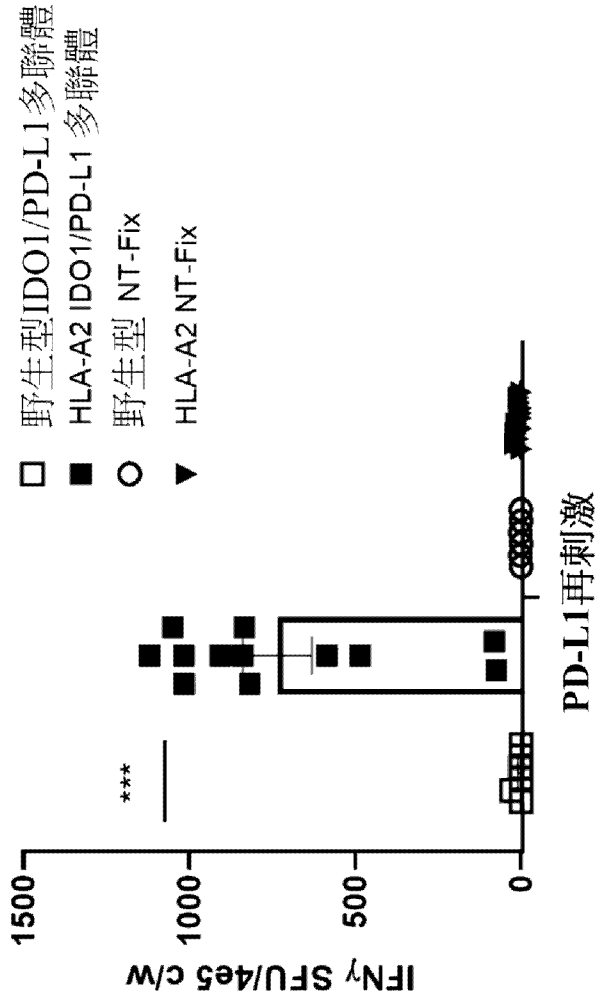
編碼檢查點癌症疫苗之ｍＲＮＡ及其用途

(57)摘要

本揭示案係關於包含檢查點癌症疫苗之脂質奈米顆粒(LNP)組合物及其用途。本揭示案之該等LNP 組合物包含 mRNA 治療劑，該等 mRNA 治療劑編碼包含 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗。本揭示案之該等 LNP 組合物可在活體內誘導免疫反應且刺激 T 效應細胞，且因此可用於治療癌症。

The disclosure features lipid nanoparticle (LNP) compositions comprising checkpoint cancer vaccines and uses thereof. The LNP compositions of the present disclosure comprise mRNA therapeutics encoding checkpoint cancer vaccine comprising IDO and PD-L1 antigenic peptides. The LNP compositions of the present disclosure can induce an immune response and stimulate T effector cells in vivoand, accordingly are useful in treating cancer.

指定代表圖：


野生型IDO1/PD-L1多聯體
HLA-A2 IDO1/PD-L1 多聯體
野生型 NT-Fix
HLA-A2 NT-Fix
***
1500
1000
500
0
IFNγ SFU/4e5 c/w
PD-L1再刺激

【圖 1】

202345864

【發明摘要】

【中文發明名稱】編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA 及其用途

【英文發明名稱】MRNAS ENCODING CHECKPOINT CANCER VACCINES AND USES THEREOF

【中文】

本揭示案係關於包含檢查點癌症疫苗之脂質奈米顆粒(LNP)組合物及其用途。本揭示案之該等 LNP 組合物包含 mRNA 治療劑，該等 mRNA 治療劑編碼包含 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗。本揭示案之該等 LNP 組合物可在活體內誘導免疫反應且刺激 T 效應細胞，且因此可用於治療癌症。

【英文】

The disclosure features lipid nanoparticle (LNP) compositions comprising checkpoint cancer vaccines and uses thereof. The LNP compositions of the present disclosure comprise mRNA therapeutics encoding checkpoint cancer vaccine comprising IDO and PD-L1 antigenic peptides. The LNP compositions of the present disclosure can induce an immune response and stimulate T effector cells *in vivo* and, accordingly are useful in treating cancer.

【指定代表圖】圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA 及其用途

【英文發明名稱】MRNAS ENCODING CHECKPOINT CANCER VACCINES AND USES THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 在美國，黑色素瘤係第五大常見之癌症診斷。其佔所有新癌症診斷之 5.3%，且佔所有癌症相關死亡之 1.5%。皮膚黑色素瘤係一種始於皮膚黑色素細胞(色素產生細胞)之癌症。若在局部階段時診斷出，則 5 年存活率為大約 95%。然而，對於區域性或轉移性疾病(IIIB+期)而言，5 年存活率下降至大約 30%至 60%。在美國，大約 18,000 名新患者被診斷為患有 IIIB+期皮膚黑色素瘤。晚期黑色素瘤係一種罕見且嚴重之皮膚癌類型，儘管僅佔皮膚癌病例之 1%，但其為大多數皮膚癌相關死亡之原因。當前照護標準為派姆單抗(pembrolizumab)、尼沃魯單抗(nivolumab)或尼沃魯單抗+伊匹單抗(ipilimumab)之組合。

【0002】 NSCLC 通常偵測不出來，在進展至晚期階段之前保持無症狀。在美國，每年有大約 115,000 人被診斷為患有轉移性 NSCLC 或進展成轉移性疾病。目前治療轉移性 NSCLC 之方法依賴於 PD-L1 表現之存在。若腫瘤 PD-L1 表現大於 50%，則派姆單抗或阿替珠單抗(atezolizumab)單一療法較佳，而對於 PD-L1 表現小於 50%之患者而言，化學療法與派姆單抗之組合較佳。

【0003】 儘管對於諸如黑色素瘤及 NSCLC 等癌症有若干種治療，但業內仍迫切需要開發新的可改良治療結果且延長癌症患者之存活期之治療模式及療法。

【發明內容】

【0004】 本揭示案尤其提供多核苷酸構築體及包含此等多核苷酸之脂質奈米顆粒(LNP)組合物以及其用途，該等多核苷酸編碼檢查點癌症疫苗(例如包含一或

多種 IDO 抗原性肽及一或多種 PD-L1 抗原性肽)。本揭示案之 LNP 組合物包含一或多種 mRNA 分子，其編碼(i)一或多種 IDO 抗原性肽；及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽及視情況輔助性胺基酸序列。在一態樣中，本揭示案之 LNP 組合物可刺激免疫反應(例如刺激效應 T 細胞以靶向並殺傷表現 IDO 或 PD-L1 之抑制性免疫細胞及腫瘤細胞)；引發 T 細胞以誘導識別腫瘤相關抗原，誘導輔助 T 細胞，促進 T 細胞流入至腫瘤部位中且誘導細胞毒性 T 細胞介導之腫瘤細胞殺傷。本文亦揭示使用包含檢查點癌症疫苗之 LNP 組合物治療癌症或刺激個體之免疫反應之方法。

【0005】　本揭示案之其他態樣進一步詳細闡述於下文中。

【0006】　在一態樣中，本文提供編碼檢查點癌症疫苗之多核苷酸(例如 mRNA)，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種吲哚胺-吡咯 2,3-雙加氧酶(IDO)抗原性肽及(ii)一或多種程式化死亡-配位體 1 (PD-L1)抗原性肽。視情況，該多核苷酸亦可包含編碼輔助性胺基酸序列之序列。本發明亦係關於包含此等多核苷酸之脂質奈米顆粒(LNP)組合物。

【0007】　在另一態樣中，本揭示案提供用於免疫調節、例如用於刺激 IDO/PDL1 特異性 T 細胞之免疫反應或打破免疫耐受性(例如藉由增加 T 效應細胞之活化及/或將其吸引至可表現 IDO 及 PDL1 之腫瘤細胞來刺激 T 效應細胞)之脂質奈米顆粒(LNP)組合物，該組合物包含 mRNA (i)一或多種吲哚胺-吡咯 2,3-雙加氧酶(IDO)抗原性肽及(ii)一或多種程式化死亡-配位體 1 (PD-L1)抗原性肽。視情況，該 mRNA 亦可編碼輔助性胺基酸序列。在一個實施例中，LNP 組合物促進 CD4+及/或 CD8+ T 細胞浸潤腫瘤細胞且促進殺傷表現 IDO 及/或 PDL1 之腫瘤細胞。

【0008】　在一態樣中，本文提供用於刺激患有黑色素瘤或 NSCLC 之個體的 T 效應細胞之脂質奈米顆粒(LNP)組合物，該組合物包含編碼檢查點癌症疫苗之

mRNA，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種吲哚胺-吡咯 2,3-雙加氧酶(IDO)抗原性肽及(ii)一或多種程式化死亡-配位體 1 (PD-L1)抗原性肽。視情況，該 mRNA 亦可編碼輔助性胺基酸序列。

【0009】 在一實施例中，例如如藉由本文所闡述之分析所量測，投與本文所揭示之 LNP 組合物改善個體之癌症(例如如本文所闡述)或延遲其進展。在一個實施例中，亦可向個體投與檢查點抑制劑(例如抗 PD1 抗體、抗 CTLA4 抗體或其組合)。

【0010】 在本文所揭示之任一 LNP 組合物之實施例中，包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該 mRNA 包含至少一種化學修飾。

【0011】 在本文所揭示之任一 LNP 組合物之實施例中，LNP 組合物包含：(i)可電離脂質，例如可電離胺基脂質；(ii)固醇或其他結構脂質；(iii)非陽離子輔助脂質或磷脂；及(iv) PEG-脂質。

【0012】 在一態樣中，本文提供包含本文所揭示之 LNP 組合物之醫藥組合物。

【0013】 在一態樣中，本文提供調節、例如誘導或促進個體之免疫反應之方法，其包括向有需要之個體投與有效量的 LNP 組合物，該 LNP 組合物包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽。視情況，該 mRNA 亦可編碼輔助性胺基酸序列。

【0014】 在另一態樣中，本揭示案提供刺激個體之 T 效應細胞之方法，其包括向該個體投與有效量的 LNP 組合物，該 LNP 組合物包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽。視情況，該 mRNA 亦可編碼輔助性胺基酸序列。

【0015】 在另一態樣中，本文提供治療或預防癌症或其轉移性病灶(例如皮膚黑色素瘤(例如 1L 皮膚黑色素瘤 IIIB+期)或 NSCLC (例如 1L NSCLC))之傳播或症狀之方法，其包括向有需要之個體投與有效量的 LNP 組合物，該 LNP 組合物

包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 肽及(ii)一或多種 PD-L1 肽。視情況，該 mRNA 亦可編碼輔助性胺基酸序列。

【0016】　在本文所揭示之任一方法之實施例中，檢查點癌症疫苗包含 IDO 及 PD-L1 之交替抗原性肽(例如為多聚體)。

【0017】　在本文所揭示之任一方法之實施例中，將 LNP 組合物與另一劑組合投與，該 LNP 組合物包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽，該另一劑為例如進一步刺激免疫反應之劑，例如檢查點抑制劑，諸如抗 PD1 抗體或抗 CTLA4 抗體。

【0018】　在一實施例中，該另一劑係以治療性蛋白質之形式投與。在另一實施例中，該另一劑係以囊封於 LNP 中之多核苷酸之形式投與。在一個實施例中，LNP 組合物與該另一劑係在同一組合物中或在單獨組合物中。

【0019】　在一實施例中，LNP 組合物與該另一劑實質上同時或依序投與。在一實施例中，對於依序投與，LNP 組合物係在投與該另一劑之前投與。在一實施例中，投與順序相反。在本文所揭示之任一方法之實施例中，癌症為實體腫瘤，例如局部晚期或轉移性實體腫瘤。在一些實施例中，癌症選自：皮膚黑色素瘤(例如 1L 皮膚黑色素瘤 IIIB+期)、NSCLC (例如 1L NSCLC)、膀胱癌(例如非肌肉侵襲性膀胱癌)、頭頸癌(例如頭頸部鱗狀細胞癌)、結腸直腸癌(例如微衛星穩定型結腸直腸癌)、基底細胞癌或乳癌(例如三陰性乳癌)。

【0020】　在一實施例中，癌症為皮膚黑色素瘤。在一實施例中，皮膚黑色素瘤為 1L 皮膚黑色素瘤 IIIB+期。在一實施例中，黑色素瘤為難治性黑色素瘤。在一實施例中，癌症為 NSCLC。在一實施例中，NSCLC 為 1L NSCLC。在一實施例中，NSCLC 為局部晚期或轉移性及/或檢查點抑制劑難治性 NSCLC。

【0021】　在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，LNP 組合物包含：(i)可

電離脂質，例如胺基脂質；(ii)固醇或其他結構脂質；(iii)非陽離子輔助脂質或磷脂；及(iv) PEG-脂質。在一些實施例中，可電離脂質包含化合物 25。在本文所揭示之任一方法之一些實施例中，LNP 組合物包含含有化合物 25 之可電離脂質及含有 PEG DMG 之 PEG-脂質。

【0022】　在另一態樣中，本文揭示套組，其包含含有本文所揭示之 LNP 組合物或本文所揭示之醫藥 LNP 組合物之容器。

【0023】　在一些實施例中，套組包含包裝插頁，該包裝插頁包含用於治療癌症之 LNP 組合物或醫藥 LNP 組合物之投與說明書。

【0024】　在一些實施例中，LNP 組合物包含醫藥學上可接受之載劑。

【0025】　本文所揭示供使用之 LNP 組合物、包含該等 LNP 之醫藥組合物、方法或組合物中之任一者之其他特徵包括以下態樣或實施例。

【0026】　在一態樣中，本揭示案提供包含多核苷酸之 LNP 組合物，該多核苷酸例如編碼檢查點癌症疫苗，該檢查點癌症疫苗例如包含一或多種 IDO 抗原性肽及一或多種 PD-L1 抗原性肽，例如如本文所闡述。視情況，該多核苷酸亦可包含編碼輔助性胺基酸序列之序列。

【0027】　在一態樣中，本文所揭示之 LNP 組合物包含多核苷酸，該多核苷酸編碼包含一或多種 IDO 抗原性肽之檢查點癌症疫苗。在一實施例中，IDO 抗原性肽包含與**表 1A** 中所提供之 IDO 抗原性肽胺基酸序列(例如 SEQ ID NO: 1)或其抗原性片段具有至少 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一實施例中，IDO 抗原性肽包含**表 1A** 中所提供之 IDO 胺基酸序列(例如 SEQ ID NO: 1)之胺基酸序列或其抗原性片段。在一實施例中，IDO 抗原性肽包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列或其抗原性片段。

【0028】　在一實施例中，編碼 IDO 抗原性肽之多核苷酸包含與 SEQ ID NO: 2 之序列或其抗原性片段具有至少 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、

85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之核苷酸序列。在一實施例中，編碼 IDO 抗原性肽之多核苷酸(例如 mRNA)包含 SEQ ID NO: 2 之核苷酸序列或其抗原性片段。在一實施例中，編碼 IDO 抗原性肽之多核苷酸包含密碼子最佳化之核苷酸序列。

【0029】 在一態樣中，本文所揭示之 LNP 組合物包含多核苷酸，該多核苷酸編碼包含一或多種 PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗。在一實施例中，PD-L1 抗原性肽包含與**表 1A** 中所提供之 PD-L1 抗原性肽胺基酸序列(例如 SEQ ID NO: 3)或其抗原性片段具有至少 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一實施例中，PD-L1 分子包含**表 1A** 中所提供之 PD-L1 胺基酸序列(例如 SEQ ID NO: 3)之胺基酸序列或其抗原性片段。在一實施例中，PD-L1 分子包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列或其抗原性片段。

【0030】 在一實施例中，編碼 PD-L1 抗原性肽之多核苷酸包含與 SEQ ID NO: 4 之序列或其抗原性片段具有至少 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之核苷酸序列。在一實施例中，編碼 PD-L1 抗原性肽之多核苷酸(例如 mRNA)包含 SEQ ID NO: 4 之核苷酸序列或其抗原性片段。在一實施例中，編碼 PD-L1 抗原性肽之多核苷酸包含密碼子最佳化之核苷酸序列。

【0031】 在一態樣中，本文所揭示之 LNP 組合物包含編碼檢查點癌症疫苗之多核苷酸，該檢查點癌症疫苗例如包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) IDO 抗原性肽及一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽。在一些實施例中，檢查點癌症疫苗包含交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽。在一實施例中，檢查點癌症疫苗包含一種 IDO 抗原性肽及一種 PD-L1 抗原性肽。在一實施例中，檢查點癌症疫苗包含兩種 IDO 抗原性肽及兩種 PD-L1 抗原性肽。在一實施例中，檢查點癌症疫苗包含三種 IDO 抗原性肽及三種 PD-L1 抗原性肽。在一實施例中，

檢查點癌症疫苗包含四種 IDO 抗原性肽及四種 PD-L1 抗原性肽。在一些實施例中，該四種 IDO 及四種 PD-L1 抗原性肽係以交替性方式排列。因此，在一實施例中，檢查點癌症疫苗包含(i) IDO 抗原性肽，(ii) PD-L1 抗原性肽，(iii) IDO 抗原性肽，(iv) PD-L1 抗原性肽，(v) IDO 抗原性肽，(vi) PD-L1 抗原性肽，(vii) IDO 抗原性肽及(viii) PD-L1 抗原性肽。

【0032】 在一實施例中，交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽包含與**表 1A** 中所提供之 IDO 胺基酸序列(例如 SEQ ID NO: 5)或其抗原性片段具有至少 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一實施例中，交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽包含**表 1A** 中所提供之胺基酸序列(例如 SEQ ID NO: 5)之胺基酸序列或其抗原性片段。在一實施例中，交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列或其抗原性片段。

【0033】 在一實施例中，編碼交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之多核苷酸包含與 SEQ ID NO: 6、300、301 或 302 之序列或其抗原性片段具有至少 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之核苷酸序列。在一實施例中，編碼交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之多核苷酸(例如 mRNA)包含 SEQ ID NO: 6、300、301 或 302 之核苷酸序列或其抗原性片段。在一實施例中，編碼交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之多核苷酸包含密碼子最佳化之核苷酸序列。

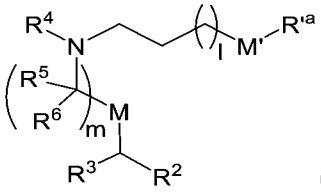
【0034】 在本文所揭示供使用之 LNP 組合物、方法或組合物中之任一者之實施例中，多核苷酸包含至少一種化學修飾。在一實施例中，化學修飾選自由以下組成之群：假尿苷、N1-甲基假尿苷、2-硫尿苷、4'-硫尿苷、5-甲基胞嘧啶、2-硫基-1-甲基-1-去氮-假尿苷、2-硫基-l-甲基-假尿苷、2-硫基-5-氮雜-尿苷、2-硫基-二氫假尿苷、2-硫基-二氫尿苷、2-硫基-假尿苷、4-甲氧基-2-硫基-假尿苷、4-甲氧基-假尿苷、4-硫基-l-甲基-假尿苷、4-硫基-假尿苷、5-氮雜-尿苷、二氫假尿苷、

5-甲基尿苷、5-甲基尿苷、5-甲氧基尿苷及 2'-O-甲基尿苷。在一實施例中，化學修飾選自由以下組成之群：假尿苷、N1-甲基假尿苷、5-甲基胞嘧啶、5-甲氧基尿苷及其組合。在一實施例中，化學修飾為 N1-甲基假尿苷。在一實施例中，脂質奈米顆粒中之每一 mRNA 包含完全經修飾之 N1-甲基假尿苷。

【0035】 在本文所揭示供使用之 LNP 組合物、方法或組合物中之任一者之實施例中，LNP 組合物包含：(i)可電離脂質，例如胺基脂質；(ii)固醇或其他結構脂質；(iii)非陽離子輔助脂質或磷脂；及(iv) PEG-脂質。

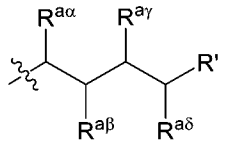
【0036】 在本文所揭示供使用之 LNP 組合物、方法或組合物中之任一者之實施例中，LNP 組合物包含含有胺基脂質之可電離脂質。在一實施例中，可電離脂質包含式(I)、式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)、式(II-e)、式(II-f)、式(II-g)、式(II-h)或式(III)中之任一者之化合物。在一實施例中，可電離脂質包含式(I)化合物。在一實施例中，可電離脂質包含化合物 18。在一實施例中，可電離脂質包含化合物 25。

【0037】 在一些實施例中，脂質奈米顆粒包含式(I)之可電離胺基脂質化合物：



(I)或其 N-氧化物，或其鹽或異構物，

其中 R'^{a} 為 $R'^{分支}$；其中

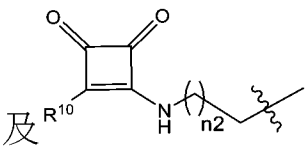


$R'^{分支}$ 為： ；其中 表示連接點；

其中 $R^{a\alpha}$、$R^{a\beta}$、$R^{a\gamma}$ 及 $R^{a\delta}$ 各自獨立地選自由 H、C_{2-12} 烷基及 C_{2-12} 烯基組成之群；

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由 C_{1-14} 烷基及 C_{2-14} 烯基組成之群；

R^4 選自由以下組成之群：$-(CH_2)_nOH$，其中 n 選自由 1、2、3、4 及 5 組成之群；

及  ，

其中  表示連接點；其中

R^{10}為$N(R)_2$；每一 R 獨立地選自由C_{1-6}烷基、C_{2-3}烯基及 H 組成之群；且 n2 選自由 1、2、3、4、5、6、7、8、9 及 10 組成之群；

每一R^5獨立地選自由C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基及 H 組成之群；

每一R^6獨立地選自由C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基及 H 組成之群；

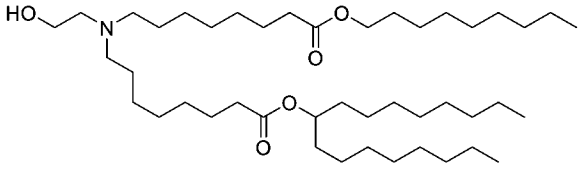
M 及 M’各自獨立地選自由-C(O)O-及-OC(O)-組成之群；

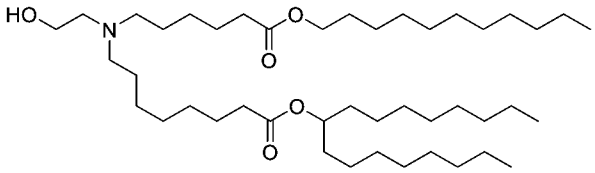
R’為C_{1-12}烷基或C_{2-12}烯基；

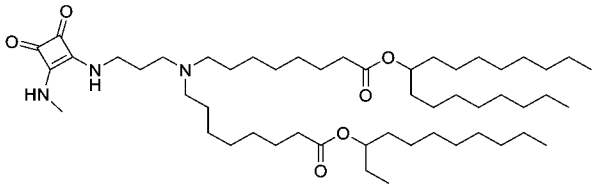
l 選自由 1、2、3、4 及 5 組成之群；且

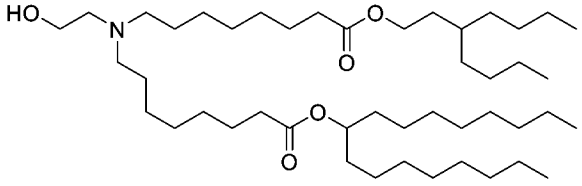
m 選自由 5、6、7、8、9、10、11、12 及 13 組成之群。

【0038】　在一些實施例中，式(I)之可電離胺基脂質化合物選自：

 (18)，

 (25)，

 (301)，及

 (357)。

【0039】　在一些實施例中，脂質奈米顆粒進一步包含磷脂、結構脂質及 PEG-脂質。

【0040】　在一些實施例中，PEG-脂質為 PEG DMG。

【0041】　在一些實施例中，脂質奈米顆粒包含：

(i) 40-50 mol%之式(I)化合物、30-45 mol%之結構脂質、5-15 mol%之磷脂及 1-5 mol%之 PEG-脂質；或

(ii) 45-50 mol%之式(I)化合物、35-45 mol%之結構脂質、8-12 mol%之磷脂及 1.5 至 3.5 mol%之 PEG-脂質。

【0042】　在一些實施例中，脂質奈米顆粒包含化合物 25、DSPC、膽固醇及 PEG DMG。

【0043】　在本文所揭示供使用之 LNP 組合物、方法或組合物中之任一者之實施例中，LNP 包含約 20 mol%至約 60 mol%之可電離脂質、約 5 mol%至約 25 mol%之非陽離子輔助脂質或磷脂、約 25 mol%至約 55 mol%之固醇或其他結構脂質及約 0.5 mol%至約 15 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 35 mol%至約 55 mol%之可電離脂質、約 5 mol%至約 25 mol%之非陽離子輔助脂質或磷脂、約 30 mol%至約 40 mol%之固醇或其他結構脂質及約 0 mol%至約 10 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 50 mol%之可電離脂質、約 10 mol%之非陽離子輔助脂質或磷脂、約 38.5 mol%之固醇或其他結構脂質及約 1.5 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 49.83 mol%之可電離脂質、約 9.83 mol%之非陽離子輔助脂質或磷脂、約 30.33 mol%之固醇或其他結構脂質及約 2.0 mol%之 PEG 脂質。在本文所揭示供使用之 LNP 組合物、方法或組合物中之任一者之實施例中，LNP 包含約 45 mol%至約 50 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 45.5 mol%至約 49.5 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 46 mol%至約 49 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP

包含約 46.5 mol%至約 48.5 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 47 mol%至約 48 mol%之可電離脂質。

【0044】 在本文所揭示供使用之 LNP 組合物、方法或組合物中之任一者之實施例中，LNP 包含約 45 mol%至約 49.5 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 45 mol%至約 49 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 45 mol%至約 48.5 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 45 mol%至約 48 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 45 mol%至約 47.5 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 45 mol%至約 47 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 45 mol%至約 46.5 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 45 mol%至約 46 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 45 mol%至約 45.5 mol%之可電離脂質。

【0045】 在本文所揭示供使用之 LNP 組合物、方法或組合物中之任一者之實施例中，LNP 包含約 45.5 mol%至約 50 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 46 mol%至約 50 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 46.5 mol%至約 50mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 47 mol%至約 50 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 47.5 mol%至約 50 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 48 mol%至約 50 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 48.5 mol%至約 50 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 49 mol%至約 50 mol%之

可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 49.5 mol%至約 50 mol%之可電離脂質。

【0046】 在本文所揭示供使用之 LNP 組合物、方法或組合物中之任一者之實施例中，LNP 包含約 45 mol%至約 46 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 45.5 mol%至約 46.5 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 46 mol%至約 47 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 46.5 mol%至約 47.5 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 47 mol%至約 48 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 47.5 mol%至約 48.5 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 48 mol%至約 49 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 48.5 mol%至約 49.5 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 49 mol%至約 50 mol%之可電離脂質。

【0047】 在本文所揭示供使用之 LNP 組合物、方法或組合物中之任一者之實施例中，LNP 包含約 45 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 45.5 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 46 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 46.5 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 47 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 47.5 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 48 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 48.5 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 49 mol%之可電離脂質。在本

揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 49.5 mol%之可電離脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 50 mol%之可電離脂質。

【0048】 在本文所揭示供使用之 LNP 組合物、方法或組合物中之任一者之實施例中，LNP 包含約 1 mol%至約 5 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 1.5 mol%至約 4.5 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 2 mol%至約 4 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 2.5 mol%至約 3.5 mol%之 PEG 脂質。

【0049】 在本文所揭示供使用之 LNP 組合物、方法或組合物中之任一者之實施例中，LNP 包含約 1 mol%至約 4.5 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 1 mol%至約 4 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 1 mol%至約 3.5 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 1 mol%至約 3 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 1 mol%至約 2.5 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 1 mol%至約 2 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 1 mol%至約 1.5 mol%之 PEG 脂質。

【0050】 在本文所揭示供使用之 LNP 組合物、方法或組合物中之任一者之實施例中，LNP 包含約 1.5 mol%至約 5 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 2 mol%至約 5 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 2.5 mol%至約 5 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 3 mol%至約 5 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 3.5 mol%至約 5 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包

含約 4 mol%至約 5 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 4.5 mol%至約 5 mol%之 PEG 脂質。

【0051】 在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 1 mol%至約 2 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 1.5 mol%至約 2.5 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 2 mol%至約 3 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 3.5 mol%至約 4.5 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 4 mol%至約 5 mol%之 PEG 脂質。

【0052】 在本文所揭示供使用之 LNP 組合物、方法或組合物中之任一者之實施例中，LNP 包含約 1 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 1.5 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 2 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 2.5 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 3 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 3.5 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 4 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 4.5 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 5 mol%之 PEG 脂質。

【0053】 在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 50 mol%之化合物 25 及約 10 mol%之非陽離子輔助脂質或磷脂。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含 50 mol%之化合物 25 及約 10 mol%之非陽離子輔助脂質或磷脂。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 50 mol%之化合物 25 及 10 mol%之非陽離子輔助脂質或磷脂。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含 50 mol%之化合物 25 及 10 mol%之非陽離子輔助脂

質或磷脂。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 49.83 mol%之化合物 25、約 9.83 mol%之非陽離子輔助脂質或磷脂、約 30.33 mol%之固醇或其他結構脂質及約 2.0 mol%之 PEG 脂質。

【0054】 在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 48 mol%之化合物 25、約 11 mol%之非陽離子輔助脂質或磷脂、約 38.5 mol%之固醇或其他結構脂質及約 2.5 mol%之 PEG 脂質。在本揭示案之 LNP 或方法之一個實施例中，LNP 包含約 48 mol%之化合物 25、約 11 mol%之 DSPC、約 38.5 mol%之膽固醇及約 2.5 mol%之 PEG-DMG。

【0055】 在本文所揭示供使用之 LNP 組合物、方法或組合物中之任一者之實施例中，LNP 經調配用於靜脈內、皮下或肌內遞送。在一實施例中，LNP 經調配用於肌內遞送。

【0056】 在一個實施例中，將如本文所揭示之 LNP 組合物投與給患有癌症之個體。在一些實施例中，癌症為實體腫瘤，例如為局部晚期或轉移性實體腫瘤。

【0057】 在本文所揭示供使用之方法或組合物中之任一者之實施例中，癌症為黑色素瘤。在一些實施例中，黑色素瘤為皮膚黑色素瘤。在一實施例中，皮膚黑色素瘤為 1L 皮膚黑色素瘤 IIIB+期。在本文所揭示供使用之方法或組合物中之任一者之實施例中，癌症為 NSCLC。在一實施例中，NSCLC 為 1L NSCLC。在本文所揭示供使用之方法或組合物中之任一者之實施例中，癌症為膀胱癌。在一些實施例中，膀胱癌為非肌肉侵襲性膀胱癌。在本文所揭示供使用之方法或組合物中之任一者之實施例中，癌症為頭頸癌。在一些實施例中，頭頸癌為頭頸部鱗狀細胞癌。在本文所揭示供使用之方法或組合物中之任一者之實施例中，癌症為結腸直腸癌。在一些實施例中，結腸直腸癌為微衛星穩定型結腸直腸癌。在本文所揭示供使用之方法或組合物中之任一者之實施例中，癌症為基底細胞癌。在本文所揭示供使用之方法或組合物中之任一者之實施例中，癌症為乳癌。在一些

實施例中，乳癌為三陰性乳癌。

【0058】 在本文所揭示供使用之方法或組合物中之任一者之實施例中，根據投藥間隔將 LNP 組合物投與給個體。在一些實施例中，投藥間隔包含三週週期。在一些實施例中，每三週一次將 LNP 組合物投與給個體，持續一或多個週期。在一些實施例中，投藥方案包含兩個週期、三個週期、四個週期、五個週期、六個週期、七個週期、八個週期或九個週期。

【0059】 在一些實施例中，LNP 組合物係按約 50 μg 至約 1 mg 之劑量投與，例如約 100 μg 至約 1 mg、約 200 μg 至約 900 μg、約 300 μg 至約 800 μg、約 400 μg 至約 700 μg、約 500 μg 至約 600 μg、約 200 μg 至約 1 mg、約 300 μg 至約 1 mg、約 400 μg 至約 1 mg、約 500 μg 至約 1 mg、約 600 μg 至約 1 mg、約 700 μg 至約 1 mg、約 800 μg 至約 1 mg、約 900 μg 至約 1 mg、約 100 μg 至約 900 μg、約 100 μg 至約 800 μg、約 100 μg 至約 700 μg、約 100 μg 至約 600 μg、約 100 μg 至約 500 μg、約 100 μg 至約 400 μg、約 100 μg 至約 300 μg 或約 100 μg 至約 200 μg。在一些實施例中，LNP 組合物係按以下劑量投與：約 100 μg 至約 200 μg、約 200 μg 至約 300 μg、約 300 μg 至約 400 μg、約 400 μg 至約 500 μg、約 500 μg 至約 600 μg、約 600 μg 至約 700 μg、約 700 μg 至約 800 μg、約 800 μg 至約 900 μg 或約 900 μg 至約 1 mg。

【0060】 在一些實施例中，LNP 組合物係按約 50 μg 至約 75 μg (例如約 50 μg) 之劑量投與。在一些實施例中，LNP 組合物係按約 50 μg 至約 150 μg (例如約 100 μg)之劑量投與。在一些實施例中，LNP 組合物係按約 150 μg 至約 250 μg (例如約 200 μg)之劑量投與。在一些實施例中，LNP 組合物係按約 250 μg 至約 350 μg (例如約 300 μg)之劑量投與。在一些實施例中，LNP 組合物係按約 350 μg 至約 450 μg (例如約 400 μg)之劑量投與。在一些實施例中，LNP 組合物係按約 450 μg 至約 550 μg (例如約 500 μg)之劑量投與。在一些實施例中，LNP 組合物係按約

550 μg 至約 650 μg (例如約 600 μg)之劑量投與。在一些實施例中，LNP 組合物係按約 650 μg 至約 750 μg (例如約 700 μg)之劑量投與。在一些實施例中，LNP 組合物係按約 750 μg 至約 850 μg (例如約 800 μg)之劑量投與。在一些實施例中，LNP 組合物係按約 850 μg 至約 950 μg (例如約 900 μg)之劑量投與。在一些實施例中，LNP 組合物係按約 950 μg 至約 1 mg (例如約 1 mg)之劑量投與。

【0061】 在一些實施例中，肌內(IM)投與 LNP 組合物。

【0062】 在本文所揭示供使用之方法或組合物中之任一者之實施例中，個體為哺乳動物，例如人類。

【0063】 使用該等 LNP 組合物之前述 LNP 組合物或方法中之任一者之其他特徵包括以下列舉實施例中之一或多者。熟習此項技術者將認識到，或能夠僅使用常規實驗確定本文所闡述之本發明具體實施例之許多等效形式。以下所列舉之實施例意欲涵蓋此等等效形式。

本揭示案之其他實施例

【0064】 E1. 一種包含多核苷酸之脂質奈米顆粒(LNP)組合物，該多核苷酸包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)吲哚胺-吡咯 2,3-雙加氧酶(IDO)抗原性肽及(ii)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)程式化死亡-配位體 1 (PD-L1)抗原性肽。

【0065】 E2. 一種用於刺激 T 效應細胞之脂質奈米顆粒組合物，該組合物包含多核苷酸，該多核苷酸包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) IDO 抗原性肽及(ii)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽。

【0066】 E3. 一種用於刺激 T 效應細胞之脂質奈米顆粒組合物，該組合物包含多核苷酸，該多核苷酸包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) IDO 抗原性肽及(ii)一或多種(例如 1、

2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽。

【0067】 E4. 一種 mRNA 構築體，其包含編碼檢查點癌症疫苗之多核苷酸，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) IDO 抗原性肽及(ii)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽。

【0068】 E5. 如實施例 E1 至 E4 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該 IDO 抗原性肽包含天然 IDO 分子之片段或其變異體。

【0069】 E6. 如實施例 E1 至 E5 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該 IDO 抗原性肽係源自 IDO1 或 IDO2。

【0070】 E7. 如實施例 E6 之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該 IDO 抗原性肽係源自 IDO1。

【0071】 E8. 如實施例 E1 至 E7 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該 IDO 抗原性肽包含與 SEQ ID NO: 1 之序列具有至少 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0072】 E9. 如實施例 E1 至 E8 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中編碼該 IDO 抗原性片段之該多核苷酸包含與 SEQ ID NO: 2 之序列或其抗原性片段具有至少 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之核苷酸序列。

【0073】 E10. 如實施例 E1 至 E9 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該 PD-L1 抗原性肽包含天然 PD-L1 分子之片段或其變異體。

【0074】 E11. 如實施例 E1 至 E10 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該 PD-L1 抗原性肽包含與 SEQ ID NO: 3 之序列具有至少 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0075】 E12. 如實施例 E1 至 E11 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中編碼該 PD-L1 抗原性片段之該多核苷酸包含與 SEQ ID NO: 4 之序列或其抗

原性片段具有至少 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之核苷酸序列。

【0076】 E13. 如實施例 E1 至 E12 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該檢查點癌症疫苗包含兩種 IDO 抗原性肽及兩種 PD-L1 抗原性肽。

【0077】 E14. 如實施例 E1 至 E12 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該檢查點癌症疫苗包含三種 IDO 抗原性肽及三種 PD-L1 抗原性肽。

【0078】 E15. 如實施例 E1 至 E12 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該檢查點癌症疫苗包含四種 IDO 抗原性肽及四種 PD-L1 抗原性肽。

【0079】 E16. 如實施例 E1 至 E15 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該檢查點癌症疫苗包含交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽。

【0080】 E17. 如實施例 E15 或 E16 之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該檢查點癌症疫苗包含(i) IDO 抗原性肽，(ii) PD-L1 抗原性肽，(iii) IDO 抗原性肽，(iv) PD-L1 抗原性肽，(v) IDO 抗原性肽，(vi) PD-L1 抗原性肽，(vii) IDO 抗原性肽及(viii) PD-L1 抗原性肽。

【0081】 E18. 如實施例 E15 至 E17 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽包含與**表 1A** 中所提供之 IDO 胺基酸序列(例如 SEQ ID NO: 5)或其抗原性片段具有至少 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0082】 E19. 如實施例 E16 至 E18 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中編碼該等交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之該多核苷酸包含與 SEQ ID NO: 6 之序列或其抗原性片段具有至少 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之核苷酸序列。

【0083】 E20. 如實施例 E16 至 E19 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中編碼該等交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之該多核苷酸包含與 SEQ ID NO:

300 之序列或其抗原性片段具有至少 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之核苷酸序列。

【0084】 E21. 如實施例 E16 至 E19 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中編碼該等交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之該多核苷酸包含與 SEQ ID NO: 301 之序列或其抗原性片段具有至少 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之核苷酸序列。

【0085】 E22. 如實施例 E16 至 E19 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中編碼該等交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之該多核苷酸包含與 SEQ ID NO: 302 之序列或其抗原性片段具有至少 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之核苷酸序列。

【0086】 E23. 如實施例 E16 至 E19 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中編碼該等交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之該多核苷酸包含 SEQ ID NO: 300 之核苷酸序列，該核苷酸序列自 5’至 3’端包含：SEQ ID NO: 56 之 5’ UTR、SEQ ID NO: 6 之 ORF 序列及 SEQ ID NO: 108 之 3’ UTR。

【0087】 E24. 如實施例 E16 至 E19 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中編碼該等交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之該多核苷酸包含 SEQ ID NO: 301 之核苷酸序列，該核苷酸序列自 5’至 3’端包含：SEQ ID NO: 272 之 5’ UTR、SEQ ID NO: 6 之 ORF 序列及 SEQ ID NO: 108 之 3’ UTR。

【0088】 E25. 如實施例 E16 至 E19 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中編碼該等交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之該多核苷酸包含 SEQ ID NO: 302 之核苷酸序列，該核苷酸序列自 5’至 3’端包含：SEQ ID NO: 273 之 5’ UTR、SEQ ID NO: 6 之 ORF 序列及 SEQ ID NO: 108 之 3’ UTR。

【0089】 E26. 如前述實施例中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其進一步包含編碼一或多種輔助性胺基酸序列之多核苷酸。

【0090】 E27. 如前述實施例中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其導致：

(i) 刺激 T 效應細胞；

(ii) 細胞毒性 T 細胞介導之對過表現 PD-L1 或 IDO 之抑制性免疫細胞及腫瘤細胞之殺傷；

(iii) 誘導抗腫瘤免疫反應；及/或

(iv) CD4+及/或 CD8+ T 細胞浸潤腫瘤細胞且殺傷表現 IDO 及/或 PDL1 之腫瘤細胞。

【0091】 E28. 如前述實施例中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其改善或延遲個體之例如如本文所闡述之癌症進展。

【0092】 E29. 如前述實施例中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該包含 mRNA 之多核苷酸包含至少一種化學修飾，該 mRNA 編碼檢查點癌症疫苗，該檢查點癌症疫苗包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)吲哚胺-吡咯 2,3-雙加氧酶(IDO)抗原性肽及(ii)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)程式化死亡-配位體 1 (PD-L1)抗原性肽。

【0093】 E30. 如實施例 E29 之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該化學修飾選自由以下組成之群：假尿苷、N1-甲基假尿苷、2-硫尿苷、4’-硫尿苷、5-甲基胞嘧啶、2-硫基-l-甲基-1-去氮-假尿苷、2-硫基-l-甲基-假尿苷、2-硫基-5-氮雜-尿苷、2-硫基-二氫假尿苷、2-硫基-二氫尿苷、2-硫基-假尿苷、4-甲氧基-2-硫基-假尿苷、4-甲氧基-假尿苷、4-硫基-l-甲基-假尿苷、4-硫基-假尿苷、5-氮雜-尿苷、二氫假尿苷、5-甲基尿苷、5-甲基尿苷、5-甲氧基尿苷及 2’-O-甲基尿苷。

【0094】 E31. 如實施例 E30 之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該化學修飾選自由以下組成之群：假尿苷、N1-甲基假尿苷、5-甲基胞嘧啶、5-甲氧基尿苷及其組合。

【0095】 E32. 如實施例 E31 之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該化學修飾為 N1-甲基假尿苷。

【0096】 E33. 如前述實施例中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該脂質奈米顆粒中之 mRNA 包含完全經修飾之 N1-甲基假尿苷。

【0097】 E34. 如前述實施例中任一項之 LNP 組合物，其中該 LNP 組合物包含：(i)可電離脂質，例如胺基脂質；(ii)固醇或其他結構脂質；(iii)非陽離子輔助脂質或磷脂；及(iv) PEG-脂質。

【0098】 E35. 如實施例 E34 之 LNP 組合物，其中該可電離脂質包含胺基脂質。

【0099】 E36. 如實施例 E34 或 E35 之 LNP 組合物，其中該可電離脂質包含式(I)、式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)、式(II-e)、式(II-f)、式(II-g)、式(II-h)或式(III)中之任一者之化合物。

【0100】 E37. 如實施例 E34 至 E36 中任一項之 LNP 組合物，其中該可電離脂質包含化合物 18、化合物 25、化合物 301 或化合物 357。

【0101】 E38. 如實施例 E37 之 LNP 組合物，其中該可電離脂質包含化合物 25。

【0102】 E39. 如實施例 E34 至 E38 中任一項之 LNP 組合物，其中該固醇或其他結構脂質包含膽固醇。

【0103】 E40. 如實施例 E34 至 E39 中任一項之 LNP 組合物，其中該非陽離子輔助脂質或磷脂包含 DSPC。

【0104】 E41. 如實施例 E34 至 E40 中任一項之 LNP 組合物，其中該 PEG 脂質包含 PEG DMG。

【0105】 E42. 如實施例 E34 至 E41 中任一項之 LNP 組合物，其中該 LNP 包含莫耳比率為約 20%-60%之可電離脂質:5%-25%之磷脂:25%-55%之膽固醇；及

0.5%-15%之 PEG 脂質。

【0106】 E43. 如實施例 E42 之 LNP 組合物，其中該 LNP 包含莫耳比率為約 48 mol%之可電離脂質:約 11 mol%之磷脂:約 38.5 mol%之膽固醇；及約 2.5 mol%之 PEG 脂質。

【0107】 E44. 如實施例 E43 之 LNP 組合物，其中該 LNP 包含莫耳比率為約 48 mol%之化合物 25:約 11 mol%之 DSPC:約 38.5 mol%之膽固醇；及約 2.5 mol%之 PEG DMG。

【0108】 E45. 如前述實施例中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其經調配用於肌內、皮下、靜脈內、鼻內、眼內、經直腸或經口遞送。

【0109】 E46. 如前述實施例中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其進一步包含醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0110】 E47. 一種醫藥組合物，其包含如前述實施例中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體。

【0111】 E48. 一種調節、例如刺激個體之免疫反應之方法，其包括向有需要之個體投與有效量的包含多核苷酸之 LNP 組合物，該多核苷酸包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)吲哚胺-吡咯 2,3-雙加氧酶(IDO)抗原性肽及(ii)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)程式化死亡-配位體 1 (PD-L1)抗原性肽。

【0112】 E49. 一種刺激個體之 T 效應細胞之方法，其包括向該個體投與有效量的包含多核苷酸之 LNP 組合物，該多核苷酸包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)吲哚胺-吡咯 2,3-雙加氧酶(IDO)抗原性肽及(ii)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)程式化死亡-配位體 1 (PD-L1)抗原性肽。

【0113】 E50. 一種治療或預防癌症或其症狀之方法，其包括向有需要之個體

投與有效量的包含多核苷酸之 LNP 組合物，該多核苷酸包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)吲哚胺-吡咯 2,3-雙加氧酶(IDO)抗原性肽及(ii)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)程式化死亡-配位體 1 (PD-L1)抗原性肽。

【0114】 E51. 如實施例 E50 之方法，其中該癌症為局部晚期或轉移性實體腫瘤。

【0115】 E52. 如實施例 E50 之方法，其中該癌症為黑色素瘤。

【0116】 E53. 如實施例 E52 之方法，其中該黑色素瘤為皮膚黑色素瘤。

【0117】 E54. 如實施例 34 之方法，其中該皮膚黑色素瘤為 1L 皮膚黑色素瘤 IIIB+期。

【0118】 E55. 如實施例 E54 之方法，其中該癌症為 NSCLC。

【0119】 E56. 如實施例 E55 之方法，其中該 NSCLC 為 1L NSCLC。

【0120】 E57. 如實施例 E50 之方法，其中該癌症為膀胱癌。

【0121】 E58. 如實施例 E57 之方法，其中膀胱癌為非肌肉侵襲性膀胱癌。

【0122】 E59. 如實施例 E50 之方法，其中該癌症為頭頸癌。

【0123】 E60. 如實施例 E59 之方法，其中該頭頸癌為頭頸部鱗狀細胞癌。

【0124】 E61. 如實施例 E50 之方法，其中該癌症為結腸直腸癌。

【0125】 E62. 如實施例 E61 之方法，其中該結腸直腸癌為微衛星穩定型結腸直腸癌。

【0126】 E63. 如實施例 E50 之方法，其中該癌症為基底細胞癌。

【0127】 E64. 如實施例 E50 之方法，其中該癌症為乳癌。

【0128】 E65. 如實施例 E64 之方法，其中該乳癌為三陰性乳癌。

【0129】 E66. 如實施例 E48 至 E65 中任一項之方法，其中該 IDO 抗原性肽包含天然 IDO 分子之片段或其變異體。

【0130】 E67. 如實施例 E48 至 E66 中任一項之方法，其中該 IDO 抗原性肽係源自 IDO1 或 IDO2。

【0131】 E68. 如實施例 E67 之方法，其中該 IDO 抗原性肽係源自 IDO1。

【0132】 E69. 如實施例 E48 至 E68 中任一項之方法，其中該 IDO 抗原性肽包含與 SEQ ID NO: 1 之序列具有至少 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0133】 E70. 如實施例 E48 至 E69 中任一項之方法，其中編碼該 IDO 抗原性片段之該多核苷酸包含與 SEQ ID NO: 2 之序列或其抗原性片段具有至少 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之核苷酸序列。

【0134】 E71. 如實施例 E48 至 E70 中任一項之方法，其中該 PD-L1 抗原性肽包含天然 PD-L1 分子之片段或其變異體。

【0135】 E72. 如實施例 E48 至 E71 中任一項之方法，其中該 PD-L1 抗原性肽包含與 SEQ ID NO: 3 之序列具有至少 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0136】 E73. 如實施例 E48 至 E72 中任一項之方法，其中編碼該 PD-L1 抗原性片段之該多核苷酸包含與 SEQ ID NO: 4 之序列或其抗原性片段具有至少 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之核苷酸序列。

【0137】 E74. 如實施例 E48 至 E73 中任一項之方法，其中該檢查點癌症疫苗包含兩種 IDO 抗原性肽及兩種 PD-L1 抗原性肽。

【0138】 E75. 如實施例 E48 至 E73 中任一項之方法，其中該檢查點癌症疫苗包含三種 IDO 抗原性肽及三種 PD-L1 抗原性肽。

【0139】 E76. 如實施例 E48 至 E73 中任一項之方法，其中該檢查點癌症疫苗

包含四種 IDO 抗原性肽及四種 PD-L1 抗原性肽。

【0140】 E77. 如實施例 E48 至 E76 中任一項之方法，其中該檢查點癌症疫苗包含交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽。

【0141】 E78. 如實施例 E76 或 E77 之方法，其中該檢查點癌症疫苗包含(i) IDO 抗原性肽，(ii) PD-L1 抗原性肽，(iii) IDO 抗原性肽，(iv) PD-L1 抗原性肽，(v) IDO 抗原性肽，(vi) PD-L1 抗原性肽，(vii) IDO 抗原性肽及(viii) PD-L1 抗原性肽。

【0142】 E79. 如實施例 E76 至 E78 中任一項之方法，其中該等交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽包含與**表 1A** 中所提供之 IDO 胺基酸序列(例如 SEQ ID NO: 5)或其抗原性片段具有至少 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0143】 E80. 如實施例 E77 至 E79 中任一項之方法，其中編碼該等交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之該多核苷酸包含與 SEQ ID NO: 6 之序列或其抗原性片段具有至少 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之核苷酸序列。

【0144】 E81. 如實施例 E77 至 E80 中任一項之方法，其中編碼該等交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之該多核苷酸包含與 SEQ ID NO: 300 之序列或其抗原性片段具有至少 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之核苷酸序列。

【0145】 E82. 如實施例 E77 至 E80 中任一項之方法，其中編碼該等交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之該多核苷酸包含與 SEQ ID NO: 301 之序列或其抗原性片段具有至少 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之核苷酸序列。

【0146】 E83. 如實施例 E77 至 E80 中任一項之方法，其中編碼該等交替性

IDO 及 PD-L1 抗原性肽之該多核苷酸包含與 SEQ ID NO: 302 之序列或其抗原性片段具有至少 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之核苷酸序列。

【0147】 E84. 如實施例 E77 至 E80 中任一項之方法，其中編碼該等交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之該多核苷酸包含 SEQ ID NO: 300 之核苷酸序列，該核苷酸序列自 5’至 3’端包含：SEQ ID NO: 56 之 5’ UTR、SEQ ID NO: 6 之 ORF 序列及 SEQ ID NO: 108 之 3’ UTR。

【0148】 E85. 如實施例 E77 至 E80 中任一項之方法，其中編碼該等交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之該多核苷酸包含 SEQ ID NO: 301 之核苷酸序列，該核苷酸序列自 5’至 3’端包含：SEQ ID NO: 272 之 5’ UTR、SEQ ID NO: 6 之 ORF 序列及 SEQ ID NO: 108 之 3’ UTR。

【0149】 E86. 如實施例 E77 至 E80 中任一項之方法，其中編碼該等交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之該多核苷酸包含 SEQ ID NO: 302 之核苷酸序列，該核苷酸序列自 5’至 3’端包含：SEQ ID NO: 273 之 5’ UTR、SEQ ID NO: 6 之 ORF 序列及 SEQ ID NO: 108 之 3’ UTR。

【0150】 E87. 如前述實施例中任一項之方法，其中該組合物進一步包含編碼一或多種輔助性胺基酸序列之多核苷酸。

【0151】 E88. 如前述實施例中任一項之方法，其導致：

(i) 刺激 T 效應細胞；

(ii) 細胞毒性 T 細胞介導之對過表現 PD-L1 或 IDO 之抑制性免疫細胞及腫瘤細胞之殺傷；

(iii) 誘導抗腫瘤免疫反應；及/或

(iv) CD4+及/或 CD8+ T 細胞浸潤腫瘤細胞且殺傷表現 IDO 及/或 PDL1 之腫瘤細胞。

【0152】 E89. 如前述實施例中任一項之方法，其改善或延遲個體之例如如本文所闡述之癌症進展。

【0153】 E90. 如前述實施例中任一項之方法，其中包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA 之該多核苷酸包含至少一種化學修飾，該檢查點癌症疫苗包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)吲哚胺-吡咯 2,3-雙加氧酶(IDO)抗原性肽及(ii)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)程式化死亡-配位體 1 (PD-L1)抗原性肽。

【0154】 E91. 如實施例 E90 之方法，其中該化學修飾選自由以下組成之群：假尿苷、N1-甲基假尿苷、2-硫尿苷、4'-硫尿苷、5-甲基胞嘧啶、2-硫基-l-甲基-1-去氮-假尿苷、2-硫基-l-甲基-假尿苷、2-硫基-5-氮雜-尿苷、2-硫基-二氫假尿苷、2-硫基-二氫尿苷、2-硫基-假尿苷、4-甲氧基-2-硫基-假尿苷、4-甲氧基-假尿苷、4-硫基-l-甲基-假尿苷、4-硫基-假尿苷、5-氮雜-尿苷、二氫假尿苷、5-甲基尿苷、5-甲基尿苷、5-甲氧基尿苷及 2'-O-甲基尿苷。

【0155】 E92. 如實施例 E91 之方法，其中該化學修飾選自由以下組成之群：假尿苷、N1-甲基假尿苷、5-甲基胞嘧啶、5-甲氧基尿苷及其組合。

【0156】 E93. 如實施例 E92 之方法，其中該化學修飾為 N1-甲基假尿苷。

【0157】 E94. 如前述實施例中任一項之方法，其中該脂質奈米顆粒中之 mRNA 包含完全經修飾之 N1-甲基假尿苷。

【0158】 E95. 如前述實施例中任一項之方法，其中該 LNP 組合物包含：(i)可電離脂質，例如胺基脂質；(ii)固醇或其他結構脂質；(iii)非陽離子輔助脂質或磷脂；及(iv) PEG-脂質。

【0159】 E96. 如實施例 E95 之方法，其中該可電離脂質包含胺基脂質。

【0160】 E97. 如實施例 E95 或 E96 之方法，其中該可電離脂質包含式(I)、式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)、式(II-e)、式(II-f)、式(II-g)、式(II-h)或式(III)中之任一者之化合物。

【0161】 E98. 如實施例 E95 至 E97 中任一項之方法，其中該可電離脂質包含式(I)化合物。

【0162】 E99. 如實施例 E95 至 E98 中任一項之方法，其中該可電離脂質包含化合物 18、化合物 25、化合物 301 或化合物 357。

【0163】 E100. 如實施例 E99 之方法，其中該可電離脂質包含化合物 25。

【0164】 E101. 如實施例 E95 至 E100 中任一項之方法，其中該固醇或其他結構脂質包含膽固醇。

【0165】 E102. 如實施例 E95 至 E101 中任一項之方法，其中該非陽離子輔助脂質或磷脂包含 DSPC。

【0166】 E103. 如實施例 E95 至 E102 中任一項之方法，其中該 PEG 脂質包含 PEG DMG。

【0167】 E104. 如實施例 E95 至 E103 中任一項之方法，其中該 LNP 包含莫耳比率為約 20%-60%之可電離脂質:5%-25%之磷脂:25%-55%之膽固醇；及 0.5%-15%之 PEG 脂質。

【0168】 E105. 如實施例E104之方法，其中該LNP包含莫耳比率為約48 mol%之可電離脂質:約 11 mol%之磷脂:約 38.5 mol%之膽固醇；及約 2.5 mol%之 PEG 脂質。

【0169】 E106. 如實施例E105之方法，其中該LNP包含莫耳比率為約48 mol%之化合物 25:約 11 mol%之 DSPC:約 38.5 mol%之膽固醇；及約 2.5 mol%之 PEG DMG。

【0170】 E107. 如實施例 E48 至 E106 中任一項之方法，其中該 LNP 組合物係按 100 μg 至約 1 mg 之劑量投與。

【0171】 E108. 如實施例 E107 之方法，其中該 LNP 組合物係按以下劑量投與：50 μg 至 150 μg、150 μg 至 250 μg、250 μg 至 350 μg、350 μg 至 450 μg、

450 μg 至 550 μg、550 μg 至 650 μg、650 μg 至 750 μg、750 μg 至 850 μg、850 μg 至 950 μg 或 950 μg 至 1 mg。

【0172】 E109. 如實施例 E108 之方法，其中該 LNP 組合物係按以下劑量投與：50 μg、100 μg、200 μg、300 μg、400 μg、500 μg、600 μg、700 μg、800 μg、900 μg 或 1 mg。

【0173】 E110. 如實施例 E48 至 E109 中任一項之方法，其中肌內投與該 LNP 組合物。

【0174】 E111. 如實施例 E48 至 E110 中任一項之方法，其中根據例如如本文所闡述之投藥間隔將該 LNP 組合物投與給該個體。

【0175】 E112. 如實施例 E111 之方法，其中該投藥間隔在至少 1 週、2 週、3 週或 4 週內實施。

【0176】 E113. 如實施例 E112 之方法，其中該投藥間隔包含週期，例如 21 天或 3 週週期。

【0177】 E114. 如實施例 E112 之方法，其中在 3 週週期之第 1 天將該 LNP 組合物投與給該個體。

【0178】 E115. 如實施例 E114 之方法，其中該 LNP 組合物投與至少 2、3、4、5、6、7、8 或 9 個週期。

【0179】 E116. 如實施例 E48 至 E115 中任一項之方法，其中該方法進一步包括向該個體投與另一治療劑。

【0180】 E117. 如實施例 E116 之方法，其中該另一治療劑為檢查點抑制劑。

【0181】 E118. 如實施例 E117 之方法，其中該檢查點抑制劑選自由抗 PD-1 劑及抗 CTLA4 劑組成之群。

【0182】 E119. 如實施例 E118 之方法，其中該檢查點抑制劑包含派姆單抗。

【0183】 E120. 如 E119 之方法，其中根據例如如本文所闡述之投藥間隔將派

姆單抗投與給該個體。

【0184】 E121. 如實施例 E121 之方法，其中該投藥間隔在至少 1 週、2 週、3 週、4 週、5 週或 6 週內實施。

【0185】 E122. 如實施例 E121 之方法，其中該投藥間隔包含週期，例如 6 週週期。

【0186】 E123. 如實施例 E122 之方法，其中在 6 週週期之第 1 天將該 LNP 組合物投與給該個體。

【0187】 E124. 如實施例 E123 之方法，其中該 LNP 組合物投與至少 2、3、4 或 5 個週期。

【0188】 E125. 如實施例 E119 至 E124 中任一項之方法，其中派姆單抗係按約 400 mg 之劑量投與。

【圖式簡單說明】

【0189】

圖 1 為繪示在 HLA-A*02:01 基因轉殖及野生型小鼠中，在 PD-L1 再刺激之情形下，比較對 mRNA-4359 之抗原特異性 IFNγ ELISpot 反應之圖表。

圖 2 為繪示在 HLA-A*02:01 基因轉殖及野生型小鼠中，在 IDO1 再刺激之情形下，比較對 mRNA-4359 之抗原特異性 IFNγ ELISpot 反應之圖表。

圖 3 為繪示在 HLA-A*02:01 基因轉殖及野生型小鼠中，對 mRNA-4359 之抗原特異性 CD8+IFNγ+ T 細胞反應之流式細胞術分析之圖表。

圖 4A 為顯示疫苗接種後 T 細胞反應之圖表，其係藉由以 1 百萬個 PBMC 作正規化之 INFγ 斑點形成單位(SFU)隨時間推移之數量所量測。

圖 4B-圖 4C 為一對熱圖，其顯示疫苗接種前後外周血中之 IDO1 (4B)及 PD-L1 (4C)反應。

圖 4D-圖 4E 為一對圖表，其顯示 IDO 特異性細胞(4D)及 PD-L1 特異性細胞(4E)

中 IFNγ SFU/百萬個 PBMC 之變化。

圖 5 為 IS/ID 模型之示意圖示。

圖 6A-圖 6D 為一系列圖表，其顯示 IDO1 完全反應者(6A)、IDO1 部分反應者(6B)、PD-L1 完全反應者(6C)或 PD-L1 部分反應者(6D)中之 IFNγ SFU/百萬個 PBMC。

圖 7A-圖 7D 為一系列圖表，其顯示 IDO1 完全反應者(7A)、IDO1 部分反應者(7B)、PD-L1 完全反應者(7C)或 PD-L1 部分反應者(7D)之一階及全階 sobol 指數。

圖 8A-圖 8B 為一對圖表，其顯示肽疫苗(8A)及 mRNA 疫苗(8B)之預測性劑量-參數效應曲線。

圖 9A-圖 9D 為一系列圖表，其顯示 IDO1 完全反應者(9A)、IDO1 部分反應者(9B)、PD-L1 完全反應者(9C)或 PD-L1 部分反應者(9D)在不同劑量下之預期穩態峰值及谷值。

圖 10A-圖 10C 為一系列圖表，其顯示投藥方案模擬。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0190】　本申請案主張 2022 年 2 月 18 日提出申請之美國臨時申請案第 63/311,716 號及 2022 年 10 月 28 日提出申請之美國臨時申請案第 63/381,460 號之權益。上述申請案之內容係以全文引用的方式併入本文中。

【0191】　使用本文所闡述之組合物及方法，可使免疫細胞(例如 T 細胞)引發以識別腫瘤相關抗原及/或被活化，例如以具有細胞毒性性質。舉例而言，可使 T 效應細胞引發以介導個體中之抗癌反應，從而殺傷表現 IDO 或 PDL1 之抑制性免疫細胞及腫瘤細胞。在一個實施例中，本發明方法及組合物可用於誘導或促進患有癌症之個體之抗腫瘤免疫反應。

【0192】　治療癌症之例示性方法包括向個體投與包含多核苷酸之檢查點癌症

疫苗，該多核苷酸包含例如如本文所闡述編碼一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) IDO 抗原性肽及一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽之 mRNA 序列。視情況，該疫苗亦可包含編碼輔助性胺基酸序列之 mRNA 序列。不希望受理論束縛，據信，在一些實施例中，全身性 PD-1/PD-L1 阻斷可進一步放大效應，從而引起進一步之免疫活化及優良疾病控制。因此，在一個實施例中，亦可向個體投與檢查點抑制劑，例如抗 PD1 抗體、抗 CTLA4 抗體或其組合。

【0193】 因此，本文揭示脂質奈米顆粒(LNP)組合物，其包含編碼包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) IDO 抗原性肽及一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之 mRNA 及視情況一或多種輔助性胺基酸序列；及其用途。本揭示案之 LNP 組合物包含編碼包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之 mRNA 治療劑及視情況一或多種輔助性胺基酸序列。在一態樣中，本揭示案之 LNP 組合物可引發 T 效應細胞及/或刺激活體內之抗腫瘤免疫反應。本文亦揭示使用包含檢查點癌症疫苗之 LNP 組合物用於刺激 IDO/PDL1 特異性 T 細胞之免疫反應以促進免疫刺激環境及/或促進殺傷表現 IDO/PDL1 之癌細胞、藉此治療癌症(例如黑色素瘤或 NSCLC)之方法，該等檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽。

定義

【0194】 *投與：*如本文所用，「投與」係指將組合物遞送給個體或患者之方法。可選擇投與方法以靶向遞送(例如特異性遞送)至身體之特定區域或系統。舉例而言，投與可為非經腸的(例如肌內)。

【0195】 *大約、約*: 如本文所用，術語「大約」或「約」在應用於一或多個所關注之值時，係指與所述參考值相似之值。在某些實施例中，除非另有說明或自上下文另外明顯可見，否則術語「大約」或「約」係指在任一方向(大於或小於)

處於所述參考值之 25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更小以內之值的範圍(此數值將超過可能值之 100%之情形除外)。舉例而言，當在 LNP 之脂質組分中給定化合物之量的背景中使用時，「約」可意指所列舉值之+/- 5%。舉例而言，包括具有約 40%給定化合物之脂質組分之 LNP 可包括 30%-50%之該化合物。作為另一實例，包括具有約 50%給定化合物之脂質組分之 LNP 可包括 45%-55%之該化合物。

【0196】 *嵌合分子*：如本文所用，術語「嵌合分子」係指具有至少兩個來自不同來源或起源之部分(例如 IDO 抗原性肽及 PD-L1 抗原性肽)之分子。舉例而言，該兩個部分可源自兩種不同多肽。每一部分可為全長多肽或其片段(例如抗原性片段)。在某些實施例中，該兩種多肽係來自兩種不同的生物體。在其他實施例中，該兩種多肽係來自同一生物體。該兩種不同的多肽可均為天然的或均為合成的，或一種天然、另一種合成的。在一些實施例中，嵌合分子之兩個部分具有不同的性質。性質可為生物學性質，諸如活體外、離體或活體內之功能或活性。性質亦可為物理或化學性質，諸如結合親和性或特異性。在一些實施例中，該兩個部分共價連接在一起。舉例而言，該兩個部分可直接連接，例如藉由單一共價鍵(例如肽鍵)，或間接連接，例如經由連接體(例如肽連接體)。在一些實施例中，經由將兩個或更多個最初編碼單獨多肽之多核苷酸接合而產生嵌合分子。在一些實施例中，該兩個或更多個多核苷酸形成單一開放閱讀框。

【0197】 *結合*：如本文所用，術語「結合」在關於兩個或更多個部分使用時，意指該等部分直接或經由一或多個用作連接劑之其他部分彼此物理締合或連結，以形成足夠穩定之結構，使得該等部分在使用該結構之條件(例如生理學條件)下保持物理締合。在一些實施例中，兩個或更多個部分可藉由直接共價化學鍵結而結合。在其他實施例中，兩個或更多個部分可藉由離子鍵結或氫鍵結而結

合。

【0198】 *接觸*：如本文所用，術語「接觸」意指在兩個或更多個實體之間建立物理連結。舉例而言，使細胞與 mRNA 或脂質奈米顆粒組合物接觸意味著使細胞與 mRNA 或脂質奈米顆粒共享物理連結。在活體內、活體外及離體使細胞與外部實體接觸之方法為生物技術中所熟知。在本揭示案之例示性實施例中，使哺乳動物細胞與組合物(例如本揭示案之奈米顆粒或醫藥組合物)接觸之步驟係在活體內實施。舉例而言，可藉由任何適宜投與途徑(例如非經腸投與給生物體，包括靜脈內、肌內、真皮內及皮下投與)使脂質奈米顆粒組合物與可能位於生物體(例如哺乳動物)體內之細胞(例如哺乳動物細胞)接觸。對於存在於活體外之細胞，可例如藉由將組合物(例如脂質奈米顆粒)添加至細胞之培養基中使組合物與細胞接觸，且可能涉及或導致轉染。此外，奈米顆粒組合物可接觸一個以上細胞。

【0199】 *遞送*：如本文所用，術語「遞送」意指將實體提供至目的地。舉例而言，將治療劑及/或預防劑遞送至個體可涉及向該個體投與包括該治療劑及/或預防劑之 LNP (例如藉由靜脈內、肌內、真皮內或皮下途徑)。將 LNP 投與給哺乳動物或哺乳動物細胞可涉及使一或多個細胞與脂質奈米顆粒接觸。

【0200】 *囊封*：如本文所用，術語「囊封」意指包封、包圍或包裝。在一些實施例中，可將化合物、多核苷酸(例如 mRNA)或其他組合物完全囊封、部分囊封或實質上囊封。舉例而言，在一些實施例中，可將本揭示案之 mRNA 囊封在脂質奈米顆粒(*例如脂質體*)*中*。

【0201】 *囊封效率*：如本文所用，「囊封效率」係指相對於在 LNP 之製備中所用的治療劑及/或預防劑之初始總量，成為 LNP 之一部分的治療劑及/或預防劑之量。舉例而言，若最初提供給組合物之總計 100 mg 治療劑及/或預防劑中有 97 mg 治療劑及/或預防劑囊封在 LNP 中，則可將囊封效率表示為 97%。如本文所用，「囊封」可指完全、實質上或部分包封、封閉、包圍或包裝。

【0202】 *有效量*：如本文所用，術語劑之「有效量」係足以實現有益或期望結果(例如臨床結果)之量，且因此，「有效量」取決於其應用之背景。舉例而言，在本揭示案之脂質組合物(例如 LNP)中的靶細胞遞送增強脂質之量之背景中，靶細胞遞送增強脂質之有效量係與缺乏靶細胞遞送增強脂質之脂質組合物(例如 LNP)相比足以實現有益或期望結果之量。由脂質組合物(例如 LNP)所實現之有益或期望結果之非限制性實例包括增加轉染細胞之百分比及/或增加與脂質組合物(例如 LNP)締合/由其囊封之核酸所編碼蛋白質之表現水準。在投與含靶細胞遞送增強脂質之脂質奈米顆粒，使得個體中之靶細胞攝取有效量的脂質奈米顆粒之背景中，含靶細胞遞送增強脂質之 LNP 之有效量係與缺乏靶細胞遞送增強脂質之 LNP 相比足以實現有益或期望結果之量。個體中之有益或期望結果之非限制性實例包括與缺乏靶細胞遞送增強脂質之 LNP 相比，增加轉染細胞之百分比、增加與含靶細胞遞送增強脂質之 LNP 締合/由其囊封之核酸所編碼蛋白質之表現水準及/或增加與含靶細胞遞送增強脂質之 LNP 締合/由其囊封之核酸或其編碼蛋白質之活體內預防或治療效應。在一些實施例中，當投與給患有或易患感染、疾病、病症及/或疾患之個體時，治療有效量之含靶細胞遞送增強脂質之 LNP 足以治療該感染、疾病、病症及/或疾患、改善其症狀、診斷、預防及/或延遲其發作。在另一實施例中，有效量之脂質奈米顆粒足以使得期望蛋白質在至少約 5%、10%、15%、20%、25%或更多之靶細胞中表現。舉例而言，含靶細胞遞送增強脂質之 LNP 之有效量可為在單次靜脈內注射後使得至少 5%、10%、15%、20%、25%、30%或 35%之靶細胞轉染之量。

【0203】 *表現*：如本文所用，核酸序列之「表現」係指以下事件中之一或多者：(1)自 DNA 序列產生 RNA 模板(例如藉由轉錄)；(2) RNA 轉錄本之加工(例如藉由剪接、編輯、5'帽形成及/或 3'端加工)；(3) RNA 轉譯成多肽或蛋白質；及(4)多肽或蛋白質之轉譯後修飾。

【0204】 *離體*：如本文所用，術語「*離體*」係指在生物體(例如動物、植物或微生物或者其細胞或組織)外部發生之事件。*離體*事件可發生在自天然*(例如活體內)*環境最低程度地改變之環境中。

【0205】 *片段：*如本文所用，「片段」係指一部分。舉例而言，蛋白質片段可包括藉由消解自經培養細胞分離之全長蛋白質所獲得或經由重組DNA技術所獲得之多肽。

【0206】 *富含GC*：如本文所用，術語「富含GC」係指多核苷酸(例如mRNA)或其任何部分(例如RNA元件)之核鹼基組成，包含鳥嘌呤(G)及/或胞嘧啶(C)核鹼基或者其衍生物或類似物，其中GC含量大於約50%。術語「富含GC」係指多核苷酸之全部或一部分，包括(但不限於)基因、非編碼區、5’ UTR、3’ UTR、開放閱讀框、RNA元件、序列基元或其任何離散序列、片段或區段，其包含約50%之GC含量。在本揭示案之一些實施例中，富含GC之多核苷酸或其任何部分僅包含鳥嘌呤(G)及/或胞嘧啶(C)核鹼基。

【0207】 *GC含量*：如本文所用，術語「GC含量」係指多核苷酸(例如mRNA)或其一部分(例如RNA元件)中核鹼基之百分比，該等核鹼基為鳥嘌呤(G)及胞嘧啶(C)核鹼基或者其衍生物或類似物(來自 DNA 中及 RNA 中之所有可能的核鹼基，包括腺嘌呤(A)及胸腺嘧啶(T)或尿嘧啶(U)及其衍生物或類似物)。術語「GC含量」係指多核苷酸之全部或一部分，包括(但不限於)基因、非編碼區、5’或3’ UTR、開放閱讀框、RNA元件、序列基元或其任何離散序列、片段或區段。

【0208】 *IDO抗原性肽*：如本文所用，術語「IDO抗原性肽」係指全長天然IDO (例如哺乳動物IDO，例如人類IDO，例如與UniProt: P14902及/或NCBI Gene ID: 3620相關；或與UniProt Q6ZQW0及/或NCBI Gene ID 169355相關)、IDO片段(例如抗原性片段)或與天然野生型IDO或其片段(例如抗原性片段)具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性之IDO變異

體。在一些實施例中，IDO 分子為 IDO 基因產物，例如 IDO 多肽。

【0209】 *PD-L1 抗原性肽*：如本文所用，術語「PD-L1 抗原性肽」係指全長天然 PD-L1 (例如哺乳動物 PD-L1，例如人類 PD-L1，例如與 UniProt: Q9NZQ7；NCBI Gene ID: 29126 相關)、PD-L1 片段(例如抗原性片段)或與天然野生型 PD-L1 或其片段(例如抗原性片段)具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性之 PD-L1 變異體。在一些實施例中，PD-L1 分子為 PD-L1 基因產物，例如 PD-L1 多肽。

【0210】 *異源：*如本文所用，「異源」指示序列(例如胺基酸序列或編碼胺基酸序列之多核苷酸)通常不存在於給定多肽或多核苷酸中。舉例而言，對應於一種蛋白質之結構域或基元之胺基酸序列對於第二種蛋白質可能為異源的。

【0211】 *經分離*：如本文所用，術語「經分離」係指物質或實體已與至少一些與其締合之組分分離(不論在自然界中還是在實驗環境中)。經分離物質相對於其所締合之物質可具有不同的純度水準。經分離物質及/或實體可與至少約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%或更多其最初締合之其他組分分離。在一些實施例中，經分離劑大於約 80%、約 85%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%或大於約 99%純。如本文所用，若物質實質上不含其他組分，則其為「純」的。

【0212】 *脂質體*：如本文所用，「脂質體」意指包括包封水性內部之含脂質膜之結構。脂質體可具有一或多層脂質膜。脂質體包括單層次脂質體(在此項技術中亦稱為單層脂質體)及多層次脂質體(在此項技術中亦稱為多層脂質體)。

【0213】 *經修飾*：如本文所用，「經修飾」或「修飾」係指多核苷酸(例如 mRNA)之經改變狀態或組成或結構之改變。多核苷酸可以多種方式經修飾，包括以化學方式、以結構方式及/或以功能方式。舉例而言，多核苷酸可藉由併入一或多個

RNA 元件而在結構上經修飾，其中該 RNA 元件包含提供一或多種功能(例如轉譯調控活性)之序列及/或 RNA 二級結構。因此，本揭示案之多核苷酸可包含一或多種修飾(例如可包括一或多種化學、結構或功能修飾，包括其任何組合)。

【0214】 *經修飾*：如本文所用，「經修飾」係指本揭示案之分子之經改變狀態或結構。分子可以許多方式經修飾，包括以化學方式、以結構方式及以功能方式。在一個實施例中，本揭示案之 mRNA 分子藉由引入非天然核苷及/或核苷酸而經修飾，例如當該修飾與天然核糖核苷酸 A、U、G 及 C 相關時。儘管不同於 A、C、G、U 核糖核苷酸之化學結構，但非典型核苷酸(諸如帽結構)不視為「經修飾」的。

【0215】 *mRNA*：如本文所用，「mRNA」係指信使核糖核酸。mRNA 可為天然或非天然的。舉例而言，mRNA 可包括經修飾及/或非天然組分，諸如一或多種核鹼基、核苷、核苷酸或連接體。mRNA 可包括帽結構、鏈終止核苷、莖環、聚 A 序列及/或多聚腺苷酸化信號。mRNA 可具有編碼多肽之核苷酸序列。mRNA 之轉譯(例如哺乳動物細胞內 mRNA 之活體內轉譯)可產生多肽。傳統上，mRNA 分子之基本組分至少包括編碼區、5’-非轉譯區(5’-UTR)、3’UTR、5’帽及聚 A 序列。

【0216】 *奈米顆粒*：如本文所用，「奈米顆粒」係指具有尺度小於約 1000 nm 之任何一種結構特徵之顆粒，與相同材料之塊體樣品相比，其展現出新穎性質。常規地，奈米顆粒具有尺度小於約 500 nm、小於約 200 nm 或約 100 nm 之任何一種結構特徵。同樣常規地，奈米顆粒具有尺度為約 50 nm 至約 500 nm、約 50 nm 至約 200 nm 或約 70 至約 120 nm 之任何一種結構特徵。在例示性實施例中，奈米顆粒為具有約 1 - 1000 nm 數量級之一或多個尺寸之顆粒。在其他例示性實施例中，奈米顆粒為具有約 10- 500 nm 數量級之一或多個尺寸之顆粒。在其他例示性實施例中，奈米顆粒為具有約 50- 200 nm 數量級之一或多個尺寸之顆粒。

球形奈米顆粒之直徑將例如在約 50-100 奈米之間或 70-120 奈米之間。奈米顆粒就其轉運及性質而言，最常表現為一個單元。應注意，將奈米顆粒與相應塊體材料區分開之新穎性質通常在 1000 nm 以下之大小範圍或在約 100 nm 大小時出現，但奈米顆粒可具有更大之大小，例如對於橢圓形、管狀及諸如此類之顆粒而言。儘管大多數分子之大小將符合上述輪廓，但個別分子通常不稱為奈米顆粒。

【0217】 *核酸：*如本文所用，術語「核酸」係以其最廣泛意義使用且涵蓋任何包括核苷酸聚合物之化合物及/或物質。該等聚合物通常稱為多核苷酸。本揭示案之例示性核酸或多核苷酸包括(但不限於)核糖核酸(RNA)、去氧核糖核酸(DNA)、DNA-RNA 雜合體、RNAi 誘導劑、RNAi 劑、siRNA、shRNA、miRNA、反義 RNA、核酶、催化性 DNA、誘導三股螺旋形成之 RNA、蘇糖核酸(TNA)、乙二醇核酸(GNA)、肽核酸(PNA)、鎖核酸(LNA，包括具有 β-D-核糖構形之 LNA、具有 α-L-核糖構形之 α-LNA (LNA 之非鏡像異構物)、具有 2'-胺基官能化之 2'-胺基-LNA 及具有 2'-胺基官能化之 2'-胺基-α-LNA)或其雜合體。

【0218】 *核酸結構*：如本文所用，術語「核酸結構」(可與「多核苷酸結構」互換使用)係指構成核酸(例如 mRNA)之原子、化學成分、元件、基元及/或連接核苷酸之序列或其衍生物或類似物之排列或組織。該術語亦指核酸之二維或三維狀態。因此，術語「RNA 結構」係指構成 RNA 分子(例如 mRNA)之原子、化學成分、元件、基元及/或連接核苷酸之序列或其衍生物或類似物之排列或組織，及/或係指 RNA 分子之二維及/或三維狀態。基於增加之組織複雜性，可將核酸結構進一步劃分成四個組織類別，在本文中稱為「分子結構」、「一級結構」、「二級結構」及「三級結構」。

【0219】 *核鹼基*：如本文所用，術語「核鹼基」(或者「核苷酸鹼基」或「含氮鹼基」)係指在核酸中發現的嘌呤或嘧啶雜環化合物，包括賦予核酸或其部分或區段改良之性質(例如結合親和力、核酸酶抗性、化學穩定性)之天然嘌呤及嘧

啶之任何衍生物或類似物。腺嘌呤、胞嘧啶、鳥嘌呤、胸腺嘧啶及尿嘧啶係主要在天然核酸中發現之核鹼基。可將如此項技術中所已知及/或本文所闡述之其他天然、非天然及/或合成核鹼基併入至核酸中。

【0220】 *核苷/核苷酸*：如本文所用，術語「核苷」係指含有共價連接至核鹼基(例如嘌呤或嘧啶)或其衍生物或類似物(本文中亦稱為「核鹼基」)之糖分子(例如 RNA 中之核糖或 DNA 中之去氧核糖)或其衍生物或類似物、但缺乏核苷間連接基團(例如磷酸基)之化合物。如本文所用，術語「核苷酸」係指共價鍵結至核苷間連接基團(例如磷酸基)或其任何衍生物、類似物或修飾之核苷，該核苷間連接基團(例如磷酸基)或其任何衍生物、類似物或修飾賦予核酸或其部分或區段改良的化學及/或功能性質(例如結合親和性、核酸酶抗性、化學穩定性)。

【0221】 *開放閱讀框*：如本文所用，術語「開放閱讀框」縮寫為「ORF」，係指 mRNA 分子中編碼多肽之區段或區域。ORF 包含一段連續的非重疊框內密碼子，以起始密碼子開始且以終止密碼子結束，且其由核糖體轉譯。

【0222】 *患者：*如本文所用，「患者」係指可能尋求或需要治療、要求治療、正在接受治療、將接受治療之個體或處於受過訓練之專業人員針對特定疾病或疾患之照護下之個體。在特定實施例中，患者為人類患者。在一些實施例中，患者為例如如本文所闡述患有自體免疫性疾病之患者。

【0223】 *醫藥學上可接受：*片語「醫藥學上可接受」在本文中用以指在合理醫學判斷範圍內適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症且與合理益處/風險比相稱之彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0224】 *醫藥學上可接受之賦形劑：*如本文所用，片語「醫藥學上可接受之賦形劑」係指除本文所闡述之化合物以外之任何成分(例如能夠懸浮或溶解活性化合物之媒劑)，且其具有對患者實質上無毒且非發炎性之性質。賦形劑可包括(例

如)：抗黏附劑、抗氧化劑、黏合劑、包衣、壓縮助劑、崩解劑、染料(色彩)、軟化劑、乳化劑、填充劑(稀釋劑)、成膜劑或包衣、調味劑、芳香劑、助流劑(流動增強劑)、潤滑劑、防腐劑、印刷墨水、吸附劑、懸浮劑或分散劑、甜味劑及水合水。例示性賦形劑包括(但不限於)：二丁基羥基甲苯(BHT)、碳酸鈣、磷酸氫鈣、硬脂酸鈣、交聯羧甲基纖維素、交聯聚乙烯吡咯啶酮、檸檬酸、交聚維酮(crospovidone)、半胱胺酸、乙基纖維素、明膠、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、乳糖、硬脂酸鎂、麥芽糖醇、甘露醇、甲硫胺酸、甲基纖維素、對羥基苯甲酸甲酯、微晶纖維素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯啶酮、聚維酮(povidone)、預膠凝澱粉、對羥基苯甲酸丙酯、棕櫚酸視黃酯、蟲膠、二氧化矽、羧甲基纖維素鈉、檸檬酸鈉、甘醇酸澱粉鈉、山梨醇、澱粉(玉米)、硬脂酸、蔗糖、滑石、二氧化鈦、維生素 A、維生素 E、維生素 C 及木糖醇。

【0225】 *醫藥學上可接受之鹽：*如本文所用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母體化合物藉由將現有酸或鹼部分轉化成其鹽形式而經修飾(例如藉由使游離鹼基團與適宜有機酸反應)。醫藥學上可接受之鹽之實例包括(但不限於)鹼性殘基(諸如胺)之礦物酸鹽或有機酸鹽；酸性殘基(諸如羧酸)之鹼性鹽或有機鹽；及諸如此類。代表性酸加成鹽包括乙酸鹽、乙酸、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯磺酸、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十

一烷酸鹽、戊酸鹽及諸如此類。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂及諸如此類；以及無毒銨、四級銨及胺陽離子，包括(但不限於)銨、四甲基銨、四乙基銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺及諸如此類。本揭示案之醫藥學上可接受之鹽包括由例如無毒無機酸或有機酸形成的母體化合物之習用無毒鹽。本揭示案之醫藥學上可接受之鹽可藉由習用化學方法由含有鹼性或酸性部分之母體化合物來合成。通常，此等鹽可藉由使該等化合物之游離酸或鹼形式與化學計算量之適當鹼或酸在水中或在有機溶劑中或在該兩者之混合物中反應來製備；通常，非水性介質如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈較佳。適宜鹽之列表參見 *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第 17 版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985，第 1418 頁，*Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P.H. Stahl 及 C.G. Wermuth (編輯)，Wiley-VCH, 2008，及 Berge 等人，*Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 1-19 (1977)，其各自係以全文引用的方式併入本文中。

【0226】 *多肽*：如本文所用，術語「多肽」或「所關注之多肽」係指通常由肽鍵接合之胺基酸殘基之聚合物，其可天然(例如分離或純化)或合成產生。

【0227】 *RNA*：如本文所用，「RNA」係指可為天然或非天然之核糖核酸。舉例而言，RNA 可包括經修飾及/或非天然組分，諸如一或多種核鹼基、核苷、核苷酸或連接體。RNA 可包括帽結構、鏈終止核苷、莖環、聚 A 序列及/或多聚腺苷酸化信號。RNA 可具有編碼所關注之多肽之核苷酸序列。舉例而言，RNA 可為信使 RNA (mRNA)。編碼特定多肽之 mRNA 之轉譯(例如哺乳動物細胞內 mRNA 之活體內轉譯)可產生經編碼之多肽。RNA 可選自由以下組成之非限制性群：小干擾 RNA (siRNA)、不對稱干擾 RNA (aiRNA)、微小 RNA (miRNA)、Dicer 受質 RNA (dsRNA)、小髮夾 RNA (shRNA)、mRNA、長非編碼 RNA (lncRNA) 及其混合物。

【0228】 *RNA 元件*：如本文所用，術語「RNA 元件」係指 RNA 分子之部分、片段或區段，其提供生物學功能及/或具有生物學活性(例如轉譯調控活性)。藉由併入一或多個 RNA 元件(諸如本文所闡述之彼等元件)修飾多核苷酸為經修飾之多核苷酸提供一或多種合意之功能性質。如本文所闡述之 RNA 元件可為天然的、非天然的、合成的、經工程化的或其任何組合。舉例而言，提供調控活性之天然 RNA 元件包括在病毒、原核及真核生物體(例如人類)之整個轉錄體中所發現之元件。已顯示 RNA 元件、特定而言真核 mRNA 及經轉譯之病毒 RNA 參與介導細胞中之許多功能。例示性天然 RNA 元件包括(但不限於)轉譯起始元件(例如內部核糖體進入位點(IRES)，參見 Kieft 等人，(2001) RNA 7(2):194-206)、轉譯增強子元件(例如 APP mRNA 轉譯增強子元件，參見 Rogers 等人，(1999) J Biol Chem 274(10):6421-6431)、mRNA 穩定性元件(例如富含 AU 之元件(ARE)，參見 Garneau 等人，(2007) Nat Rev Mol Cell Biol 8(2):113-126)、轉譯抑制元件(例如，參見 Blumer 等人，(2002) Mech Dev 110(1-2):97-112)、結合蛋白質之 RNA 元件(例如鐵反應元件，參見 Selezneva 等人，(2013) J Mol Biol 425(18):3301-3310)、細胞質多聚腺苷酸化元件(Villalba 等人，(2011) Curr Opin Genet Dev 21(4):452-457)及催化性 RNA 元件(例如核酶，參見 Scott 等人，(2009) Biochim Biophys Acta 1789(9-10):634-641)。

【0229】 *實質上*：如本文所用，術語「實質上」係指展現出所關注特徵或性質之全部或接近全部程度或度之定性條件。熟習生物學技術者將理解，生物及化學現象極少(若存在)完成及/或進行至完成或達成或避免絕對結果。因此，術語「實質上」在本文中用於體現許多生物及化學現象中固有之潛在不完整性。

【0230】 *患有*：「患有」疾病、病症及/或疾患之個體經診斷患有或展示出疾病、病症及/或疾患之一或多種症狀。

【0231】 *治療劑：*術語「治療劑」係指在投與給個體時，具有治療、診斷及/

或預防效應及/或引發期望生物學及/或藥理學效應之任何劑。

【0232】 *轉染*：如本文所用，術語「轉染」係指將物質(例如多核苷酸，諸如mRNA)引入至細胞中之方法。

【0233】 *個體*：如本文所用，術語「個體」係指出於例如實驗、診斷、預防及/或治療目的，可向其投與本揭示案組合物之任何生物體。典型個體包括動物(例如哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、兔、非人類靈長類動物及人類)及/或植物。在一些實施例中，個體可為患者。

【0234】 *治療*：如本文所用，術語「治療」係指部分或完全地緩和、改善、改良、減輕特定感染、疾病、病症及/或疾患、延遲其發作、抑制其進展、降低其嚴重程度及/或降低其一或多種症狀或特徵之發生率。舉例而言，「治療」癌症可指抑制腫瘤之存活、生長及/或擴散。可向未展現出疾病、病症及/或疾患之徵象之個體及/或向僅展現出疾病、病症及/或疾患之早期徵象之個體投與治療，從而降低發生與該疾病、病症及/或疾患相關之病狀之風險。

【0235】 *預防*：如本文所用，術語「預防」係指部分或完全地抑制特定感染、疾病、病症及/或疾患之一或多種症狀或特徵之發作。

【0236】 *未經修飾*：如本文所用，「未經修飾」係指在以任何方式改變之前的任何物質、化合物或分子。未經修飾可(但不總是)指生物分子之野生型或天然形式。分子可經歷一系列修飾，藉此每一經修飾之分子可用作後續修飾之「未經修飾」之起始分子。

【0237】 *變異體*：如本文所用，術語「變異體」係指例如如藉由此項技術所公認之分析所量測，具有野生型分子之至少 50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%活性之分子。

IDO 抗原性肽

【0238】 吲哚胺-吡咯 2,3-雙加氧酶(IDO)係一種細胞內單體含血基質酶，其控

制犬尿胺酸路徑中色胺酸之分解(Cemil B 及 Sarisozen C (2017) *Journal of Oncological Sciences* 3:2，第 52-56 頁)。IDO 有兩種同種型，亦即 IDO1 及 IDO2，該二者以不同的酶促速率將色胺酸轉化成犬尿胺酸。IDO2 狹窄地表現且 IDO1 更廣泛地表現，例如在內皮細胞、抗原呈遞細胞、纖維母細胞、巨噬細胞及樹突細胞中。

【0239】 在一態樣中，本揭示案提供包含例如編碼檢查點癌症疫苗之多核苷酸之 LNP 組合物，該檢查點癌症疫苗包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)例如如本文所闡述之 IDO 抗原性肽(例如源自 IDO1 或 IDO2)。

【0240】 在一實施例中，IDO 抗原性肽係源自 IDO1。在一實施例中，該一或多種 IDO 抗原性肽包含天然 IDO1 分子、天然 IDO1 分子之片段(例如抗原性片段)或其變異體。在一實施例中，IDO 抗原性肽包含天然 IDO1 分子之變異體(例如 IDO1 變異體)或其片段。在一實施例中，包含多核苷酸之 LNP 組合物可單獨投與或與另一劑組合投與，該多核苷酸編碼包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) IDO1 抗原性肽及一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗。

【0241】 在一態樣中，本文所揭示之 LNP 組合物包含多核苷酸，該多核苷酸編碼包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) IDO1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗。在一實施例中，IDO 抗原性肽包含與**表 1A** 中所提供之 IDO 胺基酸序列(例如 SEQ ID NO: 1)或其抗原性片段具有至少 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一實施例中，IDO 抗原性肽包含**表 1A** 中所提供之 IDO 胺基酸序列(例如 SEQ ID NO: 1)之胺基酸序列或其抗原性片段。在一實施例中，IDO 抗原性肽包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列或其抗原性片段。在一實施例中，IDO 抗原性肽包含與 SEQ ID NO: 1 或其抗原性片段具有至少 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一

實施例中，IDO 抗原性肽包含 SEQ ID NO: 1 或其抗原性片段。

【0242】　在一實施例中，編碼包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) IDO1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之多核苷酸包含與 SEQ ID NO: 2 之序列或其抗原性片段具有至少 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之核苷酸序列(例如密碼子最佳化之核苷酸序列)。在一實施例中，編碼包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) IDO1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之多核苷酸包含 SEQ ID NO:2 之核苷酸序列(例如密碼子最佳化之核苷酸序列)或其抗原性片段。

【0243】　在一實施例中，編碼包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) IDO1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之多核苷酸(例如 mRNA)進一步包含一或多個元件，例如 5’ UTR 及/或 3’ UTR。在一實施例中，5’ UTR 及/或 3’UTR 包含一或多個例如如本文所揭示之微小 RNA (mIR)結合位點。例示性 5’ UTR 及 3’ UTR 在本文標題為「5’ UTR 及 3’UTR」之部分中予以揭示。

PD-L1 分子

【0244】　PD-L1 (亦稱為程式化死亡配位體 1、CD274、B7-H1)係一種膜錨定蛋白質，其在造血細胞上表現，包括抗原呈遞細胞，諸如樹突細胞及巨噬細胞。PD-L1 亦在活化之 T 細胞、B 細胞及單核球以及外周非造血組織上表現，該等外周非造血組織包括肝臟、心臟、骨骼肌、胎盤、肺及腎臟(Dai S 等人(2014) *Cell Immunol* 290, 72-79)。PD-L1 結合至其同源受體 PD-1，該同源受體 PD-1 係在 T 細胞、B 細胞、天然殺手細胞及胸腺細胞上表現之共抑制性跨膜受體。PD-1 與 PD-L1 之接合可經由募集調控性磷酸酶而抑制 T 細胞受體(TCR)信號轉導，此導致 IL2 產生及葡萄糖代謝之減少。PD-1 與 PD-L1 之持續相互作用可誘導 T 細胞無效能或將原初細胞轉化成誘導之調控性 T 細胞(iTreg)。PD-L1/PD-1 路徑在免疫調控中具有重要功能(例如抑制 T 細胞增殖、細胞毒性活性及細胞介素產生)，

且促進 Treg 之發育及功能。

【0245】 在一態樣中，本揭示案提供包含例如編碼檢查點癌症疫苗之多核苷酸之 LNP 組合物，該檢查點癌症疫苗包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)例如如本文所闡述之 PD-L1 抗原性肽。

【0246】 在一實施例中，該一或多種 PD-L1 抗原性肽包含天然 PD-L1 分子、天然 PD-L1 分子之片段(例如抗原性片段)或其變異體。在一實施例中，PD-L1 抗原性肽包含天然 PD-L1 分子之變異體(例如 PD-L1 變異體)或其片段。在一實施例中，包含多核苷酸之 LNP 組合物可單獨投與或與另一劑組合投與，該多核苷酸編碼包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) IDO 抗原性肽及一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗。

【0247】 在一態樣中，本文所揭示之 LNP 組合物包含多核苷酸，該多核苷酸編碼包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗。在一實施例中，PD-L1 抗原性肽包含與**表 1A** 中所提供之 IDO 胺基酸序列(例如 SEQ ID NO: 3)或其抗原性片段具有至少 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一實施例中，PD-L1 抗原性肽包含**表 1A** 中所提供之 PD-L1 胺基酸序列(例如 SEQ ID NO: 3)之胺基酸序列或其抗原性片段。在一實施例中，PD-L1 抗原性肽包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列或其抗原性片段。在一實施例中，PD-L1 抗原性肽包含與 SEQ ID NO: 3 或其抗原性片段具有至少 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一實施例中，PD-L1 抗原性肽包含 SEQ ID NO: 3 或其抗原性片段。

【0248】 在一實施例中，PD-L1 抗原性肽包含前導序列及/或親和標籤(例如本文所闡述之前導序列及/或本文所闡述之親和標籤)之胺基酸序列。在一實施例中，PD-L1 抗原性肽不包含前導序列及/或親和標籤(例如本文所闡述之前導序列及/或本文所闡述之親和標籤)之胺基酸序列。

【0249】 在一實施例中，編碼包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之多核苷酸包含與 SEQ ID NO:4 之序列或其抗原性片段具有至少 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之核苷酸序列(例如密碼子最佳化之核苷酸序列)。在一實施例中，編碼包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之多核苷酸包含 SEQ ID NO:4 之核苷酸序列(例如密碼子最佳化之核苷酸序列)或其抗原性片段。

【0250】 在一實施例中，編碼包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之多核苷酸(例如 mRNA)包含編碼前導序列及/或親和標籤(例如本文所闡述之前導序列及/或本文所闡述之親和標籤)之核苷酸序列。在一實施例中，編碼包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之多核苷酸(例如 mRNA)不包含編碼前導序列及/或親和標籤(例如本文所闡述之前導序列及/或本文所闡述之親和標籤)之核苷酸序列。

【0251】 在一實施例中，編碼包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之多核苷酸(例如 mRNA)進一步包含一或多個元件，例如 5’ UTR 及/或 3’ UTR。在一實施例中，5’ UTR 及/或 3’UTR 包含一或多個例如如本文所揭示之微小 RNA (mIR)結合位點。例示性 5’ UTR 及 3’ UTR 在本文標題為「5’ UTR 及 3’UTR」之部分中予以揭示。

例示性檢查點癌症疫苗

【0252】 例示性檢查點癌症疫苗包括(但不限於)含有一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) IDO 抗原性肽及一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽之彼等檢查點癌症疫苗。在一實施例中，檢查點癌症疫苗包含交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽。

【0253】 在一實施例中，檢查點癌症疫苗包含一種 IDO 抗原性肽及一種 PD-

L1 抗原性肽。在一實施例中，檢查點癌症疫苗包含兩種 IDO 抗原性肽及兩種 PD-L1 抗原性肽。在一實施例中，檢查點癌症疫苗包含三種 IDO 抗原性肽及三種 PD-L1 抗原性肽。在一實施例中，檢查點癌症疫苗包含四種 IDO 抗原性肽及四種 PD-L1 抗原性肽。在一些實施例中，該四種 IDO 及四種 PD-L1 抗原性肽係以交替性方式排列。因此，在一實施例中，檢查點癌症疫苗包含(i) IDO 抗原性肽，(ii) PD-L1 抗原性肽，(iii) IDO 抗原性肽，(iv) PD-L1 抗原性肽，(v) IDO 抗原性肽，(vi) PD-L1 抗原性肽，(vii) IDO 抗原性肽及(viii) PD-L1 抗原性肽。

【0254】　在一實施例中，交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽包含與**表 1A** 中所提供之 IDO 胺基酸序列(例如 SEQ ID NO: 5)或其抗原性片段具有至少 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之胺基酸序列。在一實施例中，交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽包含**表 1A** 中所提供之胺基酸序列(例如 SEQ ID NO: 5)之胺基酸序列或其抗原性片段。在一實施例中，交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列或其抗原性片段。

【0255】　在一實施例中，交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽包含前導序列及/或親和標籤之胺基酸序列。在一實施例中，交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽不包含前導序列及/或親和標籤之胺基酸序列。

【0256】　在一實施例中，編碼包含交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之多核苷酸包含與 SEQ ID NO: 6、300、301 或 302 之序列或其抗原性片段具有至少 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之核苷酸序列。在一實施例中，編碼包含交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之多核苷酸(例如 mRNA)包含 SEQ ID NO: 6、300、301 或 302 之核苷酸序列或其抗原性片段。在一實施例中，編碼包含交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之多核苷酸包含密碼子最佳化之核苷酸序列。

【0257】 在一些實施例中，包含編碼包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) IDO 抗原性肽及一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之 mRNA 核苷酸序列之多核苷酸包含 SEQ ID NO: 300 之核苷酸序列，其自 5’至 3’端由以下組成：SEQ ID NO: 56 之 5’ UTR、SEQ ID NO: 6 之 ORF 序列及 SEQ ID NO: 108 之 3’ UTR。

【0258】 在一些實施例中，編碼包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) IDO 抗原性肽及一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之多核苷酸自 5’至 3’端包含

(i) 5'帽，諸如本文所提供，例如帽 C1；

(ii) 5' UTR，諸如本文所提供之序列，例如 SEQ ID NO:56；

(iii) 編碼交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之開放閱讀框，例如編碼交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之序列最佳化核酸序列，如 SEQ ID NO: 6 所示；

(iv) 至少一個終止密碼子(若不存在於 3'UTR 之 5'末端)；

(v) 3' UTR，諸如本文所提供之序列，例如 SEQ ID NO:108；及

(vi) 本文所提供之聚 A 尾(例如 SEQ ID NO:502)。

【0259】 在一些實施例中，包含編碼包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) IDO 抗原性肽及一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之 mRNA 核苷酸序列之多核苷酸包含 SEQ ID NO: 301 之核苷酸序列，其自 5’至 3’端由以下組成：SEQ ID NO: 272 之 5’ UTR、SEQ ID NO: 6 之 ORF 序列及 SEQ ID NO: 108 之 3’ UTR。

【0260】 在一些實施例中，編碼包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) IDO 抗原性肽及一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之多核苷酸自 5’至 3’端包含

(i) 5'帽，諸如本文所提供，例如帽 C1；

(ii) 5' UTR，諸如本文所提供之序列，例如 SEQ ID NO:272；

(iii) 編碼交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之開放閱讀框，例如編碼交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之序列最佳化核酸序列，如 SEQ ID NO: 6 所示；

(iv) 至少一個終止密碼子(若不存在於 3'UTR 之 5'末端)；

(v) 3' UTR，諸如本文所提供之序列，例如 SEQ ID NO:108；及

(vi) 本文所提供之聚 A 尾(例如 SEQ ID NO:502)。

【0261】 在一些實施例中，包含編碼包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) IDO 抗原性肽及一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之 mRNA 核苷酸序列之多核苷酸包含 SEQ ID NO: 302 之核苷酸序列，其自 5’至 3’端由以下組成：SEQ ID NO: 273 之 5’ UTR、SEQ ID NO: 6 之 ORF 序列及 SEQ ID NO: 108 之 3’ UTR。

【0262】 在一些實施例中，編碼包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) IDO 抗原性肽及一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之多核苷酸自 5’至 3’端包含

(i) 5'帽，諸如本文所提供，例如帽 C1；

(ii) 5' UTR，諸如本文所提供之序列，例如 SEQ ID NO:273；

(iii) 編碼交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之開放閱讀框，例如編碼交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之序列最佳化核酸序列，如 SEQ ID NO: 6 所示；

(iv) 至少一個終止密碼子(若不存在於 3' UTR 之 5'末端)；

(v) 3' UTR，諸如本文所提供之序列，例如 SEQ ID NO:108；及

(vi) 本文所提供之聚 A 尾(例如 SEQ ID NO:502)。

【0263】 在一實施例中，編碼檢查點癌症疫苗之多核苷酸包含如**表 2A** 中所闡述之變異體 1、變異體 2 或變異體 3 之核苷酸序列。

【0264】 在一態樣中，本文所揭示之 LNP 組合物包含編碼檢查點癌症疫苗之

多核苷酸，該檢查點癌症疫苗包含例如如本文所闡述之一或多種 IDO 抗原性肽及一或多種 PD-L1 抗原性肽。在一實施例中，檢查點癌症疫苗包含半衰期延長劑，例如結合至血清蛋白質(諸如白蛋白、IgG、FcRn 或運鐵蛋白)之蛋白質(或其片段)。在一實施例中，半衰期延長劑為免疫球蛋白 Fc 區或其變異體，例如 IgG1 Fc。

【0265】　在一實施例中，檢查點癌症疫苗進一步包含靶向部分。在一實施例中，靶向部分包含抗體分子(例如 Fab 或 scFv)、受體分子(例如受體、受體片段或其功能變異體)、配位體分子(例如配位體、配位體片段或其功能變異體)或其組合。

表 1A：例示性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽序列

SEQ ID NO	序列資訊	序列
1	IDO 抗原性肽胺基酸，單體	ERDTLLKALLEIASCLEKALQVFHQ
2	IDO 抗原性肽核苷酸，單體	GAGCGGGAUACCCUCCUGAAGGCUCUGCUGGAGAUCGCAAGCUGCCUGGAGAAAGCCCUCCAGGUGUUCCACCAA
3	PD-L1 抗原性肽胺基酸，單體	VFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVV
4	PD-L1 抗原性肽核酸，單體	GUGUUCAUCUUCAUGACAUACUGGCAUCUGCUGAACGCCUUUACCGUGACCGUACCCAAGGACCUGUACGUGGUG
5	交替性 IDO PD-L1 抗原性肽胺基酸，多聚體	ERDTLLKALLEIASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVERDTLLKALLEIASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVERDTLLKALLEIASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVERDTLLKALLEIASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVV
6	交替性 IDO PD-L1 抗原性肽核酸，多聚體	AUGGAGCGGGAUACCCUCCUGAAGGCUCUGCUGGAGAUCGCAAGCUGCCUGGAGAAAGCCCUCCAGGUGUUCCACCAAGUGUUCAUCUUCAUGACAUACUGGCAUCUGCUGAACGCCUUUACCGUGACCGUACCCAAGGACCUGUACGUGGUGGA

		GAGAGAUACCCUGCUGAAAGCCCUGCUGGAA AUCGCCUCGUGCCUGGAGAAGGCCCUGCAGG UGUUUCACCAGGUGUUCAUUUUCAUGACCUA UUGGCACCUGUUGAACGCUUUUACUGUGACC GUGCCAAAGGAUUUAUACGUGGUGGAGCGG GACACACUGCUGAAGGCCCUGCUUGAGAUCG CCAGCUGUCUCGAGAAAGCCCUGCAAGUGUU CCACCAGGUAUUCAUCUUUAUGACUUACUGG CACCUGCUCAACGCCUUCACCGUGACAGUGC CCAAGGACUUGUACGUGGUCGAGCGGGACAC CCUGUUAAAGGCCCUGCUGGAGAUUGCCAGC UGUCUGGAGAAGGCACUGCAGGUGUUCCAUC AGGUGUUUAUCUUUAUGACCUACUGGCACCU CCUGAACGCCUUCACAGUGACCGUGCCCAAG GAUCUCUACGUGGUG

【0266】　在一些實施例中，本揭示案之多核苷酸(例如包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA 核苷酸序列之多核苷酸，該檢查點癌症疫苗包含一或多種 IDO 抗原性肽及一或多種 PD-L1 抗原性肽)包含(1) 5’帽，例如如本文所揭示，例如如**表 2A** 中所提供或本文所闡述，(2) 5’ UTR，例如如**表 2A** 中所提供，(3)**表 2A** 中所提供之核苷酸序列 ORF，例如 SEQ ID NO: 2 或 5，(4)終止密碼子，(5) 3’UTR，例如如**表 2A** 中所提供，及(6)尾(例如聚 A 尾)，例如如本文所揭示，例如約 100 個殘基之聚 A 尾(例如 SEQ ID NO: 502)。

【0267】　在一些實施例中，包含編碼包含一或多種 IDO 抗原性肽及一或多種 PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之 mRNA 核苷酸序列之多核苷酸包含 SEQ ID NO: 300 之核苷酸序列，該核苷酸序列自 5’至 3’端包含：SEQ ID NO: 56 之 5’ UTR、SEQ ID NO: 6 之 ORF 序列及 SEQ ID NO: 108 之 3’ UTR。

【0268】　在一些實施例中，包含編碼包含一或多種 IDO 抗原性肽及一或多種 PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之 mRNA 核苷酸序列之多核苷酸包含 SEQ ID NO: 301 之核苷酸序列，該核苷酸序列自 5’至 3’端包含：SEQ ID NO: 272 之 5’ UTR、SEQ ID NO: 6 之 ORF 序列及 SEQ ID NO: 108 之 3’ UTR。

【0269】　在一些實施例中，包含編碼包含一或多種 IDO 抗原性肽及一或多種

PD-L1抗原性肽之檢查點癌症疫苗之mRNA核苷酸序列之多核苷酸包含SEQ ID NO: 302之核苷酸序列，該核苷酸序列自5’至3’端包含：SEQ ID NO: 273之5’ UTR、SEQ ID NO: 6之ORF序列及SEQ ID NO: 108之3’ UTR。

【0270】　在一些實施例中，所有5’ UTR、ORF及/或3’ UTR序列均包括**表2A**中所闡述之修飾。在一些實施例中，5’ UTR、ORF及/或3’ UTR序列中之一者、兩者或全部不包括**表2A**中所闡述之修飾。在一些實施例中，表2A中所闡述之5’ UTR另外包含第一核苷酸，其為「A」或「G」。

表 2A：例示性檢查點癌症疫苗構築體序列

【0271】 注意：「G5」指示 mRNA 中之所有尿嘧啶(U)均由 N1-甲基假尿嘧啶置換。

mRNA 名稱	其他資訊	ORF 序列(胺基酸)	ORF 序列(核苷酸)	5' UTR 序列	3' UTR 序列	構築體序列
SEQ ID NO:		**5**	**6**	**56**	**108**	**300**
IDO/PD-L1 檢查點癌症疫苗變異體 1	G5 帽 C1 聚 A 尾：100 nt (SEQ ID NO: 502)	MERDTLLKALLEIASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVERDTLLKALLEIASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVERDTLLKALLEIASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVERDTLLKALLEIASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVV	AUGGAGCGGGAUACCCUCCUGAAGGCUCUGCUGGAGAUCGCAAGCUGCCUGGAGAAAGCCCUCCAGGUGUUCCACCAAGUGUUCAUCUUCAUGACAUACUGGCAUCUGCUGAACGCCUUUACCGUGACCGUACCCAAGGACCUGUACGUGGUGGAGAGAGAUACCCUGCUGAAAGCCCUGCUGGAAAUCGCCUCGUGCCUGGAGAAGGCCCUGCAGGUGUUUCACCAGGUGUUCAUUUUCAUGACCUAUUGGCACCUGUUGAACGCUUUUACUGUGACCGUGCCAAAGGAUUUAUACGUGGUGGAGCGGGACACACUGCUGAAGGCCCUGCUUGAGAUCGCCAGCUGUCUCGAGAAAGCCCUGCAAGUGUUCCACCAGGUAUUCAUCUUUAUGACUUACUGGCACCUGCUCAACGCCUUCACCGUGACAGUGCCCAAGGACUUGUACGUGGUCGAGCGGGACACCCUGUUAAAGGCCCUGCUGGAGAUUGCCAGCUGUCUGGAGAAGGCACUGCAGGUGUUCCAUCAGGUGUUUAUCUUUAUGACCUACUGGCACCUCCUGAACGCCUUCACAGUGACCGUGCCCAAGGAUCUCUACGUGGUG	GGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGACCCCGGCGCCGCCACC	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	SEQ ID NO: 300 自 5'至 3'端包含：SEQ ID NO: 56 之 5' UTR、SEQ ID NO: 6 之 ORF 序列及 SEQ ID NO: 108 之 3' UTR 序列。

mRNA 名稱	其他資訊	ORF 序列(胺基酸)	ORF 序列(核苷酸)	5' UTR 序列	3' UTR 序列	構築體序列
SEQ ID NO:		**5**	**6**	**272**	**108**	**301**
IDO/PD-L1 檢查點癌症疫苗變異體 2	G5 帽 C1 聚 A 尾：100 nt (SEQ ID NO: 502)	MERDTLLKALEIASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVERDTLLKALEIASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVERDTLLKALEIASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVERDTLLKALEIASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVV	AUGGAGCGGGAUACCCUCCUGAAGGCUCUGCUGGAGAUCGCAAGCUGCCUGGAGAAAGCCCUCCAGGUGUUCCACCAAGUGUUCAUCUUCAUGACAUACUGGCAUCUGCUGAACGCCUUUACCGUGACCGUACCCAAGGACCUGUACGUGGUGGAGAGAGAUACCCUGCUGAAAGCCCUGCUGGAAAUCGCCUCGUGCCUGGAGAAGGCCCUGCAGGUGUUUCACCAGGUGUUCAUUUUCAUGACCUAUUGGCACCUGUUGAACGCUUUUACUGUGACCGUGCCAAAGGAUUUAUACGUGGUGGAGCGGGACACACUGCUGAAGGCCCUGCUUGAGAUCGCCAGCUGUCUCGAGAAAGCCCUGCAAGUGUUCCACCAGGUAUUCAUCUUUAUGACUUACUGGCACCUGCUCAACGCCUUCACCGUGACAGUGCCCAAGGACUUGUACGUGGUCGAGCGGGACACCCUGUUAAAGGCCCUGCUGGAGAUUGCCAGCUGUCUGGAGAAGGCACUGCAGGUGUUCCAUCAGGUGUUUAUCUUUAUGACCUACUGGCACCUCCUGAACGCCUUCACAGUGACCGUGCCCAAGGAUCUCUACGUGGUG	GGGAAAUAAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGACCCCGGCGCCGCCACC	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	SEQ ID NO: 301 自 5'至 3'端包含：SEQ ID NO: 272 之 5' UTR、SEQ ID NO: 6 之 ORF 序列及 SEQ ID NO: 108 之 3' UTR 序列。
SEQ ID NO:		**5**	**6**	**273**	**108**	**302**

mRNA 名稱	其他資訊	ORF 序列(胺基酸)	ORF 序列(核苷酸)	5’ UTR 序列	3’ UTR 序列	構築體序列
IDO/PD-L1 檢查點癌症疫苗變異體 3	G5 帽 C1 聚 A 尾：100 nt (SEQ ID NO: 502)	MERDTLLKALEIASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVERDTLLKALEIASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVERDTLLKALEIASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVERDTLLKALEIASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVV	AUGGAGCGGGAUACCCUCCUGAAGGCUCUGCUGGAGAUCGCAAGCUGCCUGGAGAAAGCCCUCCAGGUGUUCCACCAAGUGUUCAUCUUCAUGACAUACUGGCAUCUGCUGAACGCCUUUACCGUGACCGUACCCAAGGACCUGUACGUGGUGGAGAGAGAUACCCUGCUGAAAGCCCUGCUGGAAAUCGCCUCGUGCCUGGAGAAGGCCCUGCAGGUGUUUCACCAGGUGUUCAUUUUCAUGACCUAUUGGCACCUGUUGAACGCUUUUACUGUGACCGUGCCAAAGGAUUUAUACGUGGUGGAGCGGGACACACUGCUGAAGGCCCUGCUUGAGAUCGCCAGCUGUCUCGAGAAAGCCCUGCAAGUGUUCCACCAGGUAUUCAUCUUUAUGACUUACUGGCACCUGCUCAACGCCUUCACCGUGACAGUGCCCAAGGACUUGUACGUGGUCGAGCGGGACACCCUGUUAAAGGCCCUGCUGGAGAUUGCCAGCUGUCUGGAGAAGGCACUGCAGGUGUUCCAUCAGGUGUUUAUCUUUAUGACCUACUGGCACCUCCUGAACGCCUUCACAGUGACCGUGCCCAAGGAUCUCUACGUGGUG	AGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGACCCCGGCGCCGCCACC	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC	SEQ ID NO: 302 自 5’至 3’端包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 273 之 5’ UTR、SEQ ID NO: 6 之 ORF 序列及 SEQ ID NO: 108 之 3’ UTR 序列。

用於療法之 LNP

【0272】 本文尤其揭示 LNP 組合物，其包含編碼檢查點癌症疫苗之多核苷酸，該檢查點癌症疫苗包含一或多種 IDO 抗原性肽及一或多種 PD-L1 抗原性肽，該 LNP 組合物可單獨投與或與另一劑(例如照護標準療法)組合投與。在一實施例中，該另一劑為多肽，例如蛋白質、融合蛋白質、可溶性蛋白質或抗體(例如抗體片段、Fab、scFv、單一結構域 Ab、人類化抗體、雙特異性抗體及/或多特異性抗體)。在一實施例中，LNP 組合物與該另一劑係在同一組合物中或在單獨組合物中。在一實施例中，LNP 組合物與該另一劑實質上同時或依序投與。

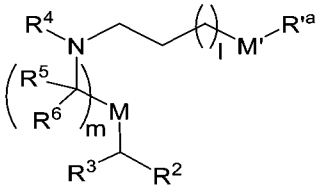
LNP 之脂質內容

【0273】 如上所述，就脂質而言，本文所揭示之 LNP 包含(i)可電離脂質；(ii)固醇或其他結構脂質；(iii)非陽離子輔助脂質或磷脂；(iv) PEG 脂質。該等脂質類別在下文中更詳細地陳述。

可電離脂質

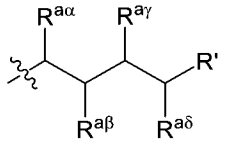
【0274】 本揭示案之脂質奈米顆粒包括一或多種可電離脂質。在某些實施例中，本揭示案之可電離脂質包含中心胺部分及至少一個生物可降解基團。本文所闡述之可電離脂質可有利地用於本揭示案之脂質奈米顆粒中，以供將核酸分子遞送至哺乳動物細胞或器官。下文所示之可電離脂質之結構包括前綴 I，以將其與本發明之其他脂質區分開。

【0275】 在一些態樣中，本揭示案係關於式(I)之可電離胺基脂質化合物：



(I)或其 N-氧化物，或其鹽或異構物，

其中 R'^{a} 為 $R'^{分支}$；其中

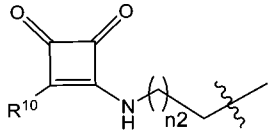
$R'^{分支}$為：  ；其中  表示連接點；

其中 $R^{a\alpha}$、$R^{a\beta}$、$R^{a\gamma}$及 $R^{a\delta}$各自獨立地選自由 H、C_{2-12}烷基及 C_{2-12}烯基組成之群；

R^2及 R^3各自獨立地選自由 C_{1-14}烷基及

C_{2-14}烯基組成之群；

R^4選自由以下組成之群：$-(CH_2)_nOH$，其中 n 選自由 1、2、3、4 及 5 組成之群；

及  ，

其中  表示連接點；其中

R^{10}為 $N(R)_2$；每一 R 獨立地選自由 C_{1-6}烷基、C_{2-3}烯基及 H 組成之群；且 n2 選自由 1、2、3、4、5、6、7、8、9 及 10 組成之群；

每一 R^5獨立地選自由 C_{1-3}烷基、

C_{2-3}烯基及 H 組成之群；

每一 R^6獨立地選自由 C_{1-3}烷基、

C_{2-3}烯基及 H 組成之群；

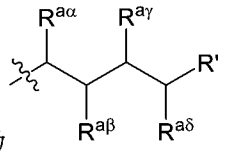
M 及 M’各自獨立地選自由-C(O)O-及

-OC(O)-組成之群；

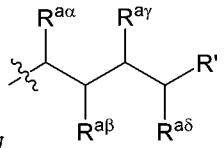
R’為 C_{1-12}烷基或 C_{2-12}烯基；

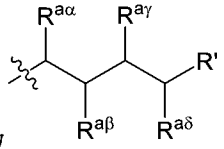
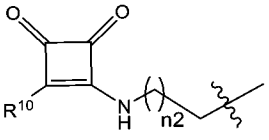
l 選自由 1、2、3、4 及 5 組成之群；且

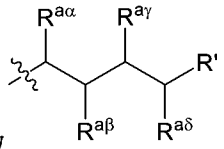
m 選自由 5、6、7、8、9、10、11、12 及 13 組成之群。

【0276】　在式(I)化合物之一些實施例中，R'^{a}為 $R'^{分支}$；$R'^{分支}$為  ；表示連接點；$R^{a\alpha}$、$R^{a\beta}$、$R^{a\gamma}$及 $R^{a\delta}$各自為 H；R^2及 R^3各自為 C_{1-14}烷基；R^4為$-(CH_2)_nOH$；n 為 2；每一 R^5為 H；每一 R^6為 H；M 及 M’各自為-C(O)O-；R’

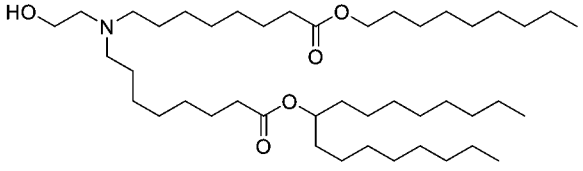
為 C_{1-12}烷基；l 為 5；且 m 為 7。

【0277】 在式(I)化合物之一些實施例中，R'^{a}為 $R'^{分支}$；$R'^{分支}$為  ；~表示連接點；$R^{a\alpha}$、$R^{a\beta}$、$R^{a\gamma}$及 $R^{a\delta}$各自為 H；R^2及 R^3各自為 C_{1-14}烷基；R^4為-$(CH_2)_nOH$；n 為 2；每一 R^5為 H；每一 R^6為 H；M 及 M'各自為-C(O)O-；R'為 C_{1-12}烷基；l 為 3；且 m 為 7。

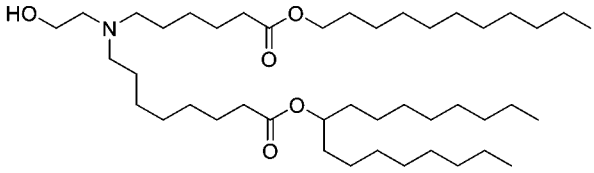
【0278】 在式(I)化合物之一些實施例中，R'^{a}為 $R'^{分支}$；$R'^{分支}$為  ；~表示連接點；$R^{a\alpha}$為 C_{2-12}烷基；$R^{a\beta}$、$R^{a\gamma}$及 $R^{a\delta}$各自為 H；R^2及 R^3各自為 C_{1-14}烷基；R^4為  ；R^{10}為 NH(C_{1-6}烷基)；n2 為 2；R^5為 H；每一 R^6為 H；M 及 M'各自為-C(O)O-；R'為 C_{1-12}烷基；l 為 5；且 m 為 7。

【0279】 在式(I)化合物之一些實施例中，R'^{a}為 $R'^{分支}$；$R'^{分支}$為  ；~表示連接點；$R^{a\alpha}$、$R^{a\beta}$及 $R^{a\delta}$各自為 H；$R^{a\gamma}$為 C_{2-12}烷基；R^2及 R^3各自為 C_{1-14}烷基；R^4為-$(CH_2)_nOH$；n 為 2；每一 R^5為 H；每一 R^6為 H；M 及 M'各自為-C(O)O-；R'為 C_{1-12}烷基；l 為 5；且 m 為 7。

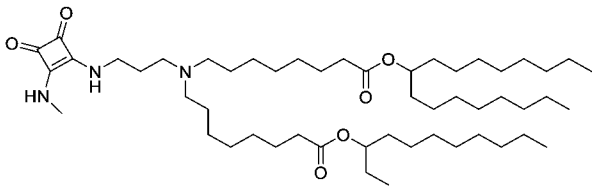
【0280】 在一些實施例中，式(I)化合物選自：



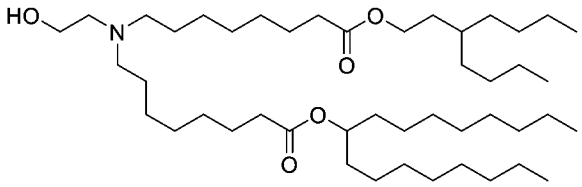
(18)，



(25)，

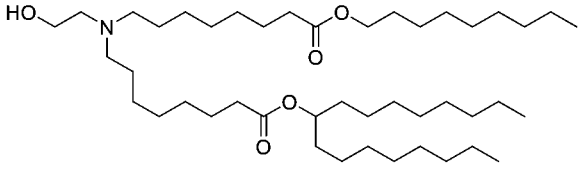


(301)，及



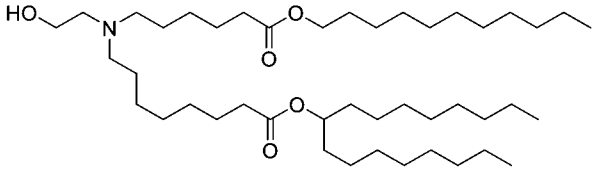
(357)。

【0281】 在一些實施例中，式(I)化合物為：



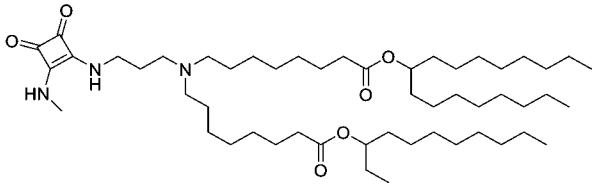
(18)。

【0282】 在一些實施例中，式(I)化合物為：



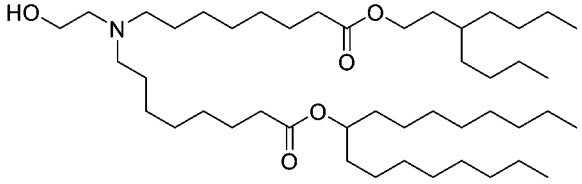
(25)。

【0283】 在一些實施例中，式(I)化合物為：



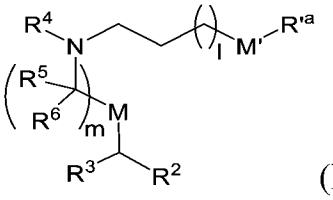
(301)。

【0284】 在一些實施例中，式(I)化合物為：



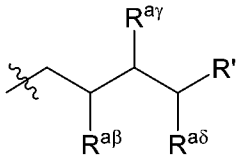
(357)。

【0285】 在一些態樣中，本揭示案係關於式(I-a)化合物：



(I-a)或其 N-氧化物，或其鹽或異構物，

其中 $R^{'a}$ 為 $R^{'分支}$；其中

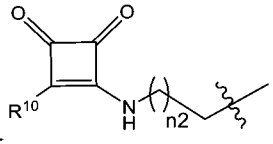
$R'^{分支}$為：  ；其中  表示連接點；

其中 $R^{a\beta}$、$R^{a\gamma}$及 $R^{a\delta}$各自獨立地選自由 H、C_{2-12}烷基及 C_{2-12}烯基組成之群；

R^2及 R^3各自獨立地選自由 C_{1-14}烷基及

C_{2-14}烯基組成之群；

R^4選自由以下組成之群：$-(CH_2)_nOH$，其中 n 選自由 1、2、3、4 及 5 組成之群；

及  ，

其中  表示連接點；其中

R^{10}為 $N(R)_2$；每一 R 獨立地選自由 C_{1-6}烷基、C_{2-3}烯基及 H 組成之群；且 n2 選自由 1、2、3、4、5、6、7、8、9 及 10 組成之群；

每一 R^5獨立地選自由 C_{1-3}烷基、

C_{2-3}烯基及 H 組成之群；

每一 R^6獨立地選自由 C_{1-3}烷基、

C_{2-3}烯基及 H 組成之群；

M 及 M'各自獨立地選自由-C(O)O-及

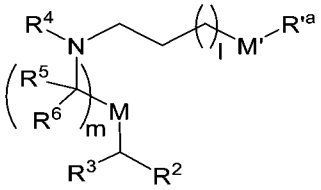
-OC(O)-組成之群；

R'為 C_{1-12}烷基或 C_{2-12}烯基；

l 選自由 1、2、3、4 及 5 組成之群；且

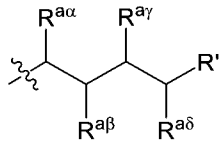
m 選自由 5、6、7、8、9、10、11、12 及 13 組成之群。

【0286】　在一些態樣中，本揭示案係關於式(I-b)化合物：



(I-b)或其 N-氧化物，或其鹽或異構物，

其中 R'^{a} 為 $R'^{分支}$；其中

$R'^{分支}$ 為：  ；其中 ～ 表示連接點；

其中 $R^{a\alpha}$、$R^{a\beta}$、$R^{a\gamma}$ 及 $R^{a\delta}$ 各自獨立地選自由 H、C_{2-12} 烷基及 C_{2-12} 烯基組成之群；

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由 C_{1-14} 烷基及

C_{2-14} 烯基組成之群；

R^4 為-$(CH_2)_nOH$，其中 n 選自由 1、2、3、4 及 5 組成之群；

每一 R^5 獨立地選自由 C_{1-3} 烷基、

C_{2-3} 烯基及 H 組成之群；

每一 R^6 獨立地選自由 C_{1-3} 烷基、

C_{2-3} 烯基及 H 組成之群；

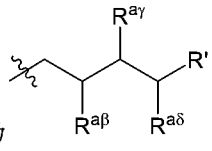
M 及 M'各自獨立地選自由-C(O)O-及

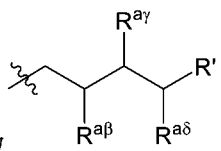
-OC(O)-組成之群；

R'為 C_{1-12} 烷基或 C_{2-12} 烯基；

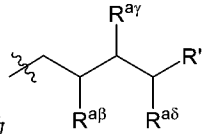
l 選自由 1、2、3、4 及 5 組成之群；且

m 選自由 5、6、7、8、9、10、11、12 及 13 組成之群。

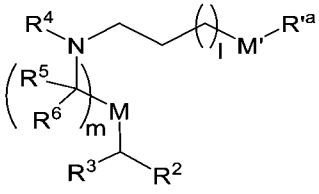
【0287】 在式(I)或(I-b)之一些實施例中，R'^{a} 為 $R'^{分支}$；$R'^{分支}$ 為  ；～ 表示連接點；$R^{a\beta}$、$R^{a\gamma}$ 及 $R^{a\delta}$ 各自為 H；R^2 及 R^3 各自為 C_{1-14} 烷基；R^4 為-$(CH_2)_nOH$；n 為 2；每一 R^5 為 H；每一 R^6 為 H；M 及 M'各自為-C(O)O-；R'為 C_{1-12} 烷基；l 為 5；且 m 為 7。

【0288】 在式(I)或(I-b)之一些實施例中，R'^{a} 為 $R'^{分支}$；$R'^{分支}$ 為  ；～ 表示連接點；$R^{a\beta}$、$R^{a\gamma}$ 及 $R^{a\delta}$ 各自為 H；R^2 及 R^3 各自為 C_{1-14} 烷基；R^4 為-

$(CH_2)_nOH$；n 為 2；每一 R^5 為 H；每一 R^6 為 H；M 及 M’各自為-C(O)O-；R’為 C_{1-12} 烷基；l 為 3；且 m 為 7。

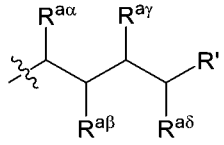
【0289】 在式(I)或(I-b)之一些實施例中，R'^a 為 $R'^{分支}$；$R'^{分支}$為  ；~~~表示連接點；$R^{a\beta}$ 及 $R^{a\delta}$ 各自為 H；$R^{a\gamma}$ 為 C_{2-12} 烷基；R^2 及 R^3 各自為 C_{1-14} 烷基；R^4 為-$(CH_2)_nOH$；n 為 2；每一 R^5 為 H；每一 R^6 為 H；M 及 M’各自為-C(O)O-；R’為 C_{1-12} 烷基；l 為 5；且 m 為 7。

【0290】 在一些態樣中，本揭示案係關於式(I-c)化合物：



(I-c)或其 N-氧化物，或其鹽或異構物，

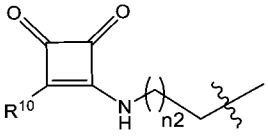
其中 R'^a 為 $R'^{分支}$；其中

$R'^{分支}$為：  ；其中~~~表示連接點；

其中 $R^{a\alpha}$、$R^{a\beta}$、$R^{a\gamma}$ 及 $R^{a\delta}$ 各自獨立地選自由 H、C_{2-12} 烷基及 C_{2-12} 烯基組成之群；

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由 C_{1-14} 烷基及

C_{2-14} 烯基組成之群；

R^4 為  ，

其中~~~表示連接點；

其中

R^{10} 為 $N(R)_2$；每一 R 獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、C_{2-3} 烯基及 H 組成之群；n2 選自由 1、2、3、4、5、6、7、8、9 及 10 組成之群；

每一 R^5 獨立地選自由 C_{1-3} 烷基、

C_{2-3} 烯基及 H 組成之群；

每一 R^6 獨立地選自由 C_{1-3} 烷基、

C_{2-3} 烯基及 H 組成之群；

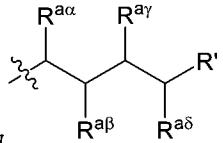
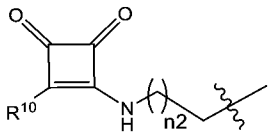
M 及 M’各自獨立地選自由-C(O)O-及

-OC(O)-組成之群；

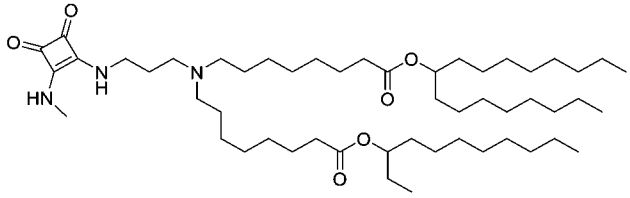
R’為 C_{1-12} 烷基或 C_{2-12} 烯基；

l 選自由 1、2、3、4 及 5 組成之群；且

m 選自由 5、6、7、8、9、10、11、12 及 13 組成之群。

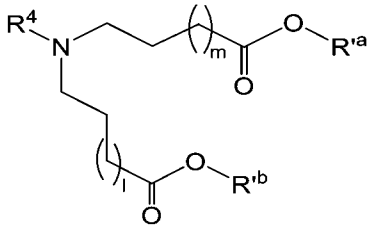
【0291】 在一些實施例中，R'^a 為 $R'^{分支}$；$R'^{分支}$ 為  ；  表示連接點；$R^{a\beta}$、$R^{a\gamma}$ 及 $R^{a\delta}$ 各自為 H；$R^{a\alpha}$ 為 C_{2-12} 烷基；R^2 及 R^3 各自為 C_{1-14} 烷基；R^4 為  ；  表示連接點；R^{10} 為 NH(C_{1-6} 烷基)；n2 為 2；每一 R^5 為 H；每一 R^6 為 H；M 及 M’各自為-C(O)O-；R’為 C_{1-12} 烷基；l 為 5；且 m 為 7。

【0292】 在一些實施例中，式(I-c)化合物為：



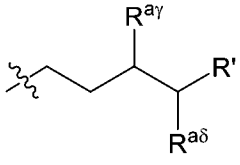
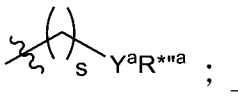
(I-301)。

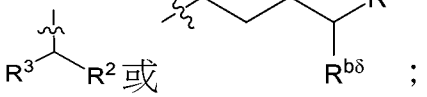
【0293】 在一些態樣中，本揭示案係關於式(II)化合物：



(II)或其 N-氧化物，或其鹽或異構物，

其中 R'^a 為 $R'^{分支}$ 或 $R'^{環狀}$；其中

$R'^{分支}$ 為：  且 $R'^{環狀}$ 為：  ；且

R’^{b} 為：  ；

其中 ～ 表示連接點；

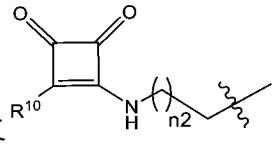
$R^{a\gamma}$ 及 $R^{a\delta}$ 各自獨立地選自由 H、C_{1-12} 烷基及 C_{2-12} 烯基組成之群，其中 $R^{a\gamma}$ 及 $R^{a\delta}$ 中之至少一者選自由 C_{1-12} 烷基及 C_{2-12} 烯基組成之群；

$R^{b\gamma}$ 及 $R^{b\delta}$ 各自獨立地選自由 H、C_{1-12} 烷基及 C_{2-12} 烯基組成之群，其中 $R^{b\gamma}$ 及 $R^{b\delta}$ 中之至少一者選自由 C_{1-12} 烷基及 C_{2-12} 烯基組成之群；

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由 C_{1-14} 烷基及

C_{2-14} 烯基組成之群；

R^4 選自由以下組成之群：$-(CH_2)_nOH$，其中 n 選自由 1、2、3、4 及 5 組成之群；

及  ，

其中 ～ 表示連接點；其中

R^{10} 為 $N(R)_2$；每一 R 獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、C_{2-3} 烯基及 H 組成之群；且 n2 選自由 1、2、3、4、5、6、7、8、9 及 10 組成之群；

每一 R’獨立地為 C_{1-12} 烷基或 C_{2-12} 烯基；

Y^a 為 C_{3-6} 碳環；

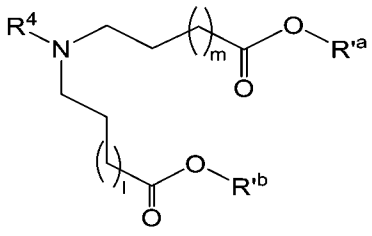
R*”^{a} 選自由 C_{1-15} 烷基及 C_{2-15} 烯基組成之群；且

s 為 2 或 3；

m 選自 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9；

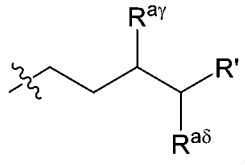
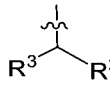
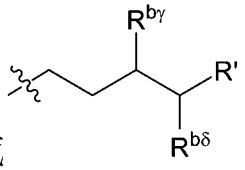
l 選自 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9。

【0294】　在一些態樣中，本揭示案係關於式(II-a)化合物：



(II-a)或其 N-氧化物，或其鹽或異構物，

其中 R’a 為 R’分支或 R’環狀；其中

R’分支為：  且 R’b 為：  或  ；

其中  表示連接點；

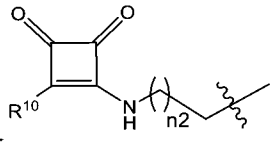
$R^{a\gamma}$及 $R^{a\delta}$各自獨立地選自由 H、C_{1-12}烷基及 C_{2-12}烯基組成之群，其中 $R^{a\gamma}$及 $R^{a\delta}$中之至少一者選自由 C_{1-12}烷基及 C_{2-12}烯基組成之群；

$R^{b\gamma}$及 $R^{b\delta}$各自獨立地選自由 H、C_{1-12}烷基及 C_{2-12}烯基組成之群，其中 $R^{b\gamma}$及 $R^{b\delta}$中之至少一者選自由 C_{1-12}烷基及 C_{2-12}烯基組成之群；

R^2及 R^3各自獨立地選自由 C_{1-14}烷基及

C_{2-14}烯基組成之群；

R^4選自由以下組成之群：$-(CH_2)_nOH$，其中 n 選自由 1、2、3、4 及 5 組成之群；

及  ，

其中  表示連接點；其中

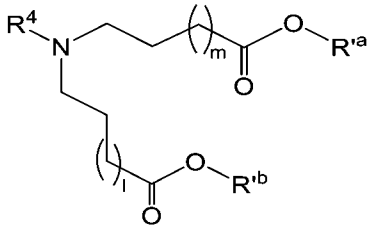
R^{10}為 $N(R)_2$；每一 R 獨立地選自由 C_{1-6}烷基、C_{2-3}烯基及 H 組成之群；且 n2 選自由 1、2、3、4、5、6、7、8、9 及 10 組成之群；

每一 R’獨立地為 C_{1-12}烷基或 C_{2-12}烯基；

m 選自 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9；

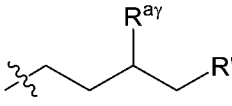
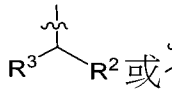
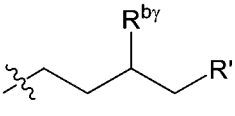
l 選自 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9。

【0295】　在一些態樣中，本揭示案係關於式(II-b)化合物：



(II-b)或其 N-氧化物，或其鹽或異構物，

其中 R’a 為 R’分支或 R’環狀；其中

R’分支為：  且 R’b 為：  或  ；

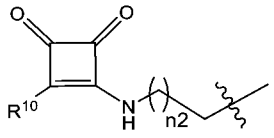
其中  表示連接點；

$R^{a\gamma}$ 及 $R^{b\gamma}$ 各自獨立地選自由 C_{1-12} 烷基及 C_{2-12} 烯基組成之群；

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由 C_{1-14} 烷基及

C_{2-14} 烯基組成之群；

R^4 選自由以下組成之群：$-(CH_2)_nOH$，其中 n 選自由 1、2、3、4 及 5 組成之群；

及  ，

其中  表示連接點；其中

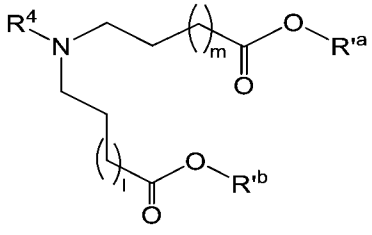
R^{10} 為 $N(R)_2$；每一 R 獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、C_{2-3} 烯基及 H 組成之群；且 n2 選自由 1、2、3、4、5、6、7、8、9 及 10 組成之群；

每一 R’獨立地為 C_{1-12} 烷基或 C_{2-12} 烯基；

m 選自 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9；

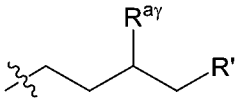
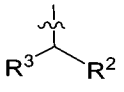
l 選自 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9。

【0296】 在一些態樣中，本揭示案係關於式(II-c)化合物：



(II-c)或其 N-氧化物，或其鹽或異構物，

其中 R’a 為 R’分支或 R’環狀；其中

R’分支為：  且 R’b 為：  ；

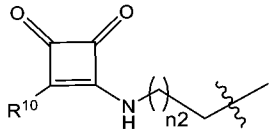
其中  表示連接點；

其中 $R^{a\gamma}$ 選自由 C_{1-12} 烷基及 C_{2-12} 烯基組成之群；

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由 C_{1-14} 烷基及

C_{2-14} 烯基組成之群；

R^4 選自由以下組成之群：$-(CH_2)_nOH$，其中 n 選自由 1、2、3、4 及 5 組成之群；

及  ，

其中  表示連接點；其中

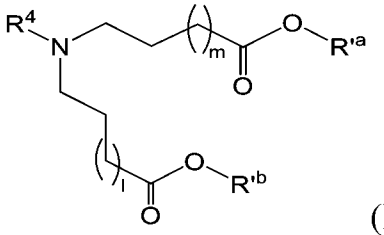
R^{10} 為 $N(R)_2$；每一 R 獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、C_{2-3} 烯基及 H 組成之群；且 n2 選自由 1、2、3、4、5、6、7、8、9 及 10 組成之群；

R’為 C_{1-12} 烷基或 C_{2-12} 烯基；

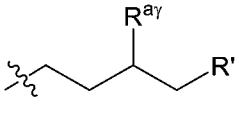
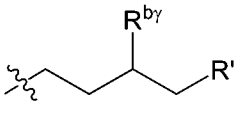
m 選自 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9；

l 選自 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9。

【0297】　在一些態樣中，本揭示案係關於式(II-d)化合物：

 (II-d)或其 N-氧化物，或其鹽或異構物，

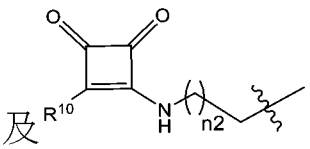
其中 R’a 為 R’分支或 R’環狀；其中

R’分支為：  且 R’b 為：  ；

其中  表示連接點；

其中 $R^{a\gamma}$ 及 $R^{b\gamma}$ 各自獨立地選自由 C_{1-12} 烷基及 C_{2-12} 烯基組成之群；

R^4 選自由以下組成之群：$-(CH_2)_nOH$，其中 n 選自由 1、2、3、4 及 5 組成之群；

及  ，

其中  表示連接點；其中

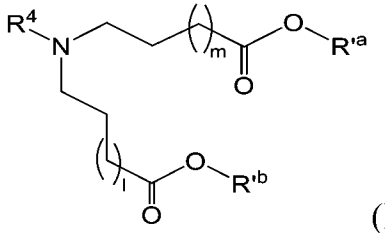
R^{10} 為 $N(R)_2$；每一 R 獨立地選自由 C_{1-6} 烷基、C_{2-3} 烯基及 H 組成之群；且 n2 選自由 1、2、3、4、5、6、7、8、9 及 10 組成之群；

每一 R’獨立地為 C_{1-12} 烷基或 C_{2-12} 烯基；

m 選自 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9；

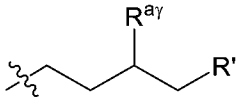
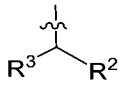
l 選自 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9。

【0298】 在一些態樣中，本揭示案係關於式(II-e)化合物：



(II-e)或其 N-氧化物，或其鹽或異構物，

其中 R'^{a} 為 $R'^{分支}$ 或 $R'^{環狀}$；其中

$R'^{分支}$ 為：  且 R'^{b} 為：  ；

其中  表示連接點；

其中 $R^{a\gamma}$ 選自由 C_{1-12} 烷基及 C_{2-12} 烯基組成之群；

R^2 及 R^3 各自獨立地選自由 C_{1-14} 烷基及

C_{2-14} 烯基組成之群；

R^4 為-$(CH_2)_nOH$，其中 n 選自由 1、2、3、4 及 5 組成之群；

R’為 C_{1-12} 烷基或 C_{2-12} 烯基；

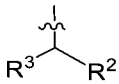
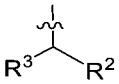
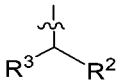
m 選自 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9；

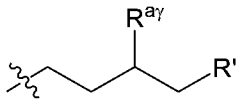
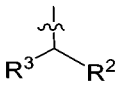
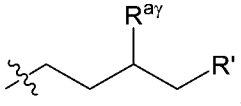
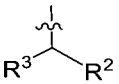
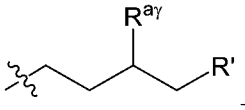
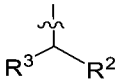
l 選自 1、2、3、4、5、6、7、8 及 9。

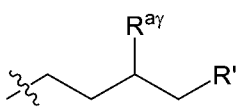
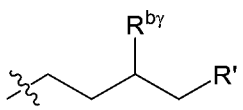
【0299】 在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些

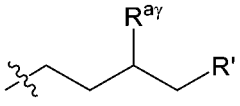
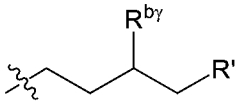
實施例中，m及l各自獨立地選自4、5及6。在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，m及l各自為5。

【0300】 在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，每一R’獨立地為C_{1-12}烷基。在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，每一R’獨立地為C_{2-5}烷基。

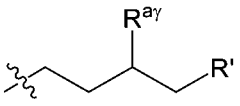
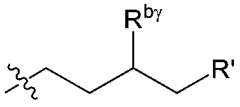
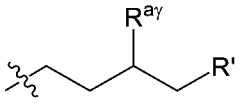
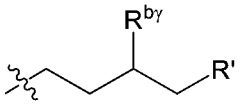
【0301】 在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，R'^{b}為：  ，且R^2及R^3各自獨立地為C_{1-14}烷基。在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，R'^{b}為：  ，且R^2及R^3各自獨立地為C_{6-10}烷基。在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，R'^{b}為：  ，且R^2及R^3各自為C_8烷基。

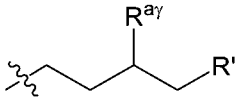
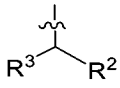
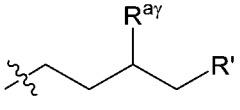
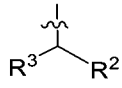
【0302】 在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，$R'^{分支}$為：  且R'^{b}為：  ，$R^{a\gamma}$為C_{1-12}烷基，且R^2及R^3各自獨立地為C_{6-10}烷基。在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，$R'^{分支}$為：  且R'^{b}為：  ，$R^{a\gamma}$為C_{2-6}烷基，且R^2及R^3各自獨立地為C_{6-10}烷基。在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，$R'^{分支}$為：  且R'^{b}為：  ，$R^{a\gamma}$為C_{2-6}烷基，且R^2及R^3各自為C_8烷基。

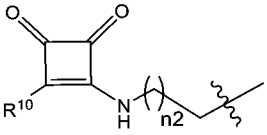
【0303】 在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，$R'^{分支}$為：  ，R'^{b}為：  ，且$R^{a\gamma}$及$R^{b\gamma}$各自為C_{1-12}烷基。在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之

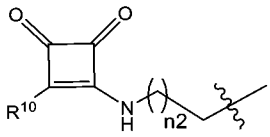
一些實施例中，R’分支為：  ，R’b為：  ，且 $R^{a\gamma}$ 及 $R^{b\gamma}$ 各自為 C_{2-6} 烷基。

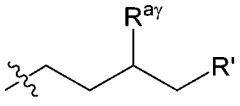
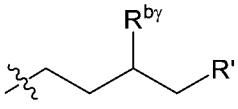
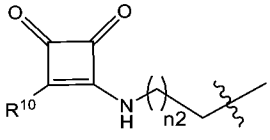
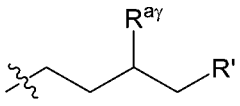
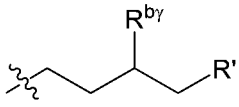
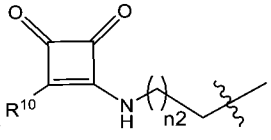
【0304】 在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，m 及 l 各自獨立地選自 4、5 及 6，且每一 R’獨立地為 C_{1-12} 烷基。在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，m 及 l 各自為 5，且每一 R’獨立地為 C_{2-5} 烷基。

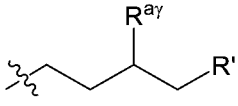
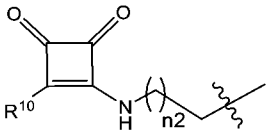
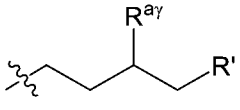
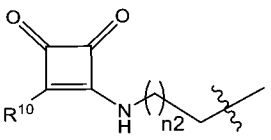
【0305】 在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，R’分支為：  ，R’b為：  ，m 及 l 各自獨立地選自 4、5 及 6，每一 R’獨立地為 C_{1-12} 烷基，且 $R^{a\gamma}$ 及 $R^{b\gamma}$ 各自為 C_{1-12} 烷基。在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，R’分支為：  ，R’b為：  ，m 及 l 各自為 5，每一 R’獨立地為 C_{2-5} 烷基，且 $R^{a\gamma}$ 及 $R^{b\gamma}$ 各自為 C_{2-6} 烷基。

【0306】 在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，R’分支為：  且 R’b為：  ，m 及 l 各自獨立地選自 4、5 及 6，R’為 C_{1-12} 烷基，$R^{a\gamma}$ 為 C_{1-12} 烷基，且 R^2 及 R^3 各自獨立地為 C_{6-10} 烷基。在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，R’分支為：  且 R’b為：  ，m 及 l 各自為 5，R’為 C_{2-5} 烷基，$R^{a\gamma}$ 為 C_{2-6} 烷基，且 R^2 及 R^3 各自為 C_8 烷基。

【0307】 在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，R^4 為  ，其中 R^{10} 為 NH(C_{1-6} 烷基)且 n2 為 2。在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，R^4 為

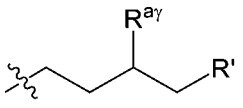
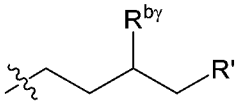
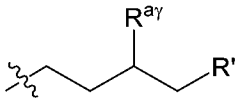
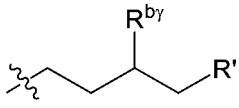

，其中 R^{10} 為 $NH(CH_3)$且 n2 為 2。

【0308】　在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，$R'^{分支}$為：  ，R'^{b}為：  ，m 及 l 各自獨立地選自 4、5 及 6，每一 R’獨立地為 C_{1-12}烷基，$R^{a\gamma}$及 $R^{b\gamma}$各自為 C_{1-12}烷基，且 R^4為  ，其中 R^{10}為 $NH(C_{1-6}$烷基)，且 n2 為 2。在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，$R'^{分支}$為：  ，R'^{b}為：  ，m 及 l 各自為 5，每一 R’獨立地為 C_{2-5}烷基，$R^{a\gamma}$及 $R^{b\gamma}$各自為 C_{2-6}烷基，且 R^4為  ，其中 R^{10}為 $NH(CH_3)$且 n2 為 2。

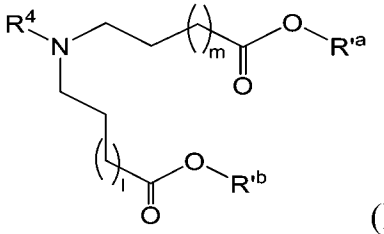
【0309】　在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，$R'^{分支}$為：  且 R'^{b}為：  ，m 及 l 各自獨立地選自 4、5 及 6，R’為 C_{1-12}烷基，R^2及 R^3各自獨立地為 C_{6-10}烷基，$R^{a\gamma}$為 C_{1-12}烷基，且 R^4為  ，其中 R^{10}為 $NH(C_{1-6}$烷基)且 n2 為 2。在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，$R'^{分支}$為：  且 R'^{b}為：  ，m 及 l 各自為 5，R’為 C_{2-5}烷基，$R^{a\gamma}$為 C_{2-6}烷基，R^2及 R^3各自為 C_8烷基，且 R^4為  ，其中 R^{10}為 $NH(CH_3)$且 n2 為 2。

【0310】　在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些

實施例中，R^4為-$(CH_2)_nOH$且 n 為 2、3 或 4。在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，R^4為-$(CH_2)_nOH$且 n 為 2。

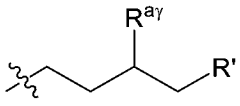
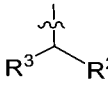
【0311】　在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，$R'^{分支}$為：  ，R'^{b}為：  ，m 及 l 各自獨立地選自 4、5 及 6，每一 R'獨立地為 C_{1-12}烷基，$R^{a\gamma}$及 $R^{b\gamma}$各自為 C_{1-12}烷基，R^4為-$(CH_2)_nOH$，且 n 為 2、3 或 4。在式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)或式(II-e)化合物之一些實施例中，$R'^{分支}$為：  ，R'^{b}為：  ，m 及 l 各自為 5，每一 R'獨立地為 C_{2-5}烷基，$R^{a\gamma}$及 $R^{b\gamma}$各自為 C_{2-6}烷基，R^4為-$(CH_2)_nOH$，且 n 為 2。

【0312】　在一些態樣中，本揭示案係關於式(II-f)化合物：



(II-f)或其 N-氧化物，或其鹽或異構物，

其中 R'^{a}為 $R'^{分支}$或 $R'^{環狀}$；其中

$R'^{分支}$為：  且 R'^{b}為：  ；

其中  表示連接點；

$R^{a\gamma}$為 C_{1-12}烷基；

R^2及 R^3各自獨立地為 C_{1-14}烷基；

R^4為-$(CH_2)_nOH$，其中 n 選自由 1、2、3、4 及 5 組成之群；

R'為 C_{1-12}烷基；

m 選自 4、5 及 6；且

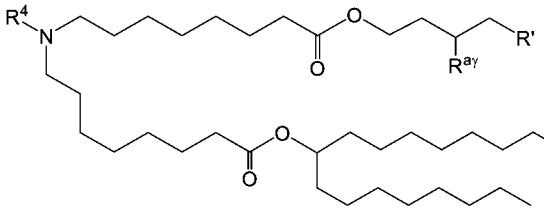
l 選自 4、5 及 6。

【0313】　在式(II-f)化合物之一些實施例中，m 及 l 各自為 5，且 n 為 2、3 或 4。

【0314】　在式(II-f)化合物之一些實施例中，R’為 C_{2-5} 烷基，$R^{a\gamma}$ 為 C_{2-6} 烷基，且 R^2 及 R^3 各自為 C_{6-10} 烷基。

【0315】　在式(II-f)化合物之一些實施例中，m 及 l 各自為 5，n 為 2、3 或 4，R’為 C_{2-5} 烷基，$R^{a\gamma}$ 為 C_{2-6} 烷基，且 R^2 及 R^3 各自為 C_{6-10} 烷基。

【0316】　在一些態樣中，本揭示案係關於式(II-g)化合物：

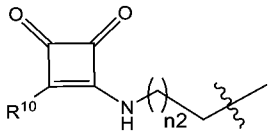


(II-g)，其中

$R^{a\gamma}$ 為 C_{2-6} 烷基；

R’為 C_{2-5} 烷基；且

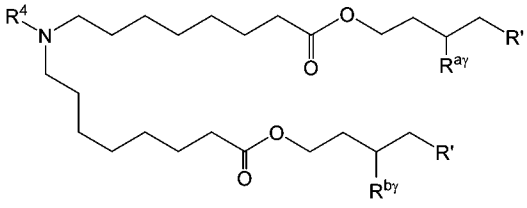
R^4 選自由以下組成之群：$-(CH_2)_nOH$，其中 n 選自由 3、4 及 5 組成之群；及



，

其中  表示連接點，R^{10} 為 NH(C_{1-6} 烷基)，且 n2 選自由 1、2 及 3 組成之群。

【0317】　在一些態樣中，本揭示案係關於式(II-h)化合物：

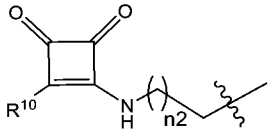


(II-h)，其中

$R^{a\gamma}$ 及 $R^{b\gamma}$ 各自獨立地為 C_{2-6} 烷基；

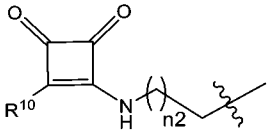
每一 R’獨立地為 C_{2-5} 烷基；且

R^4 選自由以下組成之群：$-(CH_2)_nOH$，其中 n 選自由 3、4 及 5 組成之群；及



，

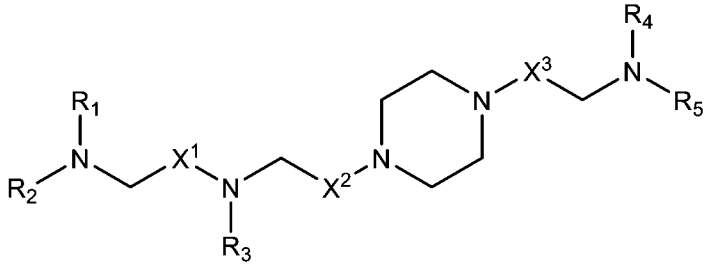
其中 ~ 表示連接點，R^{10} 為 NH(C_{1-6}烷基)，且 n2 選自由 1、2 及 3 組成之群。

【0318】 在式(II-g)或式(II-h)化合物之一些實施例中，R^4 為  ，其中

R^{10} 為 NH(CH_3)且 n2 為 2。

【0319】 在式(II-g)或式(II-h)化合物之一些實施例中，R^4 為-$(CH_2)_2$OH。

【0320】 在一些態樣中，本揭示案係關於具有式(III)之化合物：



(III)，

或其鹽或異構物，其中

R_1、R_2、R_3、R_4及 R_5獨立地選自由 C_{5-20}烷基、C_{5-20}烯基、-R"MR'、-R*YR"、-YR"及-R*OR"組成之群；

每一 M 獨立地選自由以下組成之群：-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(S)S-、-SC(S)-、-CH(OH)-、-P(O)(OR')O-、-$S(O)_2$-、芳基及雜芳基；

X^1、X^2及 X^3獨立地選自由以下組成之群：鍵、-CH_2-、-$(CH_2)_2$-、-CHR-、-CHY-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)-CH_2-、-CH_2-C(O)-、-C(O)O-CH_2-、-OC(O)-CH_2-、-CH_2-C(O)O-、-CH_2-OC(O)-、-CH(OH)-、-C(S)-及-CH(SH)-；

每一 Y 獨立地為 C_{3-6}碳環；

每一 R*獨立地選自由 C_{1-12}烷基及 C_{2-12}烯基組成之群；

每一 R 獨立地選自由 C_{1-3}烷基及 C_{3-6}碳環組成之群；

每一 R’獨立地選自由 C_{1-12}烷基、C_{2-12}烯基及 H 組成之群；且

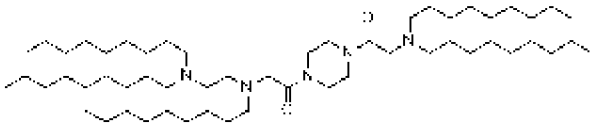
每一 R”獨立地選自由 C_{3-12}烷基及 C_{3-12}烯基組成之群，且其中：

(i) X^1、X^2及 X^3中之至少一者不為-CH_2-；及/或

(ii) R_1、R_2、R_3、R_4及 R_5中之至少一者為-R”MR’。

【0321】 在一些實施例中，R_1、R_2、R_3、R_4及 R_5各自為 C_{5-20}烷基；X^1為-CH_2-；且 X^2及 X^3各自為-C(O)-。

【0322】 在一些實施例中，式(III)化合物為：



(I-356)。

【0323】 根據本文任一式之脂質之中心胺部分(例如具有式(I)、式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)、式(II-e)、式(II-f)、式(II-g)、式(II-h)或式(III)中之任一者之化合物(為清晰起見，該等式各自以字母 I 開頭))可在生理 pH 下質子化。因此，脂質在生理 pH 下可具有正電荷或部分正電荷。此等脂質可稱為陽離子脂質或可電離(胺基)脂質。脂質亦可為兩性離子的，亦即具有正電荷及負電荷二者之中性分子。

【0324】 在一些實施例中，本發明之可電離胺基脂質(例如具有式(I)、式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)、式(II-e)、式(II-f)、式(II-g)、式(II-h)或式(III)中之任一者之化合物(為清晰起見，該等式各自以字母 I 開頭))在脂質組合物中之量在約 1 mol%至 99 mol%範圍內。

【0325】 在一個實施例中，本發明之可電離胺基脂質(例如具有式(I)、式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)、式(II-e)、式(II-f)、式(II-g)、式(II-h)或式(III)中之任一者之化合物(為清晰起見，該等式各自以字母 I 開頭))在脂質組合物中之量為至少約 1 mol%、2 mol%、3 mol%、4 mol%、5 mol%、6 mol%、7 mol%、8 mol%、9 mol%、10 mol%、11 mol%、12 mol%、13

mol%、14 mol%、15 mol%、16 mol%、17 mol%、18 mol%、19 mol%、20 mol%、21 mol%、22 mol%、23 mol%、24 mol%、25 mol%、26 mol%、27 mol%、28 mol%、29 mol%、30 mol%、31 mol%、32 mol%、33 mol%、34 mol%、35 mol%、36 mol%、37 mol%、38 mol%、39 mol%、40 mol%、41 mol%、42 mol%、43 mol%、44 mol%、45 mol%、46 mol%、47 mol%、48 mol%、49 mol%、50 mol%、51 mol%、52 mol%、53 mol%、54 mol%、55 mol%、56 mol%、57 mol%、58 mol%、59 mol%、60 mol%、61 mol%、62 mol%、63 mol%、64 mol%、65 mol%、66 mol%、67 mol%、68 mol%、69 mol%、70 mol%、71 mol%、72 mol%、73 mol%、74 mol%、75 mol%、76 mol%、77 mol%、78 mol%、79 mol%、80 mol%、81 mol%、82 mol%、83 mol%、84 mol%、85 mol%、86 mol%、87 mol%、88 mol%、89 mol%、90 mol%、91 mol%、92 mol%、93 mol%、94 mol%、95 mol%、96 mol%、97 mol%、98 mol%或 99 mol%。

【0326】 在一個實施例中，本發明之可電離胺基脂質(例如具有式(I)、式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)、式(II-e)、式(II-f)、式(II-g)、式(II-h)或式(III)中之任一者之化合物(為清晰起見，該等式各自以字母 I 開頭))在脂質組合物中之量在約 30 mol%至約 70 mol%、約 35 mol%至約 65 mol%、約 40 mol%至約 60 mol%及約 45 mol%至約 55 mol%範圍內。

【0327】 在一個具體實施例中，本發明之可電離胺基脂質(例如具有式(I)、式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)、式(II-e)、式(II-f)、式(II-g)、式(II-h)或式(III)中之任一者之化合物(為清晰起見，該等式各自以字母 I 開頭)) 在脂質組合物中之量為約 45 mol%。

【0328】 在一個具體實施例中，本發明之可電離胺基脂質(例如具有式(I)、式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)、式(II-e)、式(II-f)、式(II-g)、式(II-h)或式(III)中之任一者之化合物(為清晰起見，該等式各自以字母 I 開頭))在脂質組合物中之量為約 40 mol%。

【0329】　在一個具體實施例中，本發明之可電離胺基脂質(例如具有式(I)、式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)、式(II-e)、式(II-f)、式(II-g)、式(II-h)或式(III)中之任一者之化合物(為清晰起見，該等式各自以字母 I 開頭))在脂質組合物中之量為約 50 mol%。

【0330】　除本文所揭示之可電離胺基脂質(例如具有式(I)、式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)、式(II-e)、式(II-f)、式(II-g)、式(II-h)或式(III)中之任一者之化合物(為清晰起見，該等式各自以字母 I 開頭))以外，本文所揭示之基於脂質之組合物(例如脂質奈米顆粒)亦可包含其他組分，諸如膽固醇及/或膽固醇類似物、非陽離子輔助脂質、結構脂質、PEG-脂質及其任何組合。

【0331】　本發明之其他可電離脂質可選自由以下組成之非限制性群：3-(雙十二烷基胺基)-N1,N1,4-三(十二烷基)-1-六氫吡嗪乙胺(KL10)、N1-[2-(雙十二烷基胺基)乙基]-N1,N4,N4-三(十二烷基)-1,4-六氫吡嗪二乙胺(KL22)、14,25-雙十三烷基-15,18,21,24-四氮雜-三十八烷(KL25)、1,2-二亞油基氧基-N,N-二甲基胺基丙烷(DLin-DMA)、2,2-二亞油基-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)丁酸三十七烷-6,9,28,31-四烯-19-基酯(DLin-MC3-DMA)、2,2-二亞油基-4-(2-二甲基胺基乙基)-[1,3]-二氧雜環戊烷(DLin-KC2-DMA)、1,2-二油烯基氧基-N,N-二甲基胺基丙烷(DODMA)、(13Z,165Z)-N,N-二甲基-3-壬基二十二-13-16-二烯-1-胺(L608)、2-({8-[(3β)-膽固-5-烯-3-基氧基]辛基}氧基)-N,N-二甲基-3-[(9Z,12Z)-十八-9,12-二烯-1-基氧基]丙-1-胺(辛基-CLinDMA)、(2R)-2-({8-[(3β)-膽固-5-烯-3-基氧基]辛基}氧基)-N,N-二甲基-3-[(9Z,12Z)-十八-9,12-二烯-1-基氧基]丙-1-胺(辛基-CLinDMA (2R))及(2S)-2-({8-[(3β)-膽固-5-烯-3-基氧基]辛基}氧基)-N,N-二甲基-3-[(9Z,12Z)-十八-9,12-二烯-1-基氧基]丙-1-胺(辛基-CLinDMA (2S))。除該等可電離脂質以外，可電離胺基脂質亦可為包括環胺基之

脂質。

【0332】　本發明之可電離脂質亦可為國際公開案第 WO 2017/075531 A1 中所揭示之化合物，該國際公開案在此係以全文引用的方式併入。

【0333】　本發明之可電離脂質亦可為國際公開案第 WO 2015/199952 A1 中所揭示之化合物，該國際公開案在此係以全文引用的方式併入。

【0334】　在前述或相關態樣中之任一態樣中，本揭示案之 LNP 之可電離脂質包含任何例如具有式(I)、式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)、式(II-e)、式(II-f)、式(II-g)、式(II-h)或式(III)中之任一者之化合物(為清晰起見，該等式各自以字母 I 開頭)中所包括之化合物。

【0335】　在前述或相關態樣中之任一態樣中，本揭示案之 LNP 之可電離脂質包含含有 18 號、25 號、301 號及 357 號化合物中之任一者之化合物。

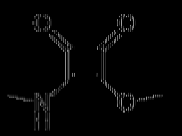
【0336】　在前述或相關態樣中之任一態樣中，本揭示案之 LNP 之可電離脂質包含至少一種選自由以下組成之群的化合物：18 號、25 號、301 號及 357 號化合物。在另一實施例中，本揭示案之 LNP 之可電離脂質包含選自由以下組成之群的化合物：18 號、25 號、301 號及 357 號化合物。在另一實施例中，本揭示案之 LNP 之可電離脂質包含化合物 18。在另一實施例中，本揭示案之 LNP 之可電離脂質包含化合物 25。

【0337】　在前述或相關態樣中之任一態樣中，本發明化合物(例如包含 18 號、25 號、301 號及 357 號化合物中之任一者之化合物)之合成遵循 2018 年 9 月 19 日提出申請的美國臨時專利申請案第 62/733,315 號中之合成描述。

代表性合成途徑：

化合物 I-182：8-((3-((2-(甲基胺基)-3,4-二側氧基環丁-1-烯-1-基)胺基)丙基)(8-(壬基氧基)-8-側氧基辛基)胺基)辛酸十七烷-9-基酯

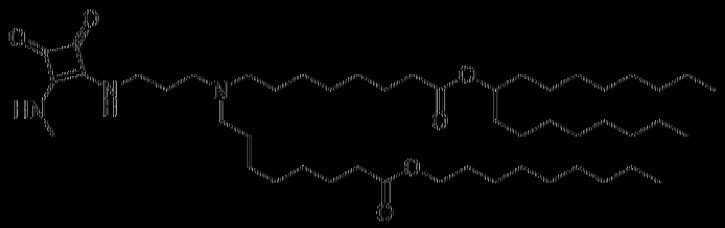
3-甲氧基-4-(甲基胺基)環丁-3-烯-1,2-二酮



化學式: $C_8H_7NO_2$
分子量: 141.13

[0338] 向 3,4-二甲氧基-3-環丁烯-1,2-二酮(1 g, 7 mmol)於 100 mL 二乙醚中之溶液中添加 2 M 甲胺於 THF 中之溶液(3.8 mL, 7.6 mmol)，且形成沈澱物。將混合物在室溫下攪拌 24 小時，接著過濾以收集固體。將固體用二乙醚洗滌並風乾，接著溶解於熱 EtOAc 中並過濾。使濾液冷卻至室溫，接著冷卻至 0°C，得到沈澱物，經由過濾分離該沈澱物，用冷 EtOAc 洗滌，風乾，接著在真空下乾燥，產生呈固體之 3-甲氧基-4-(甲基胺基)環丁-3-烯-1,2-二酮(0.70 g, 5 mmol, 73%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ: ppm 8.50 (br. d, 1H, J = 4.9 Hz)；4.27 (s, 3H)；3.02 (sdd, 3H, J = 4.2 Hz, 4.5 Hz)。

8-((3-((2-(甲基胺基)-3,4-二側氧基環丁-1-烯-1-基)胺基)內基)(8-(甲氧基)-8-側氧基辛基)胺基)辛酸十七烷-9-基酯

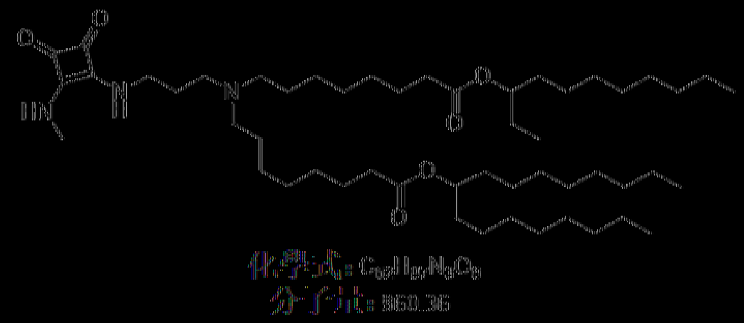


化學式: $C_{49}H_{91}N_3O_8$
分子量: 850.31

[0339] 向 8-((3-胺基內基)(8-(甲氧基)-8-側氧基辛基)胺基)辛酸十七烷-9-基酯(200 mg, 0.28 mmol)於 10 mL 乙醇中之溶液中添加 3-甲氧基-4-(甲基胺基)環丁-3-烯-1,2-二酮(39 mg, 0.28 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 20 小時，接著在真空中濃縮以產生殘餘物。藉由矽膠層析(0-100% (1% NH_4OH、20% MeOH 於二氯甲烷中之混合物)於二氯甲烷中)純化該殘餘物，得到呈固體之 8-((3-((2-(甲基胺基)-3,4-二側氧基環丁-1-烯-1-基)胺基)內基)(8-(甲氧基)-8-側氧基辛基)胺基)辛酸十七烷-9-基酯(138 mg, 0.17 mmol, 60%)。UPLC/ELSD: RT = 3. min。MS

(ES): $C_{51}H_{95}N_3O_6$之 m/z (M+H)為 833.4。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: ppm 7.86 (br. s., 1H)；4.86 (三重峰, 1H, J = 6 Hz)；4.05 (t, 2H, J = 6 Hz)；3.92 (d, 2H, J = 3 Hz)；3.20 (s, 6H)；2.63 (br. s, 2H)；2.42 (br. s, 3H)；2.28 (m, 4H)；1.74 (br. s, 2H)；1.61 (m, 8H)；1.50 (m, 5H)；1.41 (m, 3H)；1.25 (br. m, 47H)；0.88 (t, 9H, J = 7.5 Hz)。

化合物 I-301：8-((3-((2-(甲基胺基)-3,4-二側氧基環丁-1-烯-1-基)胺基)內基)(8-側氧基-8-(十一烷-3-基氧基)辛基)胺基)辛酸十烷-9-基酯



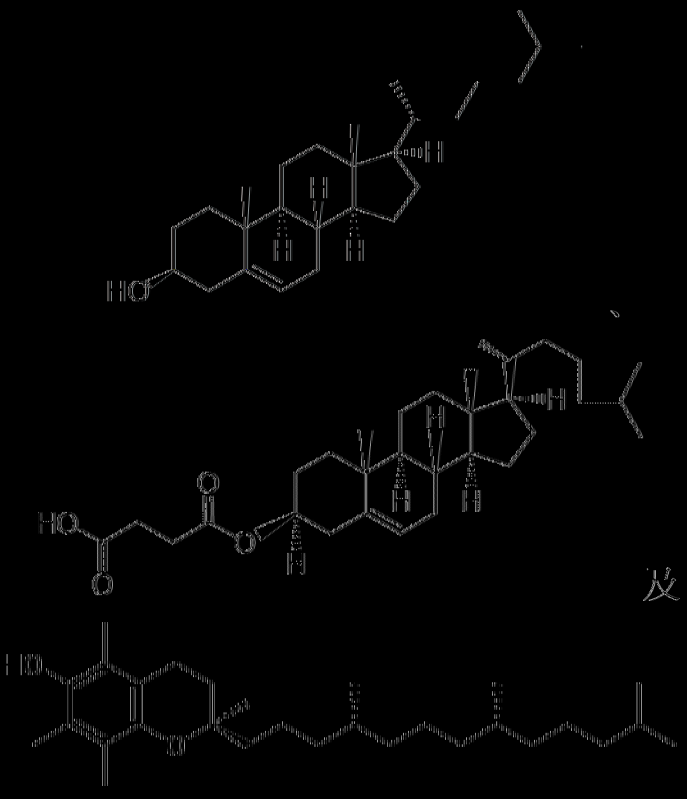
[0340] 化合物 I-301 類似於化合物 182 來製備，唯使用 8-((3-胺基內基)(8-側氧基-8-(十一烷-3-基氧基)辛基)胺基)辛酸十烷-9-基酯(500 mg, 0.66 mmol)代替 8-((3-胺基內基)(8-(十二基氧基)-8-側氧基辛基)胺基)辛酸十烷-9-基酯。在水性後處理後，藉由矽膠層析(0-50% (1% NH_4OH、20% MeOH 於二氯甲烷中之混合物)於二氯甲烷中)純化該殘餘物，得到呈油體之 8-((3-((2-(甲基胺基)-3,4-二側氧基環丁-1-烯-1-基)胺基)內基)(8-側氧基-8-(十一烷-3-基氧基)辛基)胺基)辛酸十烷-9-基酯(180 mg, 32%)。HPLC/UV (254 nm): RT = 6.77 min。MS (CI): $C_{52}H_{97}N_3O_6$之 m/z (M+H)為 860.7。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 4.86-4.79 (m, 2H)；3.66 (bs, 2H)；3.25 (d, 3H, J = 4.9 Hz)；2.56-2.52 (m, 2H)；2.42-2.37 (m, 4H)；2.28 (dd, 4H, J = 2.7 Hz, 7.4 Hz)；1.78-1.68 (m, 3H)；1.64-1.50 (m, 16H)；1.48-1.38 (m, 6H)；1.32-1.18 (m, 43H)；0.88-0.84 (m, 12H)。

脂質同酸鹽結構許可

[0341] 本文所揭示之 LNP 包含一或多種鹽結構許可。

[0342] 如本文所用，術語「結構脂質」係指固醇，且亦指含有固醇部分之脂質。將結構脂質併入脂質奈米顆粒中可有助於減輕顆粒中其他脂質之聚集。結構脂質可包括(但不限於)膽固醇、黃固醇、麥角固醇、菜子固醇、番茄鹼、番茄素、熊果酸、α生育酚及其混合物。在某些實施例中，結構脂質為膽固醇。在某些實施例中，結構脂質包括膽固醇及皮質類固醇(諸如普賴蘇濃(prednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、普賴松(prednisone)及氫化可體松(hydrocortisone))或其組合。

[0343] 在一些實施例中，結構脂質為固醇。如本文所定義，「固醇」係由類固醇組成之類固醇子群。在某些實施例中，結構脂質為類固醇。在某些實施例中，結構脂質為膽固醇。在某些實施例中，結構脂質為膽固醇之類似物。在某些實施例中，結構脂質為α生育酚。結構脂質之實例包括(但不限於)以下：



及

。

[0344] 本文所闡述之靶細胞遞送LNP包含一或多種結構脂質。

[0345] 如本文所用，術語「結構脂質」係指固醇，且亦指含有固醇部分之脂

質。將結構脂質併入脂質奈米顆粒中可有助於減輕顆粒中其他脂質之聚集。在某些實施例中，結構脂質包括膽固醇及皮質類固醇(諸如普賴蘇濃、地塞米松、普賴松及氫化可體松)或其組合。

【0346】 在一些實施例中，結構脂質為固醇。如本文所定義，「固醇」係由類固醇組成之類固醇子群。結構脂質可包括(但不限於)固醇(例如植物固醇或動物固醇)。

【0347】 在某些實施例中，結構脂質為類固醇。舉例而言，固醇可包括(但不限於)膽固醇、β-麥固醇、糞固醇、麥角固醇、麥固醇、菜油固醇、豆固醇、菜子固醇、麥角固醇、番茄鹼、番茄素、熊果酸、α-生育酚或諸如此類。

【0348】 在某些實施例中，結構脂質為膽固醇。在某些實施例中，結構脂質為膽固醇之類似物。

化合物比率

【0349】 本發明之脂質奈米顆粒可包括如本文所闡述之結構組分。脂質奈米顆粒之結構組分可為個別化合物或一或多種本發明之結構化合物之混合物。

非陽離子輔助脂質/磷脂

【0350】 在一些實施例中，本文所闡述之基於脂質之組合物(例如 LNP)包含一或多種非陽離子輔助脂質。在一些實施例中，非陽離子輔助脂質為磷脂。在一些實施例中，非陽離子輔助脂質為磷脂取代物或替代物。

【0351】 如本文所用，術語「非陽離子輔助脂質」係指包含至少一條長度為至少 8 個碳之脂肪酸鏈及至少一個極性首基部分之脂質。在一個實施例中，輔助脂質不為磷脂醯膽鹼(PC)。在一個實施例中，非陽離子輔助脂質為磷脂或磷脂取代物。在一些實施例中，磷脂或磷脂取代物可為(例如)一或多種飽和或(聚)不飽和磷脂、或磷脂取代物或其組合。一般而言，磷脂包含磷脂部分及一或多個脂肪酸部分。

【0352】　磷脂部分可選自(例如)由以下組成之非限制性群：磷脂醯膽鹼、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯甘油、磷脂醯絲胺酸、磷脂酸、2-溶血磷脂醯膽鹼及鞘磷脂。

【0353】　脂肪酸部分可選自(例如)由以下組成之非限制性群：月桂酸、肉豆蔻酸、肉豆蔻油酸、棕櫚酸、棕櫚油酸、硬脂酸、油酸、亞油酸、α-亞麻酸、芥子酸、植烷酸、花生酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、山嵛酸、二十二碳五烯酸及二十二碳六烯酸。

【0354】　磷脂包括(但不限於)甘油磷脂，諸如磷脂醯膽鹼、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯絲胺酸、磷脂醯肌醇、磷脂醯甘油及磷脂酸。磷脂亦包括磷酸鞘脂，諸如鞘磷脂。

【0355】　在一些實施例中，非陽離子輔助脂質為 DSPC 類似物、DSPC 取代物、油酸或油酸類似物。

【0356】　在一些實施例中，非陽離子輔助脂質為非磷脂醯膽鹼(PC)兩性離子脂質、DSPC 類似物、油酸、油酸類似物或 1,2-二硬脂醯基-i77-甘油-3-磷酸膽鹼(DSPC)取代物。

磷脂

磷脂

【0357】　本文所揭示之脂質奈米顆粒組合物之脂質組合物可包含一或多種磷脂，例如一或多種飽和或(聚)不飽和磷脂或其組合。一般而言，磷脂包含磷脂部分及一或多個脂肪酸部分。

【0358】　磷脂部分可選自(例如)由以下組成之非限制性群：磷脂醯膽鹼、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯甘油、磷脂醯絲胺酸、磷脂酸、2-溶血磷脂醯膽鹼及鞘磷脂。

【0359】　脂肪酸部分可選自(例如)由以下組成之非限制性群：月桂酸、肉豆蔻酸、肉豆蔻油酸、棕櫚酸、棕櫚油酸、硬脂酸、油酸、亞油酸、α-亞麻酸、芥子酸、植烷酸、花生酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、山嵛酸、二十二碳五烯酸及

二十二碳六烯酸。

【0360】　特定磷脂可促進與膜之融合。舉例而言，陽離子磷脂可與膜(例如細胞膜或細胞內膜)之一或多種帶負電之磷脂相互作用。磷脂與膜之融合可容許含脂質組合物(例如 LNP)之一或多種元件(例如治療劑)穿過膜，從而允許例如將一或多種元件遞送至靶組織。

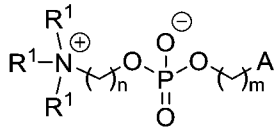
【0361】　亦考慮非天然磷脂種類，包括具有包括分支、氧化、環化及炔烴在內的修飾及取代之天然種類。舉例而言，磷脂可經一或多種炔烴(例如一或多個雙鍵經三鍵置換之烯基)官能化或與其交聯。在適當反應條件下，炔基可在暴露於疊氮化物時經歷銅催化之環加成。此等反應可用於官能化奈米顆粒組合物之脂質雙層以促進膜滲透或細胞識別，或可用於使奈米顆粒組合物與諸如靶向或成像部分(例如染料)等可用組分結合。

【0362】　磷脂包括(但不限於)甘油磷脂，諸如磷脂醯膽鹼、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯絲胺酸、磷脂醯肌醇、磷脂醯甘油及磷脂酸。磷脂亦包括磷酸鞘脂，諸如鞘磷脂。

【0363】　在一些實施例中，本發明之磷脂包含 1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DSPC)、1,2-二油醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(DOPE)、1,2-二亞油醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DLPC)、1,2-二肉豆蔻醯基-sn-甘油-磷酸膽鹼(DMPC)、1,2-二油醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DOPC)、1,2-二棕櫚醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(DPPC)、1,2-雙十一醯基-sn-甘油-磷酸膽鹼(DUPC)、1-棕櫚醯基-2-油醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(POPC)、1,2-二-O-十八烯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(18:0 二醚 PC)、1-油醯基-2 膽固醇基半琥珀醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(OChemsPC)、1-十六烷基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼(C16 Lyso PC)、1,2-二亞麻醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼、1,2-二花生四烯醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼、1,2-雙二十二碳六烯醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼、1,2-二植烷醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(ME 16.0 PE)、1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇

胺、1,2-二亞油醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺、1,2-二亞麻醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺、1,2-二花生四烯醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺、1,2-雙二十二碳六烯醯基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺、1,2-二油醯基-sn-甘油-3-磷酸-外消旋-(1-甘油)鈉鹽(DOPG)、鞘磷脂及其混合物。

【0364】　在某些實施例中，可用於或潛在地可用於本發明中之磷脂為 DSPC 之類似物或變異體。在某些實施例中，可用於或潛在地可用於本發明中之磷脂為式(**IV**)化合物：



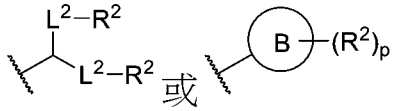
(**IV**)，

或其鹽，其中：

每一 R^1 獨立地為視情況經取代之烷基；或視情況兩個 R^1 與插入原子一起接合形成視情況經取代之單環碳環基或視情況經取代之單環雜環基；或視情況三個 R^1 與插入原子一起接合形成視情況經取代之二環碳環基或視情況經取代之二環雜環基；

n 為 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

m 為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

A 具有式：  或 ；

L^2 之每一情況獨立地為鍵或視情況經取代之 C_{1-6} 伸烷基，其中視情況經取代之 C_{1-6} 伸烷基之一個亞甲基單元視情況經以下置換：O、$N(R^N)$、S、C(O)、$C(O)N(R^N)$、$NR^NC(O)$、C(O)O、OC(O)、OC(O)O、$OC(O)N(R^N)$、$NR^NC(O)O$ 或 $NR^NC(O)N(R^N)$；

R^2 之每一情況獨立地為視情況經取代之 C_{1-30} 烷基、視情況經取代之 C_{1-30} 烯基或視情況經取代之 C_{1-30} 炔基；視情況其中 R^2 之一或多個亞甲基單元獨立地經以下置換：視情況經取代之伸碳環基、視情況經取代之伸雜環基、視情況經取代之伸

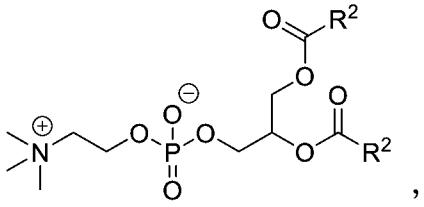
芳基、視情況經取代之伸雜芳基、$N(R^N)$、O、S、C(O)、$C(O)N(R^N)$、$NR^NC(O)$、$NR^NC(O)N(R^N)$、C(O)O、OC(O)、OC(O)O、$OC(O)N(R^N)$、$NR^NC(O)O$、C(O)S、SC(O)、$C(=NR^N)$、$C(=NR^N)N(R^N)$、$NR^NC(=NR^N)$、$NR^NC(=NR^N)N(R^N)$、C(S)、$C(S)N(R^N)$、$NR^NC(S)$、$NR^NC(S)N(R^N)$、S(O)、OS(O)、S(O)O、OS(O)O、$OS(O)_2$、$S(O)_2O$、$OS(O)_2O$、$N(R^N)S(O)$、$S(O)N(R^N)$、$N(R^N)S(O)N(R^N)$、$OS(O)N(R^N)$、$N(R^N)S(O)O$、$S(O)_2$、$N(R^N)S(O)_2$、$S(O)_2N(R^N)$、$N(R^N)S(O)_2N(R^N)$、$OS(O)_2N(R^N)$或$N(R^N)S(O)_2O$；

R^N之每一情況獨立地為氫、視情況經取代之烷基或氮保護基團；

環 B 為視情況經取代之碳環基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；且

p 為 1 或 2；

前提係該化合物不具有下式：



，

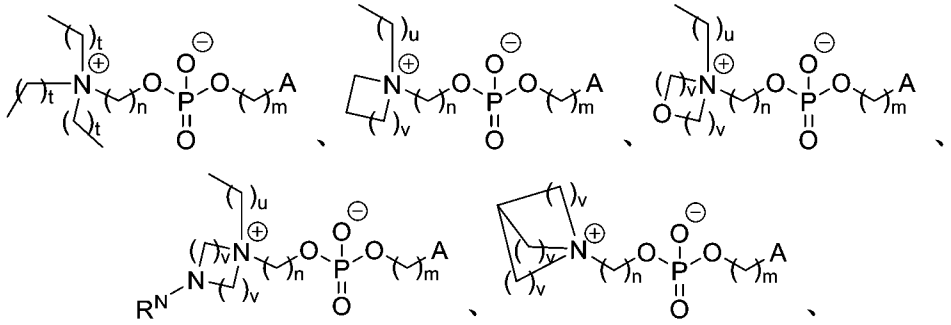
其中 R^2之每一情況獨立地為未經取代之烷基、未經取代之烯基或未經取代之炔基。

【0365】　在一些實施例中，磷脂可為美國申請案第 62/520,530 號中所闡述之磷脂中之一或多者。

磷脂頭修飾

【0366】　在某些實施例中，可用於或潛在地可用於本發明中之磷脂包含經修飾之磷脂頭(例如經修飾之膽鹼基團)。在某些實施例中，具有經修飾之頭之磷脂為 DSPC 或其具有經修飾之四級胺之類似物。舉例而言，在式(**IV**)之實施例中，至少一個 R^1不為甲基。在某些實施例中，至少一個 R^1不為氫或甲基。在某些實

施例中，式(**IV**)化合物為以下各式中之一者：



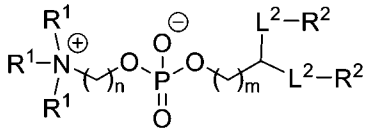
或其鹽，其中：

每一 t 獨立地為 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

每一 u 獨立地為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；且

每一 v 獨立地為 1、2 或 3。

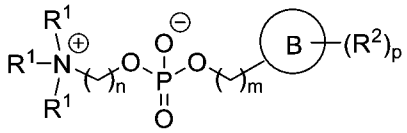
【0367】　在某些實施例中，式(**IV**)化合物為式(**IV-a**)化合物：



(**IV-a**)，

或其鹽。

【0368】　在某些實施例中，可用於或潛在地可用於本發明中之磷脂包含環狀部分代替甘油酯部分。在某些實施例中，可用於本發明中之磷脂為具有環狀部分代替甘油酯部分之 DSPC 或其類似物。在某些實施例中，式(**IV**)化合物為式(**IV-b**)化合物：



(**IV-b**)，

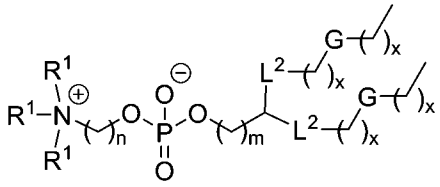
或其鹽。

磷脂尾修飾

【0369】　在某些實施例中，可用於或潛在地可用於本發明中之磷脂包含經修

飾尾。在某些實施例中，可用於或潛在地可用於本發明中之磷脂為 DSPC 或其具有經修飾尾之類似物。如本文所闡述，「經修飾尾」可為具有較短或較長脂肪族鏈、引入分支之脂肪族鏈、引入取代基之脂肪族鏈、一或多個亞甲基經環狀或雜原子基團置換之脂肪族鏈或其任何組合之尾。舉例而言，在某些實施例中，(**IV**)化合物為式(**IV-a**)化合物或其鹽，其中 R^2 之至少一種情況為 R^2 之每一情況為視情況經取代之 C_{1-30} 烷基，其中 R^2 之一或多個亞甲基單元獨立地經以下置換：視情況經取代之伸碳環基、視情況經取代之伸雜環基、視情況經取代之伸芳基、視情況經取代之伸雜芳基、$N(R^N)$、O、S、C(O)、$C(O)N(R^N)$、$NR^NC(O)$、$NR^NC(O)N(R^N)$、C(O)O、OC(O)、OC(O)O、$OC(O)N(R^N)$、$NR^NC(O)O$、C(O)S、SC(O)、$C(=NR^N)$、$C(=NR^N)N(R^N)$、$NR^NC(=NR^N)$、$NR^NC(=NR^N)N(R^N)$、C(S)、$C(S)N(R^N)$、$NR^NC(S)$、$NR^NC(S)N(R^N)$、S(O)、OS(O)、S(O)O、OS(O)O、$OS(O)_2$、$S(O)_2O$、$OS(O)_2O$、$N(R^N)S(O)$、$S(O)N(R^N)$、$N(R^N)S(O)N(R^N)$、$OS(O)N(R^N)$、$N(R^N)S(O)O$、$S(O)_2$、$N(R^N)S(O)_2$、$S(O)_2N(R^N)$、$N(R^N)S(O)_2N(R^N)$、$OS(O)_2N(R^N)$或 $N(R^N)S(O)_2O$。

【0370】　在某些實施例中，式(**IV**)化合物為式(**IV-c**)化合物：



(**IV-c**)，

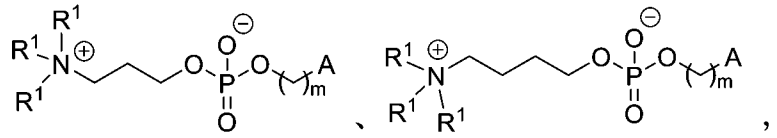
或其鹽，其中：

每一 x 獨立地為介於 0-30 之間的整數，包括端值；且

G 之每一情況獨立地選自由以下組成之群：視情況經取代之伸碳環基、視情況經取代之伸雜環基、視情況經取代之伸芳基、視情況經取代之伸雜芳基、$N(R^N)$、O、S、C(O)、$C(O)N(R^N)$、$NR^NC(O)$、$NR^NC(O)N(R^N)$、C(O)O、OC(O)、OC(O)O、$OC(O)N(R^N)$、$NR^NC(O)O$、C(O)S、SC(O)、$C(=NR^N)$、$C(=NR^N)N(R^N)$、$NR^NC(=NR^N)$、

$NR^NC(=NR^N)N(R^N)$、$C(S)$、$C(S)N(R^N)$、$NR^NC(S)$、$NR^NC(S)N(R^N)$、$S(O)$、$OS(O)$、$S(O)O$、$OS(O)O$、$OS(O)_2$、$S(O)_2O$、$OS(O)_2O$、$N(R^N)S(O)$、$S(O)N(R^N)$、$N(R^N)S(O)N(R^N)$、$OS(O)N(R^N)$、$N(R^N)S(O)O$、$S(O)_2$、$N(R^N)S(O)_2$、$S(O)_2N(R^N)$、$N(R^N)S(O)_2N(R^N)$、$OS(O)_2N(R^N)$或 $N(R^N)S(O)_2O$。每一可能性代表本發明之單獨實施例。

【0371】 在某些實施例中，可用於或潛在地可用於本發明中之磷脂包含經修飾之磷酸膽鹼部分，其中連接四級胺與磷醯基之烷基鏈不為伸乙基(例如 n 不為 2)。因此，在某些實施例中，可用於或潛在地可用於本發明中之磷脂為式(**IV**)化合物，其中 n 為 1、3、4、5、6、7、8、9 或 10。舉例而言，在某些實施例中，式(**IV**)化合物為以下各式化合物中之一者：



或其鹽。

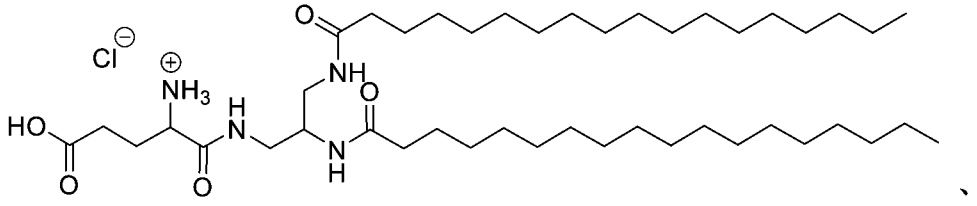
替代性脂質

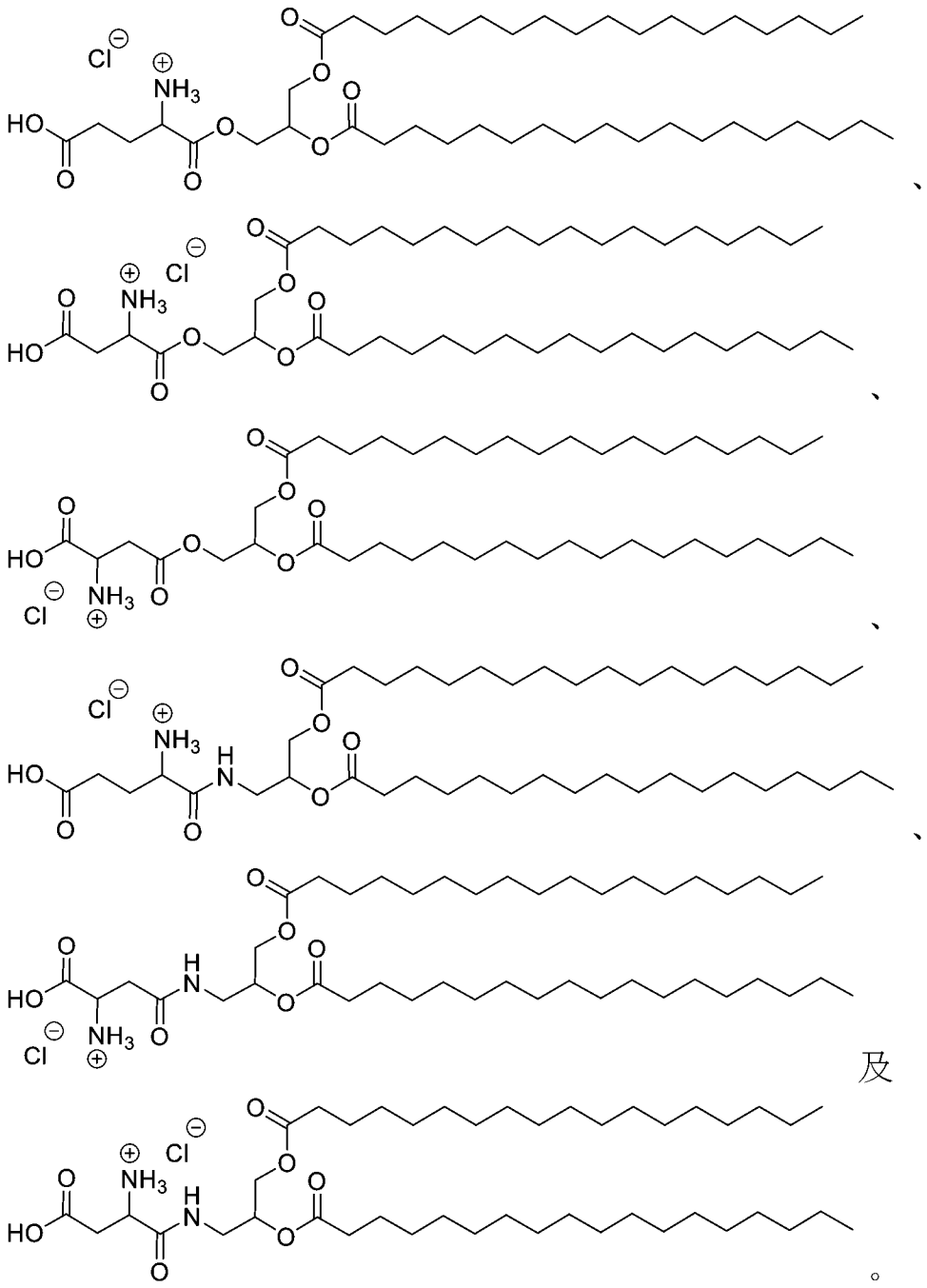
【0372】 在某些實施例中，可用於或潛在地可用於本發明中之磷脂包含經修飾之磷酸膽鹼部分，其中連接四級胺與磷醯基之烷基鏈不為伸乙基(例如 n 不為 2)。因此，在某些實施例中，可用磷脂。

【0373】 在某些實施例中，使用替代性脂質代替本揭示案之磷脂。

【0374】 在某些實施例中，本發明之替代性脂質為油酸。

【0375】 在某些實施例中，替代性脂質為以下中之一者：





及

PEG 脂質

【0376】 本文所揭示之醫藥組合物之脂質組合物可包含一或多種聚乙二醇(PEG)脂質。

【0377】 如本文所用，術語「PEG-脂質」係指聚乙二醇(PEG)修飾之脂質。PEG-脂質之非限制性實例包括 PEG 修飾之磷脂醯乙醇胺及磷脂酸、PEG-神經醯胺結合物(例如 PEG-CerC14 或 PEG-CerC20)、PEG 修飾之二烷基胺及 PEG 修飾之 1,2-二醯氧基丙-3-胺。此等脂質亦稱為聚乙二醇化脂質。舉例而言，PEG 脂質可

為 PEG-c-DOMG、PEG-DMG、PEG-DLPE、PEG-DMPE、PEG-DPPC 或 PEG-DSPE 脂質。

【0378】 在一些實施例中，PEG-脂質包括(但不限於) 1,2-二肉豆蔻醯基-sn-甘油甲氧基聚乙二醇(PEG-DMG)、1,2-二硬脂醯基-sn-甘油基-3-磷酸乙醇胺-N-[胺基(聚乙二醇)] (PEG-DSPE)、PEG-二固醇基甘油(PEG-DSG)、PEG-二棕櫚油基、PEG-二油基、PEG-二硬脂基、PEG-二醯基甘油醯胺(PEG-DAG)、PEG-二棕櫚醯基磷脂醯乙醇胺(PEG-DPPE)或 PEG-l,2-二肉豆蔻基氧基丙基-3-胺(PEG-c-DMA)。

【0379】 在一個實施例中，PEG-脂質選自由以下組成之群：PEG 修飾之磷脂醯乙醇胺、PEG 修飾之磷脂酸、PEG 修飾之神經醯胺、PEG 修飾之二烷基胺、PEG 修飾之二醯基甘油、PEG 修飾之二烷基甘油及其混合物。

【0380】 在一些實施例中，PEG-脂質之脂質部分包括長度為約 C_{14} 至約 C_{22}、較佳約 C_{14} 至約 C_{16} 之彼等脂質部分。在一些實施例中，PEG 部分(例如 mPEG-NH_2)之大小為約 1000、2000、5000、10,000、15,000 或 20,000 道耳頓。在一個實施例中，PEG-脂質為 PEG_{2k}-DMG。

【0381】 在一個實施例中，本文所闡述之脂質奈米顆粒可包含 PEG 脂質，其為不可擴散 PEG。不可擴散 PEG 之非限制性實例包括 PEG-DSG 及 PEG-DSPE。

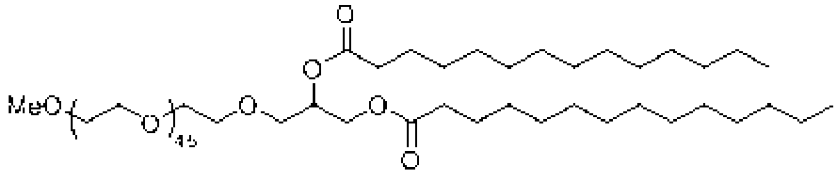
【0382】 PEG-脂質為此項技術中所已知，諸如美國專利第 8158601 號及國際公開案第 WO 2015/130584 A2 中所闡述之彼等 PEG-脂質，該等案件係以全文引用的方式併入本文中。

【0383】 一般而言，本文所闡述之各式之一些其他脂質組分(例如 PEG 脂質)可如國際專利申請案第 PCT/US2016/000129 號中所闡述來合成，該國際專利申請案於 2016 年 12 月 10 日提出申請，標題為「用於遞送治療劑之組合物及方法(Compositions and Methods for Delivery of Therapeutic Agents)」，其係以全文引

用的方式併入。

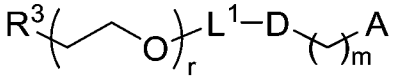
【0384】　脂質奈米顆粒組合物之脂質組分可包括一或多種包含聚乙二醇之分子，諸如 PEG 或 PEG 修飾之脂質。此等物質可替代地稱為聚乙二醇化脂質。PEG 脂質為經聚乙二醇修飾之脂質。PEG 脂質可選自包括以下之非限制性群：PEG 修飾之磷脂醯乙醇胺、PEG 修飾之磷脂酸、PEG 修飾之神經醯胺、PEG 修飾之二烷基胺、PEG 修飾之二醯基甘油、PEG 修飾之二烷基甘油及其混合物。舉例而言，PEG 脂質可為 PEG-c-DOMG、PEG-DMG、PEG-DLPE、PEG-DMPE、PEG-DPPC 或 PEG-DSPE 脂質。

【0385】　在一些實施例中，PEG 修飾之脂質為 PEG DMG 之經修飾形式。PEG-DMG 具有以下結構：



【0386】　在一個實施例中，可用於本發明中之 PEG 脂質可為國際公開案第 WO2012099755 號中所闡述之聚乙二醇化脂質，該國際公開案之內容係以全文引用的方式併入本文中。本文所闡述之該等例示性 PEG 脂質中之任一者均可經修飾以在 PEG 鏈上包含羥基。在某些實施例中，PEG 脂質為 PEG-OH 脂質。如本文所一般定義，「PEG-OH 脂質」(在本文中亦稱為「羥基-聚乙二醇化脂質」)係在脂質上具有一或多個羥基(-OH)之聚乙二醇化脂質。在某些實施例中，PEG-OH 脂質在 PEG 鏈上包括一或多個羥基。在某些實施例中，PEG-OH 或羥基-聚乙二醇化脂質在 PEG 鏈之末端包含-OH 基團。每一可能性代表本發明之單獨實施例。

【0387】　在某些實施例中，可用於本發明中之 PEG 脂質為式(**V**)化合物。本文提供式(**V**)化合物：



(**V**)，

或其鹽，其中：

R^3 為-OR^O；

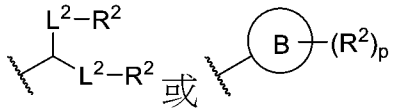
R^O 為氫、視情況經取代之烷基或氧保護基團；

r 為介於 1 與 100 之間的整數，包括端值；

L^1 為視情況經取代之 C_{1-10} 伸烷基，其中該視情況經取代之 C_{1-10} 伸烷基之至少一個亞甲基獨立地經以下置換：視情況經取代之伸碳環基、視情況經取代之伸雜環基、視情況經取代之伸芳基、視情況經取代之伸雜芳基、O、$N(R^N)$、S、C(O)、$C(O)N(R^N)$、$NR^NC(O)$、C(O)O、OC(O)、OC(O)O、$OC(O)N(R^N)$、$NR^NC(O)O$ 或 $NR^NC(O)N(R^N)$；

D 為藉由點擊化學獲得之部分或在生理條件下可裂解之部分；

m 為 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

A 具有式：  ；

L^2 之每一情況獨立地為鍵或視情況經取代之 C_{1-6} 伸烷基，其中視情況經取代之 C_{1-6} 伸烷基之一個亞甲基單元視情況經以下置換：O、$N(R^N)$、S、C(O)、$C(O)N(R^N)$、$NR^NC(O)$、C(O)O、OC(O)、OC(O)O、$OC(O)N(R^N)$、$NR^NC(O)O$ 或 $NR^NC(O)N(R^N)$；

R^2 之每一情況獨立地為視情況經取代之 C_{1-30} 烷基、視情況經取代之 C_{1-30} 烯基或視情況經取代之 C_{1-30} 炔基；視情況其中 R^2 之一或多個亞甲基單元獨立地經以下置換：視情況經取代之伸碳環基、視情況經取代之伸雜環基、視情況經取代之伸芳基、視情況經取代之伸雜芳基、$N(R^N)$、O、S、C(O)、$C(O)N(R^N)$、$NR^NC(O)$、$NR^NC(O)N(R^N)$、C(O)O、OC(O)、OC(O)O、$OC(O)N(R^N)$、$NR^NC(O)O$、C(O)S、SC(O)、$C(=NR^N)$、$C(=NR^N)N(R^N)$、$NR^NC(=NR^N)$、$NR^NC(=NR^N)N(R^N)$、C(S)、$C(S)N(R^N)$、$NR^NC(S)$、$NR^NC(S)N(R^N)$、S(O)、OS(O)、S(O)O、OS(O)O、$OS(O)_2$、$S(O)_2O$、$OS(O)_2O$、$N(R^N)S(O)$、$S(O)N(R^N)$、$N(R^N)S(O)N(R^N)$、$OS(O)N(R^N)$、

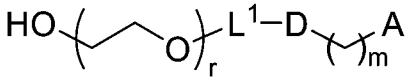
$N(R^N)S(O)O$、$S(O)_2$、$N(R^N)S(O)_2$、$S(O)_2N(R^N)$、$N(R^N)S(O)_2N(R^N)$、$OS(O)_2N(R^N)$或$N(R^N)S(O)_2O$；

R^N之每一情況獨立地為氫、視情況經取代之烷基或氮保護基團；

環 B 為視情況經取代之碳環基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；且

p 為 1 或 2。

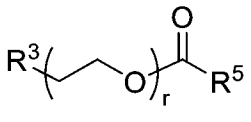
【0388】 在某些實施例中，式(**V**)化合物為 PEG-OH 脂質(亦即，R^3為-OR^O，且R^O為氫)。在某些實施例中，式(**V**)化合物為式(**V-OH**)化合物：



(V-OH)，

或其鹽。

【0389】 在某些實施例中，可用於本發明中之 PEG 脂質為聚乙二醇化脂肪酸。在某些實施例中，可用於本發明中之 PEG 脂質為式(**VI**)化合物。本文提供式(**VI**)化合物：



(**VI**)，

或其鹽，其中：

R^3為-OR^O；

R^O為氫、視情況經取代之烷基或氧保護基團；

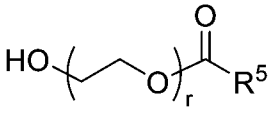
r 為介於 1 與 100 之間的整數，包括端值；

R^5為視情況經取代之 C_{10-40}烷基、視情況經取代之 C_{10-40}烯基或視情況經取代之 C_{10-40}炔基；且視情況 R^5之一或多個亞甲基經以下置換：視情況經取代之伸碳環基、視情況經取代之伸雜環基、視情況經取代之伸芳基、視情況經取代之伸雜芳基、$N(R^N)$、O、S、C(O)、$C(O)N(R^N)$、$NR^NC(O)$、$NR^NC(O)N(R^N)$、C(O)O、OC(O)、OC(O)O、$OC(O)N(R^N)$、$NR^NC(O)O$、C(O)S、SC(O)、$C(=NR^N)$、$C(=NR^N)N(R^N)$、

$NR^NC(=NR^N)$、$NR^NC(=NR^N)N(R^N)$、C(S)、C(S)$N(R^N)$、$NR^NC(S)$、$NR^NC(S)N(R^N)$、S(O)、OS(O)、S(O)O、OS(O)O、$OS(O)_2$、$S(O)_2O$、$OS(O)_2O$、$N(R^N)S(O)$、$S(O)N(R^N)$、$N(R^N)S(O)N(R^N)$、$OS(O)N(R^N)$、$N(R^N)S(O)O$、$S(O)_2$、$N(R^N)S(O)_2$、$S(O)_2N(R^N)$、$N(R^N)S(O)_2N(R^N)$、$OS(O)_2N(R^N)$或 $N(R^N)S(O)_2O$；且

R^N之每一情況獨立地為氫、視情況經取代之烷基或氮保護基團。

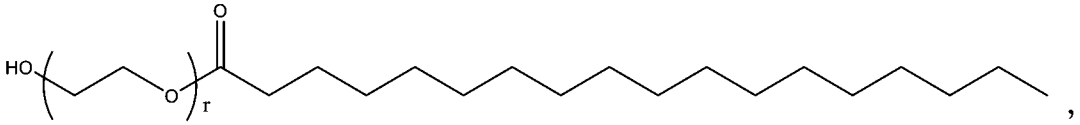
【0390】　在某些實施例中，式(**VI**)化合物為式(**VI-OH**)化合物：



(VI-OH)，

或其鹽。在一些實施例中，r 為 45。在前述或相關態樣中之另一態樣中，提供本發明之 PEG 脂質，其中 r 為 40-50。

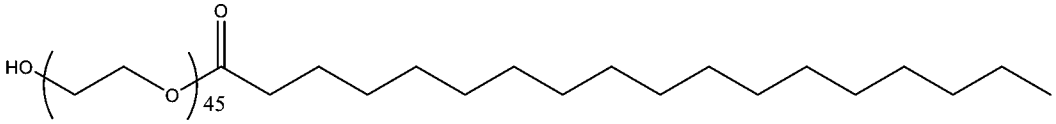
【0391】　在其他實施例中，式(VI)化合物為：



，

或其鹽。

【0392】　在一個實施例中，式(VI)化合物為



(PEG 化合物 I)。

【0393】　在一些態樣中，本文所揭示之醫藥組合物之脂質組合物不包含 PEG-脂質。

【0394】　在一些實施例中，PEG-脂質可為美國申請案第 62/520,530 號中所闡述之 PEG 脂質中之一或多者。

【0395】　在一些實施例中，本發明之 PEG 脂質包含 PEG 修飾之磷脂醯乙醇胺、PEG 修飾之磷脂酸、PEG 修飾之神經醯胺、PEG 修飾之二烷基胺、PEG 修飾之二醯基甘油、PEG 修飾之二烷基甘油及其混合物。在一些實施例中，PEG 修

飾之脂質為 PEG-DMG、PEG-c-DOMG (亦稱為 PEG-DOMG)、PEG-DSG 及/或 PEG-DPG。

【0396】 在某些實施例中，與包含 PEG 脂質之現有 LNP 調配物相比，本文所提供之 LNP 展現出增加之 PEG 脫落。如本文所用，「PEG 脫落」係指 PEG 基團自 PEG 脂質裂解。在許多情況中，PEG 基團自 PEG 脂質之裂解經由血清驅動之酯酶裂解或水解發生。在某些實施例中，本文所提供之 PEG 脂質經設計以控制 PEG 脫落速率。在某些實施例中，本文所提供之 LNP 在人類血清中約 6 小時後展現出大於 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 98%之 PEG 脫落。在某些實施例中，本文所提供之 LNP 在人類血清中約 6 小時後展現出大於 50%之 PEG 脫落。在某些實施例中，本文所提供之 LNP 在人類血清中約 6 小時後展現出大於 60%之 PEG 脫落。在某些實施例中，本文所提供之 LNP 在人類血清中約 6 小時後展現出大於 70%之 PEG 脫落。在某些實施例中，LNP 在人類血清中約 6 小時後展現出大於 80%之 PEG 脫落。在某些實施例中，LNP 在人類血清中約 6 小時後展現出大於 90%之 PEG 脫落。在某些實施例中，本文所提供之 LNP 在人類血清中約 6 小時後展現出大於 90%之 PEG 脫落。

【0397】 在其他實施例中，本文所提供之 LNP 在人類血清中約 6 小時後展現出小於 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 98%之 PEG 脫落。在某些實施例中，本文所提供之 LNP 在人類血清中約 6 小時後展現出小於 60%之 PEG 脫落。在某些實施例中，本文所提供之 LNP 在人類血清中約 6 小時後展現出小於 70%之 PEG 脫落。在某些實施例中，本文所提供之 LNP 在人類血清中約 6 小時後展現出小於 80%之 PEG 脫落。

【0398】 除本文所提供之 PEG 脂質以外，LNP 亦可包含一或多種其他脂質組

分。在某些實施例中，PEG 脂質相對於其他脂質係以 0.15%-15%之莫耳比率存在於 LNP 中。在某些實施例中，PEG 脂質相對於其他脂質係以 0.15%-5%之莫耳比率存在。在某些實施例中，PEG 脂質相對於其他脂質係以 1%-5%之莫耳比率存在。在某些實施例中，PEG 脂質相對於其他脂質係以 0.15%-2%之莫耳比率存在。在某些實施例中，PEG 脂質相對於其他脂質係以 1%-2%之莫耳比率存在。在某些實施例中，PEG 脂質相對於其他脂質係以大約 1%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%或 2%之莫耳比率存在。在某些實施例中，PEG 脂質相對於其他脂質係以大約 1.5%之莫耳比率存在。

【0399】　在一個實施例中，本文所揭示之醫藥組合物之脂質組合物中 PEG-脂質之量的範圍為約 0.1 mol%至約 5 mol%、約 0.5 mol%至約 5 mol%、約 1 mol%至約 5 mol%、約 1.5 mol%至約 5 mol%、約 2 mol%至約 5 mol%、約 0.1 mol%至約 4 mol%、約 0.5 mol%至約 4 mol%、約 1 mol%至約 4 mol%、約 1.5 mol%至約 4 mol%、約 2 mol%至約 4 mol%、約 0.1 mol%至約 3 mol%、約 0.5 mol%至約 3 mol%、約 1 mol%至約 3 mol%、約 1.5 mol%至約 3 mol%、約 2 mol%至約 3 mol%、約 0.1 mol%至約 2 mol%、約 0.5 mol%至約 2 mol%、約 1 mol%至約 2 mol%、約 1.5 mol%至約 2 mol%、約 0.1 mol%至約 1.5 mol%、約 0.5 mol%至約 1.5 mol%或約 1 mol%至約 1.5 mol%。

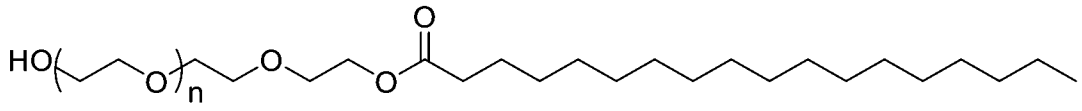
【0400】　在一個實施例中，本文所揭示之脂質組合物中 PEG-脂質之量為約 2 mol%。在一個實施例中，本文所揭示之脂質組合物中 PEG-脂質之量為約 1.5 mol%。

【0401】　在一個實施例中，本文所揭示之脂質組合物中 PEG-脂質之量為至少約 0.1 mol%、0.2 mol%、0.3 mol%、0.4 mol%、0.5 mol%、0.6 mol%、0.7 mol%、0.8 mol%、0.9 mol%、1 mol%、1.1 mol%、1.2 mol%、1.3 mol%、1.4 mol%、1.5 mol%、1.6 mol%、1.7 mol%、1.8 mol%、1.9 mol%、2 mol%、2.1 mol%、2.2 mol%、

2.3 mol%、2.4 mol%、2.5 mol%、2.6 mol%、2.7 mol%、2.8 mol%、2.9 mol%、3 mol%、3.1 mol%、3.2 mol%、3.3 mol%、3.4 mol%、3.5 mol%、3.6 mol%、3.7 mol%、3.8 mol%、3.9 mol%、4 mol%、4.1 mol%、4.2 mol%、4.3 mol%、4.4 mol%、4.5 mol%、4.6 mol%、4.7 mol%、4.8 mol%、4.9 mol%或 5 mol%。

例示性合成：

化合物：**HO-PEG$_{2000}$-酯-C18**



【0402】 向含有碳載鈀(10 wt.%、74 mg, 0.070 mmol)之氮氣填充燒瓶中添加苄基-PEG$_{2000}$-酯-C18 (822 mg, 0.35 mmol)及 MeOH (20 mL)。將燒瓶抽真空並用 H_2 回填三次，且在室溫及 1 atm H_2 下攪拌 12 小時。經由矽藻土過濾混合物，用 DCM 沖洗，且將濾液在真空中濃縮，以提供期望產物(692 mg, 88%)。使用此方法 n=40-50。在一個實施例中，所得多分散混合物之 n 由平均值 45 提及。

【0403】 舉例而言，r 值可基於 PEG 脂質內 PEG 部分之分子量來確定。舉例而言，2,000 之分子量(例如 PEG2000)對應於大約 45 之 n 值。對於給定之組成，n 值可意味著在業內公認範圍內值之分佈，此乃因通常發現聚合物為不同聚合物鏈長度之分佈。舉例而言，理解此等聚合組合物之多分散性之熟習此項技術者將瞭解，n 值為 45 (例如在結構式中)可代表實際含 PEG 組合物(例如 DMG PEG200 peg 脂質組合物)中介於 40-50 之間的值之分佈。

【0404】 在一些態樣中，本文所揭示之醫藥組合物之靶細胞遞送脂質不包含 PEG-脂質。

【0405】 在一個實施例中，本揭示案之靶細胞遞送 LNP 包含 PEG-脂質。在一個實施例中，PEG 脂質不為 PEG DMG。在一些態樣中，PEG-脂質選自由以下組成之群：PEG 修飾之磷脂醯乙醇胺、PEG 修飾之磷脂酸、PEG 修飾之神經醯胺、

PEG 修飾之二烷基胺、PEG 修飾之二醯基甘油、PEG 修飾之二烷基甘油及其混合物。在一些態樣中，PEG 脂質選自由以下組成之群：PEG-c-DOMG、PEG-DMG、PEG-DLPE、PEG-DMPE、PEG-DPPC 及 PEG-DSPE 脂質。在其他態樣中，PEG-脂質為 PEG-DMG。

【0406】 在一個實施例中，本揭示案之靶細胞遞送 LNP 包含鏈長度長於約 14 或長於約 10 (若有分支)之 PEG-脂質。

【0407】 如本文所用，術語「烷基(alkyl、alkyl group)」或「伸烷基」意指包括一或多個碳原子(例如一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個、十三個、十四個、十五個、十六個、十七個、十八個、十九個、二十個或更多個碳原子)之直鏈或具支鏈飽和烴，其視情況經取代。記法「C_{1-14}烷基」意指包括 1-14 個碳原子之視情況經取代之直鏈或具支鏈飽和烴。除非另有指定，否則本文所闡述之烷基係指未經取代及經取代之烷基二者。

【0408】 如本文所用，術語「烯基(alkenyl、alkenyl group)」或「伸烯基」意指包括兩個或更多個碳原子(例如兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個、十三個、十四個、十五個、十六個、十七個、十八個、十九個、二十個或更多個碳原子)及至少一個雙鍵之直鏈或具支鏈烴，其視情況經取代。記法「C_{2-14}烯基」意指包括 2-14 個碳原子及至少一個碳-碳雙鍵之視情況經取代之直鏈或具支鏈烴。烯基可包括一個、兩個、三個、四個或更多個碳-碳雙鍵。舉例而言，C_{18}烯基可包括一或多個雙鍵。包括兩個雙鍵之 C_{18}烯基可為亞油基。除非另有指定，否則本文所闡述之烯基係指未經取代及經取代之烯基二者。

【0409】 如本文所用，術語「炔基(alkynyl、alkynyl group)」或「伸炔基」意指包括兩個或更多個碳原子(例如兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、

九個、十個、十一個、十二個、十三個、十四個、十五個、十六個、十七個、十八個、十九個、二十個或更多個碳原子)及至少一個碳-碳三鍵之直鏈或具支鏈烴，其視情況經取代。記法「C_{2-14}炔基」意指包括 2-14 個碳原子及至少一個碳-碳三鍵之視情況經取代之直鏈或具支鏈烴。炔基可包括一個、兩個、三個、四個或更多個碳-碳三鍵。舉例而言，C_{18}炔基可包括一或多個碳-碳三鍵。除非另有指定，否則本文所闡述之炔基係指未經取代及經取代之炔基二者。

【0410】　如本文所用，術語「碳環」或「碳環基」意指包括一或多個碳原子環之視情況經取代之單環或多環系統。環可為三員、四員、五員、六員、七員、八員、九員、十員、十一員、十二員、十三員、十四員、十五員、十六員、十七員、十八員、十九員或二十員環。記法「C_{3-6}碳環」意指包括具有 3-6 個碳原子之單環之碳環。碳環可包括一或多個碳-碳雙鍵或三鍵，且可為非芳香族或芳香族(例如環烷基或芳基)。碳環之實例包括環丙基、環戊基、環己基、苯基、萘基及 1,2 二氫萘基。如本文所用，術語「環烷基」意指非芳香族碳環，且可包括或可不包括任何雙鍵或三鍵。除非另有指定，否則本文所闡述之碳環係指未經取代及經取代之碳環基二者，亦即視情況經取代之碳環。

【0411】　如本文所用，術語「雜環」或「雜環基」意指包括一或多個環之視情況經取代之單環或多環系統，其中至少一個環包括至少一個雜原子。雜原子可為例如氮、氧或硫原子。環可為三員、四員、五員、六員、七員、八員、九員、十員、十一員、十二員、十三員或十四員環。雜環可包括一或多個雙鍵或三鍵，且可為非芳香族或芳香族(例如雜環烷基或雜芳基)。雜環之實例包括咪唑基、咪唑啶基、噁唑基、噁唑啶基、噻唑基、噻唑啶基、吡唑啶基、吡唑基、異噁唑啶基、異噁唑基、異噻唑啶基、異噻唑基、嗎啉基、吡咯基、吡咯啶基、呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基、吡啶基、六氫吡啶基、喹啉基及異喹啉基。如本文所用，術語「雜環烷基」意指非芳香族雜環，且可包括或可不包括任何雙鍵或三鍵。除非另

有指定，否則本文所闡述之雜環係指未經取代及經取代之雜環基二者，亦即視情況經取代之雜環。

【0412】　如本文所用，術語「雜烷基」、「雜烯基」或「雜炔基」分別係指如本文所定義之烷基、烯基、炔基，其進一步包含一或多個(例如 1、2、3 或 4 個)雜原子(例如氧、硫、氮、硼、矽、磷)，其中該一或多個雜原子插入在母體碳鏈內之毗鄰碳原子之間及/或一或多個雜原子插入在碳原子與母體分子之間，亦即在連接點之間。除非另有指定，否則本文所闡述之雜烷基、雜烯基或雜炔基係指未經取代及經取代之雜烷基、雜烯基或雜炔基，亦即視情況經取代之雜烷基、雜烯基或雜炔基。

【0413】　如本文所用，「生物可降解基團」係可有助於哺乳動物實體中脂質更快速代謝之基團。生物可降解基團可選自由以下組成之群，但不限於以下：-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)-、-C(O)-、-C(S)-、-C(S)S-、-SC(S)-、-CH(OH)-、-P(O)(OR')O-、-S(O)2-、芳基及雜芳基。如本文所用，「芳基」為包括一或多個芳香族環之視情況經取代之碳環基。芳基之實例包括苯基及萘基。如本文所用，「雜芳基」為包括一或多個芳香族環之視情況經取代之雜環基。雜芳基之實例包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基及噻唑基。芳基及雜芳基二者均可視情況經取代。舉例而言，M 及 M'可選自由以下組成之非限制性群：視情況經取代之苯基、噁唑及噻唑。在本文各式中，M 及 M'可獨立地選自上文生物可降解基團之列表。除非另有指定，否則本文所闡述之芳基或雜芳基係指未經取代及經取代之基團二者，亦即視情況經取代之芳基或雜芳基。

【0414】　除非另有指定，否則烷基、烯基及環基(例如碳環基及雜環基)可視情況經取代。視情況選用之取代基可選自由以下組成之群，但不限於以下：鹵素原子(例如氯化物、溴化物、氟化物或碘化物基團)、羧酸(例如 C(O)OH)、醇(例如羥基、OH)、酯(例如 C(O)OR OC(O)R)、醛(例如 C(O)H)、羰基(例如 C(O)R，或

者由 C=O 表示)、醯鹵(例如 C(O)X，其中 X 為選自溴化物、氟化物、氯化物及碘化物之鹵化物)、碳酸酯(例如 OC(O)OR)、烷氧基(例如 OR)、縮醛(例如 C(OR)2R""，其中每一 OR 為可相同或不同之烷氧基，且 R""為烷基或烯基)、磷酸根(例如 $P(O)_4^{3-}$)、硫醇(例如 SH)、亞碸(例如 S(O)R)、亞磺酸(例如 S(O)OH)、磺酸(例如 $S(O)_2OH$)、硫醛(例如 C(S)H)、硫酸根(例如 $S(O)_4^{2-}$)、磺醯基(例如 $S(O)_2$)、醯胺(例如 $C(O)NR_2$ 或 N(R)C(O)R)、疊氮基(例如 N_3)、硝基(例如 NO_2)、氰基(例如 CN)、異氰基(例如 NC)、醯氧基(例如 OC(O)R)、胺基(例如 NR_2、NRH 或 NH_2)、胺甲醯基(例如 $OC(O)NR_2$、OC(O)NRH 或 $OC(O)NH_2$)、磺醯胺(例如 $S(O)_2NR_2$、$S(O)_2NRH$、$S(O)_2NH_2$、$N(R)S(O)_2R$、$N(H)S(O)_2R$、$N(R)S(O)_2H$ 或 $N(H)S(O)_2H$)、烷基、烯基及環基(例如碳環基或雜環基)。在前述任一者中，R 為如本文所定義之烷基或烯基。在一些實施例中，取代基本身可進一步經例如一個、兩個、三個、四個、五個或六個如本文所定義之取代基取代。舉例而言，C_{1-6}烷基可進一步經一個、兩個、三個、四個、五個或六個如本文所闡述之取代基取代。

【0415】　本揭示案之含氮化合物可藉由用氧化劑(例如 3-氯過氧苯甲酸(mCPBA)及/或過氧化氫)處理而轉化成 N-氧化物，從而得到本揭示案之其他化合物。因此，當化合價及結構容許時，考慮所有示出及主張之含氮化合物，以包括如所示出之化合物及其 N-氧化物衍生物(其可命名為 N→O 或 N+-O-)二者。此外，在其他情況中，本揭示案化合物中之氮可轉化成 N-羥基或 N-烷氧基化合物。舉例而言，N-羥基化合物可藉由用氧化劑(諸如 mCPBA)氧化母體胺來製備。當化合價及結構容許時，亦考慮所有示出及主張之含氮化合物，以覆蓋如所示出之化合物及其 N-羥基(亦即 N-OH)及 N-烷氧基(亦即 N-OR，其中 R 為經取代或未經取代之 C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6炔基、3 員至 14 員碳環或 3 員至 14 員雜環)衍生物二者。

例示性其他 LNP 組分

【0416】　本文所揭示之醫藥組合物之脂質組合物可包括除上述彼等組分以外之一或多種組分。舉例而言，脂質組合物可包括一或多種滲透性增強劑分子、碳水化合物、聚合物、表面改變劑(例如表面活性劑)或其他組分。舉例而言，滲透性增強劑分子可為美國專利申請公開案第 2005/0222064 號中所闡述之分子。碳水化合物可包括單醣(例如葡萄糖)及多醣(例如肝醣及其衍生物及類似物)。

【0417】　聚合物可包括在本文所揭示之醫藥組合物中及/或用於囊封或部分囊封本文所揭示之醫藥組合物(例如呈脂質奈米顆粒形式之醫藥組合物)。聚合物可為生物可降解的及/或生物相容的。聚合物可選自(但不限於)聚胺、聚醚、聚醯胺、聚酯、聚胺基甲酸酯、聚脲、聚碳酸酯、聚苯乙烯、聚醯亞胺、聚碸、聚胺甲酸乙酯、聚乙炔、聚乙烯、聚乙烯亞胺、聚異氰酸酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯腈及聚芳酯。

包含檢查點癌症疫苗之 LNP

【0418】　本文尤其揭示用於刺激 T 細胞(例如 T 效應細胞)以供治療個體癌症之 LNP 組合物，該等 LNP 組合物包含編碼檢查點癌症疫苗之多核苷酸，該等檢查點癌症疫苗包含一或多種 IDO 抗原性肽及一或多種 PD-L1 抗原性肽。在另一實施例中，本發明係關於包含多核苷酸之 LNP，該多核苷酸包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽。本揭示案之 LNP 組合物可用於在活體內或離體引發 T 細胞、刺激並活化 T 效應細胞及/或誘導殺傷過表現 IDO 及 PD-L1 之免疫抑制性(調控性)免疫細胞及癌細胞。

【0419】　在一態樣中，包含編碼檢查點癌症疫苗之多核苷酸之 LNP 組合物包含：(i)可電離脂質，例如胺基脂質；(ii)固醇或其他結構脂質；(iii)非陽離子輔助脂質或磷脂；及(iv) PEG-脂質。

【0420】　在一態樣中，包含編碼 IDO (例如 IDO1 或 IDO2)之多核苷酸之 LNP 組合物包含：(i)可電離脂質，例如胺基脂質；(ii)固醇或其他結構脂質；(iii)非陽離子輔助脂質或磷脂；及(iv) PEG-脂質。

【0421】　在一態樣中，包含編碼包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之多核苷酸之 LNP 組合物包含：(i)可電離脂質，例如胺基脂質；(ii)固醇或其他結構脂質；(iii)非陽離子輔助脂質或磷脂；及(iv) PEG-脂質。

【0422】　在另一態樣中，本揭示案之 LNP 組合物用於治療個體之癌症之方法中或刺激個體之免疫反應之方法中。

【0423】　在一態樣中，包含編碼包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之多核苷酸之 LNP 組合物可與例如如本文所闡述之另一劑一起投與。

【0424】　用於組合療法中之 LNP 組合物之其他特徵在標題為「用於療法之 LNP」之部分中提供。

【0425】　在一個實施例中，脂質組合物與多核苷酸之間的比率範圍可為約 10:1 至約 60:1 (wt/wt)。

奈米顆粒組合物

【0426】　在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物調配為脂質奈米顆粒(LNP)。因此，本揭示案亦提供奈米顆粒組合物，該等奈米顆粒組合物包含(i)包含遞送劑(諸如如本文所闡述之化合物)之脂質組合物，及(ii)編碼本發明多肽之多核苷酸。在此種奈米顆粒組合物中，本文所揭示之脂質組合物可囊封編碼本發明多肽之多核苷酸。

【0427】　奈米顆粒組合物之大小通常為大約微米或更小，且可包括脂質雙層。奈米顆粒組合物涵蓋脂質奈米顆粒(LNP)、脂質體(例如脂質囊泡)及脂質複合物

(lipoplex)。舉例而言，奈米顆粒組合物可為直徑為 500 nm 或更小的具有脂質雙層之脂質體。

【0428】　奈米顆粒組合物包括(例如)脂質奈米顆粒(LNP)、脂質體及脂質複合物。在一些實施例中，奈米顆粒組合物為包括一或多個脂質雙層之囊泡。在某些實施例中，奈米顆粒組合物包括兩個或更多個由水性區室隔開之同心雙層。脂質雙層可經官能化及/或彼此交聯。脂質雙層可包括一或多種配位體、蛋白質或通道。

【0429】　在一個實施例中，脂質奈米顆粒包含可電離胺基脂質、結構脂質、磷脂及 mRNA。在一些實施例中，LNP 包含可電離胺基脂質、PEG 修飾之脂質、固醇及結構脂質。在一些實施例中，LNP 具有莫耳比率為約 40%-50%之可電離胺基脂質；約 5%-15%之結構脂質；約 30%-45%之固醇；及約 1%-5%之 PEG 修飾之脂質。

【0430】　在一些實施例中，LNP 之多分散性值小於 0.4。在一些實施例中，LNP 在中性 pH 下具有淨中性電荷。在一些實施例中，LNP 之平均直徑為 50-150 nm。在一些實施例中，LNP 之平均直徑為 80-100 nm。

【0431】　如本文所一般定義，術語「脂質」係指具有疏水性或兩親性性質之小分子。脂質可為天然的或合成的。脂質類別之實例包括(但不限於)脂肪、蠟、含固醇之代謝物、維生素、脂肪酸、甘油脂質、甘油磷脂、神經鞘脂、糖脂及聚酮類以及異戊烯醇脂質。在一些情況中，一些脂質之兩親性性質導致其在水性介質中形成脂質體、囊泡或膜。

【0432】　在一些實施例中，脂質奈米顆粒(LNP)可包含可電離胺基脂質。如本文所用，術語「可電離胺基脂質」具有其在此項技術中之通常含義，且可指包含一或多個帶電部分之脂質。在一些實施例中，可電離胺基脂質可帶正電或帶負電。可電離胺基脂質可帶正電，在該情形中其可稱為「陽離子脂質」。在某些實

施例中，可電離胺基脂質分子可包含胺基，且可稱為可電離胺基脂質。如本文所用，「帶電部分」係攜載形式電子電荷之化學部分，例如單價(+1 或-1)、二價(+2 或-2)、三價(+3 或-3)等。帶電部分可為陰離子(亦即帶負電)或陽離子(亦即帶正電)。帶正電部分之實例包括胺基(例如一級胺、二級胺及/或三級胺)、銨基、吡啶鎓基、胍基及咪唑鎓基。在特定實施例中，帶電部分包含胺基。帶負電基團或其前體之實例包括羧酸酯基、磺酸酯基、硫酸酯基、膦酸酯基、磷酸酯基、羥基及諸如此類。在一些情形下，帶電部分之電荷可隨環境條件而變化，例如，pH 變化可改變部分之電荷，及/或使部分帶電或不帶電。一般而言，可視期望選擇分子之電荷密度。

【0433】 應理解，術語「帶電」或「帶電部分」不指分子上之「部分負電荷」或「部分正電荷」。術語「部分負電荷」及「部分正電荷」具有其在此項技術中之通常含義。當官能基包含極化鍵，使得電子密度被拉向該鍵之一個原子，從而在該原子上產生部分負電荷時，可產生「部分負電荷」。一般而言，熟習此項技術者應識別可以此方式極化之鍵。

【0434】 可電離胺基脂質在此項技術中有時稱為「可電離陽離子脂質」。在一個實施例中，可電離胺基脂質可具有帶正電之親水性頭及疏水性尾，該親水性頭與該疏水性尾經由連接體結構連結。

【0435】 除該等可電離胺基脂質以外，可電離胺基脂質亦可為包括環胺基之脂質。

【0436】 在一個實施例中，可電離胺基脂質可選自(但不限於)國際公開案第 WO2013086354 號及第 WO2013116126 號中所闡述之可電離胺基脂質；該等國際公開案各自之內容係以全文引用的方式併入本文中。

【0437】 在另一實施例中，可電離胺基脂質可選自(但不限於)美國專利第 7,404,969 號之式 CLI-CLXXXXII；該專利各自係以全文引用的方式併入本文中。

【0438】 在一個實施例中，脂質可為可裂解脂質，諸如國際公開案第WO2012170889號中所闡述之彼等可裂解脂質，該國際公開案係以全文引用的方式併入本文中。在一個實施例中，脂質可藉由此項技術中已知及/或如國際公開案第 WO2013086354 號中所闡述之方法來合成；該等國際公開案各自之內容係以全文引用的方式併入本文中。

【0439】 奈米顆粒組合物可藉由多種方法來表徵。舉例而言，可使用顯微鏡術(例如透射電子顯微鏡術或掃描電子顯微鏡術)來檢查奈米顆粒組合物之形態學及大小分佈。可使用動態光散射或電位滴定法(例如電位滴定)來量測ζ電位。亦可利用動態光散射來測定粒徑。亦可使用諸如 Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments Ltd, Malvern, Worcestershire, UK)等儀器來量測奈米顆粒組合物之多重特性，諸如粒徑、多分散性指數及ζ電位。

【0440】 奈米顆粒之大小可幫助對抗生物反應，諸如(但不限於)發炎，或可增加多核苷酸之生物效應。

【0441】 如本文所用，在奈米顆粒組合物之背景中，「大小」或「平均大小」係指奈米顆粒組合物之平均直徑。

【0442】 在一個實施例中，將編碼多肽之多核苷酸調配在直徑為約 10 至約 100 nm 之脂質奈米顆粒中，諸如(但不限於)約 10 至約 20 nm、約 10 至約 30 nm、約 10 至約 40 nm、約 10 至約 50 nm、約 10 至約 60 nm、約 10 至約 70 nm、約 10 至約 80 nm、約 10 至約 90 nm、約 20 至約 30 nm、約 20 至約 40 nm、約 20 至約 50 nm、約 20 至約 60 nm、約 20 至約 70 nm、約 20 至約 80 nm、約 20 至約 90 nm、約 20 至約 100 nm、約 30 至約 40 nm、約 30 至約 50 nm、約 30 至約 60 nm、約 30 至約 70 nm、約 30 至約 80 nm、約 30 至約 90 nm、約 30 至約 100 nm、約 40 至約 50 nm、約 40 至約 60 nm、約 40 至約 70 nm、約 40 至約 80 nm、約 40 至約 90 nm、約 40 至約 100 nm、約 50 至約 60 nm、約 50 至約 70 nm、約 50

至約 80 nm、約 50 至約 90 nm、約 50 至約 100 nm、約 60 至約 70 nm、約 60 至約 80 nm、約 60 至約 90 nm、約 60 至約 100 nm、約 70 至約 80 nm、約 70 至約 90 nm、約 70 至約 100 nm、約 80 至約 90 nm、約 80 至約 100 nm 及/或約 90 至約 100 nm。

【0443】 在一個實施例中，奈米顆粒之直徑為約 10 至 500 nm。在一個實施例中，奈米顆粒之直徑大於 100 nm、大於 150 nm、大於 200 nm、大於 250 nm、大於 300 nm、大於 350 nm、大於 400 nm、大於 450 nm、大於 500 nm、大於 550 nm、大於 600 nm、大於 650 nm、大於 700 nm、大於 750 nm、大於 800 nm、大於 850 nm、大於 900 nm、大於 950 nm 或大於 1000 nm。

【0444】 在一些實施例中，奈米顆粒組合物之最大尺寸為 1 μm 或更短(例如 1 μm、900 nm、800 nm、700 nm、600 nm、500 nm、400 nm、300 nm、200 nm、175 nm、150 nm、125 nm、100 nm、75 nm、50 nm 或更短)。

【0445】 奈米顆粒組合物可相對均質。多分散性指數可用於指示奈米顆粒組合物之均質性，例如奈米顆粒組合物之粒徑分佈。小的(例如小於 0.3)多分散性指數通常指示窄的粒徑分佈。奈米顆粒組合物之多分散性指數可為約 0 至約 0.25，諸如 0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.10、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.20、0.21、0.22、0.23、0.24 或 0.25。在一些實施例中，本文所揭示之奈米顆粒組合物之多分散性指數可為約 0.10 至約 0.20。

【0446】 奈米顆粒組合物之 ζ 電位可用於指示組合物之電動電位。舉例而言，ζ 電位可描述奈米顆粒組合物之表面電荷。具有相對低電荷(正電荷或負電荷)之奈米顆粒組合物通常合意，此乃因帶有更高電荷之物質可與體內之細胞、組織及其他元件發生不期望之相互作用。在一些實施例中，本文所揭示之奈米顆粒組合物之 ζ 電位可為約-10 mV 至約+20 mV、約-10 mV 至約+15 mV、約 10 mV 至約

+10 mV、約-10 mV 至約+5 mV、約-10 mV 至約 0 mV、約-10 mV 至約-5 mV、約-5 mV 至約+20 mV、約-5 mV 至約+15 mV、約-5 mV 至約+10 mV、約-5 mV 至約+5 mV、約-5 mV 至約 0 mV、約 0 mV 至約+20 mV、約 0 mV 至約+15 mV、約 0 mV 至約+10 mV、約 0 mV 至約+5 mV、約+5 mV 至約+20 mV、約+5 mV 至約+15 mV 或約+5 mV 至約+10 mV。

【0447】 在一些實施例中，脂質奈米顆粒之ζ電位可為約 0 mV 至約 100 mV、約 0 mV 至約 90 mV、約 0 mV 至約 80 mV、約 0 mV 至約 70 mV、約 0 mV 至約 60 mV、約 0 mV 至約 50 mV、約 0 mV 至約 40 mV、約 0 mV 至約 30 mV、約 0 mV 至約 20 mV、約 0 mV 至約 10 mV、約 10 mV 至約 100 mV、約 10 mV 至約 90 mV、約 10 mV 至約 80 mV、約 10 mV 至約 70 mV、約 10 mV 至約 60 mV、約 10 mV 至約 50 mV、約 10 mV 至約 40 mV、約 10 mV 至約 30 mV、約 10 mV 至約 20 mV、約 20 mV 至約 100 mV、約 20 mV 至約 90 mV、約 20 mV 至約 80 mV、約 20 mV 至約 70 mV、約 20 mV 至約 60 mV、約 20 mV 至約 50 mV、約 20 mV 至約 40 mV、約 20 mV 至約 30 mV、約 30 mV 至約 100 mV、約 30 mV 至約 90 mV、約 30 mV 至約 80 mV、約 30 mV 至約 70 mV、約 30 mV 至約 60 mV、約 30 mV 至約 50 mV、約 30 mV 至約 40 mV、約 40 mV 至約 100 mV、約 40 mV 至約 90 mV、約 40 mV 至約 80 mV、約 40 mV 至約 70 mV、約 40 mV 至約 60 mV 及約 40 mV 至約 50 mV。在一些實施例中，脂質奈米顆粒之ζ電位可為約 10 mV 至約 50 mV、約 15 mV 至約 45 mV、約 20 mV 至約 40 mV 及約 25 mV 至約 35 mV。在一些實施例中，脂質奈米顆粒之ζ電位可為約 10 mV、約 20 mV、約 30 mV、約 40 mV、約 50 mV、約 60 mV、約 70 mV、約 80 mV、約 90 mV 及約 100 mV。

【0448】 術語多核苷酸之「囊封效率」描述相對於所提供之初始量，在製備後由奈米顆粒組合物囊封或以其他方式與之締合的多核苷酸之量。如本文所用，

「囊封」可指完全、實質上或部分包封、封閉、包圍或包裝。

【0449】　期望囊封效率係高的(例如接近 100%)。例如，可藉由比較在用一或多種有機溶劑或清潔劑分解奈米顆粒組合物之前及之後，含有奈米顆粒組合物之溶液中多核苷酸之量來量測囊封效率。

【0450】　可使用螢光來量測溶液中游離多核苷酸之量。對於本文所闡述之奈米顆粒組合物，多核苷酸之囊封效率可為至少 50%，例如 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%。在一些實施例中，囊封效率可為至少 80%。在某些實施例中，囊封效率可為至少 90%。

【0451】　本文所揭示之醫藥組合物中所存在的多核苷酸之量可取決於多種因素，諸如多核苷酸之大小、期望靶標及/或應用或奈米顆粒組合物之其他性質以及多核苷酸之性質。

【0452】　舉例而言，可用於奈米顆粒組合物中之 mRNA 之量可取決於 mRNA 之大小(表示為長度或分子質量)、序列及其他特性。奈米顆粒組合物中多核苷酸之相對量亦可變化。

【0453】　本揭示案之脂質奈米顆粒組合物中所存在的脂質組合物及多核苷酸之相對量可根據對功效及耐受性之考慮進行最佳化。對於包括 mRNA 作為多核苷酸之組合物，N:P 比率可用作有用之度量。

【0454】　由於奈米顆粒組合物之 N:P 比率控制表現及耐受性二者，故具有低 N:P 比率及強表現之奈米顆粒組合物係合意的。N:P 比率根據奈米顆粒組合物中脂質與 RNA 之比率而變化。

【0455】　一般而言，較低之 N:P 比率較佳。該一或多種 RNA、脂質及其量可經選擇以提供約 2:1 至約 30:1 之 N:P 比率，諸如 2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、12:1、14:1、16:1、18:1、20:1、22:1、24:1、26:1、28:1 或 30:1。

在某些實施例中，N:P 比率可為約 2:1 至約 8:1。在其他實施例中，N:P 比率為約 5:1 至約 8:1。在某些實施例中，N:P 比率介於 5:1 與 6:1 之間。在一個具體態樣中，N:P 比率為約 5.67:1。

【0456】 除提供奈米顆粒組合物以外，本揭示案亦提供產生包含囊封有多核苷酸之脂質奈米顆粒之方法。此方法包括使用本文所揭示之任一醫藥組合物且根據此項技術中已知之產生脂質奈米顆粒之方法產生脂質奈米顆粒。例如，參見 Wang 等人(2015)「Delivery of oligonucleotides with lipid nanoparticles」Adv. Drug Deliv. Rev. 87:68-80；Silva 等人(2015)「Delivery Systems for Biopharmaceuticals. Part I: Nanoparticles and Microparticles」Curr. Pharm. Technol. 16: 940-954；Naseri 等人(2015)「Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: Structure, Preparation and Application」Adv. Pharm. Bull. 5:305-13；Silva 等人(2015)「Lipid nanoparticles for the delivery of biopharmaceuticals」 Curr. Pharm. Biotechnol. 16:291-302，及其中所引用之參考文獻。

【0457】 在一些實施例中，脂質組合物與多核苷酸之間的比率可為約 10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1、26:1、27:1、28:1、29:1、30:1、31:1、32:1、33:1、34:1、35:1、36:1、37:1、38:1、39:1、40:1、41:1、42:1、43:1、44:1、45:1、46:1、47:1、48:1、49:1、50:1、51:1、52:1、53:1、54:1、55:1、56:1、57:1、58:1、59:1 或 60:1 (wt/wt)。在一些實施例中，脂質組合物與編碼治療劑之多核苷酸之 wt/wt 比率為約 20:1 或約 15:1。

【0458】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物可含有一種以上多肽。舉例而言，本文所揭示之醫藥組合物可含有兩種或更多種多核苷酸(例如 RNA，例如 mRNA)。

【0459】 在一個實施例中，本文所闡述之脂質奈米顆粒可以如下脂質:多核苷

酸重量比包含多核苷酸(例如 mRNA)：5:1、10:1、15:1、20:1、25:1、30:1、35:1、40:1、45:1、50:1、55:1、60:1 或 70:1，或該等比率中之範圍或任一者，諸如(但不限於) 5:1 至約 10:1、約 5:1 至約 15:1、約 5:1 至約 20:1、約 5:1 至約 25:1、約 5:1 至約 30:1、約 5:1 至約 35:1、約 5:1 至約 40:1、約 5:1 至約 45:1、約 5:1 至約 50:1、約 5:1 至約 55:1、約 5:1 至約 60:1、約 5:1 至約 70:1、約 10:1 至約 15:1、約 10:1 至約 20:1、約 10:1 至約 25:1、約 10:1 至約 30:1、約 10:1 至約 35:1、約 10:1 至約 40:1、約 10:1 至約 45:1、約 10:1 至約 50:1、約 10:1 至約 55:1、約 10:1 至約 60:1、約 10:1 至約 70:1、約 15:1 至約 20:1、約 15:1 至約 25:1、約 15:1 至約 30:1、約 15:1 至約 35:1、約 15:1 至約 40:1、約 15:1 至約 45:1、約 15:1 至約 50:1、約 15:1 至約 55:1、約 15:1 至約 60:1 或約 15:1 至約 70:1。

【0460】　在一個實施例中，本文所闡述之脂質奈米顆粒可以大約 0.1 mg/ml 至 2 mg/ml 之濃度包含多核苷酸，諸如(但不限於) 0.1 mg/ml、0.2 mg/ml、0.3 mg/ml、0.4 mg/ml、0.5 mg/ml、0.6 mg/ml、0.7 mg/ml、0.8 mg/ml、0.9 mg/ml、1.0 mg/ml、1.1 mg/ml、1.2 mg/ml、1.3 mg/ml、1.4 mg/ml、1.5 mg/ml、1.6 mg/ml、1.7 mg/ml、1.8 mg/ml、1.9 mg/ml、2.0 mg/ml 或大於 2.0 mg/ml。

使用包含檢查點癌症疫苗之 LNP 組合物之方法

【0461】　在一態樣中，本揭示案提供包含脂質奈米顆粒(LNP) (例如本文所闡述之 LNP 組合物)之組合物，該 LNP 包含多核苷酸及視情況一或多種輔助性胺基酸序列，該多核苷酸包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽，該組合物例如根據本文所闡述之方法用於治療個體之癌症。

【0462】　在另一態樣中，本揭示案提供包含脂質奈米顆粒(LNP) (例如本文所闡述之 LNP 組合物)之組合物，該 LNP 包含多核苷酸及視情況一或多種輔助性胺基酸序列，該多核苷酸包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫

苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽，該組合物例如根據本文所闡述之方法用於刺激個體之免疫反應。

【0463】　在另一態樣中，本揭示案提供包含脂質奈米顆粒(LNP) (例如本文所闡述之 LNP 組合物)之組合物，該 LNP 包含多核苷酸，該多核苷酸包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽，該組合物例如根據本文所闡述之方法用於刺激效應 T 細胞以靶向並殺傷例如個體中表現 IDO 或 PD-L1 之腫瘤細胞。

【0464】　在另一態樣中，本揭示案提供包含脂質奈米顆粒(LNP) (例如本文所闡述之 LNP 組合物)之組合物，該 LNP 包含多核苷酸及視情況一或多種輔助性胺基酸序列或其組合，該多核苷酸包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽，該組合物例如根據本文所闡述之方法用於刺激 T 細胞，例如 T 效應細胞。

【0465】　在另一態樣中，本揭示案提供包含脂質奈米顆粒(LNP) (例如本文所闡述之 LNP 組合物)之組合物，該 LNP 包含多核苷酸及視情況一或多種輔助性胺基酸序列，該多核苷酸包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽，該組合物例如根據本文所闡述之方法用於誘導 T 細胞介導之疫苗活化 T 細胞對腫瘤細胞之殺傷。

【0466】　在另一態樣中，本揭示案提供包含脂質奈米顆粒(LNP) (例如本文所闡述之 LNP 組合物)之組合物，該 LNP 包含多核苷酸及視情況一或多種輔助性胺基酸序列，該多核苷酸包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽，該組合物用於治療個體之癌症。

【0467】　在相關態樣中，本文提供治療個體之癌症之方法，其包括向該個體

投與有效量的包含多核苷酸及視情況一或多種輔助性胺基酸序列之脂質奈米顆粒(LNP) (例如本文所闡述之 LNP 組合物)，該多核苷酸包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽。

【0468】　在本文所揭示之任一方法之實施例中，例如如藉由本文所闡述之分析所量測，投與 LNP 例如如本文所闡述改善或延遲個體之癌症進展。在實施例中，將疾病進展之改善或延遲與在其他方面類似之個體之疾病進展進行比較，該類似之個體例如為尚未與 LNP 組合物接觸之個體，該 LNP 組合物包含檢查點癌症疫苗及視情況一或多種輔助性胺基酸序列，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽。

【0469】　在實施例中，癌症進展之延遲為延遲至少 1 週、2 週、3 週、1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、5 個月、6 個月、7 個月、8 個月、9 個月、10 個月、11 個月、12 個月、1.5 年、2 年、3 年、4 年或 5 年或更長。

【0470】　在一些實施例中，檢查點癌症疫苗刺激效應 T 細胞，該等效應 T 細胞靶向並殺傷表現靶抗原之抑制性免疫細胞及腫瘤細胞。因此，在一些實施例中，IDO 特異性及 PD-L1 特異性 T 細胞殺傷過表現 IDO 及 PD-L1 之免疫抑制性(調控性)免疫細胞及癌細胞。在一些實施例中，治療導致疫苗活化 T 細胞殺傷其他腫瘤。另外，在一些實施例中，投與檢查點癌症疫苗引起 T 細胞引發，從而導致識別其他腫瘤相關抗原且導致腫瘤特異性細胞毒性 T 細胞對腫瘤之殺傷增加。不希望受理論束縛，認為全身性 PD-1/PD-L1 阻斷可進一步放大效應，從而引起進一步之免疫活化及優良疾病控制。

【0471】　在一實施例中，癌症為實體腫瘤，例如為局部晚期或轉移性實體腫瘤。在一實施例中，癌症為黑色素瘤。在一實施例中，黑色素瘤為皮膚黑色素瘤。在一實施例中，皮膚黑色素瘤為 1L 皮膚黑色素瘤 IIIB+期。在一實施例中，癌症

為 NSCLC。在一實施例中，NSCLC 為 1L NSCLC。在一實施例中，癌症為膀胱癌。在一些實施例中，膀胱癌為非肌肉侵襲性膀胱癌。在一實施例中，癌症為頭頸癌。在一些實施例中，頭頸癌為頭頸部鱗狀細胞癌。在一實施例中，癌症為結腸直腸癌。在一些實施例中，結腸直腸癌為微衛星穩定型結腸直腸癌。在一實施例中，癌症為基底細胞癌。在一實施例中，癌症為乳癌。在一些實施例中，乳癌為三陰性乳癌。

LNP 投藥及投藥方案

【0472】　在一些實施例中，本文所揭示之任一 LNP 可根據例如如本文所闡述之投藥間隔進行投與。在一些實施例中，投藥間隔包含 LNP 組合物之初始劑量及相同 LNP 組合物之一或多個後續劑量(例如 1-50 個劑量、5-50 個劑量、10-50 個劑量、15-50 個劑量、20-50 個劑量、25-50 個劑量、30-50 個劑量、35-50 個劑量、40-50 個劑量、45-50 個劑量、1-45 個劑量、1-40 個劑量、1-35 個劑量、1-30 個劑量、1-25 個劑量、1-20 個劑量、1-15 個劑量、1-10 個劑量、1-5 個劑量)。

【0473】　在一些實施例中，投藥間隔包含 LNP 組合物之一或多個劑量及另一劑之一或多個劑量。

【0474】　在一些實施例中，投藥間隔在至少 1 週、2 週、3 週或 4 週內實施。

【0475】　在一些實施例中，投藥間隔包含週期，例如七天週期。在一些實施例中，週期包含 3 週(例如 21 天)。

【0476】　在一些實施例中，LNP 組合物每三週投與一次，持續一或多個週期。在一些實施例中，投藥方案包含兩個週期、三個週期、四個週期、五個週期、六個週期、七個週期、八個週期或九個週期。

【0477】　在一些實施例中，LNP 組合物係按約 50 μg 至約 1 mg 之劑量投與給個體，例如約 100 μg 至約 1 mg、約 200 μg 至約 900 μg、約 300 μg 至約 800 μg、約 400 μg 至約 700 μg、約 500 μg 至約 600 μg、約 200 μg 至約 1 mg、約 300 μg

至約 1 mg、約 400 μg 至約 1 mg、約 500 μg 至約 1 mg、約 600 μg 至約 1 mg、約 700 μg 至約 1 mg、約 800 μg 至約 1 mg、約 900 μg 至約 1 mg、約 100 μg 至約 900 μg、約 100 μg 至約 800 μg、約 100 μg 至約 700 μg、約 100 μg 至約 600 μg、約 100 μg 至約 500 μg、約 100 μg 至約 400 μg、約 100 μg 至約 300 μg、約 100 μg 至約 200 μg、約 200 μg 至約 400 μg、約 300 μg 至約 500 μg、約 400 μg 至約 600 μg、約 500 μg 至約 700 μg、約 600 μg 至約 800 μg 或約 700 μg 至約 900 μg。

【0478】　在一些實施例中，LNP 組合物係按以下劑量投與：約 100 μg 至約 200 μg、約 200 μg 至約 300 μg、約 300 μg 至約 400 μg、約 400 μg 至約 500 μg、約 500 μg 至約 600 μg、約 600 μg 至約 700 μg、約 700 μg 至約 800 μg、約 800 μg 至約 900 μg 或約 900 μg 至約 1 mg。在一些實施例中，LNP 組合物係按以下劑量投與：約 50 μg 至約 150 μg、約 150 μg 至約 250 μg、約 250 μg 至約 350 μg、約 350 μg 至約 450 μg、約 450 μg 至約 550 μg、約 550 μg 至約 650 μg、約 650 μg 至約 750 μg、約 750 μg 至約 850 μg、約 850 μg 至約 950 μg 或約 950 μg 至約 1 mg。在一些實施例中，LNP 組合物係按以下劑量投與：約 100 μg、約 200 μg、約 300 μg、約 400 μg、約 500 μg、約 600 μg、約 700 μg、約 800 μg、約 900 μg 或約 1 mg。

【0479】　在本文所揭示之任一 LNP 組合物之一些實施例中，LNP 組合物係按以下劑量、例如以下總劑量投與：約 0.1-10 mg/kg、約 0.1-9.5 mg/kg、約 0.1-9 mg/kg、約 0.1-8.5 mg/kg、約 0.1-8 mg/kg、約 0.1-7.5 mg/kg、約 0.1-7 mg/kg、約 0.1-6.5 mg/kg、約 0.1-6 mg/kg、約 0.1-5.5 mg/kg、約 0.1-5 mg/kg、約 0.1-4.5 mg/kg、約 0.1-4 mg/kg、約 0.1-3.5 mg/kg、約 0.1-3 mg/kg、約 0.1-2.5 mg/kg、約 0.1-2 mg/kg、約 0.1-1.5 mg/kg、約 0.1-1 mg/kg、約 0.1-0.9 mg/kg、約 0.1-0.8 mg/kg、約 0.1-0.7 mg/kg、約 0.1-0.6 mg/kg 或約 0.1-0.5 mg/kg。

【0480】　在本文所揭示之任一 LNP 組合物之一些實施例中，LNP 組合物係按

以下劑量、例如以下總劑量投與：約 0.2-10 mg/kg、約 0.3-10 mg/kg、約 0.4-10 mg/kg、約 0.5-10 mg/kg、約 0.6-10 mg/kg、約 0.7-10 mg/kg、約 0.8-10 mg/kg、約 0.9-10 mg/kg、約 1-10 mg/kg、約 1.5-10 mg/kg、約 2-10 mg/kg、約 2.5-10 mg/kg、約 3-10 mg/kg、約 3.5-10 mg/kg、約 4-10 mg/kg、約 4.5-10 mg/kg、約 5-10 mg/kg、約 5.5-10 mg/kg、約 6-10 mg/kg、約 6.5-10 mg/kg、約 7-10 mg/kg、約 7.5-10 mg/kg、約 8-10 mg/kg、約 8.5-10 mg/kg、約 9-10 mg/kg 或約 9.5-10 mg/kg。

【0481】　在一些實施例中，肌內(IM)投與本文所揭示之任一 LNP。

疾病及病症

【0482】　在本文所揭示供使用之治療方法或組合物中之任一者之實施例中，個體患有或鑑別為患有癌症。在一實施例中，向個體投與本文所揭示之 LNP 以治療或改善癌症之症狀。在一實施例中，向個體投與本文所揭示之 LNP 以刺激個體之免疫反應。

【0483】　在一實施例中，癌症為實體腫瘤，例如局部晚期或轉移性實體腫瘤。在一實施例中，癌症為黑色素瘤。在一些實施例中，黑色素瘤為皮膚黑色素瘤。在一些實施例中，皮膚黑色素瘤為 1L 皮膚黑色素瘤 IIIB+期。在一實施例中，癌症為非小細胞肺癌(NSCLC)。在一些實施例中，NSCLC 為 1L NSCLC。在一實施例中，癌症為膀胱癌。在一些實施例中，膀胱癌為非肌肉侵襲性膀胱癌。在一實施例中，癌症為頭頸癌。在一些實施例中，頭頸癌為頭頸部鱗狀細胞癌。在一實施例中，癌症為結腸直腸癌。在一些實施例中，結腸直腸癌為微衛星穩定型結腸直腸癌。在一實施例中，癌症為基底細胞癌。在一實施例中，癌症為乳癌。在一些實施例中，乳癌為三陰性乳癌。

【0484】　在一實施例中，個體為哺乳動物，例如人類。

其他組合療法

【0485】　在一些實施例中，本文所揭示供使用之治療方法或組合物包括投與

本文所揭示之 LNP 與另一劑之組合。在一實施例中，該另一劑為針對疾病或病症(例如自體免疫性疾病)之照護標準。在一實施例中，該另一劑為 mRNA。

【0486】 在一些態樣中，本發明方法或組合物所針對之個體已經一或多種照護標準療法進行治療。在其他態樣中，本發明方法或組合物所針對之個體對一或多種照護標準療法無反應。

【0487】 舉例而言，向個體另外投與檢查點抑制劑，諸如抗 PD1 抗體或抗 CTLA4 抗體。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體為派姆單抗。

【0488】 組合療法之投藥可由熟習此項技術者確定。在一些實施例中，以 200 mg 每三週一次或 400 mg 每六週一次之劑量向個體投與(例如藉由靜脈內投與)抗 PD-1 抗體(例如派姆單抗)，例如持續總計二十四週。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體(例如派姆單抗)係以 400 mg 每 6 週一次(例如在每隔 3 週週期之第 1 天，例如在週期 1、週期 3、週期 5、週期 7 及週期 9 之第 1 天)之劑量向個體投與(例如藉由靜脈內投與)。

【0489】 在一些實施例中，另一療法與 LNP 組合物同時(例如在同一天)投與給患者。在一些實施例中，另一療法與 LNP 組合物分開投與(例如在單獨的一天投與)。

序列最佳化及其方法

【0490】 在一些實施例中，本揭示案之多核苷酸包含編碼檢查點癌症疫苗之序列最佳化之核苷酸序列，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽。在一些實施例中，本揭示案之多核苷酸包含編碼一或多種 IDO 抗原性肽及一或多種 PD-L1 抗原性肽之開放閱讀框(ORF)，其中該 ORF 已經序列最佳化。

【0491】 本文所揭示之序列最佳化核苷酸序列不同於相應野生型核苷酸序列及其他已知之序列最佳化核苷酸序列，例如該等序列最佳化核酸具有獨特之組

合性特性。

【0492】　在一些實施例中，相對於參考野生型核苷酸序列中尿嘧啶或胸腺嘧啶核鹼基之百分比，序列最佳化核苷酸序列(例如編碼檢查點癌症疫苗)中尿嘧啶或胸腺嘧啶核鹼基之百分比改變(例如減少)。此一序列稱為尿嘧啶修飾或胸腺嘧啶修飾之序列。核苷酸序列中尿嘧啶或胸腺嘧啶含量之百分比可藉由將序列中尿嘧啶或胸腺嘧啶之數量除以核苷酸總數且乘以 100 來確定。在一些實施例中，序列最佳化核苷酸序列所具有之尿嘧啶或胸腺嘧啶含量低於參考野生型序列中之尿嘧啶或胸腺嘧啶含量。在一些實施例中，本揭示案之序列最佳化核苷酸序列中之尿嘧啶或胸腺嘧啶含量大於參考野生型序列中之尿嘧啶或胸腺嘧啶含量且仍維持有益效應，例如與參考野生型序列相比，表現及/或信號傳導反應增加。

【0493】　在一些實施例中，本揭示案之最佳化序列在序列中含有獨特範圍之尿嘧啶或胸腺嘧啶(若為 DNA)。最佳化序列之尿嘧啶或胸腺嘧啶含量可以各種方式來表示，例如相對於理論最小值(UTM%或 TTM%)、相對於野生型(UWT%或 TWT%)及相對於總核苷酸含量(UTL%或 TTL%)之最佳化序列之尿嘧啶或胸腺嘧啶含量。對於 DNA，公認的是存在胸腺嘧啶而非尿嘧啶，且在出現 U 處將用 T 取代。因此，所有關於 RNA 與例如 UTM%、UWT%或 UTL%有關之揭示內容均同樣適用於關於 DNA 之 TTM%、TWT%或 TTL%。

【0494】　相對於尿嘧啶或胸腺嘧啶理論最小值之尿嘧啶含量或胸腺嘧啶含量係指藉由將序列最佳化核苷酸序列中尿嘧啶或胸腺嘧啶之數量除以假定核苷酸序列(其中假定序列中之所有密碼子均經具有最低可能尿嘧啶或胸腺嘧啶含量之同義密碼子置換)中尿嘧啶或胸腺嘧啶之總數且乘以 100 確定之參數。此參數在本文中縮寫為 UTM%或 TTM%。

【0495】　在一些實施例中，編碼本揭示案之檢查點癌症疫苗之尿嘧啶修飾之序列相對於相應野生型核酸序列具有減少數量之連續尿嘧啶。舉例而言，兩個連

續白胺酸可由序列 CUUUUG 編碼，該序列包括一個四尿嘧啶簇。此一子序列可例如經 CUGCUC 取代，此去除尿嘧啶簇。苯丙胺酸可由 UUC 或 UUU 編碼。因此，即使由 UUU 編碼之苯丙胺酸經 UUC 置換，但同義密碼子仍含有尿嘧啶對(UU)。因此，序列中苯丙胺酸之數量確立尿嘧啶對(UU)之最小數量，若不改變編碼多肽中苯丙胺酸之數量，則無法消除尿嘧啶對。

【0496】　在一些實施例中，編碼本揭示案之檢查點癌症疫苗之尿嘧啶修飾之序列相對於野生型核酸序列具有減少數量之尿嘧啶三聯體(UUU)。在一些實施例中，編碼檢查點癌症疫苗之尿嘧啶修飾之序列相對於野生型核酸序列中尿嘧啶對(UU)之數量具有減少數量之尿嘧啶對(UU)。在一些實施例中，編碼本揭示案之檢查點癌症疫苗之尿嘧啶修飾之序列具有與野生型核酸序列中尿嘧啶對(UU)之最小可能數量相對應之尿嘧啶對(UU)數。

【0497】　片語「相對於野生型核酸序列中之尿嘧啶對(UU)之尿嘧啶對(UU)」係指藉由將序列最佳化核苷酸序列中尿嘧啶對(UU)之數量除以相應野生型核苷酸序列中尿嘧啶對(UU)之總數且乘以 100 所確定之參數。此參數在本文中縮寫為 UUwt%。在一些實施例中，編碼檢查點癌症疫苗之尿嘧啶修飾之序列具有低於 100%之 UUwt%。

【0498】　在一些實施例中，本揭示案之多核苷酸包含編碼本文所揭示之檢查點癌症疫苗之尿嘧啶修飾之序列。在一些實施例中，編碼檢查點癌症疫苗之尿嘧啶修飾之序列包含至少一個化學修飾之核鹼基，例如 5-甲氧基尿嘧啶。在一些實施例中，編碼本揭示案之檢查點癌症疫苗之尿嘧啶修飾之序列中至少 95%之核鹼基(例如尿嘧啶)為經修飾之核鹼基。在一些實施例中，編碼檢查點癌症疫苗之尿嘧啶修飾之序列中至少 95%之尿嘧啶為 5-甲氧基尿嘧啶。在一些實施例中，包含尿嘧啶修飾之序列之多核苷酸進一步包含 miRNA 結合位點，例如結合至 miR-122 之 miRNA 結合位點。在一些實施例中，將包含尿嘧啶修飾之序列之多

核苷酸與遞送劑一起調配，例如具有式(I)之化合物，例如 18 號、25 號、301 號或 357 號化合物中之任一者。

【0499】　在一些實施例中，本揭示案之多核苷酸(例如包含編碼檢查點癌症疫苗之核苷酸序列之多核苷酸(例如野生型序列、其功能片段或變異體))經序列最佳化。

【0500】　序列最佳化核苷酸序列(核苷酸序列在本文中亦稱為「核酸」)相對於參考序列(例如編碼檢查點癌症疫苗之野生型序列)包含至少一個密碼子修飾。因此，在序列最佳化核酸中，至少一個密碼子不同於參考序列(例如野生型序列)中之相應密碼子。

【0501】　一般而言，序列最佳化核酸藉由至少一個步驟產生，該步驟包括用同義密碼子(亦即編碼同一胺基酸之密碼子)取代參考序列中之密碼子。此等取代可例如藉由應用密碼子取代圖譜(亦即提供將編碼密碼子最佳化序列中之每一胺基酸之密碼子之表格)，或藉由應用一組規則(例如若甘胺酸與中性胺基酸相鄰，則甘胺酸將由某一密碼子編碼，但若其與極性胺基酸相鄰，則其將由另一密碼子編碼)來實現。除密碼子取代(亦即「密碼子最佳化」)以外，本文所揭示之序列最佳化方法亦包括額外最佳化步驟，該等最佳化步驟並不嚴格針對密碼子最佳化，諸如去除有害基元(使基元取代不穩定)。

【0502】　序列最佳化之其他及例示性方法揭示於 2017 年 5 月 18 日提出申請之國際 PCT 申請案 WO 2017/201325 中，該申請案之全部內容係以引用的方式併入本文中。

MicroRNA (miRNA)結合位點

【0503】　本發明之多核苷酸可包括調控元件，例如微小 RNA (miRNA)結合位點、轉錄因子結合位點、結構化 mRNA 序列及/或基元、經工程化以用作內源性核酸結合分子之假受體之人工結合位點及其組合。在一些實施例中，包括此等調

控元件之多核苷酸稱為包括「感測序列」。

【0504】　在一些實施例中，本發明之多核苷酸(例如核糖核酸(RNA)，例如信使 RNA (mRNA))包含編碼所關注多肽之開放閱讀框(ORF)，且進一步包含一或多個 miRNA 結合位點。基於天然 miRNA 之組織特異性及/或細胞類型特異性表現，納入或併入 miRNA 結合位點提供對本發明之多核苷酸、且進而對其所編碼多肽之調控。

【0505】　本發明亦提供醫藥組合物及調配物，其包含上文所闡述之任一多核苷酸。在一些實施例中，組合物或調配物進一步包含遞送劑。

【0506】　在一些實施例中，組合物或調配物可含有多核苷酸，該多核苷酸包含本文所揭示之編碼多肽之序列最佳化核酸序列。在一些實施例中，組合物或調配物可含有多核苷酸(例如 RNA，例如 mRNA)，該多核苷酸包含與本文所揭示之編碼多肽之序列最佳化核酸序列具有顯著序列一致性之多核苷酸(例如 ORF)。在一些實施例中，多核苷酸進一步包含 miRNA 結合位點，例如結合.....之 miRNA 結合位點

【0507】　miRNA (例如天然 miRNA)係一種 19-25 個核苷酸長之非編碼 RNA，其結合至多核苷酸且藉由降低多核苷酸之穩定性或藉由抑制其轉譯而下調基因表現。miRNA 序列包含「種子」區域，亦即成熟 miRNA 之 2-8 位區域中之序列。miRNA 種子可包含成熟 miRNA 之 2-8 位或 2-7 位。

【0508】　微小 RNA 酶促衍生自 RNA 轉錄本之區域，該等 RNA 轉錄本之區域自身摺疊形成通常稱為前 miRNA (前體 miRNA)之短髮夾結構。前 miRNA 在其 3’端通常具有雙核苷酸懸突，且具有 3’羥基及 5’磷酸基。此前體 mRNA 在細胞核中加工且隨後轉運至細胞質，在細胞質中其由 DICER (RNA 酶 III)進一步加工，以形成大約 22 個核苷酸之成熟微小 RNA。接著成熟微小 RNA 併入至核糖核酸顆粒中，以形成 RNA 誘導之沈默複合體 RISC，其介導基因沈默。此項技術

所公認之對成熟 miRNA 之命名通常指定成熟 miRNA 所源自的前 miRNA 之臂；「5p」意指微小 RNA 來自前 miRNA 髮夾之 5’臂，且「3p」意指微小 RNA 來自前 miRNA 髮夾之 3’端。本文中以數字提及之 miR 可指來源於相同前 miRNA 之相對臂之兩種成熟微小 RNA 中之任一者(例如 3p 或 5p 微小 RNA)。除非 3p 或 5p 命名特別指定，否則本文所提及之所有 miR 均意欲包括 3p 及 5p 臂/序列二者。

【0509】 如本文所用，術語「微小 RNA (miRNA 或 miR)結合位點」係指多核苷酸內之序列，例如 DNA 內或 RNA 轉錄本內之序列，包括 5'UTR 及/或 3'UTR 中之序列，其與 miRNA 之全部或 miRNA 之一個區域具有足夠互補性，以與該 miRNA 相互作用、締合或結合。在一些實施例中，本發明之多核苷酸包含編碼所關注多肽之 ORF，且進一步包含一或多個 miRNA 結合位點。在例示性實施例中，多核苷酸(例如核糖核酸(RNA)，例如信使 RNA (mRNA))之 5’ UTR 及/或 3’ UTR 包含一或多個 miRNA 結合位點。

【0510】 miRNA 結合位點與 miRNA 具有足夠互補性係指足以促進 miRNA 介導之多核苷酸調控之互補程度，例如 miRNA 介導之多核苷酸之轉譯抑制或降解。在本發明之例示性態樣中，與 miRNA 具有足夠互補性之 miRNA 結合位點係指足以促進 miRNA 介導之多核苷酸降解之互補性程度，例如 miRNA 引導之 RNA 誘導沈默複合體(RISC)介導之 mRNA 裂解。miRNA 結合位點可與例如 19-25 個核苷酸長之 miRNA 序列、與 19-23 個核苷酸長之 miRNA 序列或與 22 個核苷酸長之 miRNA 序列具有互補性。miRNA 結合位點可僅與 miRNA 之一部分互補，例如與全長天然 miRNA 序列之小於 1、2、3 或 4 個核苷酸之部分互補，或與短於天然 miRNA 序列之小於 1、2、3 或 4 個核苷酸之部分互補。當所期望之調控為 mRNA 降解時，全互補性或完全互補性(例如在全部天然 miRNA 長度或其重要部分上之全互補性或完全互補性)較佳。

【0511】　在一些實施例中，miRNA 結合位點包括與 miRNA 種子序列具有互補性(例如部分或完全互補性)之序列。在一些實施例中，miRNA 結合位點包括與 miRNA 種子序列具有完全互補性之序列。在一些實施例中，miRNA 結合位點包括與 miRNA 序列具有互補性(例如部分或完全互補性)之序列。在一些實施例中，miRNA 結合位點包括與 miRNA 序列具有完全互補性之序列。在一些實施例中，miRNA 結合位點與 miRNA 序列具有完全互補性，但具有 1、2 或 3 個核苷酸取代、末端添加及/或截短。

【0512】　在一些實施例中，miRNA 結合位點與相應 miRNA 之長度相同。在其他實施例中，miRNA 結合位點較 5’末端、3’末端或兩者處之相應 miRNA 短一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個或十二個核苷酸。在其他實施例中，微小 RNA 結合位點較 5’末端、3’末端或兩者處之相應微小 RNA 短兩個核苷酸。較相應 miRNA 短之 miRNA 結合位點仍能降解併入一或多個 miRNA 結合位點之 mRNA 或防止該 mRNA 轉譯。

【0513】　在一些實施例中，miRNA 結合位點結合作為含有 Dicer 之活性 RISC 之一部分的相應成熟 miRNA。在另一實施例中，miRNA 結合位點與 RISC 中相應 miRNA 之結合降解含有 miRNA 結合位點之 mRNA 或防止該 mRNA 轉譯。在一些實施例中，miRNA 結合位點與 miRNA 具有足夠的互補性，使得包含 miRNA 之 RISC 複合物裂解包含 miRNA 結合位點之多核苷酸。在其他實施例中，miRNA 結合位點具有不完全互補性，使得包含 miRNA 之 RISC 複合物誘導包含 miRNA 結合位點之多核苷酸之不穩定性。在另一實施例中，miRNA 結合位點具有不完全互補性，使得包含 miRNA 之 RISC 複合物抑制包含 miRNA 結合位點之多核苷酸之轉錄。

【0514】　在一些實施例中，miRNA 結合位點與相應 miRNA 具有一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個或十二個錯配。

【0515】 在一些實施例中，miRNA 結合位點與相應 miRNA 之至少約十個、至少約十一個、至少約十二個、至少約十三個、至少約十四個、至少約十五個、至少約十六個、至少約十七個、至少約十八個、至少約十九個、至少約二十個或至少約二十一個鄰接核苷酸分別具有至少約十個、至少約十一個、至少約十二個、至少約十三個、至少約十四個、至少約十五個、至少約十六個、至少約十七個、至少約十八個、至少約十九個、至少約二十個或至少約二十一個互補之鄰接核苷酸。

【0516】 藉由將一或多個 miRNA 結合位點工程化至本發明之多核苷酸中，可靶向該多核苷酸以進行降解或降低轉譯，前提條件為可獲得所討論之 miRNA。此可減少多核苷酸遞送時之脫靶效應。舉例而言，若本發明之多核苷酸不意欲遞送至組織或細胞，但最終到達該組織或細胞，則若將 miRNA 之一或多個結合位點工程化至多核苷酸之 5' UTR 及/或 3' UTR 中，則該組織或細胞中所富含之 miRNA 可抑制所關注基因之表現。因此，在一些實施例中，將一或多個 miRNA 結合位點併入至本揭示案之 mRNA 中可降低核酸分子遞送時之脫靶效應危害及/或使得能夠組織特異性調控由該 mRNA 編碼之多肽之表現。在其他實施例中，將一或多個 miRNA 結合位點併入至本揭示案之 mRNA 中可調節活體內核酸遞送時之免疫反應。在其他實施例中，將一或多個 miRNA 結合位點併入至本揭示案之 mRNA 中可調節本文所闡述之包含脂質之化合物及組合物之加速血液清除(ABC)。

【0517】 相反，miRNA 結合位點可自其天然存在於其中之多核苷酸序列中去除，以增加特定組織中之蛋白質表現。舉例而言，可自多核苷酸中去除特定 miRNA 之結合位點，以改良含有該 miRNA 之組織或細胞中之蛋白質表現。

【0518】 經由引入或去除一或多個 miRNA 結合位點(例如一或多個不同的 miRNA 結合位點)可實現對多個組織中表現之調控。可基於 miRNA 表現模式及

/或該等表現模式在處於發育及/或疾病中之組織及/或細胞中之剖析決定是否去除或插入 miRNA 結合位點。已對 miRNA、miRNA 結合位點及其表現模式之鑑別以及生物學作用進行報導(例如 Bonauer 等人，Curr Drug Targets 2010 11:943-949；Anand 及 Cheresh，Curr Opin Hematol 2011 18:171-176；Contreras 及 Rao，Leukemia 2012 26:404-413 (2011 年 12 月 20 日.doi: 10.1038/leu.2011.356)；Bartel Cell 2009 136:215-233；Landgraf 等人，Cell, 2007 129:1401-1414；Gentner 及 Naldini，Tissue Antigens. 2012 80:393-403 及其中之所有參考文獻；該等參考文獻各自係以全文引用的方式併入本文中)。

【0519】 已知 miRNA 調控 mRNA 且藉此調控蛋白質表現之組織之實例包括(但不限於)肝臟(miR-122)、肌肉(miR-133、miR-206、miR-208)、內皮細胞(miR-17-92、miR-126)、骨髓樣細胞(miR-142-3p、miR-142-5p、miR-16、miR-21、miR-223、miR-24、miR-27)、脂肪組織(let-7、miR-30c)、心臟(miR-1d、miR-149)、腎臟(miR-192、miR-194、miR-204)及肺上皮細胞(let-7、miR-133、miR-126)。

【0520】 具體而言，已知 miRNA 在免疫細胞(亦稱為造血細胞)中差異表現，諸如抗原呈遞細胞(APC) (例如樹突細胞及巨噬細胞)、巨噬細胞、單核球、B 淋巴球、T 淋巴球、顆粒球、天然殺手細胞等。免疫細胞特異性 miRNA 參與免疫原性、自體免疫性、對感染之免疫反應、發炎以及基因療法及組織/器官移植後之不期望免疫反應。免疫細胞特異性 miRNA 亦調控造血細胞(免疫細胞)之發育、增殖、分化及凋亡之許多態樣。舉例而言，miR-142 及 miR-146 僅在免疫細胞中表現，在骨髓樣樹突細胞中尤其豐富。已證明，藉由將 miR-142 結合位點添加至多核苷酸之 3'-UTR 可關閉對多核苷酸之免疫反應，從而使組織及細胞中之基因轉移更穩定。miR-142 有效降解抗原呈遞細胞中之外源性多核苷酸，且阻抑轉導細胞之細胞毒性消除(例如 Annoni A 等人，blood, 2009, 114, 5152-5161；Brown BD 等人，Nat med. 2006, 12(5), 585-591；Brown BD 等人，blood, 2007, 110(13):

4144-4152，該等參考文獻各自係以全文引用的方式併入本文中)。

【0521】 在一些實施例中，本發明之多核苷酸包含 miRNA 結合位點，其中該 miRNA 結合位點包含一或多個選自**表 3C** 或**表 4A** 之核苷酸序列，包括任一或多種 miRNA 結合位點序列之一或多個拷貝。在一些實施例中，本發明之多核苷酸進一步包含至少一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個或更多個選自**表 3C** 或**表 4A** 之相同或不同的 miRNA 結合位點，包括其任何組合。

【0522】 在一些實施例中，miRNA 結合位點結合至 miR-142 或與 miR-142 互補。在一些實施例中，miR-142 包含 SEQ ID NO: 200。在一些實施例中，miRNA 結合位點結合至 miR-142-3p 或 miR-142-5p。在一些實施例中，miR-142-3p 結合位點包含 SEQ ID NO:202。在一些實施例中，miR-142-5p 結合位點包含 SEQ ID NO:204。在一些實施例中，miRNA 結合位點包含與 SEQ ID NO:202 或 SEQ ID NO:204 至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或 100%一致之核苷酸序列。

【0523】 在一些實施例中，miRNA 結合位點結合至 miR-126 或與 miR-126 互補。在一些實施例中，miR-126 包含 SEQ ID NO: 205。在一些實施例中，miRNA 結合位點結合至 miR-126-3p 或 miR-126-5p。在一些實施例中，miR-126-3p 結合位點包含 SEQ ID NO: 207。在一些實施例中，miR-126-5p 結合位點包含 SEQ ID NO: 710。在一些實施例中，miRNA 結合位點包含與 SEQ ID NO: 121 或 SEQ ID NO: 123 至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或 100%一致之核苷酸序列。

【0524】 在一個實施例中，3’ UTR 包含兩個 miRNA 結合位點，其中第一 miRNA 結合位點結合至 miR-142 且第二 miRNA 結合位點結合至 miR-126。在具體實施例中，結合至 miR-142 及 miR-126 之 3’ UTR 包含 SEQ ID NO: 249 之序列、由其組成或基本上由其組成。

表 3C. miR-142、miR-126 及 miR-142 及 miR-126 結合位點

SEQ ID NO.	描述	序列
200	miR-142	GACAGUGCAGUCACCCAUAAAGU AGAAAGCACUACUAACAGCACUG GAGGGUGUAGUGUUUCCUACUUU AUGGAUGAGUGUACUGUG
201	miR-142-3p	UGUAGUGUUUCCUACUUUAUGGA
202	miR-142-3p 結合位點	UCCAUAAAGUAGGAAACACUACA
203	miR-142-5p	CAUAAAGUAGAAAGCACUACU
204	miR-142-5p 結合位點	AGUAGUGCUUUCUACUUUAUG
205	miR-126	CGCUGGCGACGGGACAUUAUUAC UUUUGGUACGCGCUGUGACACUU CAAACUCGUACCGUGAGUAAUAA UGCGCCGUCCACGGCA
206	miR-126-3p	UCGUACCGUGAGUAAUAAUGCG
207	miR-126-3p 結合位點	CGCAUUAUUACUCACGGUACGA
208	miR-126-5p	CAUUAUUACUUUUGGUACGCG
710	miR-126-5p 結合位點	CGCGUACCAAAAGUAAUAAUG

【0525】 在一些實施例中，miRNA 結合位點插入在本發明之多核苷酸中多核苷酸之任何位置(例如 5’ UTR 及/或 3’ UTR)。在一些實施例中，5’ UTR 包含 miRNA 結合位點。在一些實施例中，3’ UTR 包含 miRNA 結合位點。在一些實施例中，5’ UTR 及 3’ UTR 包含 miRNA 結合位點。多核苷酸中之插入位點可位於多核苷酸中之任何地方，只要 miRNA 結合位點在多核苷酸中之插入不干擾相應 miRNA 不存在之情形下功能多肽之轉譯即可；且在 miRNA 存在之情形下，miRNA 結合位點在多核苷酸中之插入及 miRNA 結合位點與相應 miRNA 之結合能夠降解多核苷酸或防止多核苷酸轉譯。

【0526】 在一些實施例中，miRNA 結合位點插入在包含 ORF 之本發明多核苷酸中該 ORF 之終止密碼子下游至少約 30 個核苷酸處。在一些實施例中，miRNA 結合位點插入在本發明之多核苷酸中 ORF 之終止密碼子下游至少約 10

個核苷酸、至少約 15 個核苷酸、至少約 20 個核苷酸、至少約 25 個核苷酸、至少約 30 個核苷酸、至少約 35 個核苷酸、至少約 40 個核苷酸、至少約 45 個核苷酸、至少約 50 個核苷酸、至少約 55 個核苷酸、至少約 60 個核苷酸、至少約 65 個核苷酸、至少約 70 個核苷酸、至少約 75 個核苷酸、至少約 80 個核苷酸、至少約 85 個核苷酸、至少約 90 個核苷酸、至少約 95 個核苷酸或至少約 100 個核苷酸處。在一些實施例中，miRNA 結合位點插入在本發明之多核苷酸中 ORF 之終止密碼子下游約 10 個核苷酸至約 100 個核苷酸、約 20 個核苷酸至約 90 個核苷酸、約 30 個核苷酸至約 80 個核苷酸、約 40 個核苷酸至約 70 個核苷酸、約 50 個核苷酸至約 60 個核苷酸、約 45 個核苷酸至約 65 個核苷酸處。

【0527】　在一些實施例中，miRNA 結合位點插入在緊接本發明之多核苷酸(例如 mRNA)內編碼區之終止密碼子後之 3’ UTR 內。在一些實施例中，若構築體中存在多個終止密碼子拷貝，則 miRNA 結合位點緊接最後一個終止密碼子後插入。在一些實施例中，miRNA 結合位點插入在終止密碼子之更下游，在該情形下，終止密碼子與 miR 結合位點之間存在 3’ UTR 鹼基。在一些實施例中，miR 在 3’ UTR 中之可能插入位點之三個非限制性實例在 SEQ ID NO: 248、249 及 250 中示出，其顯示 miR-142-3p 位點分別插入在 3’ UTR 內之三個不同可能插入位點中之一者中之 3’ UTR 序列。

【0528】　在一些實施例中，一或多個 miRNA 結合位點可定位在 5’ UTR 內之一或多個可能插入位點處。舉例而言，miR 在 5’ UTR 中之可能插入位點之三個非限制性實例在 SEQ ID NO: 251、252 或 253 中示出，其顯示 miR-142-3p 位點分別插入至 5’ UTR 內之三個不同可能插入位點中之一者中之 5’ UTR 序列。

【0529】　在一個實施例中，編碼所關注多肽之密碼子最佳化之開放閱讀框包含終止密碼子，且至少一個微小 RNA 結合位點位於終止密碼子後 1-100 個核苷酸之 3’ UTR 內。在一個實施例中，編碼所關注多肽之密碼子最佳化開放閱讀框

包含終止密碼子，且在免疫細胞中表現之 miR 之至少一個微小 RNA 結合位點位於終止密碼子後 30-50 個核苷酸之 3’ UTR 內。在另一實施例中，編碼所關注多肽之密碼子最佳化開放閱讀框包含終止密碼子，且在免疫細胞中表現之 miR 之至少一個微小 RNA 結合位點位於終止密碼子後至少 50 個核苷酸之 3’ UTR 內。在其他實施例中，編碼所關注多肽之密碼子最佳化開放閱讀框包含終止密碼子，且在免疫細胞中表現之 miR 之至少一個微小 RNA 結合位點位於終止密碼子後緊接之 3’ UTR 內，或終止密碼子後 15-20 個核苷酸之 3’ UTR 內或終止密碼子後 70-80 個核苷酸之 3’ UTR 內。在其他實施例中，3’ UTR 包含一個以上 miRNA 結合位點(例如 2-4 個 miRNA 結合位點)，其中每一 miRNA 結合位點之間可存在間隔區(例如長度為 10-100 個、20-70 個或 30-50 個核苷酸)。在另一實施例中，3’ UTR 包含 miRNA 結合位點末端與聚 A 尾核苷酸之間的間隔區。舉例而言，長度為 10-100 個、20-70 個或 30-50 個核苷酸之間隔區可位於 miRNA 結合位點末端與聚 A 尾之起始端之間。

【0530】　在一個實施例中，編碼所關注多肽之密碼子最佳化開放閱讀框包含起始密碼子，且至少一個微小 RNA 結合位點位於起始密碼子之前(上游) 1-100 個核苷酸之 5’ UTR 內。在一個實施例中，編碼所關注多肽之密碼子最佳化開放閱讀框包含起始密碼子，且在免疫細胞中表現之 miR 之至少一個微小 RNA 結合位點位於起始密碼子之前(上游) 10-50 個核苷酸之 5’ UTR 內。在另一實施例中，編碼所關注多肽之密碼子最佳化開放閱讀框包含起始密碼子，且在免疫細胞中表現之 miR 之至少一個微小 RNA 結合位點位於起始密碼子之前(上游)至少 25 個核苷酸之 5’ UTR 內。在其他實施例中，編碼所關注多肽之密碼子最佳化開放閱讀框包含起始密碼子，且在免疫細胞中表現之 miR 之至少一個微小 RNA 結合位點位於起始密碼子之前緊接之 5’ UTR 內，或起始密碼子之前 15-20 個核苷酸之 5’ UTR 內或起始密碼子之前 70-80 個核苷酸之 5’ UTR 內。在其他實施例中，

5’ UTR 包含一個以上 miRNA 結合位點(例如 2-4 個 miRNA 結合位點)，其中每一 miRNA 結合位點之間可存在間隔區(例如長度為 10-100 個、20-70 個或 30-50 個核苷酸)。

【0531】 在一個實施例中，3’ UTR 包含一個以上終止密碼子，其中至少一個 miRNA 結合位點定位在終止密碼子下游。舉例而言，3’ UTR 可包含 1、2 或 3 個終止密碼子。可使用之三重終止密碼子之非限制性實例包括：UGAUAAUAG、UGAUAGUAA、UAAUGAUAG、UGAUAAUAA、UGAUAGUAG、UAAUGAUGA、UAAUAGUAG、UGAUGAUGA、UAAUAAUAA 及 UAGUAGUAG。舉例而言，在 3’ UTR 內，1、2、3 或 4 個 miRNA 結合位點(例如 miR-142-3p 結合位點)可緊鄰終止密碼子或在最後一個終止密碼子下游之任何數目的核苷酸處定位。當 3’ UTR 包含多個 miRNA 結合位點時，該等結合位點可在構築體中彼此直接相鄰定位(亦即一個接一個)，或替代地，間隔核苷酸可定位在每一結合位點之間。

【0532】 在一個實施例中，3’ UTR 包含三個終止密碼子及位於第 3 個終止密碼子下游之單一 miR-142-3p 結合位點。具有三個終止密碼子及位於最後一個終止密碼子下游不同位置處之單一 miR-142-3p 結合位點的 3’ UTR 序列之非限制性實例示於 SEQ ID NO: 237、248、249 及 250 中。

表 4A. 5’ UTR、3’UTR、miR 序列及 miR 結合位點

SEQ ID NO:	序列
220	GCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCU CCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCUC CAUAAAGUAGGAAACACUACAGUGGUCUUUGAAUAAAGU CUGAGUGGGCGGC (具有 miR 142-3p 結合位點之 3’ UTR)
202	UCCAUAAAGUAGGAAACACUACA (miR 142-3p 結合位點)
201	UGUAGUGUUUCCUACUUUAUGGA (miR 142-3p 序列)

203	CAUAAAGUAGAAAGCACUACU (miR 142-5p 序列)
221	CCUCUGAAAUUCAGUUCUUCAG (miR 146-3p 序列)
222	UGAGAACUGAAUUCCAUGGGUU (miR 146-5p 序列)
223	CUCCUACAUAUUAGCAUUAACA (miR 155-3p 序列)
224	UUAAUGCUAAUCGUGAUAGGGGU (miR 155-5p 序列)
206	UCGUACCGUGAGUAAUAAUGCG (miR 126-3p 序列)
208	CAUUAUUACUUUUGGUACGCG (miR 126-5p 序列)
225	CCAGUAUUAACUGUGCUGCUGA (miR 16-3p 序列)
226	UAGCAGCACGUAAAUAUUGGCG (miR 16-5p 序列)
227	CAACACCAGUCGAUGGGCUGU (miR 21-3p 序列)
228	UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA (miR 21-5p 序列)
143	UGUCAGUUUGUCAAAUACCCCA (miR 223-3p 序列)
230	CGUGUAUUUGACAAGCUGAGUU (miR 223-5p 序列)
231	UGGCUCAGUUCAGCAGGAACAG (miR 24-3p 序列)
232	UGCCUACUGAGCUGAUAUCAGU (miR 24-5p 序列)
233	UUCACAGUGGCUAAGUUCCGC (miR 27-3p 序列)
234	AGGGCUUAGCUGCUUGUGAGCA (miR 27-5p 序列)
207	CGCAUUAUUACUCACGGUACGA (miR 126-3p 結合位點)
235	**UGAUAAUAG**GCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCC CUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCCUUCCUGCACCCG UACCCCCCGCAUUAUUACUCACGGUACGAGUGGUCUUUGA AUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (具有 miR 126-3p 結合位點之 3' UTR)

236	**UGAUAAUAG**GCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (3’ UTR，無 miR 結合位點)
237	**UGAUAAUAG**GCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCUCCAUAAAGUAGGAAACACUACAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (具有 miR 142-3p 結合位點之 3’ UTR)
199	**UGAUAAUAG**UCCAUAAAGUAGGAAACACUACAGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCGCAUUAUUACUCACGGUACGAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (具有 miR 142-3p 及 miR 126-3p 結合位點之 3’ UTR，變異體 1)
239	UUAAUGCUAAUUGUGAUAGGGGU (miR 155-5p 序列)
240	ACCCCUAUCACAAUUAGCAUUAA (miR 155-5p 結合位點)
241	**UGAUAAUAG**UCCAUAAAGUAGGAAACACUACAGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCAUAAAGUAGGAAACACUACAUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCUCCAUAAAGUAGGAAACACUACAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (具有 3 個 miR 142-3p 結合位點之 3’ UTR)
242	**UGAUAAUAG**GCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCC*AGUAGUGCUUUCUACUUUAUG*GUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (具有 miR 142-5p 結合位點之 3’ UTR)
243	**UGAUAAUAG***AGUAGUGCUUUCUACUUUAUG*GCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCC*AGUAGUGCUUUCUACUUUAUG*UCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCC*AGUAGUGCUUUCUACUUUAUG*GUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (具有 3 個 miR 142-5p 結合位點之 3’ UTR)
244	**UGAUAAUAG***AGUAGUGCUUUCUACUUUAUG*GCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCAUAAAGUAGGAAACACUACAUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCC*AGUAGUGCUUUCUACUUUAUG*GUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (具有 2 個 miR 142-5p 結合位點及 1 個 miR 142-3p 結合位點之 3’ UTR)

245	**UGAUAAUAG**GCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCC CUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCG UACCCCC*ACCCCUAUCACAAUUAGCAUUAA*GUGGUCUUUGA AUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (具有 miR 155-5p 結合位點之 3' UTR)
246	**UGAUAAUAG***ACCCCUAUCACAAUUAGCAUUAA*GCUGGAGCC UCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCC*ACCCCUAUCAC AAUUAGCAUUAA*UCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCA CCCGUACCCCC*ACCCCUAUCACAAUUAGCAUUAA*GUGGUCU UUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (具有 3 個 miR 155-5p 結合位點之 3' UTR)
247	**UGAUAAUAG***ACCCCUAUCACAAUUAGCAUUAA*GCUGGAGCC UCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCAUAAAGU AGGAAACACUACAUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGC ACCCGUACCCCC*ACCCCUAUCACAAUUAGCAUUAA*GUGGUC UUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (具有 2 個 miR 155-5p 結合位點及 1 個 miR 142-3p 結合位點之 3' UTR)
248	**UGAUAAUAG**UCCAUAAAGUAGGAAACACUACAGCUGGAG CCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCCA GCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUU GAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (具有 miR 142-3p 結合位點之 3' UTR，P1 插入)
249	**UGAUAAUAG**GCUGGAGCCUCGGUGGCUCCAUAAAGUAGG AAACACUACACAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCCA GCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUU GAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (具有 miR 142-3p 結合位點之 3' UTR，P2 插入)
250	**UGAUAAUAG**GCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCC CUUGGGCCUCCAUAAAGUAGGAAACACUACAUCCCCCCAG CCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (具有 miR 142-3p 結合位點之 3' UTR，P3 插入)
204	AGUAGUGCUUUCUACUUUAUG (miR-142-5p 結合位點)
200	GACAGUGCAGUCACCCAUAAAGUAGAAAGCACUACUAACA GCACUGGAGGGUGUAGUGUUUCCUACUUUAUGGAUGAGU GUACUGUG (miR-142)
708	GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAA GAGCCACC (5' UTR)

251	GGGAAAUAAGAGUCCAUAAAGUAGGAAACACUACAAGAA AAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACC (在位置 p1 具有 miR142-3p 結合位點之 5’ UTR)
252	GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAUCCAUAAAGUAG GAAACACUACAGAAGAAAUAUAAGAGCCACC (在位置 p2 具有 miR142-3p 結合位點之 5’ UTR)
253	GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAA UCCAUAAAGUAGGAAACACUACAGAGCCACC (在位置 p3 具有 miR142-3p 結合位點之 5’ UTR)
254	ACCCCUAUCACAAUUAGCAUUAA (miR 155-5p 結合位點)
255	**UGAUAAUAG***AGUAGUGCUUUCUACUUUAUG*GCUGGAGCCU CGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCC*AGUAGUGCUUU CUACUUUAUG*UCCCCCCAGCCCCUCUCCCCUUCCUGCACCC GUACCCCC*AGUAGUGCUUUCUACUUUAUG*GUGGUCUUUGA AUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (具有 3 個 miR 142-5p 結合位點之 3’ UTR)
256	**UGAUAAUAG**GCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCC CUUCCAUAAAGUAGGAAACACUACAUGGGCCUCCCCCCAG CCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (包括 miR142-3p 結合位點之 3’UTR)
257	**UGAUAAUAG**GCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCC CUUGGGCCUCCCCCCAGUCCAUAAAGUAGGAAACACUACA CCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (包括 miR142-3p 結合位點之 3’UTR)
258	**UGAUAAUAG**GCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCC CUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCUCCAUAAAG UAGGAAACACUACACUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUG AAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (包括 miR142-3p 結合位點之 3’UTR)
259	**UGAUAAUAG**GCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCC CUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCG UACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUUCCAUAAAGUAGGA AACACUACACUGAGUGGGCGGC (包括 miR142-3p 結合位點之 3’UTR)
260	**UGAUAAUAG**UCCAUAAAGUAGGAAACACUACAGCUGGAG CCUCGGUGGCCUAGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCA GCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCGCAUUAUU ACUCACGGUACGAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGG GCGGC (具有 miR 142-3p 及 miR 126-3p 結合位點之 3’ UTR，變異體 2)

261	**UGAUAAUAG**GCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (3' UTR，無 miR 結合位點，變異體 2)
111	**UGAUAAUAG**GCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCUCCAUAAAGUAGGAAACACUACAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (具有 miR 142-3p 結合位點之 3' UTR，變異體 3)
262	**UGAUAAUAG**GCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCCGCAUUAUUACUCACGGUACGAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (具有 miR 126-3p 結合位點之 3' UTR，變異體 3)
263	**UGAUAAUAG**UCCAUAAAGUAGGAAACACUACAGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCAUAAAGUAGGAAACACUACAUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCUCCAUAAAGUAGGAAACACUACAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (具有 3 個 miR 142-3p 結合位點之 3' UTR，變異體 2)
264	**UGAUAAUAG**UCCAUAAAGUAGGAAACACUACAGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (具有 miR 142-3p 結合位點之 3'UTR，P1 插入變異體 2)
265	**UGAUAAUAG**GCUGGAGCCUCGGUGGCUCCAUAAAGUAGGAAACACUACACUAGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (具有 miR 142-3p 結合位點之 3'UTR，P2 插入變異體 2)
266	**UGAUAAUAG**GCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCAUAAAGUAGGAAACACUACAUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (具有 miR 142-3p 結合位點之 3'UTR，P3 插入變異體 2)
267	**UGAUAAUAG**GCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCC*ACCCCUAUCACAAUUAGCAUUAA*GUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (具有 miR 155-5p 結合位點之 3'UTR，變異體 2)

268	**UGAUAAUAG***ACCCCUAUCACAAUUAGCAUUAA*GCUGGAGCC UCGGUGGCCUAGCUUCUUGCCCCUUGGGCC*ACCCCUAUCAC AAUUAGCAUUAA*UCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCA CCCGUACCCCC*ACCCCUAUCACAAUUAGCAUUAA*GUGGUCU UUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (具有 3 個 miR 155-5p 結合位點之 3' UTR，變異體 2)
269	**UGAUAAUAG***ACCCCUAUCACAAUUAGCAUUAA*GCUGGAGCC UCGGUGGCCUAGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCCAUAAAGU AGGAAACACUACAUCCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGC ACCCGUACCCCC*ACCCCUAUCACAAUUAGCAUUAA*GUGGUC UUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC (具有 2 個 miR 155-5p 結合位點及 1 個 miR 142-3p 結合位點之 3'UTR，變異體 2)
271	AGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAA GAGCCACC 5'-UTR (v1 加 A 起始)
272	GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAA GACCCCGGCGCCGCCACC (5' UTR v1.1 加 G 起始)
273	AGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAA GACCCCGGCGCCGCCACC (5'UTR v1.1 加 A 起始)
274	GGGAGAUCAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAA GAGCCACC 5' UTR 002 (上游 UTR 加 G 起始)
80	GGGAGACAAGCUUGGCAUUCCGGUACUGUUGGUAAAGCC ACC 5' UTR-004 (上游 UTR 加 G 起始)
81	GGGAAUUAACAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAA GAGCCACC 5' UTR-008 (上游 UTR 加 G 起始)
82	GGGAAAUUAGACAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAA GAGCCACC 5' UTR-009 (上游 UTR 加 G 起始)
83	GGGAAAUAAGAGAGUAAAGAACAGUAAGAAGAAAUAUAA GAGCCACC 5' UTR-010，(上游 UTR 加 G 起始)
84	GGGAAAAAAGAGAGAAAAGAAGACUAAGAAGAAAUAUAA GAGCCACC 5' UTR-011 (上游 UTR 加 G 起始)
85	GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAUAUAUAA GAGCCACC 5' UTR-012 (上游 UTR 加 G 起始)

86	GGGAAAUAAGAGACAAAACAAGAGUAAGAAGAAAUAUAA GAGCCACC 5' UTR-013 (上游 UTR 加 G 起始)
87	GGGAAAUUAGAGAGUAAAGAACAGUAAGUAGAAUUAAAA GAGCCACC 5' UTR-014 (上游 UTR 加 G 起始)
88	GGGAAAUAAGAGAGAAUAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAA GAGCCACC 5' UTR-015 (上游 UTR 加 G 起始)
89	GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAAUUAA GAGCCACC 5' UTR-016 (上游 UTR 加 G 起始)
90	GGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUUUAA GAGCCACC 5' UTR-017 (上游 UTR 加 G 起始)
91	UCAAGCUUUUGGACCCUCGUACAGAAGCUAAUACGACUCA CUAUAGGGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAA UAUAAGAGCCACC 5' UTR-018 (上游 UTR)

終止密碼子=粗體

miR 142-3p 結合位點=下劃線

miR 126-3p 結合位點=粗體下劃線

miR 155-5p 結合位點=斜體

miR 142-5p 結合位點=斜體且粗體下劃線

【0533】　在一個實施例中，本發明之多核苷酸包含 5’ UTR、編碼所關注多肽之密碼子最佳化開放閱讀框、包含免疫細胞中表現之 miR 之至少一個 miRNA 結合位點之 3’ UTR 及連接核苷之 3’曳尾區。在各個實施例中，3’ UTR 包含在免疫細胞中表現(較佳在免疫細胞中大量或優先表現)之 miR 之 1-4 個、至少兩個、一個、兩個、三個或四個 miRNA 結合位點。

【0534】　在一個實施例中，在免疫細胞中表現之該至少一種 miRNA 為 miR-142-3p 微小 RNA 結合位點。在一個實施例中，miR-142-3p 微小 RNA 結合位點包含 SEQ ID NO: 202 中所示之序列。在一個實施例中，包含 miR-142-3p 微小

RNA 結合位點之 mRNA 之 3’ UTR 包含 SEQ ID NO: 220 中所示之序列。

【0535】 在一個實施例中，在免疫細胞中表現之該至少一種 miRNA 為 miR-126 微小 RNA 結合位點。在一個實施例中，miR-126 結合位點為 miR-126-3p 結合位點。在一個實施例中，miR-126-3p 微小 RNA 結合位點包含 SEQ ID NO: 207 中所示之序列。在一個實施例中，包含 miR-126-3p 微小 RNA 結合位點之本發明 mRNA 之 3’ UTR 包含 SEQ ID NO: 235 中所示之序列。

【0536】 本揭示案之微小 RNA 結合位點可結合之 miR 之非限制性例示性序列包括以下：miR-142-3p (SEQ ID NO: 201)、miR-142-5p (SEQ ID NO: 203)、miR-146-3p (SEQ ID NO: 221)、miR-146-5p (SEQ ID NO: 222)、miR-155-3p (SEQ ID NO: 223)、miR-155-5p (SEQ ID NO: 224)、miR-126-3p (SEQ ID NO: 206)、miR-126-5p (SEQ ID NO: 208)、miR-16-3p (SEQ ID NO: 225)、miR-16-5p (SEQ ID NO: 226)、miR-21-3p (SEQ ID NO: 227)、miR-21-5p (SEQ ID NO: 228)、miR-223-3p (SEQ ID NO: 143)、miR-223-5p (SEQ ID NO: 230)、miR-24-3p (SEQ ID NO: 231)、miR-24-5p (SEQ ID NO: 232)、miR-27-3p (SEQ ID NO: 233)及 miR-27-5p (SEQ ID NO: 234)。在免疫細胞中表現(例如在免疫細胞中大量或優先表現)之其他適宜 miR 序列為此項技術中所已知且可獲得，例如在曼徹斯特大學(University of Manchester)之微小 RNA 資料庫 miRBase 中獲得。可基於與 miR 之沃森-克里克(Watson-Crick)互補性(通常與 miR 之 100%互補性)來設計結合任一上文所提及之 miR 之位點，且如本文所闡述插入至本揭示案之 mRNA 構築體中。

【0537】 在另一實施例中，本發明之多核苷酸(例如 mRNA，例如其 3’ UTR)可包含至少一個 miRNA 結合位點，以例如藉由減少或抑制 B 細胞產生 IgM (例如針對 PEG)及/或減少或抑制 pDC 之增殖及/或活化來藉此降低或抑制加速血液清除，且可包含至少一個 miRNA 結合位點以供調節所編碼之關注蛋白質之組織表現。

【0538】 miRNA 基因調控可受 miRNA 周圍序列之影響，諸如(但不限於)周圍序列之種類、序列類型(例如異源、同源、外源、內源或人工)、周圍序列中之調控元件及/或周圍序列中之結構元件。miRNA 可受 5'UTR 及/或 3'UTR 影響。作為非限制性實例，與相同序列類型之人類 3' UTR 相比，非人類 3'UTR 可增加 miRNA 序列對所關注多肽之表現之調控效應。

【0539】 在一個實施例中，5' UTR 之其他調控元件及/或結構元件可影響 miRNA 介導之基因調控。調控元件及/或結構元件之一個實例為 5' UTR 中之結構化 IRES (內部核糖體進入位點)，其對於結合轉譯延伸因子以起始蛋白質轉譯係必需的。EIF4A2 與 5'-UTR 中之此二級結構化元件之結合對於 miRNA 介導之基因表現係必需的(Meijer HA 等人，Science, 2013, 340, 82-85，其以全文引用的方式併入本文中)。本發明之多核苷酸可進一步包括此結構化 5' UTR，以增強微小 RNA 介導之基因調控。

【0540】 可將至少一個 miRNA 結合位點工程化至本發明之多核苷酸之 3' UTR 中。在此背景中，可將至少兩個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個、至少十個或更多個 miRNA 結合位點工程化至本發明之多核苷酸之 3’ UTR 中。舉例而言，可將 1 至 10 個、1 至 9 個、1 至 8 個、1 至 7 個、1 至 6 個、1 至 5 個、1 至 4 個、1 至 3 個、2 個或 1 個 miRNA 結合位點工程化至本發明之多核苷酸之 3'UTR 中。在一個實施例中，併入至本發明之多核苷酸中之 miRNA 結合位點可相同或可為不同 miRNA 位點。併入至本發明之多核苷酸中的不同 miRNA 結合位點之組合可包括併入有任何不同 miRNA 位點之一個以上拷貝之組合。在另一實施例中，併入至本發明之多核苷酸中之 miRNA 結合位點可靶向體內之相同或不同組織。作為非限制性實例，經由在本發明之多核苷酸之 3'-UTR 中引入組織特異性、細胞類型特異性或疾病特異性 miRNA 結合位點，可降低特定細胞類型(例如骨髓樣細胞、內皮細胞等)中

之表現程度。

【0541】 在一個實施例中，在本發明之多核苷酸中，可將 miRNA 結合位點工程化在 3'UTR 之 5'末端附近、3'UTR 之 5'末端與 3'末端之間的大約中途及/或在 3' UTR 之 3'末端附近。作為非限制性實例，可將 miRNA 結合位點工程化在 3'UTR 之 5'末端附近及 3'UTR 之 5'末端與 3'末端之間的大約中途。作為另一非限制性實例，可將 miRNA 結合位點工程化在 3'UTR 之 3'末端附近及 3' UTR 之 5'末端與 3'末端之間的大約中途。在另一非限制性實例中，可將 miRNA 結合位點工程化在 3' UTR 之 5'末端附近及 3' UTR 之 3'末端附近。

【0542】 在另一實施例中，3'UTR 可包含 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個 miRNA 結合位點。miRNA 結合位點可與 miRNA、miRNA 種子序列及/或種子序列側翼之 miRNA 序列互補。

【0543】 在一些實施例中，本發明多核苷酸之表現可藉由在多核苷酸中併入至少一個感測序列且調配供投與之多核苷酸來控制。作為非限制性實例，可藉由併入 miRNA 結合位點且將本發明之多核苷酸調配在包含可電離脂質(包括本文所闡述之任一脂質)之脂質奈米顆粒中使該多核苷酸靶向組織或細胞。

【0544】 基於 miRNA 在不同組織、細胞類型或生物條件中之表現模式，可對本發明之多核苷酸進行工程化，以在特定組織、細胞類型或生物條件中進行更具靶向性之表現。經由引入組織特異性 miRNA 結合位點，本發明之多核苷酸可經設計用於在組織或細胞中或在生物條件背景下進行最佳蛋白質表現。

【0545】 在一些實施例中，本發明之多核苷酸可經設計以併入與已知 miRNA 種子序列具有 100%一致性或與 miRNA 種子序列具有小於 100%一致性之 miRNA 結合位點。在一些實施例中，本發明之多核苷酸可經設計以併入與已知 miRNA 種子序列具有至少 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 miRNA 結合位點。miRNA 種子序列可部分突

變以降低 miRNA 結合親和力，且因此導致多核苷酸之下調減少。本質上，miRNA 結合位點與 miRNA 種子之間的匹配或錯配程度可作為調變器(rheostat)，以更精細地調節 miRNA 調節蛋白質表現之能力。另外，miRNA 結合位點之非種子區中之突變亦可影響 miRNA 調節蛋白質表現之能力。

【0546】　在一個實施例中，可將 miRNA 序列併入至莖環之環中。

【0547】　在另一實施例中，可將 miRNA 種子序列併入至莖環之環中，且可將 miRNA 結合位點併入至莖環之 5'或 3'莖中。

【0548】　在一個實施例中，5' UTR 中之 miRNA 序列可用於穩定本文所闡述之本發明多核苷酸。

【0549】　在另一實施例中，本發明多核苷酸之 5' UTR 中之 miRNA 序列可用於降低轉譯起始位點(諸如但不限於起始密碼子)之可及性。例如，參見 Matsuda 等人，PLoS One. 2010 11(5):e15057；以全文引用的方式併入本文中，其使用起始密碼子(-4 至+37，其中 AUG 密碼子之 A 為+1)周圍之反義鎖核酸(LNA)寡核苷酸及外顯子連接複合物(EJC)來降低對第一起始密碼子(AUG)之可及性。Matsuda 顯示，利用 LNA 或 EJC 改變起始密碼子周圍之序列影響多核苷酸之效率、長度及結構穩定性。本發明之多核苷酸可在轉譯起始位點附近包含 miRNA 序列而非 Matsuda 等人所闡述之 LNA 或 EJC 序列來降低轉譯起始位點之可及性。轉譯起始位點可在 miRNA 序列之前、之後或之內。作為非限制性實例，轉譯起始位點可位於 miRNA 序列內，諸如種子序列或結合位點。

【0550】　在一些實施例中，本發明之多核苷酸可包括至少一種 miRNA 以抑制抗原呈遞細胞之抗原呈遞。該 miRNA 可為完整 miRNA 序列、miRNA 種子序列、不含種子之 miRNA 序列或其組合。作為非限制性實例，併入至本發明之多核苷酸中之 miRNA 可對造血系統具有特異性。作為另一非限制性實例，併入至本發明之多核苷酸中以抑制抗原呈遞之 miRNA 為 miR-142-3p。

【0551】 在一些實施例中，本發明之多核苷酸可包括至少一種 miRNA 以抑制編碼多肽在所關注組織或細胞中之表現。作為非限制性實例，本發明之多核苷酸可包括至少一個 miR-142-3p 結合位點、miR-142-3p 種子序列、不含種子之 miR-142-3p 結合位點、miR-142-5p 結合位點、miR-142-5p 種子序列、不含種子之 miR-142-5p 結合位點、miR-146 結合位點、miR-146 種子序列及/或不含種子序列之 miR-146 結合位點。

【0552】 在一些實施例中，本發明之多核苷酸在 3'UTR 中可包含至少一個 miRNA 結合位點，以選擇性地降解免疫細胞中之 mRNA 治療劑，從而抑制由治療性遞送所引起之不期望免疫原性反應。作為非限制性實例，miRNA 結合位點可使本發明之多核苷酸在抗原呈遞細胞中更不穩定。該等 miRNA 之非限制性實例包括 miR-142-5p、miR-142-3p、miR-146a-5p 及 miR-146-3p。

【0553】 在一個實施例中，本發明之多核苷酸在該多核苷酸中的可與 RNA 結合蛋白相互作用之區域中包含至少一個 miRNA 序列。

【0554】 在一些實施例中，本發明之多核苷酸(例如 RNA，例如 mRNA)包含(i)編碼檢查點癌症疫苗之序列最佳化核苷酸序列(例如 ORF)，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽，及(ii) miRNA 結合位點(例如結合至 miR-142 之 miRNA 結合位點)及/或結合至 miR-126 之 miRNA 結合位點。

IVT 多核苷酸架構

【0555】 在一些實施例中，本揭示案之包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA 之多核苷酸為 IVT 多核苷酸，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽。傳統上，mRNA 分子之基本組分至少包括編碼區、5'UTR、3'UTR、5'帽及聚 A 尾。本揭示案之 IVT 多核苷酸可起 mRNA 之作用，但在其功能及/或結構設計特徵上與野生型 mRNA 不同，該等特徵用於例如克服

使用基於核酸之治療劑有效產生多肽之現有問題。

【0556】 IVT 多核苷酸之一級構築體包含連接核苷酸之第一區域，其側翼為第一側翼區及第二側翼區。此第一區域可包括(但不限於)所編碼之檢查點癌症疫苗。第一側翼區可包括連接核苷之序列，該序列起 5’非轉譯區(UTR)之作用，諸如編碼多肽之天然 5’ UTR 或非天然 5’UTR (諸如但不限於異源 5’ UTR 或合成 5’ UTR)之任何核酸之 5’ UTR。編碼包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之 IVT 可在其 5 末端包含編碼一或多個信號序列之信號序列區域。側翼區可包含含有一或多個完整或不完整 5' UTR 序列之連接核苷酸區域。側翼區亦可包含 5'末端帽。第二側翼區可包含含有一或多個完整或不完整 3' UTR 之連接核苷酸區域，該等 3' UTR 可編碼檢查點癌症疫苗之天然 3’ UTR 或非天然 3’ UTR (諸如但不限於異源 3’ UTR 或合成 3’ UTR)。側翼區亦可包含 3'曳尾序列。3’曳尾序列可為(但不限於)聚 A 尾、聚 A-G 四聯體及/或莖環序列。

【0557】 IVT 多核苷酸架構之其他及例示性特徵揭示於 2017 年 5 月 18 日提出申請之國際 PCT 申請案 WO 2017/201325 中，該國際 PCT 申請案之全部內容係以引用的方式併入本文中。

5’ UTR 及 3’ UTR

【0558】 UTR 可與多核苷酸中之編碼區同源或異源。在一些實施例中，UTR 與編碼包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之 ORF 同源。

【0559】 在一些實施例中，多核苷酸包含兩個或更多個 5' UTR 或其功能片段，其各自具有相同或不同的核苷酸序列。在一些實施例中，多核苷酸包含兩個或更多個 3' UTR 或其功能片段，其各自具有相同或不同的核苷酸序列。

【0560】 在一些實施例中，5' UTR 或其功能片段、3' UTR 或其功能片段或其

任何組合經序列最佳化。

【0561】　在一些實施例中，5'UTR 或其功能片段、3' UTR 或其功能片段或其任何組合包含至少一個化學修飾之核鹼基，例如 N1-甲基假尿嘧啶或 5-甲氧基尿嘧啶。

【0562】　UTR 可具有提供調控作用之特徵，例如增加或降低穩定性、定位及/或轉譯效率。可向細胞、組織或生物體投與包含 UTR 之多核苷酸，且可使用常規方法量測一或多種調控特徵。在一些實施例中，5' UTR 或 3' UTR 之功能片段分別包含全長 5'或 3' UTR 之一或多種調控特徵。

【0563】　天然 5'UTR 攜帶有在轉譯起始中起作用之特徵。該等 5'UTR 含有如同 Kozak 序列之印記，眾所周知，該等序列參與核糖體起始許多基因轉譯之過程。Kozak 序列具有共同的 CCR(A/G)CCAUGG，其中 R 為起始密碼子(AUG)上游三個鹼基之嘌呤(腺嘌呤或鳥嘌呤)，其後為另一『G』。亦已知 5' UTR 形成參與延伸因子結合之二級結構。

【0564】　藉由對通常在特定靶器官之大量表現基因中發現之特徵進行工程化，可增強多核苷酸之穩定性及蛋白質產生。舉例而言，引入肝臟表現之 mRNA 之 5' UTR (諸如白蛋白、血清澱粉樣蛋白 A、脂蛋白元 A/B/E、運鐵蛋白、α胎兒蛋白、促紅血球生成素或因子 VIII)可增強肝細胞株或肝臟中多核苷酸之表現。同樣，可使用來自其他組織特異性 mRNA 之 5'UTR 來改良該組織中之表現：肌肉(例如 MyoD、肌凝蛋白、肌紅蛋白、肌細胞生成素、力蛋白(Herculin))、內皮細胞(例如 Tie-1、CD36)、骨髓樣細胞(例如 C/EBP、AML1、G-CSF、GM-CSF、CD11b、MSR、Fr-1、i-NOS)、白血球(例如 CD45、CD18)、脂肪組織(例如 CD36、GLUT4、ACRP30、脂聯素)及肺上皮細胞(例如 SP-A/B/C/D)。

【0565】　在一些實施例中，UTR 選自蛋白質共有共同功能、結構、特徵或性質之轉錄本家族。舉例而言，所編碼之多肽可屬於在特定細胞、組織或在發育期

間之某一時間表現之蛋白質家族(亦即，共有至少一種功能、結構、特徵、定位、起源或表現模式)。可將來自任何基因或 mRNA 之 UTR 換成相同或不同蛋白質家族之任何其他 UTR，以產生新的多核苷酸。

【0566】 在一些實施例中，5' UTR 及 3' UTR 可為異源的。在一些實施例中，5' UTR 可源自與 3' UTR 不同之物種。在一些實施例中，3' UTR 可源自與 5' UTR 不同之物種。

【0567】 共同擁有之國際專利申請案第 PCT/US2014/021522 號(公開案第 WO/2014/164253 號，以全文引用的方式併入本文中)提供可在本發明之多核苷酸中用作 ORF 之側翼區之例示性 UTR 列表。

【0568】 本申請案之其他例示性 UTR 包括(但不限於)一或多個源自以下之核酸序列之 5'UTR 及/或 3'UTR：球蛋白，諸如 α-球蛋白或 β-球蛋白(例如爪蟾(*Xenopus*)、小鼠、兔或人類球蛋白)；強 Kozak 轉譯起始信號；CYBA (例如人類細胞色素 b-245 α 多肽)；白蛋白(例如人類白蛋白 7)；HSD17B4 (羥基類固醇(17-β)去氫酶)；病毒(例如煙草蝕紋病毒(TEV)、委內瑞拉馬腦炎病毒(Venezuelan equine encephalitis virus, VEEV)、登革病毒(Dengue virus)、巨細胞病毒(CMV) (例如 CMV 立即早期 1 (IE1))、肝炎病毒(例如 B 型肝炎病毒)、辛得比斯病毒(sindbis virus)或 PAV 大麥黃矮病毒)；熱休克蛋白(例如 hsp70)；轉譯起始因子(例如 elF4G)；葡萄糖轉運蛋白(例如 hGLUT1 (人類葡萄糖轉運蛋白 1))；肌動蛋白(例如人類 α 或 β 肌動蛋白)；GAPDH；微管蛋白；組織蛋白；檸檬酸循環酶；拓撲異構酶(例如缺少 5' TOP 基元之 TOP 基因之 5'UTR (寡嘧啶束))；核糖體蛋白大 32 (L32)；核糖體蛋白(例如人類或小鼠核糖體蛋白，諸如 rps9)；ATP 合酶(例如 ATP5A1 或粒線體 H^+-ATP 合酶之 β 亞單元)；生長激素 e (例如牛(bGH)或人類(hGH))；延伸因子(例如延伸因子 1 α1 (EEF1A1))；錳超氧化物歧化酶(MnSOD)；肌細胞增強因子 2A (MEF2A)；β-F1-ATP 酶、肌酸激酶、肌紅蛋白、顆粒球群落

刺激因子(G-CSF)；膠原蛋白(例如膠原蛋白 I 型 α2 (Col1A2)、膠原蛋白 I 型 α1 (Col1A1)、膠原蛋白 VI 型 α2 (Col6A2)、膠原蛋白 VI 型 α1 (Col6A1))；核糖體結合蛋白(例如核糖體結合蛋白 I (RPNI))；低密度脂蛋白受體相關蛋白(例如 LRP1)；心肌營養蛋白樣細胞介素因子(例如 Nnt1)；鈣網蛋白(Calr)；原膠原-離胺酸、2-側氧基戊二酸 5-雙加氧酶 1 (Plod1)；及核連蛋白(例如 Nucb1)。

【0569】　在一些實施例中，5' UTR 選自由以下組成之群：β-球蛋白 5' UTR；含有強 Kozak 轉譯起始信號之 5'UTR；細胞色素 b-245 α 多肽(CYBA) 5' UTR；羥基類固醇(17-β)去氫酶(HSD17B4) 5' UTR；煙草蝕紋病毒(TEV) 5' UTR；委內瑞拉馬腦炎病毒(TEEV) 5' UTR；編碼非結構蛋白質之德國麻疹病毒(RV) RNA 之 5'近端開放閱讀框；登革病毒(DEN) 5' UTR；熱休克蛋白 70 (Hsp70) 5' UTR；eIF4G 5' UTR；GLUT1 5' UTR；其功能片段及其任何組合。

【0570】　在一些實施例中，3' UTR 選自由以下組成之群：β-球蛋白 3' UTR；CYBA 3' UTR；白蛋白 3' UTR；生長激素(GH) 3' UTR；VEEV 3' UTR；B 型肝炎病毒(HBV) 3' UTR；α-球蛋白 3'UTR；DEN 3' UTR；PAV 大麥黃矮病毒(BYDV-PAV) 3' UTR；延伸因子 1 α1 (EEF1A1) 3' UTR；錳超氧化物歧化酶(MnSOD) 3' UTR；粒線體 H(+)-ATP 合酶之 β 亞單元(β-mRNA) 3' UTR；GLUT1 3' UTR；MEF2A 3' UTR；β-F1-ATP 酶 3' UTR；其功能片段及其組合。

【0571】　可將源自任何基因或 mRNA 之野生型 UTR 併入至本發明之多核苷酸中。在一些實施例中，UTR 相對於野生型或天然 UTR 可發生改變以產生變異體 UTR，例如藉由改變 UTR 相對於 ORF 之定向或位置；或藉由納入額外核苷酸、使核苷酸缺失、使核苷酸交換或轉座。在一些實施例中，可使用 5'或 3' UTR 之變異體，例如野生型 UTR 之突變體，或其中一或多個核苷酸添加至 UTR 之末端或自 UTR 之末端去除的變異體。

【0572】　另外，一或多個合成 UTR 可與一或多個非合成 UTR 組合使用。例

如，參見 Mandal 及 Rossi，Nat. Protoc. 2013 8(3):568-82，其內容係以全文引用的方式併入本文中。

【0573】 UTR 或其部分可置於與其所選自之轉錄本相同之定向上，或可改變其定向或位置。因此，5'及/或 3' UTR 可倒置、縮短、延長或與一或多個其他 5' UTR 或 3' UTR 組合。

【0574】 在一些實施例中，多核苷酸包含多個 UTR，例如雙聯、三聯或四聯 5' UTR 或 3' UTR。舉例而言，雙聯 UTR 包含相同 UTR 之串聯或實質上串聯之兩個拷貝。舉例而言，可使用雙聯 β-球蛋白 3'UTR (參見 US2010/0129877，其內容係以全文引用的方式併入本文中)。

【0575】 在某些實施例中，本發明之 5' UTR 及/或 3' UTR 序列包含與選自由 5' UTR 序列組成之群的序列至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致之核苷酸序列，該等 5' UTR 序列包含本文(例如**表 3A** 或**表 3B** 中)所揭示之任一 5' UTR 或 3' UTR 序列及其任何組合。

【0576】 本發明之多核苷酸可包含特徵之組合。舉例而言，ORF 之側翼可為包含強 Kozak 轉譯起始信號之 5' UTR 及/或包含用於模板化添加聚 A 尾之寡(dT)序列之 3' UTR。5' UTR 可包含來自相同及/或不同 UTR 之第一多核苷酸片段及第二多核苷酸片段(例如，參見 US2010/0293625，其係以全文引用的方式併入本文中)。

【0577】 其他非 UTR 序列可用作本發明之多核苷酸內的區域或亞區域。舉例而言，可將內含子或內含子序列之部分併入至本發明之多核苷酸中。併入內含子序列可增加蛋白質產生以及多核苷酸表現水準。在一些實施例中，本發明之多核苷酸包含內部核糖體進入位點(IRES)而非 UTR，或除 UTR 以外亦包含 IRES (例如，參見 Yakubov 等人，Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010 394(1):189-193，

其內容係以全文引用的方式併入本文中)。在一些實施例中，多核苷酸包含 IRES 而非 5' UTR 序列。在一些實施例中，多核苷酸包含 ORF 及病毒殼序列。在一些實施例中，多核苷酸包含合成 5' UTR 與非合成 3' UTR 之組合。

【0578】　在一些實施例中，UTR 亦可包括至少一個轉譯增強子多核苷酸、一或多個轉譯增強子元件(統稱為「TEE」，其係指增加自多核苷酸產生之多肽或蛋白質之量的核酸序列)。作為非限制性實例，TEE 可位於轉錄啟動子與起始密碼子之間。在一些實施例中，5' UTR 包含 TEE。

【0579】　在一態樣中，TEE 為 UTR 中之保守元件，其可促進核酸之轉譯活性，諸如(但不限於)帽依賴性或帽非依賴性轉譯。

a. 5' UTR 序列

【0580】　5' UTR 序列對於核糖體募集至 mRNA 係重要的，且已報導其在轉譯中起作用(Hinnebusch A 等人，(2016) Science, 352:6292: 1413-6)。

【0581】　本文尤其揭示編碼多肽之多核苷酸，例如 mRNA，其包含編碼檢查點癌症疫苗之開放閱讀框，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽(例如如本文所闡述)，其中該多核苷酸具有 5' UTR，該 5' UTR 賦予由該多核苷酸編碼之多肽或該多核苷酸自身延長之半衰期、增加之表現及/或增加之活性。在一實施例中，本文所揭示之多核苷酸包含：(a) 5'-UTR (例如如**表 3A** 中所提供或其變異體或片段)；(b)包含終止元件之編碼區(例如如本文所闡述)；及(c) 3'-UTR (例如如本文所闡述)，以及包含該多核苷酸之 LNP 組合物。在一實施例中，多核苷酸包含 5'-UTR，該 5'-UTR 包含**表 3A** 中所提供之序列或其變異體或片段(例如其功能變異體或片段)。

【0582】　在一實施例中，具有**表 3A** 中所提供之 5' UTR 序列或其變異體或片段之多核苷酸具有延長之多核苷酸半衰期，例如多核苷酸之半衰期延長約 1.5-20 倍。在一實施例中，半衰期之延長為約 1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、

12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 倍或更多。在一實施例中，半衰期之延長為約 1.5 倍或更多。在一實施例中，半衰期之延長為約 2 倍或更多。在一實施例中，半衰期之延長為約 3 倍或更多。在一實施例中，半衰期之延長為約 4 倍或更多。在一實施例中，半衰期之延長為約 5 倍或更多。

【0583】　在一實施例中，具有**表 3A** 中所提供之 5’ UTR 序列或其變異體或片段之多核苷酸使得由該多核苷酸編碼之多肽之水準及/或活性(例如產量)增加。在一實施例中，5’ UTR 使得由多核苷酸編碼之多肽之水準及/或活性(例如產量)增加約 1.5-20 倍。在一實施例中，水準及/或活性之增加為約 1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 倍或更多。在一實施例中，水準及/或活性之增加為約 1.5 倍或更多。在一實施例中，水準及/或活性之增加為約 2 倍或更多。在一實施例中，水準及/或活性之增加為約 3 倍或更多。在一實施例中，水準及/或活性之增加為約 4 倍或更多。在一實施例中，水準及/或活性之增加為約 5 倍或更多。

【0584】　在一實施例中，將增加與不具有 5’ UTR、具有不同 5’ UTR 或不具有**表 3A** 中所闡述之 5’ UTR 或其變異體或片段之在其他方面類似之多核苷酸進行比較。

【0585】　在一實施例中，根據量測多核苷酸之半衰期之分析(例如本文所闡述之分析)來量測多核苷酸半衰期之延長。

【0586】　在一實施例中，根據量測多肽之水準及/或活性之分析(例如本文所闡述之分析)來量測由多核苷酸編碼之多肽的水準及/或活性(例如產量)之增加。

【0587】　在一實施例中，5’ UTR 包含**表 3A** 中所提供之序列或與**表 3A** 中所提供之 5’ UTR 序列或其變異體或片段具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5’ UTR 包含與 SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 54、SEQ

ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、 SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 60、SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 63、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72、SEQ ID NO: 73、SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 75、SEQ ID NO: 76、SEQ ID NO: 77、SEQ ID NO: 78 或 SEQ ID NO: 79 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。

【0588】 在一實施例中，5’ UTR 包含與 SEQ ID NO: 50 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5’ UTR 包含與 SEQ ID NO: 51 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5’ UTR 包含與 SEQ ID NO: 52 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5’ UTR 包含與 SEQ ID NO: 53 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5’ UTR 包含與 SEQ ID NO: 54 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5’ UTR 包含與 SEQ ID NO: 55 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5’ UTR 包含與 SEQ ID NO: 56 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5’ UTR 包含與 SEQ ID NO: 57 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5’ UTR 包含與 SEQ ID NO: 58 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5' UTR 包含與 SEQ ID NO: 59 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5' UTR 包含與 SEQ ID NO: 60 具有至少

80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5' UTR 包含與 SEQ ID NO: 61 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5' UTR 包含與 SEQ ID NO: 62 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5' UTR 包含與 SEQ ID NO: 63 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5' UTR 包含與 SEQ ID NO: 64 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5' UTR 包含與 SEQ ID NO: 65 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5' UTR 包含與 SEQ ID NO: 66 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5' UTR 包含與 SEQ ID NO: 67 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5' UTR 包含與 SEQ ID NO: 68 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5' UTR 包含與 SEQ ID NO: 69 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5' UTR 包含與 SEQ ID NO: 70 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5' UTR 包含與 SEQ ID NO: 71 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5' UTR 包含與 SEQ ID NO: 72 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5' UTR 包含與 SEQ ID NO: 73 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5' UTR 包含與 SEQ ID NO: 74 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5' UTR 包含與 SEQ ID

NO: 75 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5' UTR 包含與 SEQ ID NO: 76 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5' UTR 包含與 SEQ ID NO: 77 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5' UTR 包含與 SEQ ID NO: 78 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，5' UTR 包含與 SEQ ID NO: 79 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。

【0589】 在一實施例中，表 3A 中所提供之 5' UTR 序列具有額外第一核苷酸 A。在一實施例中，表 3A 中所提供之 5' UTR 序列具有額外第一核苷酸 G。

表 3A：5' UTR 序列

SEQ ID NO:	序列名稱	序列
50	A1	GGAAAUCGCAAAAUUUGCUCUUCGCGUUAGAUUUCUUUUAGUUUUCUCGCAACUAGCAAGCUUUUUGUUCUCGCC
51	A5	GGAAAUCCCCACAACCGCCUCAUAUCCAGGCUCAAGAAUAGAGCUCAGUGUUUUGUUGUUUAAUCAUUCCGACGUGUUUUGCGAUAUUCGCGCAAAGCAGCCAGUCGCGCGCUUGCUUUUAAGUAGAGUUGUUUUUCCACCCGUUUGCCAGGCAUCUUUAAUUUAACAUAUUUUUAUUUUUCAGGCUAACCUACGCCGCCACC
52	A6	GGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAUCUCCCUGAGCUUCAGGGAGCCCCGGCGCCGCCACC
53	A7	GGAAACCCCCCACCCCCGUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAUCUCCCUGAGCUUCAGGGAGCCCCGGCGCCGCCACC
54	A8	GGAGAACUUCCGCUUCCGUUGGCGCAAGCGCUUUCAUUUUUUCUGCUACCGUGACUAAG
55	A9	GGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGAGCCACC
56	A11 (參考)	GGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGA<u>CCCCGGCGCC</u>GCCACC

57	A2	GGAAAUCGCAAAAUUUGCUCUUCGCGUUAGAUUUCUUUUAGUUUUCUCGCAACUAGCAAGCUUUUUGUUCUCGCCGCCGCC
58	A3	GGAAAUCGCAAAAUUUUCUUUUCGCGUUAGAUUUCUUUUAGUUUUCUUUCAACUAGCAAGCUUUUUGUUCUCGCCGCCGCC
59	A4	G G A A A U C G C A A A A $(N_2)_X$ $(N_3)_X$ C U $(N_4)_X$ $(N_5)_X$ C G C G U U A G A U U U C U U U U A G U U U U U C U N_6 N_7 C A A C U A G C A A G C U U U U U U G U U C U C G C C $(N_8$ C C)x $(N_2)_x$ 為尿嘧啶且 x 為 0 至 5 之整數，例如，其中 x =3 或 4； $(N_3)_x$ 為鳥嘌呤且 x 為 0 至 1 之整數； $(N_4)_x$ 為胞嘧啶且 x 為 0 至 1 之整數； $(N_5)_x$ 為尿嘧啶且 x 為 0 至 5 之整數，例如，其中 x =2 或 3； N_6 為尿嘧啶或胞嘧啶； N_7 為尿嘧啶或鳥嘌呤； N_8 為腺嘌呤或鳥嘌呤且 x 為 0 至 1 之整數。
60	A27	GGAAAAUUUUAGCCUGGAACGUUAGAUAACUGUCCUGUUGUCUUUAUAUACUUGGUCCCCAAGUAGUUUGUCUUCCAAA
61	A12	GGAAACUUUAUUUAGUGUUACUUUAUUUUCUGUUUAUUUGUGUUUCUUCAGUGGGUUUGUUCUAAUUUCCUUGGCCGCC
62	A13	GGAAAAUCUGUAUUAGGUUGGCGUGUUCUUUGGUCGGUUGUUAGUAUUGUUGUUGAUUCGUUUGUGGUCGGUUGCCGCC
63	A14	GGAAAAUUAUUAACAUCUUGGUAUUCUCGAUAACCAUUCGUUGGAUUUUAUUGUAUUCGUAGUUUGGGUUCCUGCCGCC
64	A15	GGAAAUUAUUAUUAUUUCUAGCUACAAUUUAUCAUUGUAUUAUUUUAGCUAUUCAUCAUUAUUUACUUGGUGAUCAACA
65	A16	GGAAAUAGGUUGUUAACCAAGUUCAAGCCUAAUAAGCUUGGAUUCUGGUGACUUGCUUCACCGUUGGCGGGCACCGAUC
66	A17	GGAAAUCGUAGAGAGUCGUACUUAGUACAUAUCGACUAUCGGUGGACACCAUCAAGAUUAUAAACCAGGCCAGA
67	A18	GGAAACCCGCCCAAGCGACCCCAACAUAUCAGCAGUUGCCCAAUCCCAACUCCCAACACAAUCCCCAAGCAACGCCGCC

68	A19	GGAAAGCGAUUGAAGGCGUCUUUUCAACUACUCGA UUAAGGUUGGGUAUCGUCGUGGGACUUGGAAAUU UGUUGUUUCC
69	A20	GGAAACUAAUCGAAAUAAAAGAGCCCCGUACUCUU UUAUUUCUAUUAGGUUAGGAGCCUUAGCAUUUGU AUCUUAGGUA
70	A21	GGAAAUGUGAUUUCCAGCAACUUCUUUUGAAUAU AUUGAAUUCCUAAUUCAAAGCGAACAAAUCUACAA GCCAUAUACC
71	A22	GGAAAUCGUAGAGAGUCGUACUUACGUGGUCGCCA UUGCAUAGCGCGCGAAAGCAACAGGAACAAGAACG CGCC
72	A23	GGAAAUCGUAGAGAGUCGUACUUAGAAUAAACAG AGUCGGGUCGACUUGUCUCUGAUACUACGACGUCA CAAUC
73	A24	GGAAAAUUUGCCUUCGGAGUUGCGUAUCCUGAACU GCCCAGCCUCCUGAUAUACAACUGUUCCGCUUAUU CGGGCCGCC
74	A25	GGAAAUCUGAGCAGGAAUCCUUUGUGCAUUGAAG ACUUUAGAUUCCUCUCUGCGGUAGACGUGCACUUA UAAGUAUUUG
75	A26	GGAAAGCGAUUGAAGGCGUCUUUUCAACUACUCGA UUAAGGUUGGGUAUCGUCGUGGGACUUGGAAAUU UGUUGCCACC
76	A28	GGAAAUUUUUUUUUGAUAUUAUAAGAGUUUUUUU UUGAUAUUAAGAAAAUUUUUUUUUGAUAUUAGAA GAGUAAGAAGAAAUAUAAGACCCCGGCGCCGCCAC C
77	A29	GGAAAUAAGAGAGAAAAGAAGAGUAAGAAGAAAU AUAAGAGCCAAAAAAAAAAAACC
78	A30	GGAAAUCUCCCUGAGCUUCAGGGAGUAAGAGAGAA AAGAAGAGUAAGAAGAAAUAUAAGACCCCGGCGCC GCCACC
	A31	GCCRCC，其中 R= A 或 G
79	A32	GGAAAUCGCAAAAUUUGCUCUUCGCGUUAGAUUUC UUUUAGUUUUCUCGCAACUAGCAAGCUUUUUGUUC UCGCC

【0590】 在一實施例中，5’ UTR 包含 SEQ ID NO: 50 之變異體。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含式 A 之核酸序列：

G G A A A U C G C A A A A (N2)X (N3)X C U (N4)X (N5)X C G C G U U A G A U U U C U U U U A G U U U U C U N6 N7 C A A C U A G C A A G C U U U U U

G U U C U C G C C (N8 C C)x (SEQ ID NO: 59)，

其中：

(N2)x 為尿嘧啶且 x 為 0 至 5 之整數，例如，其中 x =3 或 4；

(N3)x 為鳥嘌呤且 x 為 0 至 1 之整數；

(N4)x 為胞嘧啶且 x 為 0 至 1 之整數；

(N5)x 為尿嘧啶且 x 為 0 至 5 之整數，例如，其中 x =2 或 3；

N6 為尿嘧啶或胞嘧啶；

N7 為尿嘧啶或鳥嘌呤；

N8 為腺嘌呤或鳥嘌呤且 x 為 0 至 1 之整數。

【0591】　在一實施例中，(N2)x 為尿嘧啶且 x 為 0。在一實施例中，(N2)x 為尿嘧啶且 x 為 1。在一實施例中，(N2)x 為尿嘧啶且 x 為 2。在一實施例中，(N2)x 為尿嘧啶且 x 為 3。在一實施例中，(N2)x 為尿嘧啶且 x 為 4。在一實施例中，(N2)x 為尿嘧啶且 x 為 5。

【0592】　在一實施例中，(N3)x 為鳥嘌呤且 x 為 0。在一實施例中，(N3)x 為鳥嘌呤且 x 為 1。

【0593】　在一實施例中，(N4)x 為胞嘧啶且 x 為 0。在一實施例中，(N4)x 為胞嘧啶且 x 為 1。

【0594】　在一實施例中，(N5)x 為尿嘧啶且 x 為 0。在一實施例中，(N5)x 為尿嘧啶且 x 為 1。在一實施例中，(N5)x 為尿嘧啶且 x 為 2。在一實施例中，(N5)x 為尿嘧啶且 x 為 3。在一實施例中，(N5)x 為尿嘧啶且 x 為 4。在一實施例中，(N5)x 為尿嘧啶且 x 為 5。

【0595】　在一實施例中，N6 為尿嘧啶。在一實施例中，N6 為胞嘧啶。

【0596】　在一實施例中，N7 為尿嘧啶。在一實施例中，N7 為鳥嘌呤。

【0597】　在一實施例中，N8 為腺嘌呤且 x 為 0。在一實施例中，N8 為腺嘌呤

且 x 為 1。

【0598】　在一實施例中，N8 為鳥嘌呤且 x 為 0。在一實施例中，N8 為鳥嘌呤且 x 為 1。

【0599】　在一實施例中，5’ UTR 包含 SEQ ID NO: 50 之變異體。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含與 SEQ ID NO: 50 具有至少 50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之序列。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含與 SEQ ID NO: 50 具有至少 50%一致性之序列。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含與 SEQ ID NO: 50 具有至少 60%一致性之序列。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含與 SEQ ID NO: 50 具有至少 70%一致性之序列。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含與 SEQ ID NO: 50 具有至少 80%一致性之序列。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含與 SEQ ID NO: 50 具有至少 90%一致性之序列。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含與 SEQ ID NO: 50 具有至少 95%一致性之序列。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含與 SEQ ID NO: 50 具有至少 96%一致性之序列。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含與 SEQ ID NO: 50 具有至少 97%一致性之序列。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含與 SEQ ID NO: 50 具有至少 98%一致性之序列。在一實施例中，SEQ ID NO: 50A 之變異體包含與 SEQ ID NO: 50 具有至少 99%一致性之序列。

【0600】　在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含至少 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或 80%之尿苷含量。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含至少 5%之尿苷含量。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含至少 10%之尿苷含量。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含至少 20%之尿苷含量。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含至少 30%之尿苷含量。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含至少 40%之尿苷含量。在一

實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含至少 50%之尿苷含量。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含至少 60%之尿苷含量。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含至少 70%之尿苷含量。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含至少 80%之尿苷含量。

【0601】 在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含至少 2、3、4、5、6 或 7 個連續尿苷(例如聚尿苷束)。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體中之聚尿苷束包含至少 1-7、2-7、3-7、4-7、5-7、6-7、1-6、1-5、1-4、1-3、1-2、2-6 或 3-5 個連續尿苷。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體中之聚尿苷束包含 4 個連續尿苷。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體中之聚尿苷束包含 5 個連續尿苷。

【0602】 在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 個聚尿苷束。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含 3 個聚尿苷束。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含 4 個聚尿苷束。在一實施例中，SEQ ID NO: 50 之變異體包含 5 個聚尿苷束。

【0603】 在一實施例中，一或多個聚尿苷束與不同的聚尿苷束毗鄰。在一實施例中，每一(例如所有)聚尿苷束彼此毗鄰，例如所有聚尿苷束均係鄰接的。

【0604】 在一實施例中，一或多個聚尿苷束由 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、2、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50 或 60 個核苷酸隔開。在一實施例中，每一(例如所有)聚尿苷束由 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、2、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50 或 60 個核苷酸隔開。

【0605】 在一實施例中，第一聚尿苷束與第二聚尿苷束彼此毗鄰。

【0606】 在一實施例中，後續的例如第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九或第十個聚尿苷束與第一聚尿苷束、第二聚尿苷束或後續聚尿苷束中之任一者相隔 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、2、13、14、15、16、17、18、

19、20、30、40、50 或 60 個核苷酸。

【0607】 在一實施例中，第一聚尿苷束與後續聚尿苷束(例如第二、第三、第四、第五、第六或第七、第八、第九或第十個聚尿苷束)相隔 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、2、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50 或 60 個核苷酸。在一實施例中，一或多個後續聚尿苷束與不同的聚尿苷束毗鄰。

【0608】 在一實施例中，5’ UTR 包含 Kozak 序列，例如 GCCRCC 核苷酸序列，其中 R 為腺嘌呤或鳥嘌呤。在一實施例中，Kozak 序列位於 5’ UTR 序列之 3’端。

【0609】 在一態樣中，將本文所揭示之包含編碼檢查點癌症疫苗之開放閱讀框(例如 SEQ ID NO: 300、301 或 302)且包含 5’ UTR 序列之多核苷酸(例如 mRNA)調配為 LNP，該檢查點癌症疫苗包含一或多種 IDO 抗原性肽及一或多種 PD-L1 抗原性肽。在一實施例中，LNP 組合物包含：(i)可電離脂質，例如胺基脂質；(ii)固醇或其他結構脂質；(iii)非陽離子輔助脂質或磷脂；及(iv) PEG-脂質。

b. 3’ UTR 序列

【0610】 已顯示 3'UTR 序列影響 mRNA 之轉譯、半衰期及亞細胞定位(Mayr C., Cold Spring Harb Persp Biol 2019 年 10 月 1 日;11(10):a034728)。

【0611】 本文尤其揭示包含編碼檢查點癌症疫苗之開放閱讀框之多核苷酸(例如 mRNA) (例如 SEQ ID NO: 300、301 或 302)，該檢查點癌症疫苗包含一或多種 IDO 抗原性肽及一或多種 PD-L1 抗原性肽，該多核苷酸具有 3’ UTR，該 3’ UTR 賦予由該多核苷酸編碼之多肽或該多核苷酸自身延長之半衰期、增加之表現及/或增加之活性。在一實施例中，本文所揭示之多核苷酸包含：(a) 5’-UTR (例如如本文所闡述)；(b)包含終止元件之編碼區(例如如本文所闡述)；及(c) 3’-UTR (例如如**表 3B** 中所提供或其變異體或片段)，以及包含該多核苷酸之 LNP 組合物。在一實施例中，多核苷酸包含 3’-UTR，該 3’-UTR 包含**表 3B** 中所提供之序

列或其變異體或片段。

【0612】 在一實施例中，具有**表 3B** 中所提供之 3’ UTR 序列或其變異體或片段之多核苷酸使得多核苷酸之半衰期延長，例如多核苷酸之半衰期延長約 1.5-10 倍。在一實施例中，半衰期之延長為約 1.5、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 倍或更多。在一實施例中，半衰期之延長為約 1.5 倍或更多。在一實施例中，半衰期之延長為約 2 倍或更多。在一實施例中，半衰期之延長為約 3 倍或更多。在一實施例中，半衰期之延長為約 4 倍或更多。在一實施例中，半衰期之延長為約 5 倍或更多。在一實施例中，半衰期之延長為約 6 倍或更多。在一實施例中，半衰期之延長為約 7 倍或更多。在一實施例中，半衰期之延長為約 8 倍。在一實施例中，半衰期之延長為約 9 倍或更多。在一實施例中，半衰期之延長為約 10 倍或更多。

【0613】 在一實施例中，具有**表 3B** 中所提供之 3’ UTR 序列或其變異體或片段之多核苷酸產生平均半衰期評分大於 10 之多核苷酸。

【0614】 在一實施例中，具有**表 3B** 中所提供之 3’ UTR 序列或其變異體或片段之多核苷酸使得由該多核苷酸編碼之多肽之水準及/或活性(例如產量)增加。

【0615】 在一實施例中，將增加與不具有 3’ UTR、具有不同 3’ UTR 或不具有**表 3B** 之 3’ UTR 或其變異體或片段之在其他方面類似之多核苷酸進行比較。

【0616】 在一實施例中，多核苷酸包含**表 3B** 中所提供之 3’ UTR 序列或與**表 3B** 中所提供之 3’ UTR 序列或其片段具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，3’ UTR 包含與 SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 112、SEQ ID NO: 113、SEQ ID NO: 114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO: 137、SEQ ID

NO: 138、SEQ ID NO: 139、SEQ ID NO: 140 或 SEQ ID NO: 141 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。

【0617】 在一實施例中，3' UTR 包含 SEQ ID NO: 100 之序列，或與 SEQ ID NO: 100 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，3' UTR 包含 SEQ ID NO: 101 之序列，或與 SEQ ID NO: 101 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，3' UTR 包含 SEQ ID NO: 102 之序列，或與 SEQ ID NO: 102 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，3' UTR 包含 SEQ ID NO: 103 之序列，或與 SEQ ID NO: 103 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，3' UTR 包含 SEQ ID NO: 104 之序列，或與 SEQ ID NO: 104 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，3' UTR 包含 SEQ ID NO: 105 之序列，或與 SEQ ID NO: 105 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，3' UTR 包含 SEQ ID NO: 106 之序列，或與 SEQ ID NO: 106 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，3' UTR 包含 SEQ ID NO: 107 之序列，或與 SEQ ID NO: 107 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，3' UTR 包含 SEQ ID NO: 108 之序列，或與 SEQ ID NO: 108 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，3' UTR 包含 SEQ ID NO: 109 之序列，或與 SEQ ID NO: 109 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，3' UTR 包含 SEQ ID NO: 110 之序列，或與 SEQ ID NO: 110 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致

性之序列。在一實施例中，3' UTR 包含 SEQ ID NO: 111 之序列，或與 SEQ ID NO: 111 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，3' UTR 包含 SEQ ID NO: 112 之序列，或與 SEQ ID NO: 112 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，3' UTR 包含 SEQ ID NO: 113 之序列，或與 SEQ ID NO: 113 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，3' UTR 包含 SEQ ID NO: 114 之序列，或與 SEQ ID NO: 114 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，3' UTR 包含 SEQ ID NO: 115 之序列，或與 SEQ ID NO: 115 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，3' UTR 包含 SEQ ID NO: 136 之序列，或與 SEQ ID NO: 136 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中，3' UTR 包含 SEQ ID NO: 137 之序列，或與 SEQ ID NO: 137 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中， 3' UTR 包含 SEQ ID NO: 138 之序列，或與 SEQ ID NO: 138 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中， 3' UTR 包含 SEQ ID NO: 139 之序列，或與 SEQ ID NO: 139 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中， 3' UTR 包含 SEQ ID NO: 140 之序列，或與 SEQ ID NO: 140 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。在一實施例中， 3' UTR 包含 SEQ ID NO: 141 之序列，或與 SEQ ID NO: 141 具有至少 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之序列。

表 3B：3’ UTR 序列

SEQ ID NO	序列名稱	序列
100	B1	UAAUAGUAAGCUGGAGCCUCCUGAGAGACCUGUGU GAACUAUUGAGAAGAUCGGAACAGCUCCUUACUCUG AGGAAGUUGGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGU CUGAGUGGGCGGC
101	B3	UAAUAGUAAGCUGGAGCCUCACUCUCCUCUCCAUCC CGUAUCCAGGCUGUGAAUUUUUCAAGGAAUAUAAA GAUCGGGAUGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUC UGAGUGGGCGGC
102	B4	UGAUAGUAAGCUGGAGCCUCUAGUGACGGCAACAG GGCUUGGUUUUUCCUUGUUGUGAAAUCGACAUCUC UGAAGACAGGGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAG UCUGAGUGGGCGGC
103	B5	UGAUAGUAAGCUGGAGCCUCCUUCCAUCUAGUCACA AAGACUCCUUCGUCCCCAGUUGCCGUCUAGGAUUGG GCCUCCCAGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCU GAGUGGGCGGC
104	B6	UGAUAGUAAGCUGGAGCCUCCCAUAACAUGACAUAU CUGGAUUUUGUGCUUAGAACCUUAAAUUGGAAGCA UUCUUAAUUGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUC UGAGUGGGCGGC
105	B7	UAAUAGUAAGCUGGAGCCUCCGGAAAACUAAAAUA GAGAUAUUUCAAGAUUUUAUAAUUUUCAAAGACCU UUGAAAUAUUGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAG UCUGAGUGGGCGGC
106	B8	UAAUAGUAAGCUGGAGCCUCUACACAUUGCUUCUAG UUGGCAGAAAUAAUUGAUUAAAAGACCAGAAACUG UGAUAACUGGUACCCCCGUGGUCUUUAAAUAAAGUC UAAGUGGGCGGC
107	B9	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCC UGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUG AGUGGGCGGC
108	B10	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCC UGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUG AGUGGGCGGC
109	B11	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCC UGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCC AGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC

110	B12	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCC UGCACCCGUACCCCCCAAACACCAUUGUCACACUCC AGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC
111	B13	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCC UGCACCCGUACCCCCUCCAUAAAGUAGGAAACACUA CAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC
112	B14	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCC UGCACCCGUACCCCCCCGCAUUAUUACUCACGGUACG AGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC
113	B15	UGAUAAUAGUCCAUAAAGUAGGAAACACUACAGCU GGAGCCUCGGUGGCCAUGCUUCUUGCCCCUUGGGCC UCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACC CCCCGCAUUAUUACUCACGGUACGAGUGGUCUUUGA AUAAAGUCUGAGUGGGCGGC
114	B16	UGAUAAUAGUCCAUAAAGUAGGAAACACUACAGCU GGAGCCUCGGUGGCCUAGCUUCUUGCCCCUUGGGCC UCCAUAAAGUAGGAAACACUACAUCCCCCCAGCCCC UCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCUCCAUAAAG UAGGAAACACUACAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUG AGUGGGCGGC
115	B2	CUGAGAGACCUGUGUGAACUAUUGAGAAGAUCGGA ACAGCUCCUUACUCUGAGGAAGUUG
116	B17	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCUCACACACCUCUGCCC CUUGGGCCUCCCACUCCCAUGGCUCUGGGCGGUCCA GAAGGAGCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCU GAGUGGGCGGC
117	B18	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCCACCGCGUUAUCCGUU CCUCGUAGGCUGGUCCUGGGGAACGGGUCGGCGGGU ACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGG C
118	B19	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCUGCCCGGCAACGGCCA GGUCUGUGCCAAGUGUUUGCUGACGCAACCCCCACU GGCUGGGGCUUGGUCAUGGGCCAUCAGCGCGUGCGU GGAACCUUUUCGGCUCCUCUGCCGAUCCAUACUGCG GAACUCCUAGCCGCUUGUUUUGCUCGCAGCAGGUCU GGAGCAAACAUUAUCGGGACUGAUAACUCUGUUGU CCUGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUG GGCGGC

119	B20	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCC UGCACCCGUACCCUUUUUUUUUUUUUUUUUUUCUUC UUUUCUUUUUUUUCUUUUUUUUUUUUUCUUUCUUUU UUUCUUUUUUUUUCUUUUCUUUUUUCUUUUUUUUU UUUUUUUCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGG GCGGC
120	B21	UGAUAAUAGGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCC UGCACCCGUACCCUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUU UUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUU UUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUUU UUUUUUUUCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUG GGCGGC
133	B22	UAAGUCUCCAUAAAGUAGGAAACACUACAGCUGGA GCCUCGGUGGCCUAGCUUCUUGCCCCUUGGGCCUCC AUAAAGUAGGAAACACUACAUCCCCCCAGCCCCUCC UCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCUCCAUAAAGUAG GAAACACUACAGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGU GGGCGGC
134	B23	UAAAGCGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCUUCUUGCC CCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCCUGC ACCCGUACCCCCUCCAUAAAGUAGGAAACACUACAG UGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC
135	B24	UAAAGCUCCCCGGGGUCCAUAAAGUAGGAAACACUA CAGCUGGAGCCUCCUGAGAGACCUGUGUGAACUAUU GAGAAGAUCGGAACAGCUCCUUACUCUGAGGAAGU UGUCCAUAAAGUAGGAAACACUACAGUACCCCCUCC AUAAAGUAGGAAACACUACAGUGGUCUUUGAAUAA AGUCUGAGUGGGCGGC
136	B25	UAAUAGUAAACCUCACUCACGGCCACAUUGAGUGCC AGGCUCCGGGCUGGUUUAUAGUAGUGUAGAGCAUU GCAGCACUUAGACUGGGGUGCUGUAGUCUUUAUUG UAGUCUUUCCACAUACCUGAUAAUUCUUAGAUAAU UUCUUAUUUUAAUUCCAUAAAGUAGGAAACACUAC AUAAAUCUCCAUAAAGUAGGAAACACUACAUAUUC UUCCAUAAAGUAGGAAACACUACAUAGGCU
137	B26	GCCUCCACCGCGUUAUCCGUUCCUCGUAGGCUGGUC CUGGGGAACGGGUCGGCGGGUACCCCCGUGGUCUUU GAAUAAAGUCUGAGUGGGCGGC

138	B27	CACCGCGUUAUCCGUUCCUCGUAGGCUGGUCCUGGG GAACGGGUCGGCGGGCCUCGGUGGCCUAGCUUCUUG CCCCUUGGGCCCACCGCGUUAUCCGUUCCUCGUAGG CUGGUCCUGGGGAACGGGUCGGCGGUCCCCCCAGCC CCUCCUCCCCUUCCUGCACCCGUACCCCCCACCGCGU UAUCCGUUCCUCGUAGGCUGGUCCUGGGGAACGGGU CGGCGGGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUGAGUGGGCG GC
139	B28	UAAAGCUCCCCGGGGGCCUCGGUGGCCUAGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCC UGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUG AGUGGGCGGC
140	B29	UAAGUCUCCGCUGGAGCCUCGGUGGCCUAGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCC UGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUG AGUGGGCGGC
141	B30	UAAGCCCCUCCGGGGGCCUCGGUGGCCUAGCUUCUU GCCCCUUGGGCCUCCCCCCAGCCCCUCCUCCCCUUCC UGCACCCGUACCCCCGUGGUCUUUGAAUAAAGUCUG AGUGGGCGGC

【0618】　在一態樣中，本文揭示編碼多肽之多核苷酸，其中該多核苷酸包含：(a) 5’-UTR (例如如本文所闡述)；(b)包含終止元件之編碼區(例如如本文所闡述)；及(c) 3’-UTR (例如如本文所闡述)。

【0619】　在一態樣中，包含多核苷酸之 LNP 組合物包含：(i)可電離脂質，例如胺基脂質；(ii)固醇或其他結構脂質；(iii)非陽離子輔助脂質或磷脂；及(iv) PEG-脂質，該多核苷酸包含編碼包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之開放閱讀框(例如 SEQ ID NO: 6、300、301 或 302)且包含本文所揭示之 3’ UTR。

具有 5’帽之區域

【0620】　本揭示案亦包括包含 5'帽及本發明之多核苷酸(例如包含編碼檢查點癌症疫苗之核苷酸序列之多核苷酸)二者之多核苷酸。

【0621】　天然 mRNA 之 5'帽結構參與核輸出、增加 mRNA 穩定性且結合 mRNA 帽結合蛋白(CBP)，其經由 CBP 與聚(A)結合蛋白之締合形成成熟環狀

mRNA 物質而負責細胞中之 mRNA 穩定性及轉譯能力。在 mRNA 剪接期間，該帽進一步幫助去除 5'近端內含子。

【0622】 內源性 mRNA 分子可為 5'端加帽的，在末端鳥苷帽殘基與 mRNA 分子之 5'末端轉錄之有義核苷酸之間產生 5'-ppp-5'-三磷酸鍵聯。此 5'-鳥苷酸帽可接著經甲基化，以產生 N7-甲基-鳥苷酸殘基。mRNA 5'端之末端及/或末端前(ante-terminal)轉錄核苷酸之核糖可視情況亦經 2'-O-甲基化。經由水解及裂解鳥苷酸帽結構之 5'去帽可靶向核酸分子(諸如 mRNA 分子)以進行降解。

【0623】 在一些實施例中，本發明之多核苷酸(例如包含編碼檢查點癌症疫苗之核苷酸序列之多核苷酸)併入有帽部分。

【0624】 在一些實施例中，本發明之多核苷酸(例如包含編碼檢查點癌症疫苗之核苷酸序列之多核苷酸)包含防止去帽且由此延長 mRNA 半衰期之不可水解帽結構。由於帽結構水解需要裂解 5'-ppp-5'磷酸二酯鍵聯，故可在加帽反應期間使用經修飾之核苷酸。舉例而言，來自 New England Biolabs (Ipswich, MA)之牛痘加帽酶可根據製造商說明書與 α-硫基-鳥苷核苷酸一起使用，以在 5'-ppp-5'帽中產生硫代磷酸酯鍵聯。可使用其他經修飾之鳥苷核苷酸，諸如 α-甲基-膦酸酯及硒基-磷酸酯核苷酸。

【0625】 其他修飾包括(但不限於)在糖環之 2'-羥基上多核苷酸(如上文所提及)之 5'末端及/或 5'末端前核苷酸之核糖之 2'-O-甲基化。多個不同的 5'-帽結構可用於產生核酸分子之 5'-帽，諸如起 mRNA 分子作用之多核苷酸。帽類似物在本文中亦稱為合成帽類似物、化學帽、化學帽類似物或結構或功能帽類似物，其在化學結構上不同於天然(亦即內源性、野生型或生理性) 5'帽，同時保留帽功能。帽類似物可化學(亦即非酶促)或酶促合成及/或連接至本發明之多核苷酸。

【0626】 舉例而言，抗反向帽類似物(ARCA)帽含有兩個由 5'-5'-三磷酸基連接之鳥嘌呤，其中一個鳥嘌呤含有 N7 甲基以及 3'-O-甲基(亦即，N7,3'-O-二甲基-

鳥苷-5'-三磷酸-5'-鳥苷(m7G-3'mppp-G；其可等同地命名為 3' O-Me-m7G(5')ppp(5')G)。另一未經修飾之鳥嘌呤之 3'-O 原子與加帽多核苷酸之 5'末端核苷酸連接。N7-及 3'-O-甲基化之鳥嘌呤提供加帽多核苷酸之末端部分。

【0627】 另一例示性帽為 mCAP，其與 ARCA 類似，但在鳥苷上具有 2'-O-甲基(亦即，N7,2'-O-二甲基-鳥苷-5'-三磷酸-5'-鳥苷，m7Gm-ppp-G)。

【0628】 另一例示性帽為 m^7G-ppp-Gm-A (亦即，N7,鳥苷-5'-三磷酸-2'-O-二甲基-鳥苷-腺苷)。

【0629】 在一些實施例中，帽為二核苷酸帽類似物。作為非限制性實例，二核苷酸帽類似物可在不同的磷酸位置處經硼烷磷酸基或硒代磷酸基修飾，諸如美國專利第 8,519,110 號中所闡述之二核苷酸帽類似物，該美國專利之內容係以全文引用的方式併入本文中。

【0630】 在另一實施例中，帽為帽類似物，其為此項技術中所已知及/或本文所闡述之帽類似物之 N7-(4-氯苯氧基乙基)取代之二核苷酸形式。帽類似物之 N7-(4-氯苯氧基乙基)取代之二核苷酸形式之非限制性實例包括 N7-(4-氯苯氧基乙基)-G(5')ppp(5')G 及 N7-(4-氯苯氧基乙基)-m3'-OG(5')ppp(5')G 帽類似物(例如，參見 Kore 等人，Bioorganic & Medicinal Chemistry 2013 21:4570-4574 中所闡述之各種帽類似物及合成帽類似物之方法；該參考文獻之內容係以全文引用的方式併入本文中)。在另一實施例中，本發明之帽類似物為 4-氯/溴苯氧基乙基類似物。

【0631】 儘管帽類似物容許多核苷酸或其區域之伴隨加帽，但在活體外轉錄反應中，高達 20%之轉錄本可保持未加帽。此點以及帽類似物與由內源性細胞轉錄機構產生之核酸之內源性 5'-帽結構的結構差異可導致轉譯能力降低且細胞穩定性降低。

【0632】 本發明之多核苷酸(例如包含編碼檢查點癌症疫苗之核苷酸序列之

多核苷酸，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽)亦可使用酶在製造後加帽(無論為 IVT 還是化學合成)，以產生更真實之 5'-帽結構。如本文所用，片語「更真實」係指在結構上或在功能上密切反映或模擬內源性或野生型特徵之特徵。亦即，「更真實」之特徵與先前技術之合成特徵或類似物等相比更佳地代表內源性、野生型、天然或生理細胞功能及/或結構，或在一或多個方面優於相應內源性、野生型、天然或生理特徵。本發明之更真實 5'帽結構之非限制性實例尤其為與此項技術中已知之合成 5'帽結構(或野生型、天然或生理 5'帽結構)相比，帽結合蛋白之結合增強、半衰期延長、對 5'核酸內切酶之敏感性降低及/或 5'去帽減少之彼等帽結構。舉例而言，重組牛痘病毒加帽酶及重組 2'-O-甲基轉移酶可在多核苷酸之 5'末端核苷酸與鳥嘌呤帽核苷酸之間產生規範的 5'-5'-三磷酸鍵聯，其中帽鳥嘌呤含有 N7 甲基化且 mRNA 之 5'末端核苷酸含有 2'-O-甲基。此一結構稱為帽 1 結構。例如，與此項技術中已知之其他 5'帽類似物結構相比，此帽使得轉譯能力及細胞穩定性更高且細胞促發炎性細胞介素之活化降低。帽結構包括(但不限於) 7mG(5')ppp(5')N1pN2p (帽 0)、7mG(5')ppp(5')NlmpN2p (帽 1)及 7mG(5')-ppp(5')NlmpN2mp (帽 2)。帽 1 在本文中有時稱為帽 C1。在一些實施例中，帽 C1 可視情況在帽之 3'端包括額外 G。在一些實施例中，在帽 C1 中，N2 可包含 5' UTR 之第一核苷酸。

【0633】　作為非限制性實例，由於幾乎 100%之嵌合多核苷酸可加帽，因此在製造後對嵌合多核苷酸加帽可更有效。與之相比，在活體外轉錄反應期間帽類似物與嵌合多核苷酸連接時效率為約 80%。

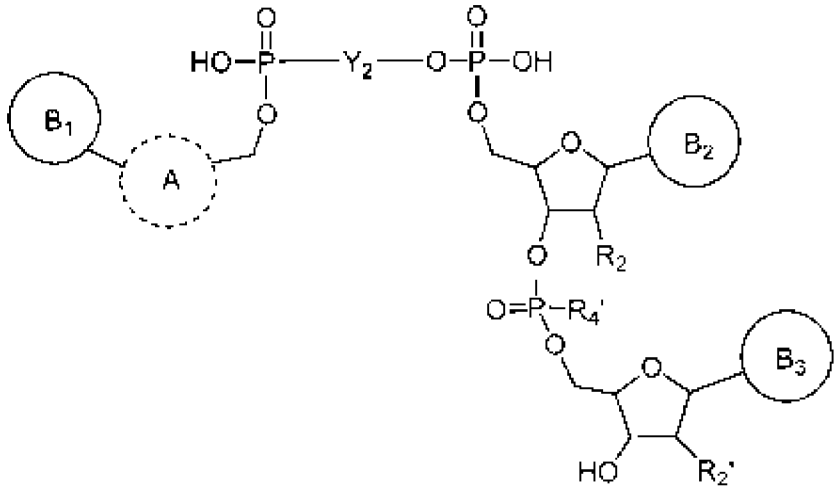
【0634】　根據本發明，5'末端帽可包括內源性帽或帽類似物。根據本發明，5'末端帽可包含鳥嘌呤類似物。可用之鳥嘌呤類似物包括(但不限於)肌苷、N1-甲基-鳥苷、2'氟-鳥苷、7-去氮-鳥苷、8-側氧基-鳥苷、2-胺基-鳥苷、LNA-鳥苷及 2-疊氮基-鳥苷。

【0635】　本文亦提供例示性帽，包括可用於使用 RNA 聚合酶(例如野生型 RNA 聚合酶或其變異體，例如本文所闡述之彼等變異體)之核糖核酸(RNA)合成之共轉錄加帽方法中之彼等帽。在一個實施例中，可在「一鍋式」反應中產生 RNA 時添加帽，而不需要單獨之加帽反應。因此，在一些實施例中，該等方法包括使多核苷酸模板與 RNA 聚合酶變異體、核苷三磷酸及帽類似物在活體外轉錄反應條件下反應，以產生 RNA 轉錄本。

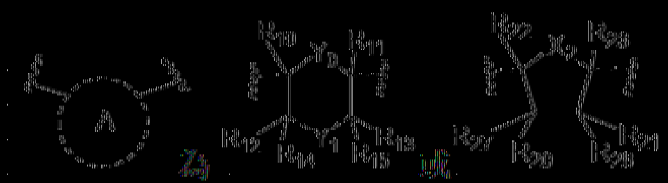
【0636】　帽類似物可為(例如)二核苷酸帽、三核苷酸帽或四核苷酸帽。在一些實施例中，帽類似物為二核苷酸帽。在一些實施例中，帽類似物為三核苷酸帽。在一些實施例中，帽類似物為四核苷酸帽。如本文所用，術語「帽」包括反向 G 核苷酸且可包含位於反向 G 核苷酸 3'之一或多個其他核苷酸，例如位於反向 G 核苷酸 3'及 5' UTR (例如本文所闡述之 5' UTR) 5'之 1 個、2 個或更多個核苷酸。

【0637】　例示性帽包含 *G*G、*G*A 或 *G*GA 之序列，其中加下劃線之斜體 G 為反向 G 核苷酸，之後為 5'-5'-三磷酸基。

【0638】　在一些實施例中，三核苷酸帽包含式(I)化合物



(I)，或其立體異構物、互變異構物或鹽，其中



環 B1 為經修飾或未經修飾之烏喋呤；

環 B2 及環 B3 各自獨立地為核鹼基或經修飾之核鹼基；

X2 為 O、S(O)p、NR24 或 CR25R26，其中 p 為 0、1 或 2；

Y0 為 O 或 CR6R7；

Y1 為 O、S(O)n、CR6R7 或 NR8，其中 n 為 0、1 或 2；

每一 ---為單鍵或不存在，其中當每一 ---為單鍵時，Y1 為 O、S(O)n、CR6R7 或 NR8；且當每一 ---不存在時，Y1 為空的；

Y2 為(OP(O)R4)m，其中 m 為 0、1 或 2，或 O-(CR40R41)u-Q0-(CR42R43)v-，其中 Q0 為鍵、O、S(O)r、NR44 或 CR45R46，r 為 0、1 或 2，且 u 及 v 各自獨立地為 1、2、3 或 4；

每一 R2 及 R2'獨立地為鹵基、LNA 或 OR3；

每一 R3 獨立地為 H、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基或 C2-C6 炔基，且當 R3 為 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基或 C2-C6 炔基時，其視情況經鹵基、OH 及視情況經一或多個 OH 或 OC(O)-C1-C6 烷基取代之 C1-C6 烷氧基中之一或多者取代；

每一 R4 及 R4'獨立地為 H、鹵基、C1-C6 烷基、OH、SH、ScH 或 BH3-；

R6、R7 及 R8 各自獨立地為 Q1-T1，其中 Q1 為鍵或視情況經鹵基、氧基、OH 及 C1-C6 烷氧基中之一或多者取代之 C1-C3 烷基連接體，且 T1 為 H、鹵基、OH、COOH、氧基或 Rs1，其中 Rs1 為 C1-C3 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C(O)O-C1-C6 烷基、C3-C8 環烷基、C6-C10 芳基、NR31R32、(NR31R32R33)+、4 員至 12 員雜環烷基或 5 員或 6 員雜芳基，且 Rs1 視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、OH、側氧基、C1-C6 烷基、

COOH、C(O)O-C1-C6 烷基、氰基、C1-C6 烷氧基、NR31R32、(NR31R32R33)+、C3-C8 環烷基、C6-C10 芳基、4 員至 12 員雜環烷基及 5 員或 6 員雜芳基；

R10、R11、R12、R13、R14 及 R15 各自獨立地為-Q2-T2，其中 Q2 為鍵或視情況經鹵基、氰基、OH 及 C1-C6 烷氧基中之一或多者取代之 C1-C3 烷基連接體，且 T2 為 H、鹵基、OH、NH2、氰基、NO2、N3、Rs2 或 ORs2，其中 Rs2 為 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 環烷基、C6-C10 芳基、NHC(O)-C1-C6 烷基、NR31R32、(NR31R32R33)+、4 員至 12 員雜環烷基或 5 員或 6 員雜芳基，且 Rs2 視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、OH、側氧基、C1-C6 烷基、COOH、C(O)O-C1-C6 烷基、氰基、C1-C6 烷氧基、NR31R32、(NR31R32R33)+、C3-C8 環烷基、C6-C10 芳基、4 員至 12 員雜環烷基及 5 員或 6 員雜芳基；或替代地，R12 與 R14 一起為側氧基，或 R13 與 R15 一起為側氧基，

R20、R21、R22 及 R23 各自獨立地為-Q3-T3，其中 Q3 為鍵或視情況經鹵基、氰基、OH 及 C1-C6 烷氧基中之一或多者取代之 C1-C3 烷基連接體，且 T3 為 H、鹵基、OH、NH2、氰基、NO2、N3、RS3 或 ORS3，其中 RS3 為 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 環烷基、C6-C10 芳基、NHC(O)-C1-C6 烷基、單-C1-C6 烷基胺基、二-C1-C6 烷基胺基、4 員至 12 員雜環烷基或 5 員或 6 員雜芳基，且 Rs3 視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、OH、側氧基、C1-C6 烷基、COOH、C(O)O-C1-C6 烷基、氰基、C1-C6 烷氧基、胺基、單-C1-C6 烷基胺基、二-C1-C6 烷基胺基、C3-C8 環烷基、C6-C10 芳基、4 員至 12 員雜環烷基及 5 員或 6 員雜芳基；

R24、R25 及 R26 各自獨立地為 H 或 C1-C6 烷基；

R27 及 R28 各自獨立地為 H 或 OR29；或 R27 及 R28 一起形成 O-R30-O；每一 R29 獨立地為 H、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基或 C2-C6 炔基，且當 R29 為 C1-C6 烷

基、C2-C6 烯基或 C2-C6 炔基時，其視情況經鹵基、OH 及視情況經一或多個 OH 或 OC(O)-C1-C6 烷基取代之 C1-C6 烷氧基中之一或多者取代；

R30 為 C1-C6 伸烷基，其視情況經鹵基、OH 及 C1-C6 烷氧基中之一或多者取代；

R31、R32 及 R33 各自獨立地為 H、C1-C6 烷基、C3-C8 環烷基、C6-C10 芳基、4 員至 12 員雜環烷基或 5 員或 6 員雜芳基；

R40、R41、R42 及 R43 各自獨立地為 H、鹵基、OH、氰基、N3、OP(O)R47R48 或視情況經一或多個 OP(O)R47R48 取代之 C1-C6 烷基，或一個 R41 及一個 R43 與其所連接之碳原子、及 Q0 一起形成 C4-C10 環烷基、4 員至 14 員雜環烷基、C6-C10 芳基或 5 員至 14 員雜芳基，且環烷基、雜環烷基、苯基或 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經以下中之一或多者取代：OH、鹵基、氰基、N3、側氧基、OP(O)R47R48、C1-C6 烷基、C1-C6 鹵烷基、COOH、C(O)O-C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵烷氧基、胺基、單-C1-C6 烷基胺基及二-C1-C6 烷基胺基；

R44 為 H、C1-C6 烷基或胺保護基團；

R45 及 R46 各自獨立地為 H、OP(O)R47R48 或視情況經一或多個 OP(O)R47R48 取代之 C1-C6 烷基，且

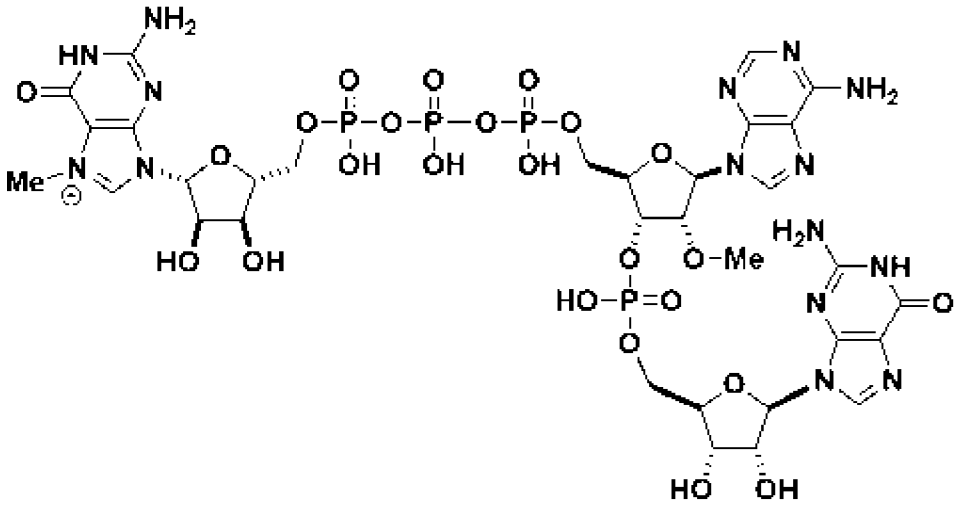
R47 及 R48 各自獨立地為 H、鹵基、C1-C6 烷基、OH、SH、SeH 或 BH3。

【0639】　應理解，如本文所提供之帽類似物可包括 2017 年 4 月 20 日公開之國際公開案 WO 2017/066797 中所闡述之帽類似物中之任一者，該國際公開案係以全文引用的方式併入本文中。

【0640】　在一些實施例中，B2 中間位置可為非核糖分子，諸如阿拉伯糖。

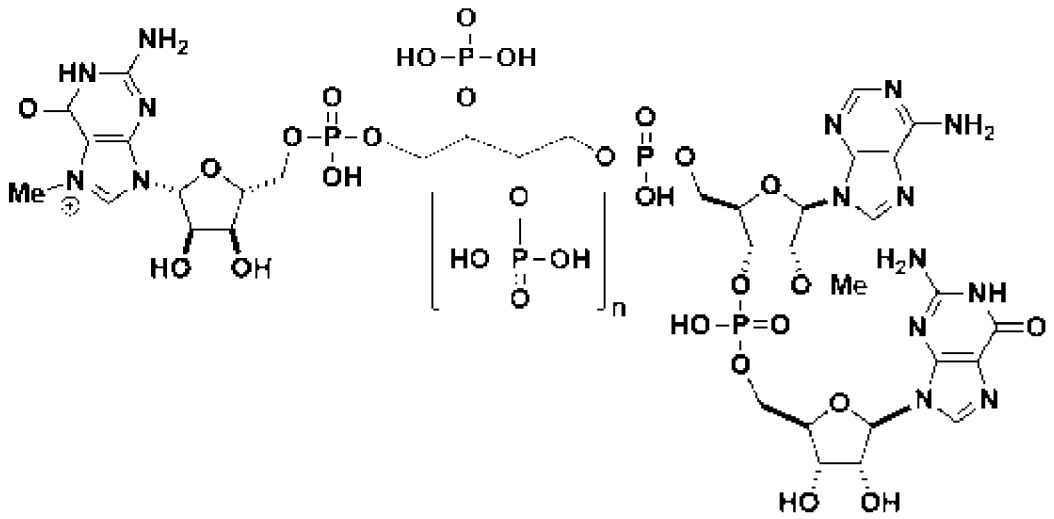
【0641】　在一些實施例中，R2 基於乙基。

【0642】　因此，在一些實施例中，三核苷酸帽包含以下結構：



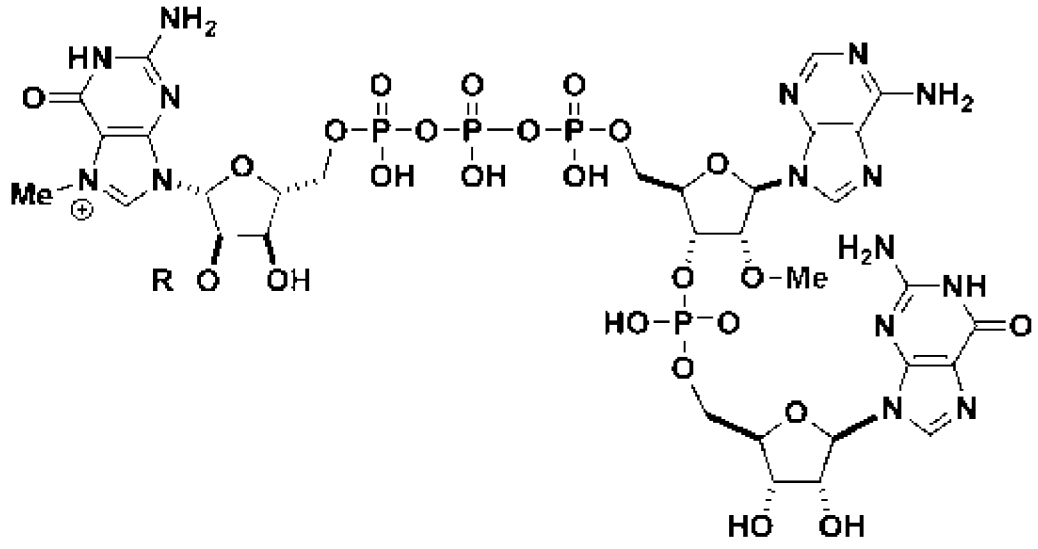
(II)

【0643】　在其他實施例中，三核苷酸帽包含以下結構：



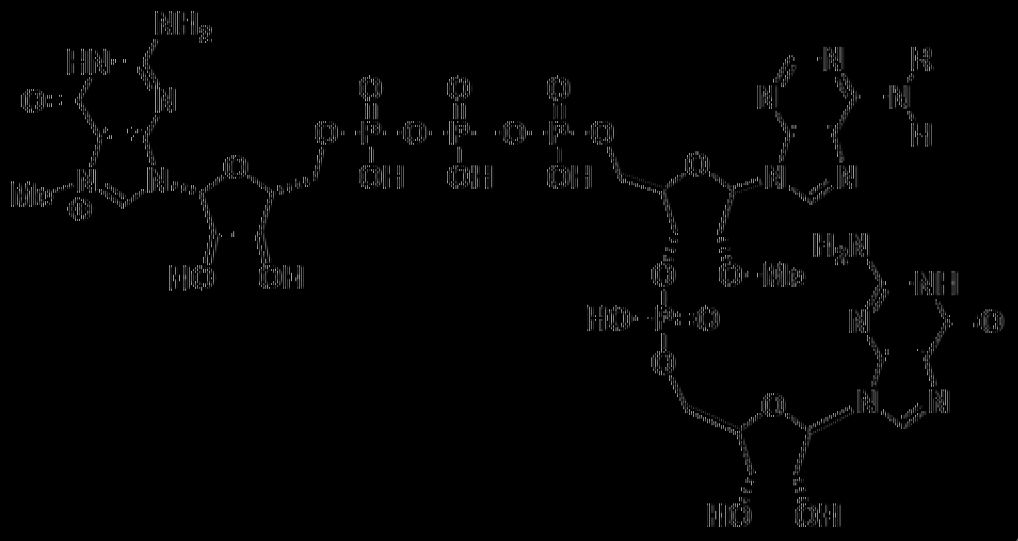
(III)

【0644】　在其他實施例中，三核苷酸帽包含以下結構：



(IV)

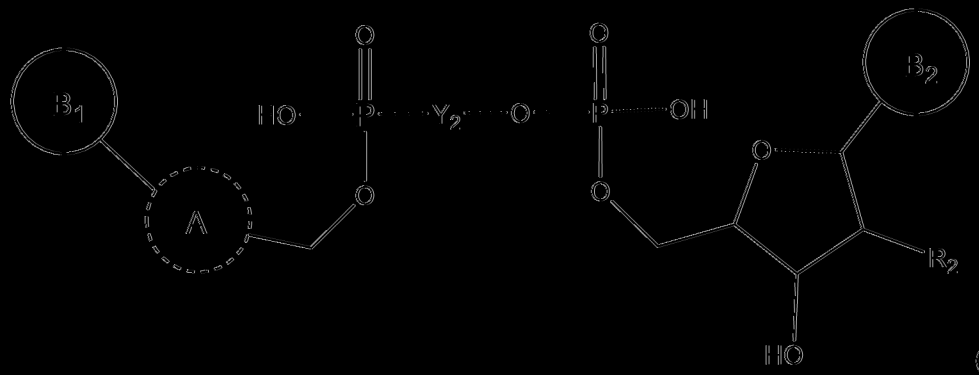
[0645] 在其他實施例中，二核苷酸酐包含以下結構：



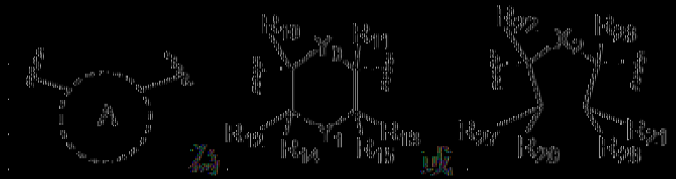
(V)

[0646] 在一些實施例中，R 為烷基(例如 C_1-C_6 烷基)。在一些實施例中，R 為甲基(例如 C_1 烷基)。在一些實施例中，R 為乙基(例如 C_2 烷基)。

[0647] 在一些實施例中，二核苷酸酐包含式(I-b)化合物



(I-b)，或其互變異構物、互變異構物或鹽，其中



為

或

環 B1 為經修飾或未經修飾之鳥嘌呤；

環 B2 為核鹼基或經修飾之核鹼基；

X2 為 O、S(O)p、NR24 或 CR25R26，其中 p 為 0、1 或 2；

Y0 為 O 或 CR6R7；

Y1 為 O、S(O)n、CR6R7 或 NR8，其中 n 為 0、1 或 2；

每一---為單鍵或不存在，其中當每一---為單鍵時，Y1 為 O、S(O)n、CR6R7 或 NR8；且當每一---不存在時，Y1 為空的；

Y2 為(OP(O)R4)m，其中 m 為 0、1 或 2，或-O-(CR40R41)u-Q0-(CR42R43)v-，其中 Q0 為鍵、O、S(O)r、NR44 或 CR45R46，r 為 0、1 或 2，且 u 及 v 各自獨立地為 1、2、3 或 4；

R2 為鹵基、LNA 或 OR3；

每一 R3 獨立地為 H、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基或 C2-C6 炔基，且當 R3 為 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基或 C2-C6 炔基時，其視情況經鹵基、OH 及視情況經一或多個 OH 或 OC(O)-C1-C6 烷基取代之 C1-C6 烷氧基中之一或多者取代；

R4 為 H、鹵基、C1-C6 烷基、OH、SH、SeH 或 BH_3-；

R6、R7 及 R8 各自獨立地為-Q1-T1，其中 Q1 為鍵或視情況經鹵基、氰基、OH 及 C1-C6 烷氧基中之一或多者取代之 C1-C3 烷基連接體，且 T1 為 H、鹵基、OH、COOH、氰基或 Rs1，其中 Rs1 為 C1-C3 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C(O)O-C1-C6 烷基、C3-C8 環烷基、C6-C10 芳基、NR31R32、$(NR31R32R33)^+$、4 員至 12 員雜環烷基或 5 員或 6 員雜芳基，且 Rs1 視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、OH、側氧基、C1-C6 烷基、COOH、C(O)O-C1-C6 烷基、氰基、C1-C6 烷氧基、NR31R32、(NR31R32R33)+、C3-C8 環烷基、C6-C10 芳基、4 員至 12 員雜環烷基及 5 員或 6 員雜芳基；

R10、R11、R12、R13、R14 及 R15 各自獨立地為-Q2-T2，其中 Q2 為鍵或視情況經鹵基、氰基、OH 及 C1-C6 烷氧基中之一或多者取代之 C1-C3 烷基連接體，且 T2 為 H、鹵基、OH、NH_2、氰基、NO_2、N_3、Rs2 或 ORs2，其中 Rs2 為 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 環烷基、C6-C10 芳基、NHC(O)-C1-C6 烷基、NR31R32、$(NR31R32R33)^+$、4 員至 12 員雜環烷基或 5 員或 6 員雜芳

基，且 Rs2 視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、OH、側氧基、C1-C6 烷基、COOH、C(O)O-C1-C6 烷基、氰基、C1-C6 烷氧基、NR31R32、$(NR31R32R33)^+$、C3-C8 環烷基、C6-C10 芳基、4 員至 12 員雜環烷基及 5 員或 6 員雜芳基；或替代地，R12 與 R14 一起為側氧基，或 R13 與 R15 一起為側氧基，R20、R21、R22 及 R23 各自獨立地為-Q3-T3，其中 Q3 為鍵或視情況經鹵基、氰基、OH 及 C1-C6 烷氧基中之一或多者取代之 C1-C3 烷基連接體，且 T3 為 H、鹵基、OH、NH_2、氰基、NO_2、N_3、RS3 或 ORS3，其中 RS3 為 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 環烷基、C6-C10 芳基、NHC(O)-C1-C6 烷基、單-C1-C6 烷基胺基、二-C1-C6 烷基胺基、4 員至 12 員雜環烷基或 5 員或 6 員雜芳基，且 Rs3 視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、OH、側氧基、C1-C6 烷基、COOH、C(O)O-C1-C6 烷基、氰基、C1-C6 烷氧基、胺基、單-C1-C6 烷基胺基、二-C1-C6 烷基胺基、C3-C8 環烷基、C6-C10 芳基、4 員至 12 員雜環烷基及 5 員或 6 員雜芳基；

R24、R25 及 R26 各自獨立地為 H 或 C1-C6 烷基；

R27 及 R28 各自獨立地為 H 或 OR29；或 R27 及 R28 一起形成 O-R30-O；每一 R29 獨立地為 H、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基或 C2-C6 炔基，且當 R29 為 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基或 C2-C6 炔基時，其視情況經鹵基、OH 及視情況經一或多個 OH 或 OC(O)-C1-C6 烷基取代之 C1-C6 烷氧基中之一或多者取代；

R30 為 C1-C6 伸烷基，其視情況經鹵基、OH 及 C1-C6 烷氧基中之一或多者取代；

R31、R32 及 R33 各自獨立地為 H、C1-C6 烷基、C3-C8 環烷基、C6-C10 芳基、4 員至 12 員雜環烷基或 5 員或 6 員雜芳基；

R40、R41、R42 及 R43 各自獨立地為 H、鹵基、OH、氰基、N_3、OP(O)R47R48 或視情況經一或多個 OP(O)R47R48 取代之 C1-C6 烷基，或一個 R41 及一個 R43

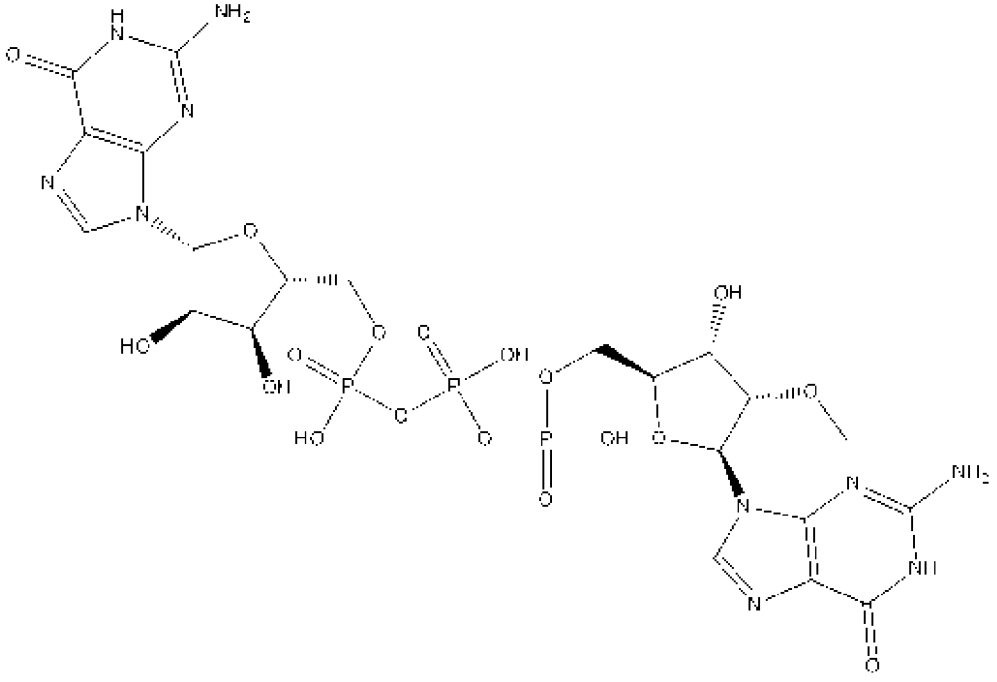
與其所連接之碳原子、及 Q0 一起形成 C4-C10 環烷基、4 員至 14 員雜環烷基、C6-C10 芳基或 5 員至 14 員雜芳基，且環烷基、雜環烷基、苯基或 5 員至 6 員雜芳基各自視情況經以下中之一或多者取代：OH、鹵基、氰基、N_3、側氧基、OP(O)R47R48、C1-C6 烷基、C1-C6 鹵烷基、COOH、C(O)O-C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 鹵烷氧基、胺基、單-C1-C6 烷基胺基及二-C1-C6 烷基胺基；

R44 為 H、C1-C6 烷基或胺保護基團；

R45 及 R46 各自獨立地為 H、OP(O)R47R48 或視情況經一或多個 OP(O)R47R48 取代之 C1-C6 烷基，且

R47 及 R48 各自獨立地為 H、鹵基、C1-C6 烷基、OH、SH、SeH 或 BH_3。

【0648】　因此，在一些實施例中，二核苷酸帽包含以下結構：



(帽 II-b)。

【0649】　在一些實施例中，三核苷酸帽包含選自以下序列之序列：GAA、GAC、GAG、GAU、GCA、GCC、GCG、GCU、GGA、GGC、GGG、GGU、GUA、GUC、GUG 及 GUU。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 GAA。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 GAC。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 GAG。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 GAU。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 GCA。

在一些實施例中，三核苷酸帽包含GCC。在一些實施例中，三核苷酸帽包含GCG。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 GCU。在一些實施例中，三核苷酸帽包含GGA。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 GGC。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 GGG。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 GGU。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 GUA。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 GUC。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 GUG。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 GUU。

【0650】 在一些實施例中，三核苷酸帽包含選自以下序列之序列：m^7GpppApA、m^7GpppApC、m^7GpppApG、m^7GpppApU、m^7GpppCpA、m^7GpppCpC、m^7GpppCpG、m^7GpppCpU、m^7GpppGpA、m^7GpppGpC、m^7GpppGpG、m^7GpppGpU、m^7GpppUpA、m^7GpppUpC、m^7GpppUpG 及 m^7GpppUpU。

【0651】 在一些實施例中，三核苷酸帽包含 m^7GpppApA。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 m^7GpppApC。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 m^7GpppApG。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 m^7GpppApU。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 m^7GpppCpA。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 m^7GpppCpC。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 m^7GpppCpG。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 m^7GpppCpU。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 m^7GpppGpA。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 m^7GpppGpC。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 m^7GpppGpG。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 m^7GpppGpU。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 m^7GpppUpA。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 m^7GpppUpC。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 m^7GpppUpG。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 m^7GpppUpU。

【0652】 在一些實施例中，三核苷酸帽包含選自以下序列之序列：$m^7G_{3'OMe}$pppApA、$m^7G_{3'OMe}$pppApC、$m^7G_{3'OMe}$pppApG、$m^7G_{3'OMe}$pppApU、$m^7G_{3'OMe}$pppCpA、$m^7G_{3'OMe}$pppCpC、$m^7G_{3'OMe}$pppCpG、$m^7G_{3'OMe}$pppCpU、

$m^7G_{3'OMe}pppGpA$ 、 $m^7G_{3'OMe}pppGpC$ 、 $m^7G_{3'OMe}pppGpG$ 、 $m^7G_{3'OMe}pppGpU$ 、 $m^7G_{3'OMe}pppUpA$、$m^7G_{3'OMe}pppUpC$、$m^7G_{3'OMe}pppUpG$ 及 $m^7G_{3'OMe}pppUpU$。

【0653】 在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppApA$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppApC$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppApG$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppApU$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppCpA$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppCpC$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppCpG$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppCpU$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppGpA$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppGpC$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppGpG$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppGpU$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppUpA$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppUpC$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppUpG$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppUpU$。

【0654】 在其他實施例中，三核苷酸帽包含選自以下序列之序列：$m^7G_{3'OMe}pppA_{2'OMe}pA$ 、 $m^7G_{3'OMe}pppA_{2'OMe}pC$ 、 $m^7G_{3'OMe}pppA_{2'OMe}pG$ 、 $m^7G_{3'OMe}pppA_{2'OMe}pU$ 、 $m^7G_{3'OMe}pppC_{2'OMe}pA$ 、 $m^7G_{3'OMe}pppC_{2'OMe}pC$ 、 $m^7G_{3'OMe}pppC_{2'OMe}pG$ 、 $m^7G_{3'OMe}pppC_{2'OMe}pU$ 、 $m^7G_{3'OMe}pppG_{2'OMe}pA$ 、 $m^7G_{3'OMe}pppG_{2'OMe}pC$ 、 $m^7G_{3'OMe}pppG_{2'OMe}pG$ 、 $m^7G_{3'OMe}pppG_{2'OMe}pU$ 、 $m^7G_{3'OMe}pppU_{2'OMe}pA$ 、 $m^7G_{3'OMe}pppU_{2'OMe}pC$ 、 $m^7G_{3'OMe}pppU_{2'OMe}pG$ 及 $m^7G_{3'OMe}pppU_{2'OMe}pU$。

【0655】 在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppA_{2'OMe}pA$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppA_{2'OMe}pC$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppA_{2'OMe}pG$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppA_{2'OMe}pU$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppC_{2'OMe}pA$。

在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppC_{2'OMe}pC$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppC_{2'OMe}pG$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppC_{2'OMe}pU$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppG_{2'OMe}pA$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppG_{2'OMe}pC$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppG_{2'OMe}pG$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppG_{2'OMe}pU$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppU_{2'OMe}pA$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppU_{2'OMe}pC$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppU_{2'OMe}pG$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7G_{3'OMe}pppU_{2'OMe}pU$。

【0656】 在其他實施例中，三核苷酸帽包含選自以下序列之序列：$m^7GpppA_{2'OMe}pA$、$m^7GpppA_{2'OMe}pC$、$m^7GpppA_{2'OMe}pG$、$m^7GpppA_{2'OMe}pU$、$m^7GpppC_{2'OMe}pA$、$m^7GpppC_{2'OMe}pC$、$m^7GpppC_{2'OMe}pG$、$m^7GpppC_{2'OMe}pU$、$m^7GpppG_{2'OMe}pA$、$m^7GpppG_{2'OMe}pC$、$m^7GpppG_{2'OMe}pG$、$m^7GpppG_{2'OMe}pU$、$m^7GpppU_{2'OMe}pA$、$m^7GpppU_{2'OMe}pC$、$m^7GpppU_{2'OMe}pG$ 及 $m^7GpppU_{2'OMe}pU$。

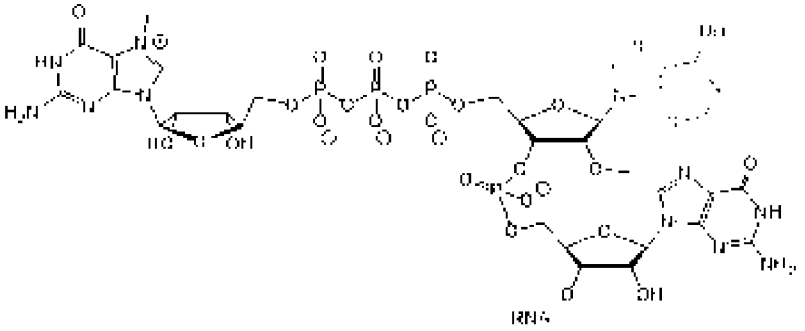
【0657】 在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7GpppA_{2'OMe}pA$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7GpppA_{2'OMe}pC$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7GpppA_{2'OMe}pG$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7GpppA_{2'OMe}pU$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7GpppC_{2'OMe}pA$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7GpppC_{2'OMe}pC$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7GpppC_{2'OMe}pG$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7GpppC_{2'OMe}pU$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7GpppG_{2'OMe}pA$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7GpppG_{2'OMe}pC$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7GpppG_{2'OMe}pG$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7GpppG_{2'OMe}pU$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7GpppU_{2'OMe}pA$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7GpppU_{2'OMe}pC$。在一些實施例中，三核苷

酸帽包含 $m^7GpppU_{2'OMe}pG$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7GpppU_{2'OMe}pU$。

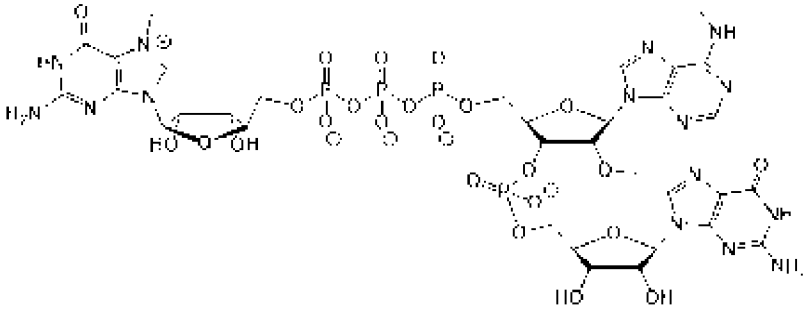
【0658】　在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7Gpppm^6A_{2'Ome}pG$。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 $m^7Gppp^6A_{2'Ome}pG$。

【0659】　在一些實施例中，三核苷酸帽包含 GAG。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 GCG。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 GUG。在一些實施例中，三核苷酸帽包含 GGG。

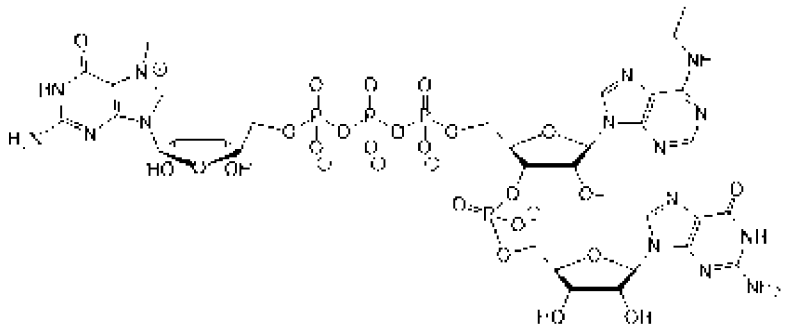
【0660】　在一些實施例中，三核苷酸帽包含以下結構中之任一者：



(VI)；



(VII)；或

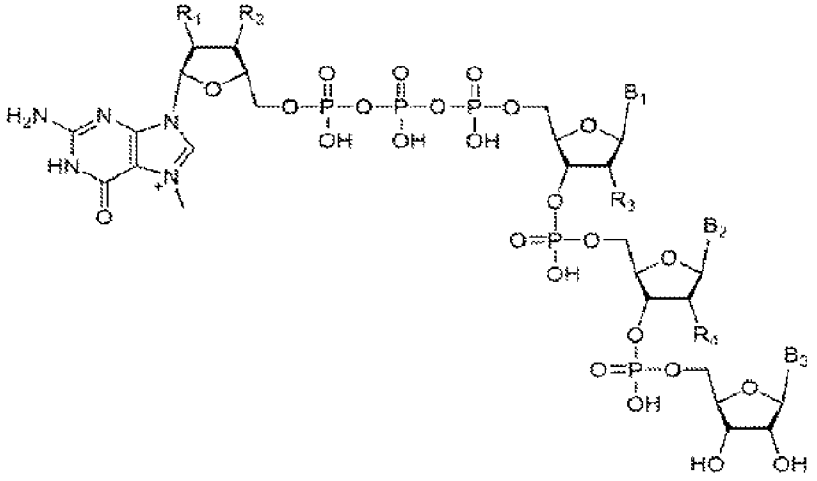


(VIII)。

【0661】　在一些實施例中，帽類似物包含四核苷酸帽。在一些實施例中，四核苷酸帽包含如上文所陳述之三核苷酸。在一些實施例中，四核苷酸帽包含 $^{m7}GpppN_1N_2N_3$，其中 N_1、N_2 及 N_3 係視情況選用的(亦即可不存在或可存在一或多個)，且獨立地為天然、經修飾或非天然之核苷鹼基。在一些實施例中，^{m7}G 經

進一步甲基化，例如在 3’位置。在一些實施例中，^{m7}G 在 3’位置包含 O-甲基。在一些實施例中，N_1、N_2 及 N_3 若存在，則視情況獨立地為腺嘌呤、尿嘧啶、鳥嘌呤、胸腺嘧啶或胞嘧啶。在一些實施例中，N_1、N_2 及 N_3 中之一或多者(或全部)若存在，則經甲基化，例如在 2’位置。在一些實施例中，N_1、N_2 及 N_3 中之一或多者(或全部)若存在，則在 2’位置具有 O-甲基。

【0662】 在一些實施例中，四核苷酸帽包含以下結構：



(IX)

其中 B_1、B_2 及 B_3 獨立地為天然、經修飾或非天然之核苷鹼基；且 R_1、R_2、R_3 及 R_4 獨立地為 OH 或 O-甲基。在一些實施例中，R_3 為 O-甲基且 R_4 為 OH。在一些實施例中，R_3 及 R_4 為 O-甲基。在一些實施例中，R_4 為 O-甲基。在一些實施例中，R_1 為 OH，R_2 為 OH，R_3 為 O-甲基，且 R_4 為 OH。在一些實施例中，R_1 為 OH，R_2 為 OH，R_3 為 O-甲基，且 R_4 為 O-甲基。在一些實施例中，R_1 及 R_2 中之至少一者為 O-甲基，R_3 為 O-甲基，且 R_4 為 OH。在一些實施例中，R_1 及 R_2 中之至少一者為 O-甲基，R_3 為 O-甲基，且 R_4 為 O-甲基。

【0663】 在一些實施例中，B_1、B_3 及 B_3 為天然核苷鹼基。在一些實施例中，B_1、B_2 及 B_3 中之至少一者為經修飾或非天然鹼基。在一些實施例中，B_1、B_2 及 B_3 中之至少一者為 N6-甲基腺嘌呤。在一些實施例中，B_1 為腺嘌呤、胞嘧啶、胸腺嘧啶或尿嘧啶。在一些實施例中，B_1 為腺嘌呤，B_2 為尿嘧啶，且 B_3 為腺嘌呤。

在一些實施例中，R_1 及 R_2 為 OH，R_3 及 R_4 為 O-甲基，B_1 為腺嘌呤，B_2 為尿嘧啶，且 B_3 為腺嘌呤。

【0664】 在一些實施例中，四核苷酸帽包含選自以下序列之序列：GAAA、GACA、GAGA、GAUA、GCAA、GCCA、GCGA、GCUA、GGAA、GGCA、GGGA、GGUA、GUCA 及 GUUA。在一些實施例中，四核苷酸帽包含選自以下序列之序列：GAAG、GACG、GAGG、GAUG、GCAG、GCCG、GCGG、GCUG、GGAG、GGCG、GGGG、GGUG、GUCG、GUGG 及 GUUG。在一些實施例中，四核苷酸帽包含選自以下序列之序列：GAAU、GACU、GAGU、GAUU、GCAU、GCCU、GCGU、GCUU、GGAU、GGCU、GGGU、GGUU、GUAU、GUCU、GUGU 及 GUUU。在一些實施例中，四核苷酸帽包含選自以下序列之序列：GAAC、GACC、GAGC、GAUC、GCAC、GCCC、GCGC、GCUC、GGAC、GGCC、GGGC、GGUC、GUAC、GUCC、GUGC 及 GUUC。

【0665】 在一些實施例中，四核苷酸帽包含選自以下序列之序列：$m^7G_{3'OMe}pppApApN$、$m^7G_{3'OMe}pppApCpN$、$m^7G_{3'OMe}pppApGpN$、$m^7G_{3'OMe}pppApUpN$、$m^7G_{3'OMe}pppCpApN$、$m^7G_{3'OMe}pppCpCpN$、$m^7G_{3'OMe}pppCpGpN$、$m^7G_{3'OMe}pppCpUpN$、$m^7G_{3'OMe}pppGpApN$、$m^7G_{3'OMe}pppGpCpN$、$m^7G_{3'OMe}pppGpGpN$、$m^7G_{3'OMe}pppGpUpN$、$m^7G_{3'OMe}pppUpApN$、$m^7G_{3'OMe}pppUpCpN$、$m^7G_{3'OMe}pppUpGpN$ 及 $m^7G_{3'OMe}pppUpUpN$，其中 N 為天然、經修飾或非天然之核苷鹼基。

【0666】 在其他實施例中，四核苷酸帽包含選自以下序列之序列：$m^7G_{3'OMe}pppA_{2'OMe}pApN$、$m^7G_{3'OMe}pppA_{2'OMe}pCpN$、$m^7G_{3'OMe}pppA_{2'OMe}pGpN$、$m^7G_{3'OMe}pppA_{2'OMe}pUpN$、$m^7G_{3'OMe}pppC_{2'OMe}pApN$、$m^7G_{3'OMe}pppC_{2'OMe}pCpN$、$m^7G_{3'OMe}pppC_{2'OMe}pGpN$、$m^7G_{3'OMe}pppC_{2'OMe}pUpN$、$m^7G_{3'OMe}pppG_{2'OMe}pApN$、$m^7G_{3'OMe}pppG_{2'OMe}pCpN$、$m^7G_{3'OMe}pppG_{2'OMe}pGpN$、$m^7G_{3'OMe}pppG_{2'OMe}pUpN$、

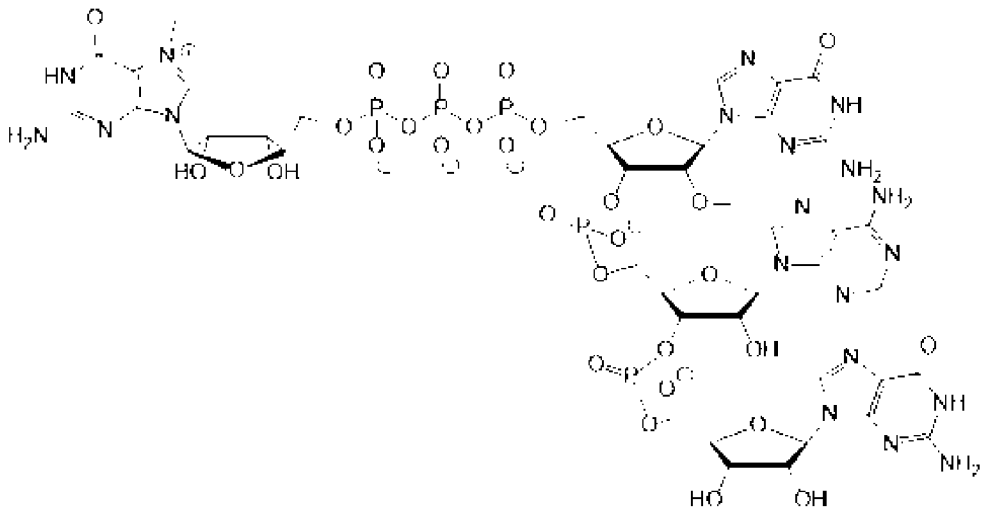
$m^7G_{3'OMe}pppU_{2'OMe}pApN$、$m^7G_{3'OMe}pppU_{2'OMe}pCpN$、$m^7G_{3'OMe}pppU_{2'OMe}pGpN$ 及 $m^7G_{3'OMe}pppU_{2'OMe}pUpN$，其中 N 為天然、經修飾或非天然之核苷鹼基。

【0667】 在其他實施例中，四核苷酸帽包含選自以下序列之序列：$m^7GpppA_{2'OMe}pApN$、$m^7GpppA_{2'OMe}pCpN$、$m^7GpppA_{2'OMe}pGpN$、$m^7GpppA_{2'OMe}pUpN$、$m^7GpppC_{2'OMe}pApN$、$m^7GpppC_{2'OMe}pCpN$、$m^7GpppC_{2'OMe}pGpN$、$m^7GpppC_{2'OMe}pUpN$、$m^7GpppG_{2'OMe}pApN$、$m^7GpppG_{2'OMe}pCpN$、$m^7GpppG_{2'OMe}pGpN$、$m^7GpppG_{2'OMe}pUpN$、$m^7GpppU_{2'OMe}pApN$、$m^7GpppU_{2'OMe}pCpN$、$m^7GpppU_{2'OMe}pGpN$ 及 $m^7GpppU_{2'OMe}pUpN$，其中 N 為天然、經修飾或非天然之核苷鹼基。

【0668】 在其他實施例中，四核苷酸帽包含選自以下序列之序列：$m^7G_{3'OMe}pppA_{2'OMe}pA_{2'OMe}pN$、$m^7G_{3'OMe}pppA_{2'OMe}pC_{2'OMe}pN$、$m^7G_{3'OMe}pppA_{2'OMe}pG_{2'OMe}pN$、$m^7G_{3'OMe}pppA_{2'OMe}pU_{2'OMe}pN$、$m^7G_{3'OMe}pppC_{2'OMe}pA_{2'OMe}pN$、$m^7G_{3'OMe}pppC_{2'OMe}pC_{2'OMe}pN$、$m^7G_{3'OMe}pppC_{2'OMe}pG_{2'OMe}pN$、$m^7G_{3'OMe}pppC_{2'OMe}pU_{2'OMe}pN$、$m^7G_{3'OMe}pppG_{2'OMe}pA_{2'OMe}pN$、$m^7G_{3'OMe}pppG_{2'OMe}pC_{2'OMe}pN$、$m^7G_{3'OMe}pppG_{2'OMe}pG_{2'OMe}pN$、$m^7G_{3'OMe}pppG_{2'OMe}pU_{2'OMe}pN$、$m^7G_{3'OMe}pppU_{2'OMe}pA_{2'OMe}pN$、$m^7G_{3'OMe}pppU_{2'OMe}pC_{2'OMe}pN$、$m^7G_{3'OMe}pppU_{2'OMe}pG_{2'OMe}pN$ 及 $m^7G_{3'OMe}pppU_{2'OMe}pU_{2'OMe}pN$，其中 N 為天然、經修飾或非天然之核苷鹼基。

【0669】 在其他實施例中，四核苷酸帽包含選自以下序列之序列：$m^7GpppA_{2'OMe}pA_{2'OMe}pN$、$m^7GpppA_{2'OMe}pC_{2'OMe}pN$、$m^7GpppA_{2'OMe}pG_{2'OMe}pN$、$m^7GpppA_{2'OMe}pU_{2'OMe}pN$、$m^7GpppC_{2'OMe}pA_{2'OMe}pN$、$m^7GpppC_{2'OMe}pC_{2'OMe}pN$、$m^7GpppC_{2'OMe}pG_{2'OMe}pN$、$m^7GpppC_{2'OMe}pU_{2'OMe}pN$、$m^7GpppG_{2'OMe}pA_{2'OMe}pN$、$m^7GpppG_{2'OMe}pC_{2'OMe}pN$、$m^7GpppG_{2'OMe}pG_{2'OMe}pN$、$m^7GpppG_{2'OMe}pU_{2'OMe}pN$、$m^7GpppU_{2'OMe}pA_{2'OMe}pN$、$m^7GpppU_{2'OMe}pC_{2'OMe}pN$、$m^7GpppU_{2'OMe}pG_{2'OMe}pN$ 及 $m^7GpppU_{2'OMe}pU_{2'OMe}pN$，其中 N 為天然、經修飾或非天然之核苷鹼基。

【0670】　在一些實施例中，四核苷酸帽包含 GGAG。在一些實施例中，四核苷酸帽包含以下結構：



(X)。

尾，例如聚 A 尾

【0671】　在一些實施例中，本揭示案之多核苷酸(例如包含編碼檢查點癌症疫苗之核苷酸序列之多核苷酸，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽)進一步包含尾，例如聚 A 尾。在其他實施例中，可出於穩定化併入聚 A 尾上之末端基團。在其他實施例中，聚 A 尾包含去 3'羥基尾。

【0672】　在 RNA 加工期間，可將腺嘌呤核苷酸之長鏈(聚 A 尾)添加至多核苷酸(諸如 mRNA 分子)，以增加穩定性。轉錄後，轉錄本之 3'端可立即裂解以釋放 3'羥基。接著聚 A 聚合酶將腺嘌呤核苷酸鏈添加至 RNA。該過程稱為多聚腺苷酸化，其添加長度可介於例如大約 80 至大約 250 個殘基之間的聚 A 尾，包括長度為大約 80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240 或 250 個殘基。在一個實施例中，聚 A 尾之長度為 100 個核苷酸(SEQ ID NO:502)。

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa (SEQ ID NO: 502)

【0673】　聚 A 尾亦可在構築體自細胞核中輸出後添加。

【0674】　根據本發明，可出於穩定化併入聚 A 尾上之末端基團。本發明之多核苷酸可包括去 3'羥基尾。如 Junjie Li 等人(Current Biology，第 15 卷，1501-1507，2005 年 8 月 23 日，其內容係以全文引用的方式併入本文中)所教示，該等多核苷酸亦可包括結構部分或 2'-O 甲基修飾。

【0675】　本發明之多核苷酸可經設計以編碼具有替代性聚 A 尾結構之轉錄本，包括組織蛋白 mRNA。根據 Norbury，「在人類複製依賴性組織蛋白 mRNA 上亦已偵測到末端尿苷化。據認為，該等 mRNA 之周轉對於防止染色體 DNA 複製完成或抑制後潛在毒性組織蛋白累積係重要的。該等 mRNA 之區別在於其缺少 3'聚(A)尾，該 3'聚(A)尾之功能替代地由穩定莖-環結構及其同源莖-環結合蛋白(SLBP)承擔；後者在多聚腺苷酸化 mRNA 上執行與 PABP 相同之功能」(Norbury，「Cytoplasmic RNA: a case of the tail wagging the dog」, Nature Reviews Molecular Cell Biology；AOP，2013 年 8 月 29 日線上發表；doi:10.1038/nrm3645)，該參考文獻之內容係以全文引用的方式併入本文中。

【0676】　獨特的聚 A 尾長度為本發明之多核苷酸提供某些優勢。通常，當存在聚 A 尾時，其長度為大於 30 個核苷酸。在另一實施例中，聚 A 尾之長度大於 35 個核苷酸(例如至少或大於約 35、40、45、50、55、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,500 及 3,000 個核苷酸)。

【0677】　在一些實施例中，多核苷酸或其區域包括約 30 至約 3,000 個核苷酸(例如 30 至 50 個、30 至 100 個、30 至 250 個、30 至 500 個、30 至 750 個、30 至 1,000 個、30 至 1,500 個、30 至 2,000 個、30 至 2,500 個、50 至 100 個、50 至 250 個、50 至 500 個、50 至 750 個、50 至 1,000 個、50 至 1,500 個、50 至 2,000 個、

50 至 2,500 個、50 至 3,000 個、100 至 500 個、100 至 750 個、100 至 1,000 個、100 至 1,500 個、100 至 2,000 個、100 至 2,500 個、100 至 3,000 個、500 至 750 個、500 至 1,000 個、500 至 1,500 個、500 至 2,000 個、500 至 2,500 個、500 至 3,000 個、1,000 至 1,500 個、1,000 至 2,000 個、1,000 至 2,500 個、1,000 至 3,000 個、1,500 至 2,000 個、1,500 至 2,500 個、1,500 至 3,000 個、2,000 至 3,000 個、2,000 至 2,500 個及 2,500 至 3,000 個)。

【0678】 在一些實施例中，聚 A 尾係相對於整個多核苷酸之長度或多核苷酸之特定區域之長度來設計。此設計可基於編碼區之長度、特定特徵或區域之長度或基於自多核苷酸表現之最終產物之長度。

【0679】 在此背景中，聚 A 尾可較多核苷酸或其特徵長 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或 100%。亦可將聚 A 尾設計為其所屬多核苷酸之一部分。在此背景中，聚 A 尾可為構築體總長度、構築體區域或構築體總長度減去聚 A 尾之 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或 90%或更多。此外，聚 A 結合蛋白之工程化結合位點及多核苷酸之結合可增強表現。

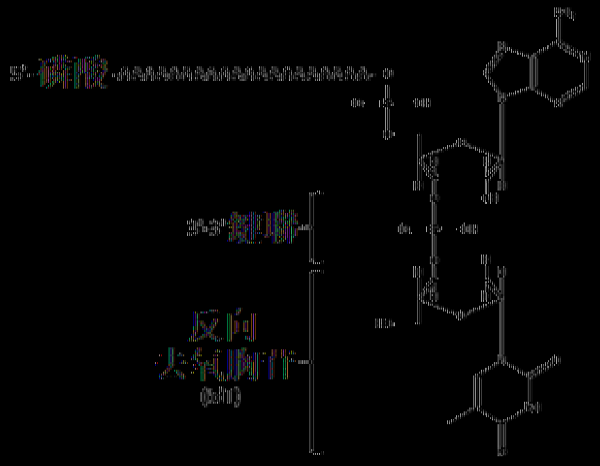
【0680】 另外，可使用經修飾之核苷酸在聚 A 尾之 3'末端經由 PABP (聚 A 結合蛋白)經 3'端將多個不同的多核苷酸連接在一起。可在相關細胞株中進行轉染實驗，且可在轉染後 12 小時、24 小時、48 小時、72 小時及 7 天藉由 ELISA 分析蛋白質產生。

【0681】 在一些實施例中，本發明之多核苷酸經設計以包括聚 A-G 四聯體區域。G-四聯體係四個鳥嘌呤核苷酸之環狀氫鍵結陣列，其可由 DNA 及 RNA 中富含 G 之序列形成。在此實施例中，G-四聯體在聚 A 尾之末端併入。分析所得多核苷酸之穩定性、蛋白質產生及其他參數，包括在各個時間點之半衰期。已發現，聚 A-G 四聯體導致 mRNA 產生之蛋白質相當於僅使用 120 個核苷酸之聚 A 尾(SEQ ID NO:503)所觀察到之蛋白質之至少 75%。

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa (SEQ ID NO: 503)

[0682] 在一些實施例中，聚 A 尾包含替代性核苷，例如反向胸苷。可如本文所描述產生包含替代性核苷(例如反向胸苷)之聚 A 尾。舉例而言，可藉由連接修飾 mRNA 構築體，以穩定聚(A)尾。可使用以下來實施連接：0.5-1.5 mg/mL mRNA (5'帽 1，3' A100)、50 mM Tris-HCl pH 7.5、10 mM MgCl2、1 mM TCEP、1000 個單位/mL T4 RNA 連接酶 1、1 mM ATP、20% w/v 聚乙二醇 8000 及 5:1 莫耳比率之修飾性寡核苷酸對 mRNA。修飾性寡核苷酸具有 5'-磷酸-AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA-(反向去氧胸苷(idT) (SEQ ID NO:209))之序列(參見下文)。將連接反應物混合且在室溫下(約 22°C)培育例如 4 小時。藉由例如 dT 純化、反相純化、羥磷灰石純化、超濾至水中及無菌過濾來純化穩定尾 mRNA。所得含有穩定尾之 mRNA 在 3'端含有以下結構，以聚 A 區域開始：A100-UCUAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAA-反向去氧胸苷(SEQ ID NO:211)。

[0683] 用以穩定尾之修飾性寡核苷酸(5'-磷酸-AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA-(反向去氧胸苷)(SEQ ID NO:209)) (參見下文)：



起始密碼子區

[0684] 本發明亦包括包含起始密碼子區域及本文所描述之多核苷酸(例如包含編碼檢查點癌症疫苗之核苷酸序列之多核苷酸，該檢查點癌症疫苗包含(i)

一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽)二者之多核苷酸。在一些實施例中，本發明之多核苷酸可具有與起始密碼子區域類似或功能類似之區域。

【0685】 在一些實施例中，多核苷酸之轉譯可自不為起始密碼子 AUG 之密碼子起始。多核苷酸之轉譯可自替代性起始密碼子起始，諸如(但不限於) ACG、AGG、AAG、CTG/CUG、GTG/GUG、ATA/AUA、ATT/AUU、TTG/UUG (參見 Touriol 等人，Biology of the Cell 95 (2003) 169-178 以及 Matsuda 及 Mauro，PLoS ONE, 2010 5:11；該等參考文獻各自之內容係以全文引用的方式併入本文中)。

【0686】 作為非限制性實例，多核苷酸之轉譯自替代性起始密碼子 ACG 開始。作為另一非限制性實例，多核苷酸轉譯自替代性起始密碼子 CTG 或 CUG 開始。作為另一非限制性實例，多核苷酸之轉譯自替代性起始密碼子 GTG 或 GUG 開始。

【0687】 已知起始轉譯之密碼子(諸如(但不限於)起始密碼子或替代性起始密碼子)側翼之核苷酸影響多核苷酸之轉譯效率、長度及/或結構。(例如，參見 Matsuda 及 Mauro，PLoS ONE, 2010 5:11；其內容係以全文引用的方式併入本文中)。掩蔽起始轉譯之密碼子側翼之任何核苷酸可用於改變多核苷酸之轉譯起始位置、轉譯效率、長度及/或結構。

【0688】 在一些實施例中，可在起始密碼子或替代性起始密碼子附近使用掩蔽劑以掩蔽或隱藏密碼子，從而降低在所掩蔽之起始密碼子或替代性起始密碼子處起始轉譯之機率。掩蔽劑之非限制性實例包括反義鎖核酸(LNA)多核苷酸及外顯子連接複合物(EJC) (例如，參見描述掩蔽劑 LNA 多核苷酸及 EJC 之 Matsuda 及 Mauro (PLoS ONE, 2010 5:11)；其內容係以全文引用的方式併入本文中)。

【0689】 在另一實施例中，掩蔽劑可用於掩蔽多核苷酸之起始密碼子，以增加轉譯將自替代性起始密碼子起始之可能性。在一些實施例中，掩蔽劑可用於掩

蔽第一起始密碼子或替代性起始密碼子，以增加轉譯將自所掩蔽之起始密碼子或替代性起始密碼子下游之起始密碼子或替代性起始密碼子起始之機會。

【0690】　在一些實施例中，起始密碼子或替代性起始密碼子可位於 miRNA 結合位點之完全互補序列內。miRNA 結合位點之完全互補序列可有助於控制多核苷酸之轉譯、長度及/或結構，類似於掩蔽劑。作為非限制性實例，起始密碼子或替代性起始密碼子可位於 miRNA 結合位點之完全互補序列之中間。起始密碼子或替代性起始密碼子可位於第一核苷酸、第二核苷酸、第三核苷酸、第四核苷酸、第五核苷酸、第六核苷酸、第七核苷酸、第八核苷酸、第九核苷酸、第十核苷酸、第十一核苷酸、第十二核苷酸、第十三核苷酸、第十四核苷酸、第十五核苷酸、第十六核苷酸、第十七核苷酸、第十八核苷酸、第十九核苷酸、第二十核苷酸或第二十一核苷酸之後。

【0691】　在另一實施例中，可將多核苷酸之起始密碼子自多核苷酸序列去除，以使多核苷酸之轉譯自不為起始密碼子之密碼子開始。多核苷酸之轉譯可自所去除之起始密碼子後之密碼子開始或自下游起始密碼子或替代性起始密碼子開始。在非限制性實例中，起始密碼子 ATG 或 AUG 作為多核苷酸序列之前 3 個核苷酸被去除，以使轉譯自下游起始密碼子或替代性起始密碼子起始。去除起始密碼子之多核苷酸序列可進一步包含至少一種用於下游起始密碼子及/或替代性起始密碼子之掩蔽劑，以控制或試圖控制轉譯之起始、多核苷酸之長度及/或多核苷酸之結構。

終止密碼子區

【0692】　本發明亦包括包含終止密碼子區域及本文所闡述之多核苷酸(例如包含編碼檢查點癌症疫苗之核苷酸序列之多核苷酸，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽)二者之多核苷酸。在一些實施例中，本發明之多核苷酸可在 3’非轉譯區(UTR)之前包括至少兩個終止密

碼子。在 DNA 之情形下，終止密碼子可選自 TGA、TAA 及 TAG，或在 RNA 之情形下，選自 UGA、UAA 及 UAG。在一些實施例中，本發明之多核苷酸包括終止密碼子 TGA (在 DNA 之情形下)或終止密碼子 UGA (在 RNA 之情形下)及一個額外終止密碼子。在另一實施例中，該額外終止密碼子可為 TAA 或 UAA。在另一實施例中，本發明之多核苷酸包括三個連續終止密碼子、四個終止密碼子或更多。

3’穩定區

【0693】　在一些實施例中，本揭示案之多核苷酸(例如包含編碼檢查點癌症疫苗之核苷酸序列之多核苷酸，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽)進一步包含 3’穩定區。在一實施例中，多核苷酸包含：(a) 5’-UTR (例如如本文所闡述)；(b)包含開放閱讀框(ORF)之編碼區(例如如本文所闡述)；(c) 3’-UTR (例如如本文所闡述)，及(d) 3’穩定區。本文亦揭示包含多核苷酸之 LNP 組合物。

【0694】　在一實施例中，多核苷酸包含 3’穩定區，例如穩定化尾(例如如本文所闡述)。含有 3’-穩定區(例如包括替代性核鹼基、糖及/或主鏈之 3’-穩定區)之多核苷酸可尤其有效用於治療性組合物中，此乃因該等治療性組合物可受益於增加之穩定性、高表現水準。

【0695】　在一實施例中，3’穩定區包含聚 A 尾，例如包含 80-150 個、例如 120 個腺嘌呤之聚 A 尾(SEQ ID NO: 370)。在一實施例中，聚 A 尾包含 UCUAG 序列。在一實施例中，聚 A 尾在 UCUAG 之上游包含約 80-120 個、例如 100 個腺嘌呤。在一實施例中，聚 A 尾在 UCUAG 之下游包含約 1-40 個、例如 20 個腺嘌呤。

【0696】　在一實施例中，3’穩定區包含至少一個替代性核苷。在一實施例中，該替代性核苷為反向胸苷(idT)。在一實施例中，該替代性核苷位於 3’穩定區之

3’端。

【0697】　在一實施例中，3’穩定區包含式 VII 之結構：



或其鹽，其中每一 X 獨立地為 O 或 S，且 A 代表腺嘌呤且 T 代表胸腺嘧啶。

【0698】　在一態樣中，本文揭示包含多核苷酸(例如 mRNA)之 LNP 組合物，該多核苷酸編碼包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽(例如本文所闡述)之檢查點癌症疫苗，其中該多核苷酸包含：(a) 5’-UTR (例如如本文所闡述)；(b)包含終止元件之編碼區(例如如本文所闡述)；(c) 3’-UTR (例如如本文所闡述)；及(d) 3’穩定區(例如如本文所闡述)。

【0699】　在一實施例中，LNP 組合物包含：(i)可電離脂質(例如胺基脂質)；(ii)固醇或其他結構脂質；(iii)非陽離子輔助脂質或磷脂；及(iv) PEG-脂質。

製備多核苷酸之方法

【0700】　本揭示案亦提供製備本文所揭示之多核苷酸或其互補序列之方法。在一些態樣中，本文所揭示之編碼包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之多核苷酸(例如 mRNA)可使用活體外轉錄來構築。

【0701】　在其他態樣中，本文所揭示之編碼檢查點癌症疫苗之多核苷酸(例如 mRNA)可使用寡核苷酸合成器藉由化學合成來構築。在其他態樣中，本文所揭示之編碼檢查點癌症疫苗之多核苷酸(例如 mRNA)係藉由使用宿主細胞來製備。在某些態樣中，本文所揭示之編碼檢查點癌症疫苗之多核苷酸(例如 mRNA)係藉由 IVT、化學合成、宿主細胞表現或此項技術中已知之任何其他方法之一或多種組合來製備。

【0702】 天然核苷、非天然核苷或其組合可全部或部分地替代候選核苷酸序列中所存在之天然核苷，且可併入至編碼包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之序列最佳化核苷酸序列(例如 mRNA)中。接著可檢查所得 mRNA 產生蛋白質及/或產生治療結果之能力。

【0703】 儘管可使用此項技術中所熟知之方法合成地製備 RNA，但在一個實施例中，RNA 轉錄本(例如 mRNA 轉錄本)係藉由使 DNA 模板與 RNA 聚合酶(例如 T7 RNA 聚合酶或 T7 RNA 聚合酶變異體)在產生 RNA 轉錄本之條件下接觸來合成。

【0704】 在一些態樣中，本揭示案提供實施 IVT (活體外轉錄)反應之方法，其包括使 DNA 模板與 RNA 聚合酶(例如 T7 RNA 聚合酶，諸如 T7 RNA 聚合酶變異體)在核苷三磷酸及緩衝液存在下在產生 RNA 轉錄本之條件下接觸。

【0705】 本揭示案之其他態樣提供加帽方法，例如共轉錄加帽方法或此項技術中已知之其他方法。在一個實施例中，加帽方法包括使多核苷酸模板與 T7 RNA 聚合酶變異體、核苷三磷酸及帽類似物在活體外轉錄反應條件下反應，以產生 RNA 轉錄本。

【0706】 IVT 條件通常需要含有啟動子之經純化線性 DNA 模板、核苷三磷酸、包括二硫蘇糖醇(DTT)及鎂離子之緩衝系統及 RNA 聚合酶。轉錄反應中所使用之確切條件取決於具體應用所需之 RNA 量。典型 IVT 反應係藉由使 DNA 模板與 RNA 聚合酶及核苷三磷酸(包括 GTP、ATP、CTP 及 UTP (或核苷酸類似物))在轉錄緩衝液中培育來實施。自此反應中產生具有 5'末端鳥苷三磷酸之 RNA 轉錄本。

【0707】 去氧核糖核酸(DNA)僅為 RNA 聚合酶之核酸模板。DNA 模板可包括編碼檢查點癌症疫苗之多核苷酸，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽(例如本文所揭示)。在一些實施例中，DNA

模板包括位於編碼檢查點癌症疫苗之多核苷酸 5’且與其可操作地連接之 RNA 聚合酶啟動子(例如 T7 RNA 聚合酶啟動子)。DNA 模板亦可包括編碼位於多核苷酸 3’端之多聚腺苷酸化(聚 A)尾之核苷酸序列。

【0708】　所關注之多肽包括(但不限於)生物製品、抗體、抗原(疫苗)及治療性蛋白質。術語「蛋白質」涵蓋肽。

【0709】　在一些實施例中，RNA 轉錄本為 IVT 反應之產物，且如熟習此項技術者將理解，用於製備 RNA 分子之 DNA 模板基於鹼基互補性係已知的。在一些實施例中，RNA 轉錄本為信使 RNA (mRNA)，其包括編碼與聚 A 尾連接之所關注多肽之核苷酸序列。在一些實施例中，mRNA 為經修飾之 mRNA (mmRNA)，其包括至少一個經修飾之核苷酸。

【0710】　核苷酸包括含氮鹼基、五碳糖(核糖或去氧核糖)及至少一個磷酸基。核苷酸包括核苷單磷酸、核苷二磷酸及核苷三磷酸。核苷單磷酸(NMP)包括與核糖及單個磷酸酯連接之核鹼基；核苷二磷酸(NDP)包括與核糖及兩個磷酸酯連接之核鹼基；且核苷三磷酸(NTP)包括與核糖及三個磷酸酯連接之核鹼基。核苷酸類似物係具有核苷酸之一般結構或在結構上與核苷酸類似之化合物。舉例而言，核苷酸類似物包括核苷酸的核鹼基之類似物、糖之類似物及/或磷酸基之類似物。

【0711】　核苷包括含氮鹼基及 5-碳糖。因此，核苷加上磷酸基產生核苷酸。核苷類似物係具有核苷之一般結構或在結構上與核苷類似之化合物。舉例而言，核苷類似物包括核苷的核鹼基之類似物及/或糖之類似物。

【0712】　應理解，除非另有指示，否則術語「核苷酸」包括天然核苷酸、合成核苷酸及經修飾之核苷酸。如本文所提供之用於產生 RNA (例如在 IVT 反應中)之天然核苷酸之實例包括腺苷三磷酸(ATP)、鳥苷三磷酸(GTP)、胞苷三磷酸(CTP)、尿苷三磷酸(UTP)及 5-甲基尿苷三磷酸(m5UTP)。在一些實施例中，使用腺苷二磷酸(ADP)、鳥苷二磷酸(GDP)、胞苷二磷酸(CDP)及/或尿苷二磷酸(UDP)。

【0713】 核苷酸類似物之實例包括(但不限於)抗病毒核苷酸類似物、磷酸酯類似物(可溶性或固定化的、可水解或不可水解的)、二核苷酸、三核苷酸、四核苷酸(例如帽類似物)或用於酶促加帽之前體/受質(牛痘或連接酶)、經官能基標記以有助於帽或 5'部分之連接/結合之核苷酸(IRES)、經 5' PO4 標記以有助於帽或 5' 部分之連接之核苷酸或經可化學或酶促裂解之官能基/保護基團標記之核苷酸。抗病毒核苷酸/核苷類似物之實例包括但不限於更昔洛韋(Ganciclovir)、恩替卡韋(Entecavir)、替比夫定(Telbivudine)、阿糖腺苷及西多福韋(Cidofovir)。

【0714】 經修飾之核苷酸可包括經修飾之核鹼基。舉例而言，本揭示案之RNA轉錄本(例如 mRNA 轉錄本)可包括選自以下之經修飾之核鹼基：假尿苷(ψ)、1-甲基假尿苷(m1ψ)、1-乙基假尿苷、2-硫尿苷、4'-硫尿苷、2-硫基-1-甲基-1-去氮-假尿苷、2-硫基-1-甲基-假尿苷、2-硫基-5-氮雜-尿苷、2-硫基-二氫假尿苷、2-硫基-二氫尿苷、2-硫基-假尿苷、4-甲氧基-2-硫基-假尿苷、4-甲氧基-假尿苷、4-硫基-1-甲基-假尿苷、4-硫基-假尿苷、5-氮雜-尿苷、二氫假尿苷、5-甲基尿苷、5-甲氧基尿苷(mo5U)及 2'-O-甲基尿苷。在一些實施例中，RNA 轉錄本(例如 mRNA 轉錄本)包括前述經修飾之核鹼基中之至少兩者(例如 2 者、3 者、4 者或更多者)之組合。

【0715】 如本文所提供之核苷三磷酸(NTP)可包含未經修飾或經修飾之 ATP、經修飾或未經修飾之 UTP、經修飾或未經修飾之 GTP 及/或經修飾或未經修飾之 CTP。在一些實施例中，IVT 反應之 NTP 包含未經修飾之 ATP。在一些實施例中，IVT 反應之 NTP 包含經修飾之 ATP。在一些實施例中，IVT 反應之 NTP 包含未經修飾之 UTP。在一些實施例中，IVT 反應之 NTP 包含經修飾之 UTP。在一些實施例中，IVT 反應之 NTP 包含未經修飾之 GTP。在一些實施例中，IVT 反應之 NTP 包含經修飾之 GTP。在一些實施例中，IVT 反應之 NTP 包含未經修飾之 CTP。在一些實施例中，IVT 反應之 NTP 包含經修飾之 CTP。

【0716】 IVT 反應中所存在之核苷三磷酸及帽類似物之濃度可變化。在一些實施例中，NTP 及帽類似物以等莫耳濃度存在於反應中。在一些實施例中，反應中帽類似物(例如三核苷酸帽)對核苷三磷酸之莫耳比率大於 1:1。舉例而言，反應中帽類似物對核苷三磷酸之莫耳比率可為 2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、15:1、20:1、25:1、50:1 或 100:1。在一些實施例中，反應中帽類似物(例如三核苷酸帽)對核苷三磷酸之莫耳比率小於 1:1。舉例而言，反應中帽類似物(例如三核苷酸帽)對核苷三磷酸之莫耳比率可為 1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20、1:25、1:50 或 1:100。

【0717】 IVT 反應中 NTP 之組成亦可變化。舉例而言，ATP 之使用可能超過 GTP、CTP 及 UTP。作為非限制性實例，IVT 反應可包括 7.5 毫莫耳濃度之 GTP、7.5 毫莫耳濃度之 CTP、7.5 毫莫耳濃度之 UTP 及 3.75 毫莫耳濃度之 ATP。同一 IVT 反應可包括 3.75 毫莫耳濃度之帽類似物(例如三核苷酸帽)。在一些實施例中，G:C:U:A:帽之莫耳比率為 1:1:1:0.5:0.5。在一些實施例中，G:C:U:A:帽之莫耳比率為 1:1:0.5:1:0.5。在一些實施例中，G:C:U:A:帽之莫耳比率為 1:0.5:1:1:0.5。在一些實施例中，G:C:U:A:帽之莫耳比率為 0.5:1:1:1:0.5。

【0718】 在一些實施例中，RNA 轉錄本(例如 mRNA 轉錄本)包括選自以下之經修飾之核鹼基：假尿苷(ψ)、1-甲基假尿苷(m1ψ)、5-甲氧基尿苷(mo^5U)、5-甲基胞苷(m^5C)、α-硫基-鳥苷及 α-硫基-腺苷。在一些實施例中，RNA 轉錄本(例如 mRNA 轉錄本)包括前述經修飾之核鹼基中之至少兩者(例如 2 者、3 者、4 者或更多者)之組合。

【0719】 在一些實施例中，RNA 轉錄本(例如 mRNA 轉錄本)包括假尿苷(ψ)。在一些實施例中，RNA 轉錄本(例如 mRNA 轉錄本)包括 1-甲基假尿苷(m1ψ)。在一些實施例中，RNA 轉錄本(例如 mRNA 轉錄本)包括 5-甲氧基尿苷(mo^5U)。在一些實施例中，RNA 轉錄本(例如 mRNA 轉錄本)包括 5-甲基胞苷(m^5C)。在一

些實施例中，RNA 轉錄本(例如 mRNA 轉錄本)包括 α-硫基-鳥苷。在一些實施例中，RNA 轉錄本(例如 mRNA 轉錄本)包括 α-硫基-腺苷。

【0720】　在一些實施例中，多核苷酸(例如 RNA 多核苷酸，諸如 mRNA 多核苷酸)對於特定修飾而言係均一修飾的(例如完全修飾、遍及整個序列經修飾)。舉例而言，多核苷酸可經 1-甲基假尿苷($m^1\psi$)均一修飾，此意味著 mRNA 序列中之所有尿苷殘基均經 1-甲基假尿苷($m^1\psi$)置換。類似地，可藉由用經修飾之殘基(諸如上文所示彼等經修飾之殘基中之任一者)進行置換對多核苷酸序列中存在之任何類型之核苷殘基進行均一修飾。或者，多核苷酸(例如 RNA 多核苷酸，諸如 mRNA 多核苷酸)可不經均一修飾(例如部分修飾、序列之一部分經修飾)。每一可能性代表本發明之單獨實施例。

【0721】　在一些實施例中，緩衝系統含有 tris。舉例而言，IVT 反應中所使用之 tris 濃度可為至少 10 mM、至少 20 mM、至少 30 mM、至少 40 mM、至少 50 mM、至少 60 mM、至少 70 mM、至少 80 mM、至少 90 mM、至少 100 mM 或至少 110 mM 磷酸鹽。在一些實施例中，磷酸鹽之濃度為 20-60 mM 或 10-100 mM。

【0722】　在一些實施例中，緩衝系統含有二硫蘇糖醇(DTT)。舉例而言，IVT 反應中所使用之 DTT 濃度可為至少 1 mM、至少 5 mM 或至少 50 mM。在一些實施例中，IVT 反應中所使用之 DTT 濃度為 1-50 mM 或 5-50 mM。在一些實施例中，IVT 反應中所使用之 DTT 濃度為 5 mM。

【0723】　在一些實施例中，緩衝系統含有鎂。在一些實施例中，IVT 反應中所存在之 NTP 對鎂離子(Mg^{2+}；例如 $MgCl_2$)之莫耳比率為 1:1 至 1:5。舉例而言，NTP 對鎂離子之莫耳比率可為 1:1、1:2、1:3、1:4 或 1:5。

【0724】　在一些實施例中，IVT 反應中所存在之 NTP 加上帽類似物(例如三核苷酸帽，諸如 GAG)對鎂離子(Mg^{2+}；例如 $MgCl_2$)之莫耳比率為 1:1 至 1:5。舉例

而言，NTP+三核苷酸帽(例如 GAG)對鎂離子之莫耳比率可為 1:1、1:2、1:3、1:4 或 1:5。

【0725】　在一些實施例中，緩衝系統含有 Tris-HCl、亞精胺(例如濃度為 1-30 mM)、TRITON® X-100 (聚乙二醇對(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯基醚)及/或聚乙二醇(PEG)。

【0726】　向生長中之 RNA 股之 3'端添加核苷三磷酸(NTP)由聚合酶催化，諸如 T7 RNA 聚合酶，例如本揭示案之 T7 RNA 聚合酶變異體中之任一或多者(例如 G47A)。在一些實施例中，RNA 聚合酶(例如 T7 RNA 聚合酶變異體)以 0.01 mg/ml 至 1 mg/ml 之濃度存在於反應(例如 IVT 反應)中。舉例而言，RNA 聚合酶可以 0.01 mg/mL、0.05 mg/ml、0.1 mg/ml、0.5 mg/ml 或 1.0 mg/ml 之濃度存在於反應中。

【0727】　在一些實施例中，本揭示案之多核苷酸為 IVT 多核苷酸。傳統上，mRNA 分子之基本組分至少包括編碼區、5'UTR、3'UTR、5'帽及聚 A 尾。本揭示案之 IVT 多核苷酸可起 mRNA 之作用，但在其功能及/或結構設計特徵上與野生型 mRNA 不同，該等特徵用於例如克服使用基於核酸之治療劑有效產生多肽之現有問題。

【0728】　IVT 多核苷酸之一級構築體包含連接核苷酸之第一區域，其側翼為第一側翼區及第二側翼區。此第一區域可包括(但不限於)所編碼之檢查點癌症疫苗。第一側翼區可包括連接核苷之序列，該序列起 5'非轉譯區(UTR)之作用，諸如編碼多肽之天然 5' UTR 或非天然 5'UTR (諸如但不限於異源 5' UTR 或合成 5' UTR)之任何核酸之 5' UTR。編碼檢查點癌症疫苗治療性有效載荷或預防性有效載荷之 IVT 可在其 5 末端包含編碼一或多個信號序列之信號序列區。側翼區可包含含有一或多個完整或不完整 5' UTR 序列之連接核苷酸區域。側翼區亦可包含 5'末端帽。第二側翼區可包含含有一或多個完整或不完整 3' UTR 之連接核

苷酸區域，該等 3' UTR 可編碼檢查點癌症疫苗治療性有效載荷或預防性有效載荷之天然 3’ UTR 或非天然 3’ UTR (諸如但不限於異源 3’ UTR 或合成 3’ UTR)。側翼區亦可包含 3'曳尾序列。3’曳尾序列可為(但不限於)聚 A 尾、聚 A-G 四聯體及/或莖環序列。

【0729】　製備本文所揭示之多核苷酸之例示性方法包括：2017 年 5 月 18 日提出申請之國際 PCT 申請案 WO 2017/201325 中所揭示之活體外轉錄酶促合成及化學合成，該國際 PCT 申請案之全部內容係以引用的方式併入本文中。

化學合成

【0730】　可應用標準方法以合成編碼所關注之經分離多肽之經分離多核苷酸序列，諸如本發明之多核苷酸(例如包含編碼檢查點癌症疫苗之核苷酸序列之多核苷酸，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽)。舉例而言，可合成含有編碼特定經分離多肽之密碼子最佳化之核苷酸序列的單一 DNA 或 RNA 寡聚物。在其他態樣中，可合成編碼期望多肽之部分的若干小寡核苷酸，且接著連接。在一些態樣中，個別寡核苷酸通常含有用於互補組裝之 5'或 3'懸突。

【0731】　本文所揭示之多核苷酸(例如 RNA，例如 mRNA)可使用此項技術中已知之化學合成方法及潛在核鹼基取代來化學合成。例如，參見國際公開案第 WO2014093924 號、第 WO2013052523 號；第 WO2013039857 號、第 WO2012135805 號、第 WO2013151671 號；美國公開案第 US20130115272 號；或美國專利第 US8999380 號或第 US8710200 號，所有案件均係以全文引用的方式併入本文中。

純化

【0732】　在其他態樣中，可對本文所揭示之編碼包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗之多核苷酸(例如 mRNA)進

行純化。本文所闡述之編碼檢查點癌症疫苗之多核苷酸(例如 mRNA)之純化可包括(但不限於)多核苷酸淨化、品質保證及品質控制。淨化可藉由此項技術中已知之方法來實施，諸如(但不限於) AGENCOURT®珠粒(Beckman Coulter Genomics, Danvers, MA)、聚 T 珠粒、LNATM 寡 T 捕獲探針(EXIQON® Inc, Vedbaek, Denmark)或基於 HPLC 之純化方法，諸如(但不限於)強陰離子交換 HPLC、弱陰離子交換 HPLC、反相 HPLC (RP-HPLC)及疏水性相互作用 HPLC (HIC-HPLC)。術語「經純化」在關於多核苷酸使用時，諸如「經純化之多核苷酸」，係指與至少一種污染物分離之多核苷酸。如本文所用，「污染物」係使另一物質不適合、不純或低劣之任何物質。因此，經純化之多核苷酸(例如 DNA 及 RNA)係以不同於其在自然界中發現之形式或設定存在，或係以不同於其在經受處理或純化方法之前存在的形式或設定存在。

【0733】 在一些實施例中，純化編碼本揭示案之檢查點癌症疫苗之多核苷酸(例如 mRNA)去除了可減少或去除不期望之免疫反應(例如降低細胞介素活性)之雜質。

【0734】 在一些實施例中，在投與之前使用管柱層析(例如強陰離子交換 HPLC、弱陰離子交換 HPLC、反相 HPLC (RP-HPLC)及疏水性相互作用 HPLC (HIC-HPLC)或(LCMS))對編碼本揭示案之檢查點癌症疫苗之多核苷酸(例如 mRNA)進行純化。在一些實施例中，與藉由不同純化方法純化的編碼檢查點癌症疫苗之多核苷酸相比，經管柱層析(例如強陰離子交換 HPLC、弱陰離子交換 HPLC、反相 HPLC (RP-HPLC)及疏水性相互作用 HPLC (HIC-HPLC)或(LCMS))純化的編碼如本文所揭示之檢查點癌症疫苗之多核苷酸增加檢查點癌症疫苗之表現。

【0735】 在一些實施例中，經管柱層析(例如強陰離子交換 HPLC、弱陰離子交換 HPLC、反相 HPLC (RP-HPLC)及疏水性相互作用 HPLC (HIC-HPLC)或

(LCMS))純化之多核苷酸編碼包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗。

【0736】 在一些實施例中，經純化之多核苷酸為至少約 80%純、至少約 85%純、至少約 90%純、至少約 95%純、至少約 96%純、至少約 97%純、至少約 98%純、至少約 99%純或約 100%純。

【0737】 可使用諸如(但不限於)凝膠電泳、UV 吸光度或分析型 HPLC 等方法進行品質保證及/或品質控制檢查。

【0738】 在另一實施例中，可藉由包括(但不限於)反轉錄酶-PCR 之方法對多核苷酸進行測序。

多核苷酸之化學修飾

【0739】 本揭示案提供核酸(例如 RNA 核酸，諸如 mRNA 核酸)之經修飾核苷及核苷酸。「核苷」係指含有糖分子(例如戊糖或核糖)或其衍生物與有機鹼基(例如嘌呤或嘧啶)或其衍生物(在本文中亦稱為「核鹼基」)之組合之化合物。「核苷酸」係指包括磷酸基之核苷。經修飾之核苷酸可藉由任何可用方法(諸如化學、酶促或重組)合成，以包括一或多個經修飾或非天然之核苷。核酸可包含一或多個連接核苷區。此等區可具有可變主鏈鍵聯。該等鍵聯可為標準磷酸二酯鍵聯，在該情形下，核酸將包含核苷酸區。

【0740】 經修飾之核苷酸鹼基配對不僅涵蓋標準腺苷-胸腺嘧啶、腺苷-尿嘧啶或鳥苷-胞嘧啶鹼基對，且亦涵蓋在核苷酸及/或包含非標準或經修飾鹼基之經修飾核苷酸之間形成的鹼基對，其中氫鍵供體與氫鍵受體之排列允許在非標準鹼基與標準鹼基之間或在兩個互補非標準鹼基結構之間形成氫鍵，諸如在彼等具有至少一種化學修飾之核酸中。此非標準鹼基配對之一個實例係在經修飾之核苷酸肌苷與腺嘌呤、胞嘧啶或尿嘧啶之間的鹼基配對。鹼基/糖或連接體之任何組合均可併入至本揭示案之核酸中。

【0741】　在一些實施例中，核酸(例如 RNA 核酸，諸如 mRNA 核酸)中之經修飾之核鹼基包含 N1-甲基-假尿苷(m1ψ)、1-乙基-假尿苷(e1ψ)、5-甲氧基-尿苷(mo5U)、5-甲基-胞苷(m5C)及/或假尿苷(ψ)。在一些實施例中，核酸(例如 RNA 核酸，諸如 mRNA 核酸)中之經修飾之核鹼基包含 5-甲氧基甲基尿苷、5-甲硫基尿苷、1-甲氧基甲基假尿苷、5-甲基胞苷及/或 5-甲氧基胞苷。在一些實施例中，多核糖核苷酸包括上文所提及之任何經修飾核鹼基中之至少兩者(例如 2 者、3 者、4 者或更多者)之組合，包括(但不限於)化學修飾。

【0742】　在一些實施例中，本揭示案之 RNA 核酸在核酸之一或多個或所有尿苷位置處包含 N1-甲基-假尿苷(m1ψ)取代。

【0743】　在一些實施例中，本揭示案之 RNA 核酸在核酸之一或多個或所有尿苷位置處包含 N1-甲基-假尿苷(m1ψ)取代且在核酸之一或多個或所有胞苷位置處包含 5-甲基胞苷取代。

【0744】　在一些實施例中，本揭示案之 RNA 核酸在核酸之一或多個或所有尿苷位置處包含假尿苷(ψ)取代。

【0745】　在一些實施例中，本揭示案之 RNA 核酸在核酸之一或多個或所有尿苷位置處包含假尿苷(ψ)取代且在核酸之一或多個或所有胞苷位置處包含 5-甲基胞苷取代。

【0746】　在一些實施例中，本揭示案之 RNA 核酸在核酸之一或多個或所有尿苷位置處包含尿苷。

【0747】　在一些實施例中，核酸(例如 RNA 核酸，諸如 mRNA 核酸)對於特定修飾而言係均一修飾的(例如完全修飾、遍及整個序列經修飾)。舉例而言，核酸可經 N1-甲基-假尿苷均一修飾，此意味著 mRNA 序列中之所有尿苷殘基均經 N1-甲基-假尿苷置換。類似地，可藉由用經修飾之殘基(諸如上文所陳述之彼等殘基)進行置換對序列中所存在的任一類型之核苷殘基進行均一修飾。

【0748】　本揭示案之核酸可沿著整個分子長度部分或完全地經修飾。舉例而言，本揭示案之核酸中或其預定序列區域中(例如包括或不包括聚 A 尾之 mRNA 中)之一或多個或全部或給定類型之核苷酸(例如嘌呤或嘧啶，或 A、G、U、C 中之任一或多者或全部)可經均一修飾。在一些實施例中，本揭示案之核酸(或其序列區域)中之所有核苷酸 X 均為經修飾之核苷酸，其中 X 可為核苷酸 A、G、U、C 中之任一者，或組合 A+G、A+U、A+C、G+U、G+C、U+C、A+G+U、A+G+C、G+U+C 或 A+G+C 中之任一者。

【0749】　核酸可含有約 1%至約 100%的經修飾之核苷酸(相對於總核苷酸含量，或相對於一或多種類型之核苷酸，亦即 A、G、U 或 C 中之任一或多者)或任何介於中間之百分比(例如 1%至 20%、1%至 25%、1%至 50%、1%至 60%、1%至 70%、1%至 80%、1%至 90%、1%至 95%、10%至 20%、10%至 25%、10%至 50%、10%至 60%、10%至 70%、10%至 80%、10%至 90%、10%至 95%、10%至 100%、20%至 25%、20%至 50%、20%至 60%、20%至 70%、20%至 80%、20%至 90%、20%至 95%、20%至 100%、50%至 60%、50%至 70%、50%至 80%、50%至 90%、50%至 95%、50%至 100%、70%至 80%、70%至 90%、70%至 95%、70%至 100%、80%至 90%、80%至 95%、80%至 100%、90%至 95%、90%至 100%及 95%至 100%)。應理解，任何剩餘百分比係歸因於存在未經修飾之 A、G、U 或 C。

【0750】　核酸可含有最低 1%且最高 100%的經修飾之核苷酸，或任何介於中間之百分比，諸如至少 5%的經修飾之核苷酸、至少 10%的經修飾之核苷酸、至少 25%的經修飾之核苷酸、至少 50%的經修飾之核苷酸、至少 80%的經修飾之核苷酸或至少 90%的經修飾之核苷酸。舉例而言，核酸可含有經修飾之嘧啶，諸如經修飾之尿嘧啶或胞嘧啶。在一些實施例中，核酸中至少 5%、至少 10%、至少 25%、至少 50%、至少 80%、至少 90%或 100%之尿嘧啶由經修飾之尿嘧啶

(例如 5-經取代之尿嘧啶)置換。經修飾之尿嘧啶可由具有單一獨特結構之化合物置換，或可由具有不同結構(例如 2、3、4 或更多種獨特結構)之複數種化合物置換。在一些實施例中，核酸中至少 5%、至少 10%、至少 25%、至少 50%、至少 80%、至少 90%或 100%之胞嘧啶由經修飾之胞嘧啶(例如 5-經取代之胞嘧啶)置換。經修飾之胞嘧啶可由具有單一獨特結構之化合物置換，或可由具有不同結構(例如 2、3、4 或更多種獨特結構)之複數種化合物置換。

醫藥組合物

【0751】　本揭示案提供醫藥調配物，其包含本文所揭示之任一 LNP 組合物，例如包含多核苷酸之 LNP 組合物，該多核苷酸包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽。

【0752】　在一些實施例中，組合物或調配物可含有多核苷酸，該多核苷酸包含本文所揭示之序列最佳化核酸序列，其編碼包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽之檢查點癌症疫苗。在一些實施例中，組合物或調配物可含有多核苷酸(例如 RNA，例如 mRNA)，該多核苷酸包含與本文所揭示之編碼檢查點癌症疫苗之序列最佳化核酸序列具有顯著序列一致性之多核苷酸(例如 ORF)。在一些實施例中，多核苷酸進一步包含 miRNA 結合位點，例如結合以下之 miRNA 結合位點：miR-126、miR-142、miR-144、miR-146、miR-150、miR-155、miR-16、miR-21、miR-223、miR-24、miR-27 及 miR-26a。

【0753】　在本揭示案之一些實施例中，多核苷酸與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑組合調配於組合物及複合物中。醫藥組合物可視情況包含一或多種其他活性物質，例如治療及/或預防活性物質。本揭示案之醫藥組合物可無菌及/或不含熱原。醫藥劑之調配及/或製造中之一般考慮因素可參見例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第 21 版，Lippincott Williams & Wilkins, 2005。

【0754】　在一些實施例中，將組合物投與給人類、人類患者或個體。出於本揭示案之目的，片語「活性成分」通常係指如本文所闡述欲遞送之多核苷酸。

【0755】　儘管對本文所提供之醫藥組合物之說明主要係關於適於投與給人類之醫藥組合物，但熟習此項技術者應理解，此等組合物通常適於投與給任何其他動物，例如非人類動物，例如非人類哺乳動物。為使適於投與給人類之醫藥組合物適於投與給各種動物而對該等組合物進行的修飾為業內所充分理解，且一般熟練獸醫藥理學家可僅利用普通實驗(若存在)來設計及/或實施此修飾。所考慮之投與醫藥組合物之個體包括(但不限於)人類及/或其他靈長類動物；哺乳動物。

【0756】　在一些實施例中，本揭示案之多核苷酸經調配用於肌內遞送。

【0757】　本文所闡述醫藥組合物之調配物可藉由藥理學技術中已知或此後開發之任何方法來製備。一般而言，此等製備方法包括以下步驟：使活性成分與賦形劑及/或一或多種其他輔助成分締合，且接著視需要及/或期望將產物分割、成型及/或包裝成期望單一或多劑量單位。

【0758】　本揭示案之醫藥組合物中之活性成分、醫藥學上可接受之賦形劑及/或任何其他成分之相對量將端視於所治療個體之屬性(identity)、體型及/或狀況且進一步端視於組合物之投與途徑而變化。舉例而言，組合物可包含介於 0.1%與 100%之間、例如介於 0.5%與 50%之間、介於 1%與 30%之間、介於 5%與 80%之間或至少 80% (w/w)之活性成分。

調配物

【0759】　本揭示案之包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA 之多核苷酸可使用一或多種賦形劑來調配。

【0760】　本發明提供醫藥調配物，其包含本文所闡述之多核苷酸(例如包含編碼檢查點癌症疫苗之核苷酸序列之多核苷酸，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種 IDO 抗原性肽及(ii)一或多種 PD-L1 抗原性肽)。本文所闡述之多核苷酸可使

用一或多種賦形劑來調配，以：(1)增加穩定性；(2)增加細胞轉染；(3)允許持續或延遲釋放(例如自多核苷酸之儲積調配物中)；(4)改變生物分佈(例如將多核苷酸靶向至特定組織或細胞類型)；(5)增加所編碼蛋白質在活體內之轉譯；及/或(6)改變所編碼蛋白質在活體內之釋放特徵。在一些實施例中，醫藥調配物進一步包含遞送劑，該遞送劑包含(例如)具有式(I)之化合物；或具有式(III)、式(IV)、式(V)或式(VI)之化合物或其任何組合。在一些實施例中，遞送劑包含可電離胺基脂質、輔助脂質(例如 DSPC)、固醇(例如膽固醇)及 PEG 脂質(例如 PEG-DMG)，例如莫耳比率範圍為約(i) 40-50 mol%之可電離胺基脂質、視情況 45-50 mol%之可電離胺基脂質，例如 45-46 mol%、46-47 mol%、47-48 mol%、48-49 mol%或 49-50 mol%，例如約 45 mol%、45.5 mol%、46 mol%、46.5 mol%、47 mol%、47.5 mol%、48 mol%、48.5 mol%、49 mol%或 49.5 mol%；(ii) 30-45 mol%之固醇(例如膽固醇)、視情況 35-42 mol%之固醇，例如 30-31 mol%、31-32 mol%、32-33 mol%、33-34 mol%、35-35 mol%、35-36 mol%、36-37 mol%、37-38 mol%、38-39 mol%或 39-40 mol%或 40-42 mol%之固醇；(iii) 5-15 mol%之輔助脂質(例如 DSPC)、視情況 10-15 mol%之輔助脂質，例如 5-6 mol%、6-7 mol%、7-8 mol%、8-9 mol%、9-10 mol%、10-11 mol%、11-12 mol%、12-13 mol%、13-14 mol%或 14-15 mol%之輔助脂質；及(iv) 1-5%之 PEG 脂質、視情況 1-5 mol%之 PEG 脂質，例如 1.5 mol%至 2.5 mol%、1-2 mol%、2-3 mol%、3-4 mol%或 4-5 mol%之 PEG 脂質。

【0761】　如本文所用，醫藥學上可接受之賦形劑包括(但不限於)適用於特定期望劑型之任何及所有溶劑、分散介質或其他液體媒劑、分散助劑或懸浮助劑、稀釋劑、造粒劑及/或分散劑、表面活性劑、等滲劑、增稠劑或乳化劑、防腐劑、黏合劑、潤滑劑或油、著色劑、甜味劑或矯味劑、穩定劑、抗氧化劑、抗微生物劑或抗真菌劑、滲透壓調整劑、pH 調整劑、緩衝劑、螯合劑、低溫保護劑及/或增積劑。用於調配醫藥組合物之各種賦形劑及用於製備組合物之技術為此項技

術中所已知(參見 Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第 21 版，A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006；以全文引用的方式併入本文中)。

【0762】 例示性稀釋劑包括(但不限於)碳酸鈣或碳酸鈉、磷酸鈣、磷酸氫鈣、磷酸鈉、乳糖、蔗糖、纖維素、微晶纖維素、高嶺土(kaolin)、甘露醇、山梨醇等及/或其組合。

【0763】 例示性表面活性劑及/或乳化劑包括(但不限於)天然乳化劑(例如阿拉伯樹膠、瓊脂、海藻酸、海藻酸鈉、黃蓍膠、克羅珠克(chondrux)、膽固醇、黃原膠、果膠、明膠、蛋黃、酪蛋白、羊毛脂、膽固醇、蠟及卵磷脂)、去水山梨醇脂肪酸酯(例如聚氧乙烯去水山梨醇單油酸酯[TWEEN®80]、去水山梨醇單棕櫚酸酯[SPAN®40]、單油酸甘油酯、聚氧乙烯酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如 CREMOPHOR®)、聚氧乙烯醚(例如聚氧乙烯月桂基醚[BRIJ®30])、PLUORINC®F 68、POLOXAMER®188 等及/或其組合。

【0764】 例示性黏合劑包括(但不限於)澱粉、明膠、糖(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露醇)、胺基酸(例如甘胺酸)、天然及合成膠(例如阿拉伯樹膠、海藻酸鈉)、乙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素等及其組合。

【0765】 氧化係 mRNA、尤其液體 mRNA 調配物之潛在降解路徑。為防止氧化，可向調配物中添加抗氧化劑。例示性抗氧化劑包括(但不限於)α生育酚、抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、苄醇、丁基羥基茴香醚、間甲酚、甲硫胺酸、二丁基羥基甲苯、一硫代甘油、偏亞硫酸氫鈉或偏亞硫酸氫鉀、丙酸、沒食子酸丙酯、抗壞血酸鈉等及其組合。

【0766】 例示性螯合劑包括(但不限於)乙二胺四乙酸(EDTA)、檸檬酸一水合物、依地酸二鈉、富馬酸、蘋果酸、磷酸、依地酸鈉、酒石酸、依地酸三鈉等及

其組合。

【0767】 例示性抗微生物劑或抗真菌劑包括(但不限於)苯扎氯銨(benzalkonium chloride)、苄索氯銨(benzethonium chloride)、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯、對羥基苯甲酸丁酯、苯甲酸、羥基苯甲酸、苯甲酸鉀或苯甲酸鈉、山梨酸鉀或山梨酸鈉、丙酸鈉、山梨酸等及其組合。

【0768】 例示性防腐劑包括(但不限於)維生素 A、維生素 C、維生素 E、β-胡蘿蔔素、檸檬酸、抗壞血酸、丁基羥基茴香醚、乙二胺、月桂基硫酸鈉(SLS)、月桂基醚硫酸鈉(SLES)等及其組合。

【0769】 在一些實施例中，將多核苷酸溶液之 pH 維持在 pH 5 與 pH 8 之間以改良穩定性。控制 pH 之例示性緩衝劑可包括(但不限於)磷酸鈉、檸檬酸鈉、琥珀酸鈉、組胺酸(或組胺酸-HCl)、蘋果酸鈉、碳酸鈉等及/或其組合。

【0770】 例示性潤滑劑包括(但不限於)硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、二氧化矽、滑石、麥芽、氫化植物油、聚乙二醇、苯甲酸鈉、月桂基硫酸鈉或月桂基硫酸鎂等及其組合。

【0771】 本文所闡述之醫藥組合物或調配物可含有低溫保護劑，以在冷凍期間穩定本文所闡述之多核苷酸。例示性低溫保護劑包括(但不限於)甘露醇、蔗糖、海藻糖、乳糖、甘油、右旋糖等及其組合。

【0772】 本文所闡述之醫藥組合物或調配物可在凍乾多核苷酸調配物中含有增積劑，以產生「醫藥學上美觀」之餅狀物，在長期(例如 36 個月)儲存期間穩定凍乾多核苷酸。本發明之例示性增積劑可包括(但不限於)蔗糖、海藻糖、甘露醇、甘胺酸、乳糖、棉子糖及其組合。

【0773】 在一些實施例中，醫藥組合物或調配物進一步包含遞送劑。本揭示案之遞送劑可包括(但不限於)脂質體、脂質奈米顆粒、類脂質、聚合物、脂質複合物、微囊泡、外泌體、肽、蛋白質、經多核苷酸轉染之細胞、玻尿酸酶、奈米

顆粒模擬物、奈米管、結合物及其組合。

【0774】　本揭示案之調配物可包括一或多種賦形劑，每種賦形劑之量共同增加多核苷酸之穩定性，增加多核苷酸之細胞轉染，增加多核苷酸編碼蛋白質之表現及/或改變多核苷酸編碼蛋白質之釋放特徵。此外，本揭示案之多核苷酸可使用自組裝核酸奈米顆粒來調配。

【0775】　本文所闡述醫藥組合物之調配物可藉由藥理學技術中已知或此後開發之任何方法來製備。一般而言，此等製備方法包括使活性成分與賦形劑及/或一或多種其他輔助成分締合之步驟。

【0776】　根據本揭示案之醫藥組合物可以散裝、作為單一單位劑量及/或作為複數個單一單位劑量來製備、包裝及/或出售。如本文所用，「單位劑量」係指包含預定量之活性成分之醫藥組合物之離散量。活性成分之量通常等於將投與給個體之活性成分之劑量及/或此一劑量之便捷分率(諸如此一劑量之二分之一或三分之一)。

【0777】　根據本揭示案之醫藥組合物中之活性成分、醫藥學上可接受之賦形劑及/或任何其他成分之相對量可端視於所治療個體之屬性、體型及/或狀況且進一步端視於組合物之投與途徑而變化。舉例而言，組合物可包含介於 0.1%與 99% (w/w)之間的活性成分。舉例而言，組合物可包含介於 0.1%與 100%之間、例如介於.5 與 50%之間、介於 1%-30%之間、介於 5%-80%之間、至少 80% (w/w)之活性成分。

【0778】　在一些實施例中，本文所闡述之調配物含有至少一種多核苷酸。作為非限制性實例，調配物含有 1、2、3、4 或 5 種多核苷酸。

【0779】　本揭示案之范圍內可考慮使用習用賦形劑介質，除非任何習用賦形劑介質可與物質或其衍生物不相容，諸如藉由產生任何不合意之生物效應或在其他方面以有害方式與醫藥組合物之任何其他組分相互作用。

【0780】　在一些實施例中，脂質奈米顆粒之粒徑增加及/或減小。粒徑之變化可能夠幫助對抗生物反應，諸如(但不限於)發炎，或可增加遞送至哺乳動物之經修飾 mRNA 之生物效應。

【0781】　醫藥組合物之製造中所用的醫藥學上可接受之賦形劑包括(但不限於)惰性稀釋劑、表面活性劑及/或乳化劑、防腐劑、緩衝劑、潤滑劑及/或油類。此等賦形劑可視情況包括在本揭示案之醫藥調配物中。

【0782】　在一些實施例中，多核苷酸在奈米結構中投與或與奈米結構一起投與、調配在奈米結構中或與奈米結構一起遞送，該等奈米結構可鉗合諸如膽固醇等分子。該等奈米結構之非限制性實例及製備該等奈米結構之方法闡述於美國專利公開案第 US20130195759 號中。該等奈米結構之例示性結構示於美國專利公開案第 US20130195759 號中，且可包括核心及圍繞該核心之殼。

等效內容及範圍

【0783】　熟習此項技術者將認識到，或能夠僅使用常規實驗確定本文所闡述之本揭示案具體實施例之許多等效形式。本揭示案之範圍不意欲限於下文描述，而是如隨附申請專利範圍中所陳述。

【0784】　在申請專利範圍中，除非指示相反情形或自上下文中另外明顯可見，否則諸如「一種/個(a、an)」及「該(the)」等冠詞可意指一種/個或一種/個以上。除非指示相反情形或自上下文中另外明顯可見，否則若一個、一個以上或所有群組成員存在於、用於給定產物或製程或以其他方式與給定產物或製程相關，則在群組之一或多個成員之間包括「或」之技術方案或描述視為滿足條件的。本揭示案包括其中恰好一個群組成員存在於、用於給定產物或製程或以其他方式與給定產物或製程相關之實施例。本揭示案包括其中一個以上或所有群組成員存在於、用於給定產物或製程或以其他方式與給定產物或製程相關之實施例。

【0785】　亦應注意，術語「包含」意欲具有開放性，且允許但不需要納入其他

要素或步驟。當本文中使用術語「包含」時，由此亦涵蓋且揭示術語「由.....組成」。

【0786】　倘若給出範圍，則端點包括在內。此外，應理解，除非另外指示或自上下文及熟習此項技術者之理解另外明顯可見，否則表示為範圍之值可在本揭示案之不同實施例中假設所陳述範圍內之任一具體值或子範圍，直至該範圍之下限單位之十分之一，除非上下文另外明確指示。

【0787】　所有引用之來源、例如參考文獻、出版物、資料庫、資料庫條目及本文所引用之技術均係以引用的方式併入至本申請案中，即使在引用中並未明確說明。倘若引用來源之陳述與本申請案相衝突，則以本申請案中之陳述為準。

實例

【0788】　藉由參考以下實例將更全面地理解本揭示案。然而，該等實例不應解釋為限制本揭示案之範圍。應理解，本文所闡述之實例及實施例僅係出於說明性目的，且基於其之各種修改或變化應為熟習此項技術者所瞭解且欲包括在本申請案之精神及範疇以及隨附申請專利範圍之範圍內。

實例 1：檢查點癌症疫苗之免疫原性

【0789】　對經設計以針對人類白血球抗原(HLA)血清型 A 02:01 (HLA-A*02:01)基因轉殖小鼠中之 IDO1 及 PD-L1 抗原決定基產生抗原特異性 T 細胞反應之信使 RNA (mRNA)疫苗進行免疫原性測試。該疫苗編碼八聚體，其包含重複四次之(PD-L1 $_{6\text{-}30}$ + IDO1 $_{192\text{-}216}$)。該疫苗調配為基於化合物 25 之脂質奈米顆粒(LNP)。

【0790】　在研究第 1 天及第 8 天，向小鼠接種 6 μg 疫苗。在研究第 15 天收穫脾臟，且用與疫苗中編碼之個別抗原決定基相對應之重疊肽離體再刺激脾細胞。

【0791】　藉由 IFNγ 酶聯免疫吸附斑點(ELISpot)及細胞內細胞介素染色(ICS)及流式細胞術偵測陽性反應。在所有評估之 HLA-A*02:01 動物中藉由 IFNγ

ELISpot 偵測對 PD-L1 及 IDO1 二者之免疫反應。在所有 HLA-A*02:01 動物中均觀察到 PD-L1 特異性 CD8+IFNγ+ T 細胞反應，且一隻 HLA-A*02:01 動物顯示出 IDO1 特異性 CD8+IFNγ+ T 細胞反應。

【0792】 數據總體指示，IDO1/PD-L1 抗原多聯體 mRNA 疫苗在 HLA-A*02:01 基因轉殖小鼠 T 細胞免疫原性模型中產生 IDO1/PD-L1 特異性 T 細胞反應。

實例 1A. 疫苗設計

【0793】 mRNA 疫苗中兩個抗原決定基之序列及用於實施再刺激之肽(包括全長 25 聚體、所預測之最小序列及各自 4 個重疊之 15 聚體肽)列示於**表 1** 中。

表 1：IDO1/PD-L1 抗原多聯體信使 RNA 疫苗抗原決定基及再刺激肽

抗原決定基	抗原決定基序列	再刺激肽序列
IDO1 $_{192-216}$	ERDTLLKALLEIASCLEKALQV FHQ	ERDTLLKALLEIASCLEK ALQVFHQALLEIASCLER DTLLKALLEIASCLKALL EIASCLEKALEIASCLEKA LQVFHQRDTLLKALLEIA SCL
PD-L1 $_{6-30}$	VFIFMTYWHLLNAFTVTVPKD LYVV	VFIFMTYWHLLNAFTVT VPKDLYVVLLNAFTVTV VFIFMTYWHLLNAFTTY WHLLNAFTVTVPKLNAF TVTVPKDLYVVFMTYW HLLNAFTVTVAFTVTV

【0794】 如 Richner 等人(Richner 等人 2017)中所闡述製造 mRNA 原料藥。將 mRNA 調配在 LNP 中。陰性對照為脂質奈米顆粒(LNP)，其含有非轉譯因子 IX 序列(NT-FIX)。所有檢品均以相同的組成調配且調配在相同的最終緩衝液(100 mM Tris、7% w/v PG、1 mM DTPA，pH 7.5)中。調配細節列示於**表 2** 中。

表 2：兩種檢品之調配細節

測試材料	**mRNA 濃度 (mg/ml)**	**大小 (nm)**	**DPI**	**EE%**
NT-FIX (FID 18295.2)	0.28	82	0.15	93

IDO1-PDL1_alt25merX4 (FID 18297.1)	0.36	88	0.12	89

【0795】 縮寫：DS，原料藥；EE，囊封效率；IDO1，吲哚胺 2,3-雙加氧酶 1；mRNA，信使 RNA；NT-FIX，不可轉譯因子 XI；PDI，多分散性指數；PDL1，程式化死亡-配位體 1 (PD-L1)。

【0796】 mRNA 疫苗劑量包括 6 μg mRNA，其調配於基於化合物 25 之 LNP 中，總劑量體積為 100 μL。所有檢品在注射前於 PBS 中稀釋。

小鼠

【0797】 雌性 HLA-A*02:01 小鼠(OR1159，Taconic 品系編號 9659-F；年齡：遞送時 6-8 週；平均重量：研究起始時 21.3 g)、雌性 BALB/c 小鼠(OR1160，Taconic 品系編號 BALB/cAnNTac；年齡：遞送時 6-8 週；研究起始時平均重量 19.8 g)及雌性 C57BL/6 小鼠(Taconic 品系編號 B6nTAC；年齡遞送時 6-8 週；研究起始時平均重量 18.7 g)購自 Taconic Laboratories (Hudson, NY)。

【0798】 在即將開始劑量之前，根據範圍為 18.33 - 25.73 公克(平均值 21.29 g，中值 21.04 g)之體重，將雌性 HLA-A*02:01 小鼠隨機分配至各組中(組 1 中 n = 4，且組 2-組 9 中 n = 6)。

實例 1B. 研究設計

【0799】 在即將開始劑量之前，根據範圍為 16.67 - 22.28 g (平均值 19.77 g，中值 19.73 g)之 BALB/c 小鼠(每組小鼠數 1-3 隻)且範圍為 16.45 - 20.27 g (平均值 18.67 g，中值 18.72 g)之 C57BL/6 小鼠(每組小鼠數 4-6 隻)之體重，將動物隨機分配至各組中(n = 6 隻/組，每組中所測試之每個小鼠品系 n = 3 隻)。本報告中未呈現與組 2 至組 4 及組 6 至組 9 相關之數據。

【0800】 根據**表 3** 中所呈現之研究設計治療小鼠。

表 3：研究 OR1159 及 OR1160 之治療方案

組 [a]	mRNA/治療 [b]	mRNA 比率	個別 mRNA 劑量(μg)[c]	ROA，體積，治療日	組織收穫時間(投藥後)
1	NT FIX	N/A	6	IM，100 μL (每條腿 50 μL)，研究第 1 天及第 8 天	第二次投藥後 7 天 (研究第 15 天)
5	IDO1-PDL1_25mer_altX4	N/A	6		

【0801】 縮寫：IDO1，吲哚胺 2,3-雙加氧酶 1；IM，肌內；mRNA，信使 RNA；N/A，不適用；NT FIX，不可轉譯因子 IX；PDL1，程式化死亡-配位體 1 (PD-L1)；ROA，投與途徑。

【0802】 [a]在研究 OR1159 (雌性 HLA-A*02:01 小鼠)中，組 1 之組大小為 n = 4，且組 2-組 9 為 n = 6。在研究 OR1160 (野生型雌性 C57BL/6 及 BALB/c 小鼠)中，組大小為 n = 6，所測試之每個小鼠品系 n = 3 隻小鼠。

【0803】 [b]在 100 mM Tris、7% w/v PG、1 mM DTPA pH 7.5 緩衝液中，將 mRNA 調配於含有化合物 25 之脂質奈米顆粒中。

【0804】 [c]總 mRNA 劑量為 6 μg。

實例 1C. 免疫，組織收穫及處理

【0805】 在研究第 1 天及第 8 天，將個別地調配於 LNP 中之 mRNA 在 PBS 中稀釋至目標劑量水準，且與調配於基於化合物之 LNP 中之 IDO1/PD-L1 多聯體 mRNA 疫苗 mRNA-4359 (高通量操作批次 FID 18297，6 μg 劑量，組 1 為 n = 4 且組 2-組 9 為 n = 6，所測試之每個品系 n = 3 隻小鼠，且每組 n=6 隻)一起肌內投與(每次投藥向每條後腿中投與 50 μL)。在研究第 15 天收穫脾臟，且按照標準程序製備單細胞懸浮液。簡言之，使用 5 mL 注射器之柱塞穿過位於 50 mL 錐形管內之 70 μL 細胞過濾器手動破碎脾臟。在機械破碎期間，將細胞過濾器用培養基洗滌多次，將所有洗滌培養基收集至 50 mL 錐形管中。將細胞懸浮液在 4°C 下以 300 × *g* 旋轉沈降 10 分鐘，自沈澱中傾倒出上清液，且將細胞重新懸浮於 3

mL 氯化銨鉀溶解緩衝液中用於紅血球溶解。在室溫下實施溶解 3 分鐘。在 3 分鐘溶解後，向每一管中添加 12 mL 含有 10% FBS 之 RPMI-1640，將懸浮液在 4℃下以 300 × *g* 旋轉沈降 10 分鐘。傾倒出上清液，且將細胞重新懸浮於 3 mL 含有 10% FBS 之 RPMI-1640 中。接著經由 70 μL 細胞過濾器將細胞懸浮液過濾至新的 50 mL 錐形管中。藉由用 10 mL 含有 10% FBS 之 RPMI-1640 經由細胞過濾器沖洗最初的 50 mL 錐形管且收集至新的 50 mL 錐形管中實施洗滌步驟。接著對細胞懸浮液進行計數且儲存在 37°C、5% CO2 下，直至染色。

【0806】 使用小鼠 IFNγ ELISpot-plus 套組(Mabtech, 3321-4APT-2)分析抗原特異性免疫反應。ELISpot 套組包括 IFNγ 預包覆板、生物素化偵測單株抗體(R4-6A2)、鏈黴抗生物素蛋白-ALP 及 BCIP/NBT-plus 受質。將脾細胞處理成細胞懸浮液，去除紅血球，且對活細胞進行計數。在平鋪細胞之前，將 ELISpot 板用完全培養基在 37°C及 5% CO_2 下封阻 2 小時。將細胞(4 × 10^5 個細胞/孔)與成對的刺激肽(2 μg/mL；**表 1**)、陰性(媒劑/培養基)對照或陽性(50 ng/mL 佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯[Sigma-Aldrich, P8139]及 1 μg/mL 離子黴素(ionomycin) [Sigma-Aldrich, I0634])對照(各自添加至 1 個孔中)一起平鋪，且將板在 37°C及 5% CO_2 下培育 36 小時。培育後，使用 PBS 洗滌 5 次，自膜上洗去細胞。向膜上添加抗小鼠 IFNγ 偵測抗體 R4-6A2 (100 μL/孔；1 μg/mL)，且將板在 37°C及 5% CO_2 下培育 2 小時。接著用 PBS 將膜洗滌 5 次，之後在室溫下添加鏈黴抗生物素蛋白-ALP 持續 1 小時。在 1 小時培育後，用 PBS 將膜洗滌 5 次，隨後用 PBS 洗滌 3 次，之後添加 BCIP/NBT-plus 受質。將膜在 BCIP/NBT-plus 受質中培育 4 分鐘以使板顯影，之後藉由在冷的自來水中沖洗板終止反應。

【0807】 對脾細胞進行計數，正規化，活力染色(可固定活力染料 4)，用 TruStain fcX™ (抗小鼠 CD16/32)抗體(BioLegend，編號 101319)封阻，且如**表 4** 中所詳述用稀釋於染色緩衝液中之螢光抗體染色。用 FoxP3/轉錄因子染色緩衝

液組套(Thermo Fisher Scientific，編號 005523)實施細胞內染色。用細胞內固定緩衝液(Thermo Fisher Scientific，編號 88-8824-00)以其他方式固定樣品。在 Attune NxT 流式細胞儀(Invitrogen)上分析染色樣品。

表 4：所使用之流式細胞術染色抗體及稀釋度

抗體	螢光團	純系	同型	稀釋度
CD44	FITC	IM7	大鼠 IgG2b	200
CD8b	Percp Cy5.5	YTS156.7.7	大鼠 IgG2b	300
CD4	APC	GK1.5	大鼠 IgG2b	300
Foxp3	AF700	MF-14	大鼠 IgG2b	200
可固定活力染料	eFluor 780			800
CD107a	BV421	1D4B	大鼠 IgG2a	200
CD62L	BV510	MEL-14	大鼠 IgG2a	200
TNF α	BV650	MP6-XT22	大鼠 IgG1	200
IL-2	PE	JES6-5H4	大鼠 IgG2b	200
IFN γ	PE/Cy7	XMG1.2	大鼠 IgG2b	400

IFNγ ELISpot 分析

【0808】　使用 CTL ImmunoSpot®分析儀計數斑點形成單位。藉由自每一孔中減去僅媒劑斑點來實施背景減除。藉由曼-懷特尼檢定(Mann-Whitney test)計算 ELISpot 結果之統計顯著性，且使用 Graphpad Prism 軟體藉由二因子 ANOVA 計算流式細胞術結果之統計顯著性。所應用之參數為 2 尾分佈。P 值等於或小於 0.05 視為顯著：$0.05 \geq P > 0.01$，*顯著；$0.01 \geq P > 0.001$，**極顯著；$0.001 > P$，***高度顯著。

流式細胞術分析

【0809】　所有流式細胞術分析均使用 FlowJo (第 10 版，FlowJo；Ashland, OR) 實施。在此軟體中使用補償控制手動調整補償，且等同地應用於染色劑內之所有樣品。每一染色劑之間的補償矩陣類似，但根據單色對照對每一染色劑進行調整。

實例 1D. 結果

【0810】　在用調配於基於化合物 25 之 LNP 中的 IDO1/PDL1 mRNA 進行疫苗接種之 HLA-A*02:01 及野生型小鼠之脾細胞之間比較 IFNγ ELISpot 反應，其係藉由用對應於由 mRNA 疫苗編碼之 IDO1 及 PD-L1 序列之重疊肽或僅媒劑再刺激離體細胞來實施。藉由自每一孔中減去僅媒劑斑點來實施背景減除。偵測到對疫苗中 IDO1 及 PD-L1 抗原決定基之反應。另外，如藉由曼-懷特尼 t 檢定所測定，在 HLA-A*02:01 動物中所偵測到之抗原決定基特異性反應顯著大於在野生型動物中所偵測到之彼等反應(**圖 1** 及**圖 2**)。對僅媒劑偵測到最小反應。

【0811】　亦藉由 ICS 及流式細胞術量測因應於用僅媒劑、IDO1 及 PD-L1 肽離體進行再刺激之 CD8+ IFNγ+ T 細胞反應(**圖 3**)。藉由自相應樣品中減去僅媒劑反應來實施背景減除。在 IDO1/PD-L1 多聯體治療之動物中偵測到 PD-L1 特異性 CD8 T 細胞反應。另外，如藉由曼-懷特尼 t 檢定所測定，在 HLA-A*02:01 動物中所偵測到之 PD-L1 特異性反應顯著大於在野生型動物中所偵測到之彼等反應。此分析未偵測到顯著之 IDO1 特異性 CD8+ IFNγ+ T 細胞反應。

【0812】　在後續藥理學研究中，檢查點癌症疫苗誘導強勁之 IDO1 特異性 T 細胞反應。值得注意的是，該等反應可偵測到，*而與* HLA-A*02:01 轉殖基因無關(數據未示出)。

實例 1E. 結論

【0813】　IDO1/PD-L1 抗原多聯體 mRNA 疫苗經設計以產生 T 細胞反應。藉由比較在用 IDO1/PD-L1 多聯體 mRNA 疫苗進行疫苗接種後，HLA-A*02:01 基

因轉殖及野生型小鼠中之 IDO1/PD-L1 特異性反應來評估 HLA-A*02:01 限制性免疫反應。與野生型動物相比，藉由 IFNγ ELISpot 在 HLA-A*02:01 中觀察到顯著更高量之 IDO1 及 PD-L1 特異性反應，此指示人類 HLA 亦介導抗原特異性反應。基於流式細胞術之分析指示 PD-L1 特異性反應由 CD8+IFNγ+ T 細胞驅動。總之，該等數據證明，IDO1/PD-L1 抗原多聯體 mRNA 疫苗在 HLA-A*02:01 基因轉殖小鼠免疫原性模型中引發 IDO1/PD-L1 特異性 T 細胞反應。

實例 2. 免疫刺激/免疫動力學建模以支持編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA 之首次人類劑量選擇。

【0814】 此實例描述半機械數學建模，以鑑別編碼針對 PD-L1 及 IDO (癌症中經常上調之兩個靶標)之檢查點癌症疫苗之 mRNA 之劑量範圍。此建模框架亦稱為 IS/ID 建模，其描述由疫苗接種(IS)刺激之免疫反應，及所產生之免疫反應動力學(ID)。

【0815】 疫苗藥物開發缺少傳統的濃度對時間特徵曲線，該等特徵曲線通常用作標準 PK/PD 建模方法之框架。因此，首次人類(FIH)試驗之疫苗劑量選擇通常涉及選擇相關之動物模型，此將使得能夠經由基於模型之藥物開發(MIDD)及毒性數據評價對安全性、毒物學及劑量反應進行適當評價。另外，所選劑量亦必須為治療相關的，此乃因該研究係在腫瘤患者而非健康個體中進行。

【0816】 然而，在針對 IDO1 及 PD-L1 之檢查點癌症疫苗之背景中，沒有相關動物模型以評估針對 PD-L1 或 IDO1 活化之 T 細胞之在靶毒性。臨床相關模型之缺乏主要係由於以下原因：(a)免疫反應需要 T 細胞受體(TCR)對肽-MHC 複合物之高結合特異性；(b)在所有物種內且跨所有物種存在高多型性及低流行性之 MHC 結合等位基因；(c)在非人類靈長類動物中 MHC 結合肽之機率預測較低；及(d)動物模型不能模擬在人類中所觀察到之藥理學活性。此外，傳統毒性研究將限於僅 LNP 之毒性，而非抗原特異性在靶 T 細胞毒性。

【0817】　因此，為評價毒性，利用使用相同 LNP 調配物以幫助界定 LNP 毒性之其他程式，且自先前公佈之關於針對 PD-L1 及 IDO1 之基於肽之疫苗的臨床安全性數據獲得臨床安全性數據。利用針對 PD-L1 及 IDO1 之基於肽之疫苗的已公佈文獻資料，建立能夠預測治療相關 FIH 劑量之建模框架。

【0818】　類似於傳統 PK/PD 建模，開發模型之第一步係在數學上描述免疫刺激之潛在機制及反應之動力學。在使用包含單一 PD-L1 肽及單一 IDO1 肽之肽疫苗之參考研究中，每 2 週給予腫瘤患者 15 個疫苗劑量且量測其免疫反應。如**圖 4A** 中所示，藉由觀察在疫苗接種後直至 75 週之患者 T 細胞反應來量測患者之免疫反應，如以 1 百萬個外周血單核細胞(PBMC)作正規化之 IFNγ 斑點形成單位(SFU)隨時間推移之數量所繪示。

【0819】　對按患者分層之抗原特異性 T 細胞反應進行數位化且以 1 百萬個 PBMC 進行按比例縮放(**圖 4B 及圖 4C**)。按反應類別探究數據(**圖 4D 及圖 4E**)，且圍繞數位化數據構築建模框架。

【0820】　在該模型中，基於先前公佈之 IS/ID 模型(**圖 5**)，如藉由活化函數 δ 所表示，在疫苗接種後將過渡效應記憶(TEM)細胞帶入系統中，該函數為活化之量級(a)、延遲(b)及時間(c)之函數(**圖 5**)。如**圖 5** 中所示，TEM 細胞係藉由在再次疫苗接種時將中央記憶細胞轉化成 TEM 細胞(B_{CM})而形成。TEM 係由於天然死亡(μ_{TEM})或藉由轉化成壽命更長之中央記憶細胞(β_{TEM})而減少之細胞。中央記憶細胞之壽命更長且係由 TEM 分化(β_{TEM})或由複製(RCM)形成。亦藉由在再次疫苗接種時轉化成 TEM 細胞(B_{CM})或死亡(μ_{CM})，將中央記憶細胞自其庫中去除。該模型由下式繪示：

$d(TEM)/dt = \delta$(活化函數) $- \beta_{TEM} * TEM - \mu_{TEM} * TEM + CM * \beta_{CM}$

$d(CM)/dt = \beta_{TEM} * TEM - (CM * \beta_{CM} - CM * RCM + \mu CM * CM)$再次疫苗接種後

【0821】　一旦產生 IS/ID 模型，則針對已公佈之基於肽之疫苗數位化數據使該

模型符合條件(**圖 6A-圖 6D**)。簡言之，針對按反應組完全反應者(**圖 6A 及圖 6C**)及部分反應者(**圖 6B 及圖 6D**)分開之平均 IDO1 (**圖 6A 及圖 6B**)或 PD-L1 (**圖 6C 及圖 6D**) T 細胞反應數據對模型進行擬合。如**圖 6A-圖 6D** 中所示，該模型充分擬合治療後直至 72 週之平均公佈數據。

【0822】　接下來，如**圖 7A-圖 7D** 中所示，進行參數靈敏度分析以進一步使該模型符合條件。將單一模型參數化視為基線且其變化範圍為 0.5 至 2x，以量測因變化產生之有效結果。一階 sobol 指數及全階 sobol 指數二者均用作靈敏度之量度。一階 sobol 量測參數在單獨變化時之靈敏度，且全階 sobol 量測參數在變化時以及與所有其他參數一起變化時之靈敏度。如**圖 7A-圖 7D** 中所示，不同的色彩強度用於表示在整個時間過程中遵守相應 sobol 指數之頻率。較深之色彩意味著遵守相應 sobol 指數之頻率較高，且較淺之色彩意味著遵守 sobol 指數之頻率較低。

【0823】　整體靈敏度分析顯示對所有估計參數之靈敏度水準適當，且顯示兩種表型(CP/PR)之間的靈敏度參數量級類似，但 PD-L1 CR 患者擬合之『b』(活化時間)高靈敏度及自 CM 細胞向 TEM 之轉化(B_{CM})除外(**圖 7A-圖 7D**)。PD-L1 CR 患者擬合之高靈敏度有可能係由於在此患者亞組中在第 4 週與第 10 週之間所觀察到的反應之差異較大，其需要更長時間來達到 TEM 細胞之峰值流入。

【0824】　另一個靈敏參數為再次疫苗接種之時間(T_R)，此表明不同的方案可導致不同的 T 細胞反應(**圖 7A-圖 7D**)。不希望受理論束縛，再次疫苗接種時間參數之更高靈敏度表明可最佳化投藥時間表(**圖 7A-圖 7D**)。

【0825】　一旦模型符合條件且進行靈敏度分析，則實施各種模擬。基於肽之疫苗之預測劑量-效應曲線示於**圖 8A** 中，且 mRNA 疫苗之等效曲線示於**圖 8B** 中。**圖 8A 及圖 8B** 中所示之結果表明，與基於肽之疫苗相比，相當於 180 μg 劑量之編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA 可引發類似之 T 細胞反應。此基於某些建模

假設，包括：(a) mRNA 疫苗應靶向引發與基於肽之疫苗試驗中所觀察到之相同反應；(b) APC 在分子內化方面具有完美效率；(c)每一 mRNA 分子具有如所設計之 4 個 PD-L1 及 4 個 IDO1 序列；及(d)每一 mRNA 分子產生大約 17 莫耳肽。

【0826】　一旦確立劑量-效應關係，則進行劑量-效應模擬以確定反應及肽類型之潛在差異(**圖 9A-圖 9D**)。儘管如**圖 8A 及圖 8B** 中所示之模型預測 180 μg 劑量可能引發強勁之 T 細胞反應，但在缺乏臨床前數據之情形下，在評估若干相關臨床考慮因素之後，將 100 μg 劑量鑑別為可在理論上提供治療反應但容許探究並研究治療效應及不良事件之劑量-反應曲線之劑量。

【0827】　最終，為模擬重複投藥之效應，進行若干次可行之投藥方案模擬，以估計各種潛在疫苗接種時間表後之 T 細胞反應(**圖 10A-圖 10C**)。基於該等初步模擬，預測 15 劑量 QW3 方案與其他模擬情況相比具有更長之反應(**圖 10A-圖 10C**)。

實例 3. 編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA 之首次人類 1/2 期開放標籤研究。

【0828】　本研究將評估檢查點癌症疫苗單獨或與派姆單抗組合在患有局部晚期或轉移性實體腫瘤之患者中之安全性及耐受性。本研究將包括以下治療小組：小組 1a 包括患有局部晚期或轉移性癌症(例如皮膚黑色素瘤、非小細胞肺癌[NSCLC]、非肌肉侵襲性膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌、微衛星穩定型結腸直腸癌、基底細胞癌或三陰性乳癌)之成人。劑量水準藉由經改進之連續再評價方法建模來確定，初步劑量水準為 50 μg、100 μg、200 μg、400 μg 及 1000 μg。檢查點癌症疫苗將每 3 週(每一週期之第 1 天)肌內投與一次，持續 9 個週期。將向小組 1a 參與者投與 100 μg 之起始劑量。

【0829】　小組 1b 及藥效學(PD)小組組 1 及組 2 包括患有局部晚期或轉移性及檢查點抑制劑難治性黑色素瘤或局部晚期或轉移性及檢查點抑制劑難治性 NSCLC 之成人。將在檢查點癌症疫苗劑量水準下依序起始小組 1b，基於所有數

據，該劑量水準在小組 1a 中已宣佈為安全，且較小組 1a 中探究之當前水準低至少一個劑量水準。計劃將派姆單抗投藥與僅檢查點癌症疫苗組合，且在 9 週期治療期期間以 400 mg 作為 30 分鐘靜脈內輸注每 6 週投與一次(例如在每隔一個週期之第 1 天；週期 1、週期 3、週期 5、週期 7 及週期 9)。PD 小組中之參與者將接受檢查點癌症疫苗與派姆單抗之組合。

【0830】　小組 2 包括在此背景下未接受此癌症之任何先前療法(例如第一線療法)的患有局部晚期或轉移性黑色素瘤(群組 1)或患有 PD-L1 腫瘤比例評分≥ 1% 之局部晚期或轉移性 NSCLC (群組 2)之成人。一旦在劑量確認小組(小組 1b)中宣佈組合療法之 MTD/推薦擴展劑量，則將開始劑量擴展小組。小組 2 群組中之參與者在 21 天週期之第 1 天治療，持續九個週期(9 個總劑量之檢查點癌症疫苗；5 個總劑量之派姆單抗)。

【0831】　將藉由多種讀出評估檢查點癌症疫苗單獨或與派姆單抗組合之安全性及耐受性。主要結果量度將包括具有劑量限制性毒性之患者數量以及不良事件之數量及類型。次要終點將包括客觀反應率(ORR)、疾病控制率(DCR)、反應持續時間(DOR)及無進展存活期(PFS)，例如基於實體腫瘤中之反應評估準則第 1.1 版(RECIST)。其他結果量度將包括外周中及腫瘤中之 T 細胞概況相對於基線之變化百分比(例如如藉由 CD3+CD8+、CD3+CD4+及 CD3+CD4+Foxp3+之變化所量測，例如藉由外周血之流式細胞術及藉由腫瘤之免疫組織化學量測)。

其他實施例

【0832】　應理解，儘管已結合本揭示案之詳細描述來闡述本揭示案，但以上描述意欲說明而非限制本揭示案之範圍，該範圍係由隨附申請專利範圍之範圍來界定。其他態樣、優點及改變係在以下申請專利範圍之範圍內。本文所闡述之所有參考文獻均係以全文引用的方式併入。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="C254153SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-05-
30">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>112105879</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-02-17</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>M2180-7017TW</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/311,716</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-02-18</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商現代公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>MODERNATX, INC.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">編碼檢查點癌症疫苗之mRNA及其用途
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>716</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ERDTLLKALLEIASCLEKALQVFHQ</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="2">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>75</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..75</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q2">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gagcgggataccctcctgaaggctctgctggagatcgcaagctgcctggagaaagccctcca
ggtgttccaccaa</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="3">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q3">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>75</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..75</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q4">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gtgttcatcttcatgacatactggcatctgctgaacgcctttaccgtgaccgtacccaagga
cctgtacgtggtg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>200</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..200</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q5">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ERDTLLKALLEIASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVERDTLLKALLEI
ASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVERDTLLKALLEIASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTVT
VPKDLYVVERDTLLKALLEIASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>603</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..603</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q6">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q7">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q8">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q9">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q10">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>27</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q11">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>29</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q12">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>32</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q13">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>38</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q14">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>46</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q15">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>50</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q16">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>62</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q17">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>68</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q18">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>70</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q19">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>71</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q20">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>80</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q21">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>82</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q22">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>83</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q23">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>86</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q24">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>88</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q25">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>89</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q26">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>92</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q27">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>97</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q28">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>100</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q29">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>105</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q30">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>107</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q31">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>110</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q32">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>118</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q33">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>119</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q34">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>120</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q35">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>125</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q36">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>131</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q37">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>143</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q38">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>145</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q39">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>149</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q40">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>152</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q41">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>162</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q42">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>167</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q43">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>170</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q44">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>179</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q45">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>182</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q46">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>188</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q47">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>193</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q48">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>196</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q49">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>200</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q50">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>212</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q51">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>218</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q52">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>220</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q53">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>221</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q54">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>222</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q55">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>230</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q56">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>232</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q57">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>233</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q58">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>236</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q59">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>237</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q60">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>238</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q61">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>239</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q62">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>242</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q63">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>247</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q64">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>249</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q65">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>250</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q66">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>257</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q67">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>259</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q68">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>260</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q69">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>267</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q70">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>268</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q71">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>269</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q72">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>270</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q73">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>273</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q74">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>275</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q75">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>281</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q76">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>291</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q77">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>292</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q78">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>293</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q79">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>295</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q80">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>299</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q81">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>302</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q82">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>317</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q83">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>320</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q84">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>329</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q85">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>332</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q86">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>333</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q87">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>338</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q88">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>346</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q89">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>348</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q90">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>350</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q91">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>362</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q92">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>368</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q93">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>370</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q94">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>371</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q95">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>380</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q96">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>382</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q97">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>383</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q98">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>386</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q99">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>388</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q100">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>389</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q101">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>390</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q102">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>392</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q103">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>396</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q104">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>397</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q105">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>400</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q106">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>407</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q107">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>410</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q108">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>418</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q109">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>419</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q110">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>425</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q111">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>431</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q112">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>442</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q113">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>443</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q114">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>445</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q115">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>449</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q116">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>452</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q117">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>467</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q118">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>469</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q119">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>470</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q120">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>479</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q121">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>482</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q122">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>488</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q123">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>489</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q124">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>496</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q125">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>498</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q126">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>500</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q127">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>512</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q128">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>518</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q129">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>520</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q130">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>521</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q131">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>525</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q132">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>530</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q133">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>532</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q134">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>533</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q135">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>534</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q136">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>536</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q137">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>538</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q138">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>539</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q139">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>540</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q140">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>542</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q141">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>547</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q142">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>550</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q143">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>557</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q144">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>560</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q145">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>568</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q146">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>569</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q147">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>575</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q148">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>581</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q149">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>591</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q150">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>593</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q151">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>595</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q152">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>599</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q153">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>602</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q154">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atggagcgggataccctcctgaaggctctgctggagatcgcaagctgcctggagaaagccct
ccaggtgttccaccaagtgttcatcttcatgacatactggcatctgctgaacgcctttaccgtgaccgtacccaaggacc
tgtacgtggtggagagagataccctgctgaaagccctgctggaaatcgcctcgtgcctggagaaggccctgcaggtgttt
caccaggtgttcattttcatgacctattggcacctgttgaacgcttttactgtgaccgtgccaaaggatttatacgtggt
ggagcgggacacactgctgaaggccctgcttgagatcgccagctgtctcgagaaagccctgcaagtgttccaccaggtat
tcatctttatgacttactggcacctgctcaacgccttcaccgtgacagtgcccaaggacttgtacgtggtcgagcgggac
accctgttaaaggccctgctggagattgccagctgtctggagaaggcactgcaggtgttccatcaggtgtttatctttat
gacctactggcacctcctgaacgccttcacagtgaccgtgcccaaggatctctacgtggtg</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="7">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="8">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
```

```
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
```

```
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
```

```
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>75</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..75</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q155">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaatcgcaaaatttgctcttcgcgttagatttcttttagttttctcgcaactagcaagct
ttttgttctcgcc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>203</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..203</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q156">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaatccccacaaccgcctcatatccaggctcaagaatagagctcagtgttttgttgttta
atcattccgacgtgttttgcgatattcgcgcaaagcagccagtcgcgcgcttgcttttaagtagagttgtttttccaccc
gtttgccaggcatctttaatttaacatatttttatttttcaggctaacctacgccgccacc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="52">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>76</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..76</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q157">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaataagagagaaaagaagagtaagaagaaatataagatctccctgagcttcagggagcc
ccggcgccgccacc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="53">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>89</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..89</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q158">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaaccccccaccccgtaagagagaaaagaagagtaagaagaaatataagatctccctga
gcttcagggagccccggcgccgccacc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="54">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>59</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..59</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q159">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggagaacttccgcttccgttggcgcaagcgctttcatttttctgctaccgtgactaag</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="55">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>46</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..46</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q160">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaataagagagaaaagaagagtaagaagaaatataagagccacc</INSDSeq_sequen
ce>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="56">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>56</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..56</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q161">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q162">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>24</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q163">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>34</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier id="q164">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>36</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q165">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
         <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaataagagagaaaagaagagtaagaagaaatataagaccccggcgccgccacc</INSD
Seq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="57">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>81</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..81</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q166">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaatcgcaaaatttgctcttcgcgttagatttcttttagttttctcgcaactagcaagct
ttttgttctcgccgccgcc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="58">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>81</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..81</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q167">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaatcgcaaaattttctttcgcgttagatttcttttagttttctttcaactagcaagct
ttttgttctcgccgccgcc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="59">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>83</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..83</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q168">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_difference</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>14..18</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q169">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>This region may encompass 0-5
residues</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>此區域可涵蓋0-5個殘基
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_difference</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q170">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>This region may be present or
absent</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>此區域可存在或不存在
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_difference</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q171">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>This region may be present or
absent</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>此區域可存在或不存在
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_difference</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>23..27</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q172">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>This region may encompass 0-5
residues</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>此區域可涵蓋0-5個殘基
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_difference</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>81..83</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q173">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>This region may be present or
absent</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>此區域可存在或不存在
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaatcgcaaaatttttgctctttttcgcgttagatttcttttagttttctykcaactagc
aagctttttgttctcgccrcc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="60">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>79</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..79</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q174">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaaattttagcctggaacgttagataactgtcctgttgtctttatatacttggtccccaa
gtagtttgtcttccaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="61">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>79</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..79</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q175">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaactttatttagtgttactttattttctgtttatttgtgtttcttcagtgggtttgttc
taatttccttggccgcc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="62">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>79</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..79</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q176">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaaatctgtattaggttggcgtgttctttggtcggttgttagtattgttgttgattcgtt
tgtggtcggttgccgcc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="63">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>79</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..79</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q177">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaaattattaacatcttggtattctcgataaccattcgttggattttattgtattcgtag
tttgggttcctgccgcc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="64">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>79</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..79</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q178">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaattattattatttctagctacaatttatcattgtattattttagctattcatcattat
ttacttggtgatcaaca</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="65">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>79</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..79</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q179">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaataggttgttaaccaagttcaagcctaataagcttggattctggtgacttgcttcacc
gttggcgggcaccgatc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="66">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>74</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..74</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q180">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaatcgtagagagtcgtacttagtacatatcgactatcggtggacaccatcaagattata
aaccaggccaga</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="67">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>79</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..79</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q181">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaacccgcccaagcgaccccaacatatcagcagttgcccaatcccaactcccaacacaat
ccccaagcaacgccgcc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="68">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>79</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..79</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q182">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaagcgattgaaggcgtcttttcaactactcgattaaggttgggtatcgtcgtgggactt
ggaaatttgttgtttcc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="69">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>79</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..79</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q183">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaactaatcgaaataaaagagccccgtactcttttatttctattaggttaggagccttag
catttgtatcttaggta</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="70">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>79</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..79</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q184">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaatgtgatttccagcaacttcttttgaatatattgaattcctaattcaaagcgaacaaa
tctacaagccatatacc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="71">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>74</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..74</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q185">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaatcgtagagagtcgtacttacgtggtcgccattgcatagcgcgcgaaagcaacaggaa
caagaacgcgcc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="72">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>74</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..74</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q186">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaatcgtagagagtcgtacttagaataaacagagtcgggtcgacttgtctctgatactac
gacgtcacaatc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="73">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>79</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..79</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q187">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaaatttgccttcggagttgcgtatcctgaactgcccagcctcctgatatacaactgttc
cgcttattcgggccgcc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>79</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..79</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q188">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaatctgagcaggaatcctttgtgcattgaagactttagattcctctctgcggtagacgt
gcacttataagtatttg</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="75">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>79</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..79</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q189">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaagcgattgaaggcgtcttttcaactactcgattaaggttgggtatcgtcgtgggactt
ggaaatttgttgccacc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="76">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>104</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..104</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q190">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaatttttttttgatattataagagtttttttttgatattaagaaaatttttttttgata
ttagaagagtaagaagaaatataagaccccggcgccgccacc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="77">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>57</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..57</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q191">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaataagagagaaaagaagagtaagaagaaatataagagccaaaaaaaaaaaacc</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="78">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>76</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..76</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q192">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaatctccctgagcttcagggagtaagagagaaaagaagagtaagaagaaatataagacc
ccggcgccgccacc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="79">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>75</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..75</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q193">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaatcgcaaaatttgctcttcgcgttagatttcttttagttttctcgcaactagcaagct
ttttgttctcgcc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="80">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>42</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..42</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q194">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggagacaagcttggcattccggtactgttggtaaagccacc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="81">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>47</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..47</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q195">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggaattaacagagaaaagaagagtaagaagaaatataagagccacc</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

```
 <SequenceData sequenceIDNumber="82">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>47</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..47</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q196">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggaaattagacagaaaagaagagtaagaagaaatataagagccacc</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="83">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>47</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..47</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q197">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggaaataagagagtaaagaacagtaagaagaaatataagagccacc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="84">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>47</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..47</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q198">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggaaaaaagagagaaaagaagactaagaagaaatataagagccacc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

```
 <SequenceData sequenceIDNumber="85">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>47</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..47</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q199">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggaaataagagagaaaagaagagtaagaagatatataagagccacc</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="86">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>47</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..47</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q200">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggaaataagagacaaaacaagagtaagaagaaatataagagccacc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="87">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>47</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..47</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q201">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggaaattagagagtaaagaacagtaagtagaattaaaagagccacc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

```
 <SequenceData sequenceIDNumber="88">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>47</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..47</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q202">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggaaataagagagaatagaagagtaagaagaaatataagagccacc</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="89">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>47</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..47</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q203">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggaaataagagagaaaagaagagtaagaagaaaattaagagccacc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="90">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>47</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..47</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q204">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggaaataagagagaaaagaagagtaagaagaaatttaagagccacc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

```
 <SequenceData sequenceIDNumber="91">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>92</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..92</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q205">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tcaagcttttggaccctcgtacagaagctaatacgactcactatagggaaataagagagaaa
agaagagtaagaagaaatataagagccacc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="92">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="93">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
```

```
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="94">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="95">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="96">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="97">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="98">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
```

```
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="99">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="100">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q206">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taatagtaagctggagcctcctgagagacctgtgtgaactattgagaagatcggaacagctc
cttactctgaggaagttggtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="101">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q207">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taatagtaagctggagcctcactctcctctccatcccgtatccaggctgtgaatttttcaag
gaatataaagatcgggatgtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="102">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q208">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgatagtaagctggagcctctagtgacggcaacagggcttggtttttccttgttgtgaaatc
gacatctctgaagacagggtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="103">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q209">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgatagtaagctggagcctccttccatctagtcacaaagactccttcgtccccagttgccgt
ctaggattgggcctcccagtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="104">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q210">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgatagtaagctggagcctcccataacatgacatatctggattttgtgcttagaaccttaaa
ttggaagcattcttaattgtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="105">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q211">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taatagtaagctggagcctccggaaaactaaaatagagatatttcaagattttataattttc
aaagacctttgaaatattgtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="106">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q212">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taatagtaagctggagcctctacacattgcttctagttggcagaaataattgattaaaagac
cagaaactgtgataactggtacccccgtggtctttaaataaagtctaagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="107">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q213">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggccatgcttcttgcccccttgggcctcccccccagcccct
cctccccttcctgcacccgtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="108">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier id="q214">
     <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q215">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q216">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q217">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q218">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q219">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>23</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q220">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>28</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q221">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>32</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q222">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q223">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>35</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q224">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>36</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q225">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>42</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q226">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>43</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q227">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>49</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q228">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>62</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q229">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>65</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q230">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>70</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q231">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>71</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q232">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>74</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q233">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>82</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q234">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>90</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q235">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>93</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q236">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>95</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q237">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>96</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q238">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>97</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q239">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>101</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier id="q240">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>106</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q241">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>108</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q242">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>112</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q243">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggcctagcttcttgccccttgggcctcccccccagcccct
cctccccttcctgcacccgtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="109">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>141</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..141</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q244">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggccatgcttcttgccccttgggcctcccccccagcccct
cctccccttcctgcacccgtacccccccaaacaccattgtcacactccagtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc<
/INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="110">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>141</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..141</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q245">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggcctagcttcttgccccttgggcctcccccccagcccct
cctccccttcctgcacccgtacccccccaaacaccattgtcacactccagtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc<
/INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="111">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>142</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..142</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q246">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggcctagcttcttgccccttgggcctccccccagcccct
cctccccttcctgcacccgtacccccctccataaagtaggaaacactacagtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc
</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="112">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>141</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..141</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q247">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggcctagcttcttgcccctgggcctcccccagccccct
cctcccctcctgcacccgtacccccgcattattactcacggtacgagtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc<
/INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="113">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>164</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..164</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q248">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataatagtccataaagtaggaaacactacagctggagcctcggtggccatgcttcttgcc
ccttgggcctcccccagcccctcctcccctcctgcacccgtacccccgcattattactcacggtacgagtggtcttt
gaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="114">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>188</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..188</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q249">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataatagtccataaagtaggaaacactacagctggagcctcggtggcctagcttcttgcc
ccttgggcctccataaagtaggaaacactacatccccccagcccctcctccccttcctgcacccgtacccccctccataaa
gtaggaaacactacagtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="115">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>60</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..60</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q250">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ctgagagacctgtgtgaactattgagaagatcggaacagctccttactctgaggaagttg</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="116">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q251">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctctcacacacctctgccccttgggcctcccactcccatggctct
gggcggtccagaaggagcgtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="117">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>109</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..109</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q252">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctccaccgcgttatccgttcctcgtaggctggtcctggggaacgg
gtcggcgggtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="118">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>257</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..257</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q253">
```

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctctgcccggcaacggccaggtctgtgccaagtgtttgctgacgc
aacccccactggctggggcttggtcatgggccatcagcgcgtgcgtggaacctttcggctcctctgccgatccatactg
cggaactcctagccgcttgttttgctcgcagcaggtctggagcaaacattatcgggactgataactctgttgtcctgtac
ccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="119">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>219</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q254">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggcctagcttcttgcccctttgggcctccccccagcccct
cctcccctcctgcacccgtacccttttttttttttttttttcttctttttctttttttttctttttttttttttctttctt
ttttctttttttttctttttctttttttctttttttttttttttttccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</I
NSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="120">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>219</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q255">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggcctagcttcttgcccctttgggcctccccccagcccct
cctccccttcctgcacccgtacccttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttt
ttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="121">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="122">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="123">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="124">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="125">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="126">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="127">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="128">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="129">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="130">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="131">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="132">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="133">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>185</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..185</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q256">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taagtctccataaagtaggaaacactacagctggagcctcggtggcctagcttcttgcccct
tgggcctccataaagtaggaaacactacatcccccccagcccctcctccccttcctgcacccgtacccccctccataaagta
ggaaacactacagtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="134">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>139</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..139</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q257">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taaagcgctggagcctcggtggcctagcttcttgccccttgggcctcccccagcccctcct
ccccttcctgcacccgtacccccctccataaagtaggaaacactacagtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</I
NSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="135">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>194</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..194</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q258">
```

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taaagctccccggggtccataaagtaggaaacactacagctggagcctcctgagagacctgt
gtgaactattgagaagatcggaacagctccttactctgaggaagttgtccataaagtaggaaacactacagtacccccctc
cataaagtaggaaacactacagtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="136">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>241</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..241</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q259">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taatagtaaacctcactcacggccacattgagtgccaggctccgggctggtttatagtagtg
tagagcattgcagcacttagactggggtgctgtagtctttattgtagtctttccacatacctgataattcttagataatt
tcttattttaattccataaagtaggaaacactacataaatctccataaagtaggaaacactacatattcttccataaagt
aggaaacactacataggct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="137">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>94</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..94</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q260">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gcctccaccgcgttatccgttcctcgtaggctggtcctggggaacgggtcggcgggtacccc
cgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="138">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>254</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..254</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q261">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caccgcgttatccgttcctcgtaggctggtcctggggaacgggtcggcgggcctcggtggcc
tagcttcttgccccttgggcccaccgcgttatccgttcctcgtaggctggtcctggggaacgggtcggcggtcccccccag
cccctcctcccccttcctgcacccgtacccccccaccgcgttatccgttcctcgtaggctggtcctggggaacgggtcggcg
ggtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="139">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q262">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taaagctccccgggggcctcggtggcctagcttcttgccccttgggcctcccccagcccct
cctcccttcctgcacccgtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="140">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q263">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taagtctccgctggagcctcggtggcctagcttcttgcccctttgggcctccccccagcccct
cctccccttcctgcacccgtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="141">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q264">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taagccccctccgggggcctcggtggcctagcttcttgccccttgggcctccccccagcccct
cctccccttcctgcacccgtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="142">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="143">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q265">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgtcagtttgtcaaatacccca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="144">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="145">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="146">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="147">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="148">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="149">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="150">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="151">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="152">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
```

```
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="153">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="154">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="155">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="156">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="157">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
```

```
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="158">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="159">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="160">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="161">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="162">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
```

```
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="163">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="164">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="165">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="166">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="167">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="168">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="169">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="170">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="171">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="172">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="173">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="174">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="175">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="176">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="177">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="178">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="179">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="180">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="181">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="182">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="183">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="184">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="185">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="186">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="187">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="188">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="189">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="190">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="191">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
```

```
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="192">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="193">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="194">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="195">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="196">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
```

```
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="197">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="198">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="199">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>164</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..164</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q266">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataatagtccataaagtaggaaacactacagctggagcctcggtggccatgcttcttgcc
ccttgggcctccccccagcccctcctcccctttcctgcacccgtacccccccgcattattactcacggtacgagtggtcttt
gaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="200">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>87</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..87</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q267">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacagtgcagtcacccataaagtagaaagcactactaacagcactggagggtgtagtgtttc
ctactttatggatgagtgtactgtg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="201">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q268">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgtagtgtttcctactttatgga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="202">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q269">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tccataaagtaggaaacactaca</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="203">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q270">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cataaagtagaaagcactact</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="204">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q271">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>agtagtgctttctactttatg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="205">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>85</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..85</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q272">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>cgctggcgacgggacattattactttggtacgcgctgtgacacttcaaactcgtaccgtga
gtaataatgcgccgtccacggca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="206">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q273">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tcgtaccgtgagtaataatgcg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="207">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q274">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>cgcattattactcacggtacga</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="208">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q275">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cattattactttggtacgcg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="209">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q276">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q277">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>5&apos;-phosphate nucleotide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>5&apos;-磷酸酯核苷酸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q278">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>inverted deoxythymidine</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>反向去氧胸苷</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q279">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>RNA</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>RNA</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q280">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>DNA</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>DNA</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>aaaaaaaaaaaaaaaaaaaat</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="210">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="211">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>126</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..126</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q281">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>126</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q282">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>inverted deoxythymidine</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>反向去氧胸苷</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q283">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>RNA</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>RNA</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>126</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q284">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>DNA</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>DNA</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aaaa
```

```
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="213">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="214">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="215">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="216">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="217">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
```

```
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="218">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="219">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="220">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>133</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..133</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q285">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gctggagcctcggtggccatgcttcttgccccttgggcctccccccagcccctcctccccttcctgcacccgtacccccctccataaagtaggaaacactacagtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="221">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q286">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cctctgaaattcagttcttcag</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="222">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q287">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>tgagaactgaattccatgggtt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="223">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q288">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ctcctacatattagcattaaca</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="224">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q289">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ttaatgctaatcgtgataggggt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="225">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q290">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ccagtattaactgtgctgctga</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="226">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q291">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tagcagcacgtaaatattggcg</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="227">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q292">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>caacaccagtcgatgggctgt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="228">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q293">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tagcttatcagactgatgttga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="229">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="230">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q294">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>cgtgtatttgacaagctgagtt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="231">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q295">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tggctcagttcagcaggaacag</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="232">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q296">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgcctactgagctgatatcagt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="233">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q297">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttcacagtggctaagttccgc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="234">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q298">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>agggcttagctgcttgtgagca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="235">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>141</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..141</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q299">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggccatgcttcttgccccttgggcctcccccccagcccct
cctcccccttcctgcacccgtacccccccgcattattactcacggtacgagtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc<
/INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="236">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q300">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggccatgcttcttgcccctgggcctcccccagccccct
cctcccctcctgcacccgtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="237">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>142</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..142</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q301">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggccatgcttcttgcccctgggcctcccccagccccct
cctcccctcctgcacccgtacccccctccataaagtaggaaacactacagtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc
</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="238">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="239">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q302">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttaatgctaattgtgataggggt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="240">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier id="q303">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>acccctatcacaattagcattaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="241">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>188</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..188</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q304">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataatagtccataaagtaggaaacactacagctggagcctcggtggccatgcttcttgcc
ccttgggcctccataaagtaggaaacactacatccccccagcccctcctccccttcctgcacccgtacccccctccataaa
gtaggaaacactacagtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="242">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>140</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..140</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q305">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggccatgcttcttgcccctgggcctccccccagccccct
cctccccttcctgcacccgtacccccagtagtgctttctactttatggtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="243">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>182</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..182</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q306">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataatagagtagtgctttctactttatggctggagcctcggtggccatgcttcttgcccc
ttgggccagtagtgctttctactttatgtccccccagcccctcctccccttcctgcacccgtacccccagtagtgctttc
tactttatggtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="244">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>184</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..184</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q307">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataatagagtagtgctttctactttatggctggagcctcggtggccatgcttcttgcccc
ttgggcctccataaagtaggaaacactacatccccccagcccctcctccccttcctgcacccgtacccccagtagtgctt
tctactttatggtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="245">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>142</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..142</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q308">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggccatgcttcttgcccctgggcctcccccagcccct
cctccccttcctgcacccgtacccccaccctatcacaattagcattaagtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc
</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="246">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>188</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..188</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q309">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataatagacccctatcacaattagcattaagctggagcctcggtggccatgcttcttgcc
ccttgggccacccctatcacaattagcattaatccccccagcccctcctcccccttcctgcacccgtacccccaccccctat
cacaattagcattaagtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="247">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>188</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..188</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q310">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>tgataatagacccctatcacaattagcattaagctggagcctcggtggccatgcttcttgcc
ccttgggcctccataaagtaggaaacactacatcccccccagcccctcctcccctttcctgcacccgtacccccaccccctat
cacaattagcattaagtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="248">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>142</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..142</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q311">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataatagtccataaagtaggaaacactacagctggagcctcggtggccatgcttcttgcc
ccttgggcctccccccagcccctcctcccccttcctgcacccgtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc
</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="249">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>142</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..142</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q312">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggctccataaagtaggaaacactacacatgcttcttgcc
ccttgggcctccccccagcccctcctccccttcctgcacccgtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc
</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="250">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>142</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..142</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q313">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggccatgcttcttgccccttgggcctccataaagtagga
aacactacatcccccccagcccctcctcccctttcctgcacccgtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc
</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="251">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>70</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..70</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q314">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggaaataagagtccataaagtaggaaacactacaagaaaagaagagtaagaagaaatataa
gagccacc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="252">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>70</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..70</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q315">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggaaataagagagaaaagaagagtaatccataaagtaggaaacactacagaagaaatataa
gagccacc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="253">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>70</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..70</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q316">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggaaataagagagaaaagaagagtaagaagaaatataatccataaagtaggaaacactaca
gagccacc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="254">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q317">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>acccctatcacaattagcattaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="255">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>181</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..181</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q318">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataatagagtagtgctttctactttatggctggagcctcggtggccatgcttcttgcccc
ttgggccagtagtgctttctactttatgtccccccagcccctctccccttcctgcacccgtacccccagtagtgctttct
actttatggtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="256">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>142</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..142</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q319">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggccatgcttcttgcccccttccataaagtaggaaacact
acatgggcctccccccagcccctcctcccccttcctgcacccgtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc
</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="257">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>142</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..142</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q320">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggccatgcttcttgcccccttgggcctcccccccagtccat
aaagtaggaaacactacacccctcctcccccttcctgcacccgtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc
</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="258">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>142</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..142</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q321">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggccatgcttcttgccccttgggcctcccccccagcccct
cctcccttctccataaagtaggaaacactacactgcacccgtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc
</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="259">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>142</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..142</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q322">
```

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggccatgcttcttgcccctgggcctccccccagccccct
cctccccttcctgcacccgtacccccgtggtctttgaataaagttccataaagtaggaaacactacactgagtgggcggc
</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="260">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>164</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..164</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q323">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataatagtccataaagtaggaaacactacagctggagcctcggtggcctagcttcttgcc
ccttgggcctccccccagcccctcctcccccttcctgcacccgtacccccccgcattattactcacggtacgagtggtcttt
gaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>

```
 <SequenceData sequenceIDNumber="261">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q324">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggcctagcttcttgcccctttgggcctccccccagcccct
cctccccttcctgcacccgtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="262">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>141</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..141</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q325">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggcctagcttcttgccccttgggcctccccccagcccct
cctccccttcctgcacccgtacccccccgcattattactcacggtacgagtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc<
/INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="263">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>188</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..188</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q326">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataatagtccataaagtaggaaacactacagctggagcctcggtggcctagcttcttgcc
ccttgggcctccataaagtaggaaacactacatccccccagcccctcctccccttcctgcacccgtacccccctccataaa
gtaggaaacactacagtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="264">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>142</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..142</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q327">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataatagtccataaagtaggaaacactacagctggagcctcggtggcctagcttcttgcc
ccttgggcctccccccagcccctcctcccccttcctgcacccgtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc
</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="265">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>142</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..142</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q328">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggctccataaagtaggaaacactacactagcttcttgcc
ccttgggcctccccccagcccctcctcccccttcctgcacccgtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc
</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="266">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>142</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..142</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q329">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggcctagcttcttgcccctttgggcctccataaagtagga
aacactacatcccccccagcccctcctcccctttcctgcacccgtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc
</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="267">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>142</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..142</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q330">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataataggctggagcctcggtggcctagcttcttgcccctttgggcctccccccagcccct
cctccccttcctgcacccgtacccccaccccctatcacaattagcattaagtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc
</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="268">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>188</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..188</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q331">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataatagacccctatcacaattagcattaagctggagcctcggtggcctagcttcttgcc
ccttgggccacccctatcacaattagcattaatccccccagcccctcctcccccttcctgcacccgtacccccaccccctat
cacaattagcattaagtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="269">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>188</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..188</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q332">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgataatagacccctatcacaattagcattaagctggagcctcggtggcctagcttcttgcc
ccttgggcctccataaagtaggaaacactacatccccccagcccctcctcccctttcctgcacccgtacccccaccccctat
cacaattagcattaagtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="270">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="271">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>47</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..47</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q333">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aggaaataagagagaaaagaagagtaagaagaaatataagagccacc</INSDSeq_seque
nce>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="272">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>57</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..57</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q334">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q335">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>25</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q336">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>35</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q337">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>37</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q338">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggaaataagagagaaaagaagagtaagaagaaatataagaccccggcgccgccacc</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="273">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>57</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..57</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q339">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier id="q340">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>25</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q341">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>35</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q342">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>37</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q343">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aggaaataagagagaaaagaagagtaagaagaaatataagaccccggcgccgccacc</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="274">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>47</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..47</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q344">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggagatcagagagaaaagaagagtaagaagaaatataagagccacc</INSDSeq_seque
nce>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="275">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="276">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="277">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="278">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="279">
   <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="280">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="281">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="282">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="283">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="284">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="285">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="286">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="287">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="288">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="289">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="290">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="291">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="292">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="293">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="294">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="295">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="296">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="297">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="298">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="299">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="300">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>778</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..778</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q345">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q346">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>24</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q347">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>34</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q348">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>36</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q349">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>58</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q350">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>68</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q351">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>73</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q352">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>76</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q353">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>83</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q354">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>85</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q355">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>88</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q356">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>94</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q357">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>102</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q358">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>106</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q359">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>118</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q360">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>124</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q361">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>126</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q362">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>127</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q363">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>136</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q364">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>138</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q365">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>139</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q366">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>142</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q367">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>144</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q368">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>145</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q369">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>148</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q370">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>153</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q371">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>156</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier id="q372">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>161</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q373">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>163</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q374">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>166</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q375">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>174</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q376">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>175</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q377">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>176</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q378">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>181</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q379">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>187</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q380">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>199</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q381">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>201</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q382">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>205</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q383">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>208</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q384">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>218</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier id="q385">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>223</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q386">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>226</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q387">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>235</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q388">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>238</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q389">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>244</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q390">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>249</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q391">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>252</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q392">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>256</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q393">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>268</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q394">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>274</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q395">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>276</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q396">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>277</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q397">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>278</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier id="q398">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>286</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q399">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>288</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q400">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>289</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q401">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>292</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q402">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>293</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q403">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>294</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q404">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>295</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q405">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>298</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q406">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>303</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q407">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>305</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q408">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>306</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q409">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>313</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q410">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>315</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier id="q411">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>316</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q412">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>323</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q413">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>324</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q414">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>325</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q415">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>326</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q416">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>329</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q417">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>331</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q418">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>337</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q419">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>347</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q420">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>348</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q421">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>349</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q422">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>351</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q423">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>355</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q424">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>358</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q425">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>373</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q426">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>376</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q427">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>385</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q428">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>388</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q429">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>389</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q430">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>394</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q431">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>402</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q432">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>404</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q433">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>406</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q434">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>418</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q435">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>424</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q436">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>426</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q437">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>427</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q438">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>436</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q439">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>438</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q440">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>439</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q441">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>442</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q442">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>444</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q443">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>445</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q444">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>446</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q445">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>448</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q446">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>452</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q447">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>453</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q448">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>456</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q449">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>463</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier id="q450">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>466</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q451">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>474</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q452">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>475</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q453">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>481</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q454">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>487</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q455">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>498</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q456">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>499</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q457">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>501</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q458">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>505</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q459">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>508</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q460">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>523</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q461">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>525</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q462">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>526</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q463">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>535</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q464">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>538</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q465">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>544</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q466">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>545</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q467">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>552</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q468">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>554</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q469">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>556</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q470">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>568</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q471">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>574</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q472">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>576</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q473">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>577</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q474">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>581</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q475">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>586</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q476">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>588</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q477">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>589</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q478">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>590</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q479">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>592</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q480">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>594</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q481">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>595</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q482">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>596</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q483">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>598</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q484">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>603</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q485">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>606</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q486">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>613</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q487">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>616</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q488">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>624</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier id="q489">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>625</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q490">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>631</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q491">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>637</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q492">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>647</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q493">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>649</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q494">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>651</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q495">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>655</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q496">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>658</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q497">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>660</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q498">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>663</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q499">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>666</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q500">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>671</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q501">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>678</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q502">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>682</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q503">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>687</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q504">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>691</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q505">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>692</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q506">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>694</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q507">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>695</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q508">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>701</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q509">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>702</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q510">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>708</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q511">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>721</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q512">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>724</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q513">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>729</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q514">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>730</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q515">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>733</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q516">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>741</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q517">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>749</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q518">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>752</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q519">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>754</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q520">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>755</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q521">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>756</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q522">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>760</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q523">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>765</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q524">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>767</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q525">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>771</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q526">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaaataagagagaaaagaagagtaagaagaaatataagaccccggcgccgccaccatggag
cgggataccctcctgaaggctctgctggagatcgcaagctgcctggagaaagccctccaggtgttccaccaagtgttcat
cttcatgacatactggcatctgctgaacgcctttaccgtgaccgtacccaaggacctgtacgtggtggagagagataccc
tgctgaaagccctgctggaaatcgcctcgtgcctggagaaggccctgcaggtgtttcaccaggtgttcattttcatgacc
tattggcacctgttgaacgcttttactgtgaccgtgccaaaggatttatacgtggtggagcgggacacactgctgaaggc
cctgcttgagatcgccagctgtctcgagaaagccctgcaagtgttccaccaggtattcatctttatgacttactggcacc
tgctcaacgccttcaccgtgacagtgcccaaggacttgtacgtggtcgagcgggacaccctgttaaaggccctgctggag
attgccagctgtctggagaaggcactgcaggtgttccatcaggtgtttatctttatgacctactggcacctcctgaacgc
cttcacagtgaccgtgcccaaggatctctacgtggtgtgataataggctggagcctcggtggcctagcttcttgcccctt
gggcctccccccagcccctcctcccccttcctgcacccgtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="301">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>779</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..779</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q527">
   <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q528">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>25</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q529">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>35</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q530">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>37</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q531">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>59</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q532">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>69</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q533">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>74</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q534">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>77</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q535">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>84</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q536">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>86</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q537">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>89</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q538">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>95</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q539">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>103</INSDFeature_location>
```

```
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q540">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>107</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q541">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>119</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q542">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>125</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q543">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>127</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q544">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>128</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q545">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>137</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q546">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>139</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q547">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>140</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q548">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>143</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q549">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>145</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q550">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>146</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q551">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>149</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q552">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>154</INSDFeature_location>
```

```
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q553">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>157</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q554">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>162</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q555">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>164</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q556">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>167</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q557">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>175</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q558">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>176</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q559">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>177</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q560">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>182</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q561">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>188</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q562">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>200</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q563">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>202</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q564">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>206</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q565">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>209</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q566">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>219</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q567">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>224</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q568">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>227</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q569">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>236</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q570">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>239</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q571">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>245</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q572">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>250</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q573">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>253</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q574">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>257</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q575">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>269</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q576">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>275</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q577">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>277</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q578">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>278</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q579">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>279</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q580">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>287</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q581">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>289</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q582">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>290</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q583">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>293</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q584">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>294</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q585">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>295</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q586">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>296</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q587">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>299</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q588">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>304</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q589">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>306</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q590">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>307</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q591">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>314</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q592">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>316</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q593">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>317</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q594">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>324</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q595">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>325</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q596">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>326</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q597">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>327</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q598">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>330</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q599">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>332</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q600">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>338</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q601">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>348</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q602">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>349</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q603">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>350</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q604">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>352</INSDFeature_location>
```

```
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q605">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>356</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q606">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>359</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q607">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>374</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q608">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>377</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q609">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>386</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q610">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>389</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q611">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>390</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q612">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>395</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q613">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>403</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q614">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>405</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q615">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>407</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q616">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>419</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q617">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>425</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q618">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>427</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q619">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>428</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q620">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>437</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q621">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>439</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q622">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>440</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q623">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>443</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q624">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>445</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q625">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>446</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q626">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>447</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q627">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>449</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q628">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>453</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q629">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>454</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q630">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>457</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q631">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>464</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q632">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>467</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q633">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>475</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q634">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>476</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q635">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>482</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q636">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>488</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q637">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>499</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q638">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>500</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q639">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>502</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q640">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>506</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q641">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>509</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q642">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>524</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q643">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>526</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q644">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>527</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q645">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>536</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q646">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>539</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q647">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>545</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q648">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>546</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q649">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>553</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q650">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>555</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q651">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>557</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q652">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>569</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q653">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>575</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q654">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>577</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q655">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>578</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q656">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>582</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q657">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>587</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q658">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>589</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q659">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>590</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q660">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>591</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q661">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>593</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q662">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>595</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q663">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>596</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q664">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>597</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q665">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>599</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q666">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>604</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q667">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>607</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q668">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>614</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q669">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>617</INSDFeature_location>
```

```
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q670">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>625</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q671">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>626</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q672">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>632</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q673">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>638</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q674">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>648</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q675">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>650</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q676">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>652</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q677">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>656</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q678">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>659</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q679">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>661</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q680">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>664</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q681">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>667</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q682">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>672</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q683">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>679</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q684">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>683</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q685">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>688</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q686">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>692</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q687">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>693</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q688">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>695</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q689">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>696</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q690">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>702</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q691">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>703</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q692">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>709</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q693">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>722</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q694">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>725</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q695">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>730</INSDFeature_location>
```

```
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q696">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>731</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q697">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>734</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q698">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>742</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q699">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>750</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q700">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>753</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q701">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>755</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q702">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>756</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q703">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>757</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q704">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>761</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q705">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>766</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q706">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>768</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q707">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>772</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q708">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggaaataagagagaaaagaagagtaagaagaaatataagaccccggcgccgccaccatgga
gcgggataccctcctgaaggctctgctggagatcgcaagctgcctggagaaagccctccaggtgttccaccaagtgttca
tcttcatgacatactggcatctgctgaacgcctttaccgtgaccgtacccaaggacctgtacgtggtggagagagatacc
```

ctgctgaaagccctgctggaaatcgcctcgtgcctggagaaggccctgcaggtgtttcaccaggtgttcattttcatgac
ctattggcacctgttgaacgcttttactgtgaccgtgccaaaggatttatacgtggtggagcgggacacactgctgaagg
ccctgcttgagatcgccagctgtctcgagaaagccctgcaagtgttccaccaggtattcatctttatgacttactggcac
ctgctcaacgccttcaccgtgacagtgcccaaggacttgtacgtggtcgagcgggacaccctgttaaaggccctgctgga
gattgccagctgtctggagaaggcactgcaggtgttccatcaggtgtttatctttatgacctactggcacctcctgaacg
ccttcacagtgaccgtgcccaaggatctctacgtggtgtgataataggctggagcctcggtggcctagcttcttgcccct
tgggcctccccccagcccctcctcccccttcctgcacccgtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="302">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>779</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..779</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q709">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>

```
    <INSDQualifier id="q710">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>25</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q711">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>35</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q712">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>37</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q713">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>59</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q714">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>69</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q715">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>74</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q716">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>77</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q717">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>84</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q718">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>86</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q719">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>89</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q720">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>95</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q721">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>103</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q722">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>107</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q723">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>119</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q724">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>125</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q725">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>127</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q726">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>128</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q727">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>137</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q728">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>139</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q729">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>140</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q730">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>143</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q731">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>145</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q732">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>146</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q733">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>149</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q734">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>154</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q735">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>157</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q736">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>162</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q737">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>164</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q738">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>167</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q739">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>175</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q740">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>176</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q741">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>177</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q742">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>182</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q743">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>188</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q744">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>200</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q745">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>202</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q746">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>206</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q747">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>209</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q748">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>219</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q749">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>224</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q750">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>227</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q751">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>236</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q752">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>239</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q753">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>245</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q754">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>250</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q755">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>253</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q756">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>257</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q757">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>269</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q758">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>275</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q759">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>277</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q760">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>278</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q761">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>279</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q762">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>287</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q763">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>289</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q764">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>290</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q765">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>293</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q766">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>294</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q767">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>295</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q768">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>296</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q769">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>299</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q770">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>304</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q771">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>306</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q772">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>307</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q773">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>314</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q774">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>316</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q775">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>317</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q776">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>324</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q777">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>325</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q778">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>326</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q779">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>327</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q780">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>330</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q781">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>332</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q782">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>338</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q783">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>348</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q784">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>349</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q785">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>350</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q786">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>352</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q787">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>356</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier id="q788">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>359</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q789">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>374</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q790">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>377</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q791">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>386</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q792">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>389</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q793">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>390</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q794">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>395</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q795">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>403</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q796">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>405</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q797">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>407</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q798">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>419</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q799">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>425</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q800">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>427</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q801">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>428</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q802">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>437</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q803">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>439</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q804">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>440</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q805">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>443</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q806">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>445</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q807">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>446</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q808">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>447</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q809">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>449</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q810">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>453</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q811">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>454</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q812">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>457</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q813">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>464</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q814">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>467</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q815">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>475</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q816">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>476</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q817">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>482</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q818">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>488</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q819">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>499</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q820">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>500</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q821">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>502</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q822">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>506</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q823">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>509</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q824">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>524</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q825">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>526</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q826">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>527</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q827">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>536</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q828">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>539</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q829">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>545</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q830">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>546</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q831">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>553</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q832">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>555</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q833">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>557</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q834">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>569</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q835">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>575</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q836">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>577</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q837">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>578</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q838">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>582</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q839">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>587</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier id="q840">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>589</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q841">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>590</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q842">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>591</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q843">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>593</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q844">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>595</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q845">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>596</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q846">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>597</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q847">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>599</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q848">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>604</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q849">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>607</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q850">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>614</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q851">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>617</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q852">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>625</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier id="q853">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>626</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q854">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>632</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q855">
     <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>638</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q856">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>648</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q857">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>650</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q858">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>652</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q859">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>656</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q860">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>659</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q861">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>661</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q862">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>664</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q863">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>667</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q864">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>672</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q865">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>679</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q866">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>683</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q867">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>688</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q868">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>692</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q869">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>693</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q870">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>695</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q871">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>696</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q872">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>702</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q873">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>703</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q874">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>709</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q875">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>722</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q876">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>725</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q877">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>730</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q878">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>731</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q879">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>734</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q880">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>742</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q881">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>750</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q882">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>753</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q883">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>755</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q884">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
```

```
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>756</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q885">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>757</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q886">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>761</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q887">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>766</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q888">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>768</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q889">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>772</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q890">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>N1-methylpseudouracil</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>N1-甲基假尿嘧啶</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aggaaataagagagaaaagaagagtaagaagaaatataagaccccggcgccgccaccatgga
gcgggataccctcctgaaggctctgctggagatcgcaagctgcctggagaaagccctccaggtgttccaccaagtgttca
tcttcatgacatactggcatctgctgaacgcctttaccgtgaccgtacccaaggacctgtacgtggtggagagagatacc
ctgctgaaagccctgctggaaatcgcctcgtgcctggagaaggccctgcaggtgtttcaccaggtgttcattttcatgac
ctattggcacctgttgaacgcttttactgtgaccgtgccaaaggatttatacgtggtggagcgggacacactgctgaagg
ccctgcttgagatcgccagctgtctcgagaaagccctgcaagtgttccaccaggtattcatctttatgacttactggcac
ctgctcaacgccttcaccgtgacagtgcccaaggacttgtacgtggtcgagcgggacaccctgttaaaggccctgctgga
gattgccagctgtctggagaaggcactgcaggtgttccatcaggtgtttatctttatgacctactggcacctcctgaacg
ccttcacagtgaccgtgcccaaggatctctacgtggtgtgataataggctggagcctcggtggcctagcttcttgccccc
tgggcctcccccagcccctcctcccccttcctgcacccgtacccccgtggtctttgaataaagtctgagtgggcggc</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="303">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="304">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="305">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="306">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="307">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="308">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="309">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="310">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="311">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="312">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="313">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="314">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="315">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="316">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="317">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="318">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="319">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="320">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="321">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="322">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="323">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
```

```
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="324">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="325">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="326">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="327">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="328">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
```

```
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="329">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="330">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="331">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="332">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="333">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
```

```
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="334">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="335">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="336">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="337">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="338">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="339">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="340">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="341">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="342">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="343">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="344">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="345">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="346">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="347">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="348">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="349">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="350">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="351">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="352">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="353">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="354">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="355">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="356">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="357">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="358">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="359">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="360">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="361">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="362">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
```

```
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="363">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="364">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="365">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="366">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="367">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
```

```
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="368">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="369">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="370">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q891">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aaaa
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="375">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="376">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="377">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="378">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="379">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="380">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="381">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="382">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="383">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="384">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="385">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="386">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="387">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="388">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="389">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
```

```
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="390">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="391">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="392">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="393">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="394">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
```

```
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="395">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="396">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="397">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="398">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="399">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
```

```
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="400">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="401">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="402">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="403">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="404">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="405">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="406">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="407">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="408">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="409">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="410">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="411">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="412">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="413">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="414">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="415">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="416">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="417">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="418">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="419">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="420">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="421">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="422">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="423">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="424">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="425">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="426">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="427">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="428">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
```

```
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="429">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="430">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="431">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="432">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="433">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
```

```
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="434">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="435">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="436">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="437">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="438">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
```

```
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="439">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="440">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="441">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="442">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="443">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="444">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="445">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="446">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="447">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="448">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="449">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="450">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="451">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="452">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="453">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="454">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="455">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="456">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="457">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="458">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="459">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="460">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="461">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="462">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="463">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="464">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="465">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="466">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="467">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
```

```
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="468">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="469">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="470">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="471">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="472">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
```

```
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="473">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="474">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="475">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="476">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="477">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
```

```
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="478">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="479">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="480">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="481">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="482">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="483">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="484">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="485">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="486">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="487">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="488">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="489">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="490">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="491">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="492">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="493">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="494">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="495">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="496">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="497">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="498">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="499">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="500">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="501">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="502">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q892">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aaaa
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q893">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aaaa
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="507">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="508">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="509">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="510">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="511">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="512">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="513">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="514">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="515">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="516">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="517">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="518">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="519">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="520">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="521">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
```

```
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="522">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="523">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="524">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="525">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="526">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
```

```
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="527">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="528">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="529">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="530">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="531">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
```

```
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="532">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="533">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="534">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="535">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="536">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="537">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="538">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="539">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="540">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="541">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="542">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="543">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="544">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="545">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="546">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="547">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="548">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="549">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="550">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="551">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="552">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="553">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="554">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="555">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="556">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="557">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="558">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="559">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="560">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
```

```
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="561">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="562">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="563">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="564">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="565">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
```

```
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="566">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="567">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="568">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="569">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="570">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
```

```
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="571">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="572">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="573">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="574">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="575">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="576">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="577">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="578">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="579">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="580">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="581">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="582">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="583">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="584">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="585">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="586">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="587">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="588">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="589">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="590">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="591">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="592">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="593">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="594">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="595">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="596">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="597">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="598">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="599">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
```

```
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="600">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="601">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="602">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="603">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="604">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
```

```
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="605">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="606">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="607">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="608">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="609">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
```

```
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="610">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="611">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="612">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="613">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="614">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="615">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="616">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="617">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="618">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="619">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="620">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="621">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="622">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="623">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="624">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="625">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="626">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="627">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="628">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="629">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="630">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="631">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="632">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="633">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="634">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="635">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="636">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="637">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="638">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
```

```
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="639">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="640">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="641">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="642">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="643">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
```

```
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="644">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="645">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="646">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="647">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="648">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
```

```
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="649">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="650">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="651">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="652">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="653">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="654">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="655">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="656">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="657">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="658">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="659">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="660">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="661">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="662">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="663">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="664">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="665">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="666">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="667">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="668">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="669">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="670">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="671">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="672">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="673">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="674">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="675">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="676">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="677">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
```

```
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="678">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="679">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="680">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="681">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="682">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
```

```
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="683">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="684">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="685">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="686">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="687">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
```

```
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="688">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="689">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="690">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="691">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="692">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="693">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="694">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="695">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="696">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="697">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="698">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="699">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="700">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="701">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="702">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="703">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="704">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="705">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="706">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="707">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="708">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>47</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..47</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q894">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggaaataagagagaaaagaagagtaagaagaaatataagagccacc</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="709">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
```

```
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="710">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unassigned RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q895">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>未鑑別出</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cgcgtaccaaaagtaataatg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="711">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q896">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="712">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>35</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..35</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q897">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="713">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>150</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..150</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q898">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_difference</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..150</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q899">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>This sequence may encompass 80-150
nucleotides</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>此序列可涵蓋80-150個核苷酸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aaaa
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="714">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>94</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..94</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q900">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ERDTLLKALLEIASCLEKALQVFHQALLEIASCLERDTLLKALLEIASCLKALLEIASCLEK
ALEIASCLEKALQVFHQRDTLLKALLEIASCL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="715">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q901">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>VFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVLLNAFTVTVVFIFMTYWHLLNAFTTYWHLLNAFTVTV
PKLNAFTVTVPKDLYVVFMTYWHLLNAFTVTVAFTVTV</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="716">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>201</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..201</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q902">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MERDTLLKALLEIASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVERDTLLKALLE
IASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVERDTLLKALLEIASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTV
TVPKDLYVVERDTLLKALLEIASCLEKALQVFHQVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVV</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】　一種包含多核苷酸之脂質奈米顆粒(LNP)組合物，該多核苷酸包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)吲哚胺-吡咯 2,3-雙加氧酶(IDO)抗原性肽及(ii)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)程式化死亡-配位體 1 (PD-L1)抗原性肽。

【請求項 2】　一種用於免疫調節、例如用於誘導免疫反應及/或打破免疫耐受性(例如刺激 T 效應細胞)之脂質奈米顆粒(LNP)組合物，該組合物包含多核苷酸，該多核苷酸包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) IDO 抗原性肽及(ii)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽。

【請求項 3】　一種用於刺激 T 效應細胞之脂質奈米顆粒組合物，該組合物包含多核苷酸，該多核苷酸包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) IDO 抗原性肽及(ii)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽。

【請求項 4】　一種 mRNA 構築體，其包含編碼檢查點癌症疫苗之多核苷酸，該檢查點癌症疫苗包含(i)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) IDO 抗原性肽及(ii)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種) PD-L1 抗原性肽。

【請求項 5】　如前述請求項中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該 IDO 抗原性肽包含天然 IDO 分子之片段或其變異體。

【請求項 6】　如前述請求項中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該 IDO 抗原性肽係源自 IDO1 或 IDO2。

【請求項 7】　如請求項 6 之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該 IDO 抗原性肽係源自 IDO1。

【請求項 8】　如前述請求項中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該

IDO 抗原性肽包含與 SEQ ID NO: 1 之序列具有至少 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之胺基酸序列。

【請求項 9】 如前述請求項中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中編碼該 IDO 抗原性片段之該多核苷酸包含與 SEQ ID NO: 2 之序列或其抗原性片段具有至少 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之核苷酸序列。

【請求項 10】 如前述請求項中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該 PD-L1 抗原性肽包含天然 PD-L1 分子之片段或其變異體。

【請求項 11】 如前述請求項中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該 PD-L1 抗原性肽包含與 SEQ ID NO: 3 之序列具有至少 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之胺基酸序列。

【請求項 12】 如前述請求項中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中編碼該 PD-L1 抗原性片段之該多核苷酸包含與 SEQ ID NO: 4 之序列或其抗原性片段具有至少 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之核苷酸序列。

【請求項 13】 如前述請求項中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該檢查點癌症疫苗包含兩種 IDO 抗原性肽及兩種 PD-L1 抗原性肽。

【請求項 14】 如請求項 1 至 12 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該檢查點癌症疫苗包含三種 IDO 抗原性肽及三種 PD-L1 抗原性肽。

【請求項 15】 如請求項 1 至 12 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該檢查點癌症疫苗包含四種 IDO 抗原性肽及四種 PD-L1 抗原性肽。

【請求項 16】 如前述請求項中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該檢查點癌症疫苗包含交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽。

【請求項 17】 如請求項 15 或 16 之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該檢查

點癌症疫苗包含(i) IDO 抗原性肽，(ii) PD-L1 抗原性肽，(iii) IDO 抗原性肽，(iv) PD-L1 抗原性肽，(v) IDO 抗原性肽，(vi) PD-L1 抗原性肽，(vii) IDO 抗原性肽，及(viii) PD-L1 抗原性肽。

【請求項 18】 如請求項 15 至 17 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽包含與**表 1A** 中所提供之 IDO 胺基酸序列、例如 SEQ ID NO: 5 或其抗原性片段具有至少 85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之胺基酸序列。

【請求項 19】 如請求項 15 至 18 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中編碼該等交替性 IDO 及 PD-L1 抗原性肽之該多核苷酸包含與 SEQ ID NO: 6、300、301 或 302 之序列或其抗原性片段具有至少 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性之核苷酸序列。

【請求項 20】 如前述請求項中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其導致：

(i) 刺激 T 效應細胞；

(ii) 細胞毒性 T 細胞介導之對過表現 PD-L1 或 IDO 之抑制性免疫細胞及腫瘤細胞之殺傷；及/或

(iii) 誘導抗腫瘤免疫反應。

【請求項 21】 如前述請求項中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其改善或延遲個體之例如如本文所闡述之癌症進展。

【請求項 22】 如前述請求項中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該包含 mRNA 之多核苷酸包含至少一種化學修飾，該 mRNA 編碼該檢查點癌症疫苗，該檢查點癌症疫苗包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)吲哚胺-吡咯 2,3-雙加氧酶(IDO)抗原性肽及(ii)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)

程式化死亡-配位體 1 (PD-L1)抗原性肽。

【請求項 23】 如請求項 22 之 LNP 組合物或 mRNA 構築體，其中該化學修飾為 N1-甲基假尿苷。

【請求項 24】 如前述請求項中任一項之 LNP 組合物，其中該 LNP 組合物包含：(i)可電離脂質，例如胺基脂質；(ii)固醇或其他結構脂質；(iii)非陽離子輔助脂質或磷脂；及(iv) PEG-脂質。

【請求項 25】 如請求項 24 之 LNP 組合物，其中該可電離脂質包含化合物 25。

【請求項 26】 如請求項 24 之 LNP 組合物，其中該 PEG 脂質為 PEG DMG。

【請求項 27】 如請求項 24 之 LNP 組合物，其中該 LNP 組合物包含(i)化合物 25，(ii)膽固醇，(iii) DSPC，及(iv) PEG DMG。

【請求項 28】 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 27 中任一項之 LNP 組合物或 mRNA 構築體。

【請求項 29】 一種調節、例如刺激個體之免疫反應之方法，其包括向有需要之該個體投與有效量的包含多核苷酸之 LNP 組合物，該多核苷酸包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)吲哚胺-吡咯 2,3-雙加氧酶(IDO)抗原性肽及(ii)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)程式化死亡-配位體 1 (PD-L1)抗原性肽。

【請求項 30】 一種刺激個體之 T 效應細胞之方法，其包括向該個體投與有效量的包含多核苷酸之 LNP 組合物，該多核苷酸包含編碼檢查點癌症疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)吲哚胺-吡咯 2,3-雙加氧酶(IDO)抗原性肽及(ii)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)程式化死亡-配位體 1 (PD-L1)抗原性肽。

【請求項 31】 一種治療或預防癌症或其症狀之方法，其包括向有需要之個體投與有效量的包含多核苷酸之 LNP 組合物，該多核苷酸包含編碼檢查點癌症

疫苗之 mRNA，該檢查點癌症疫苗包含一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)吲哚胺-吡咯 2,3-雙加氧酶(IDO)抗原性肽及(ii)一或多種(例如 1、2、3、4 或更多種)程式化死亡-配位體 1 (PD-L1)抗原性肽。

【請求項 32】 如請求項 31 之方法，其中該癌症為局部晚期或轉移性實體腫瘤。

【請求項 33】 如請求項 31 之方法，其中該癌症為黑色素瘤。

【請求項 34】 如請求項 33 之方法，其中該黑色素瘤為皮膚黑色素瘤。

【請求項 35】 如請求項 34 之方法，其中該皮膚黑色素瘤為 1L 皮膚黑色素瘤 IIIB+期。

【請求項 36】 如請求項 31 之方法，其中該癌症為 NSCLC。

【請求項 37】 如請求項 36 之方法，其中該 NSCLC 為 1L NSCLC。

【請求項 38】 如請求項 31 之方法，其中該癌症為膀胱癌。

【請求項 39】 如請求項 38 之方法，其中膀胱癌為非肌肉侵襲性膀胱癌。

【請求項 40】 如請求項 31 之方法，其中該癌症為頭頸癌。

【請求項 41】 如請求項 40 之方法，其中該頭頸癌為頭頸部鱗狀細胞癌。

【請求項 42】 如請求項 31 之方法，其中該癌症為結腸直腸癌。

【請求項 43】 如請求項 42 之方法，其中該結腸直腸癌為微衛星穩定型結腸直腸癌。

【請求項 44】 如請求項 31 之方法，其中該癌症為基底細胞癌。

【請求項 45】 如請求項 31 之方法，其中該癌症為乳癌。

【請求項 46】 如請求項 45 之方法，其中該乳癌為三陰性乳癌。

【請求項 47】 如請求項 29 至 46 中任一項之方法，其中編碼該檢查點癌症疫苗之該 mRNA 包含 SEQ ID NO: 300、301 或 302 之核酸序列。

【請求項 48】 如請求項 29 至 47 中任一項之方法，其中該 LNP 組合物包含：(i)可電離脂質，例如胺基脂質；(ii)固醇或其他結構脂質；(iii)非陽離子輔助

脂質或磷脂；及(iv) PEG-脂質。

【請求項 49】 如請求項 48 之方法，其中該可電離脂質中包含化合物 25。

【請求項 50】 如請求項 48 之方法，其中該 LNP 組合物包含(i)化合物 25，(ii) 膽固醇，(iii) DSPC，及(iv) PEG DMG。

【請求項 51】 如請求項 48 之方法，其中該方法進一步包括向該個體投與選自由抗 PD-1 及抗 CTLA4 組成之群的檢查點抑制劑。

【請求項 52】 如請求項 51 之方法，其中該檢查點抑制劑包含派姆單抗(pembrolizumab)。

【請求項 53】 如請求項 29 至 52 中任一項之方法，其中該 LNP 組合物係按 100 μg 至約 1 mg 之劑量投與。

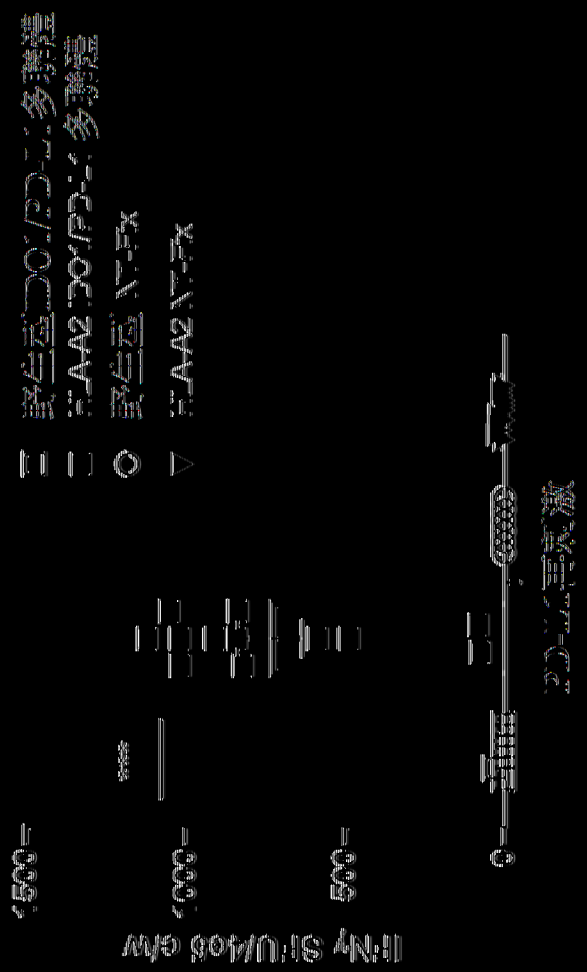
【請求項 54】 如請求項 53 之方法，其中該 LNP 組合物係按以下劑量投與：50 μg 至 150 μg、150 μg 至 250 μg、250 μg 至 350 μg、350 μg 至 450 μg、450 μg 至 550 μg、550 μg 至 650 μg、650 μg 至 750 μg、750 μg 至 850 μg、850 μg 至 950 μg 或 950 μg 至 1 mg。

【請求項 55】 如請求項 54 之方法，其中該 LNP 組合物係按以下劑量投與：50 μg、100 μg、200 μg、300 μg、400 μg、500 μg、600 μg、700 μg、800 μg、900 μg 或 1 mg。

【請求項 56】 如請求項 29 至 55 中任一項之方法，其中肌內投與該 LNP 組合物。

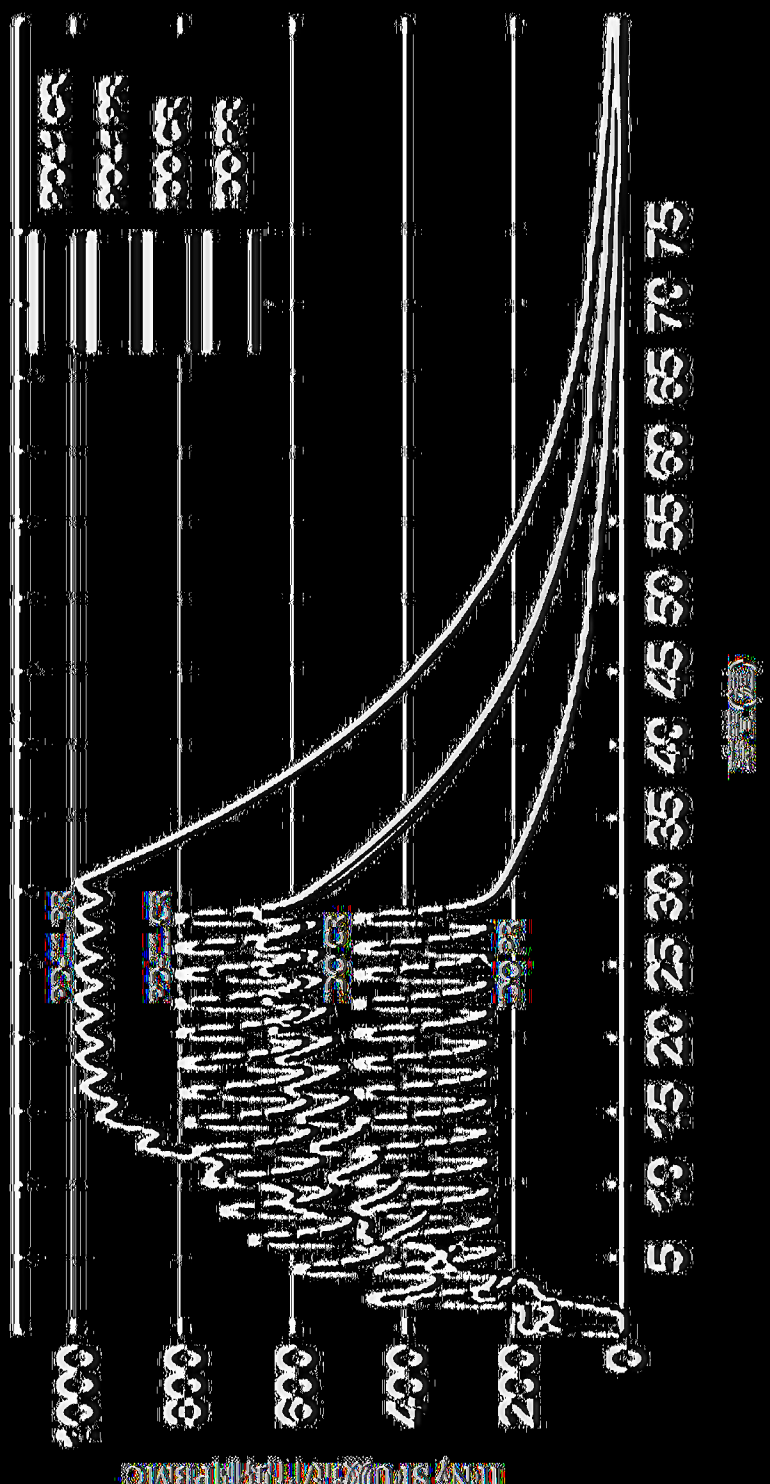
【請求項 57】 如請求項 29 至 56 中任一項之方法，其中該 LNP 組合物每三週投與一次。

[(發明圖式)]

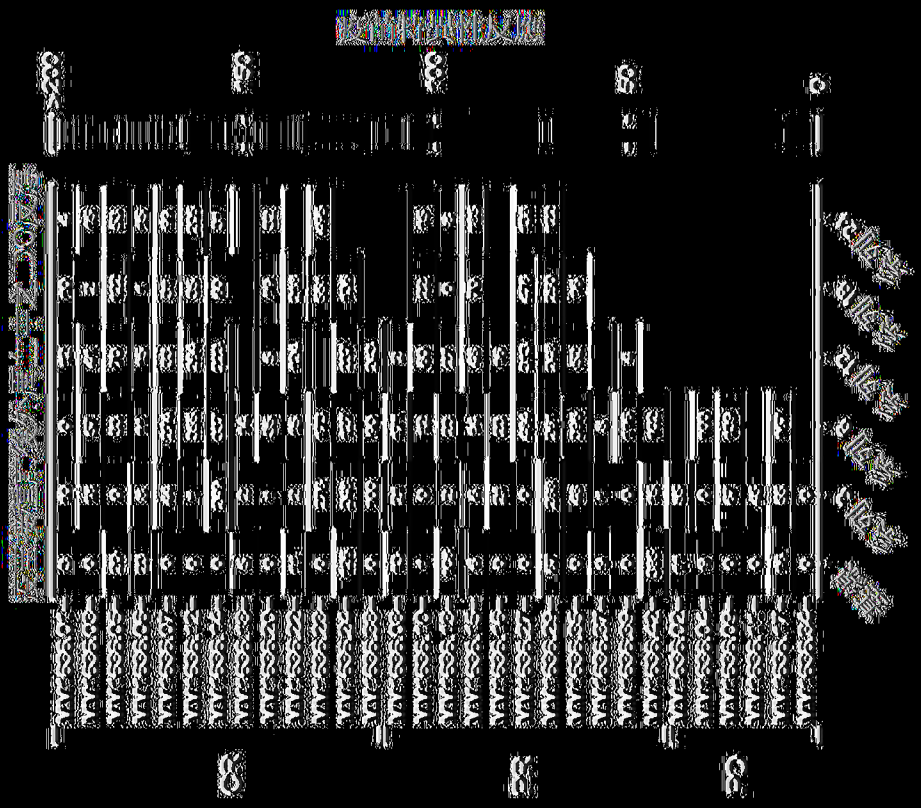

無線電力傳輸裝置
無線電力接收裝置
無線電力傳輸裝置
無線電力接收裝置
無線電力傳輸裝置
無線電力接收裝置

S02
S03
S04
S05
S06
S07
S08
S09
S10
S11
S12
S13
S14
S15
S16
S17
S18
S19
S20
S21
S22
S23
S24
S25
S26
S27
S28
S29
S30
S31
S32
S33
S34
S35
S36
S37
S38
S39
S40
S41
S42

無線通訊裝置
無線通訊裝置
CDR/DVD光碟機
無線通訊裝置
USB介面
USB介面
USB介面



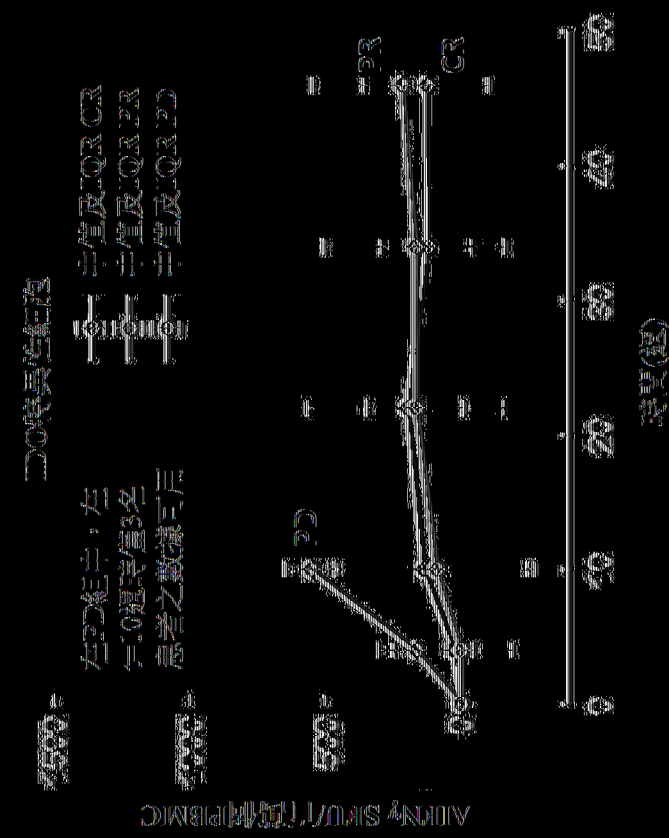
[圖 4A]



[圖 4B]

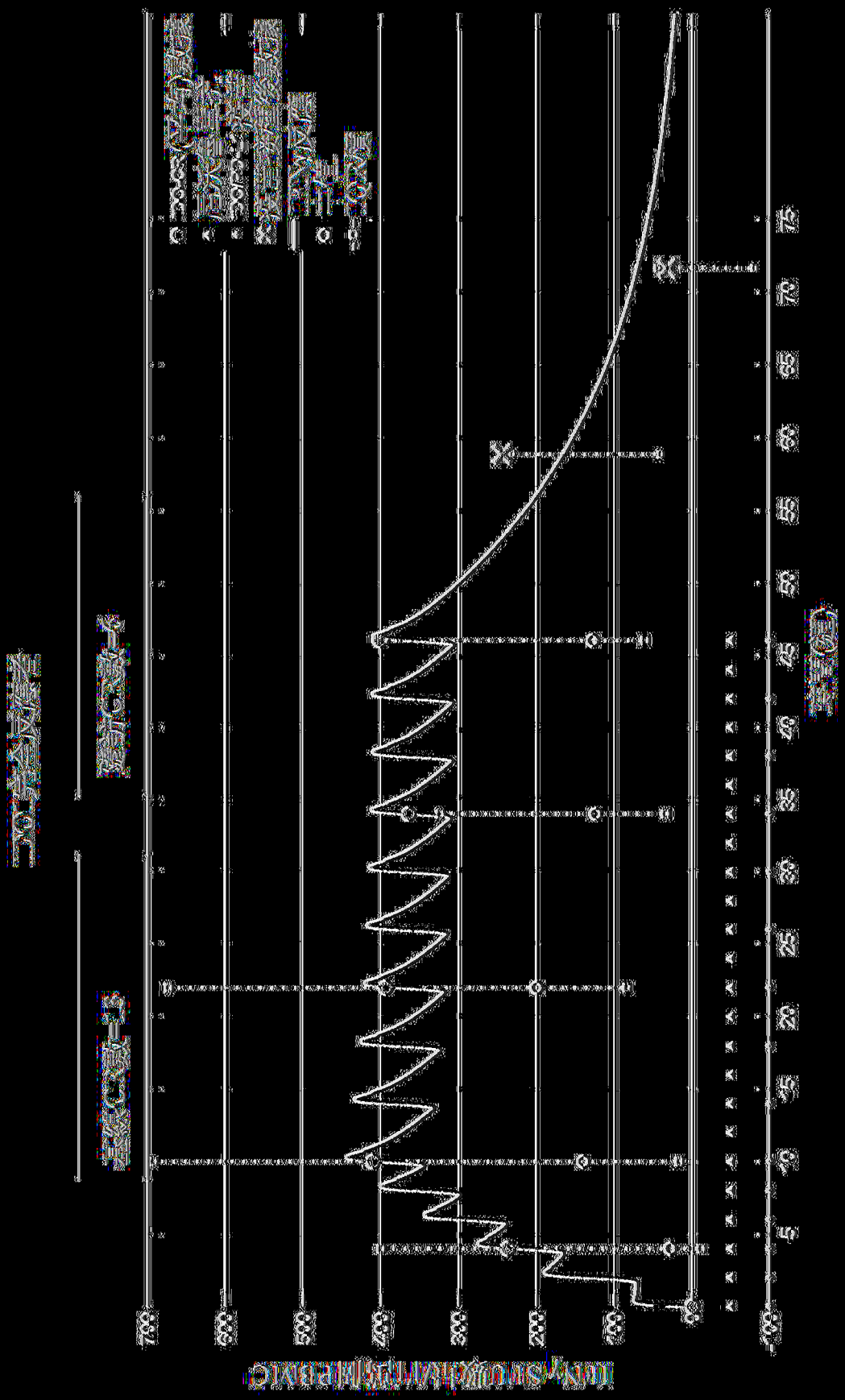


[圖 4C]

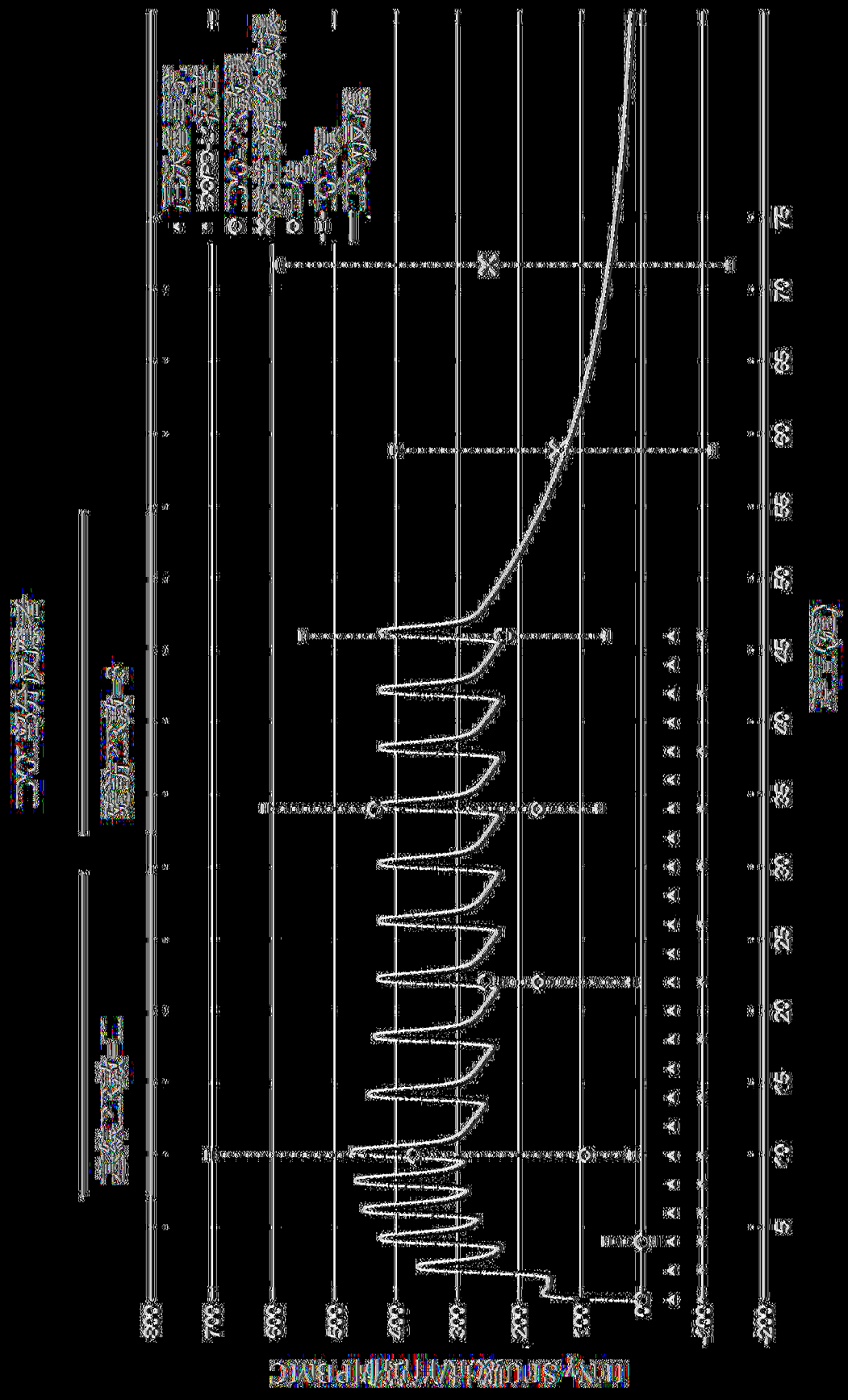

AUDIO SIGNAL PROCESSING UNIT
AUDIO SIGNAL PROCESSING UNIT
AUDIO SIGNAL PROCESSING UNIT

(1)
(2)
(3)
(4)
(5)
(6)
(7)
(8)
(9)
(10)
(11)
(12)
(13)
(14)
(15)
(16)
(17)
(18)
(19)
(20)
(21)
(22)
(23)
(24)
(25)
(26)
(27)
(28)
(29)
(30)
(31)
(32)
(33)
(34)
(35)
(36)
(37)
(38)
(39)
(40)
(41)
(42)
(43)
(44)
(45)
(46)
(47)
(48)
(49)
(50)
(51)
(52)
(53)
(54)
(55)
(56)
(57)
(58)
(59)
(60)
(61)
(62)
(63)
(64)
(65)
(66)
(67)
(68)
(69)
(70)
(71)
(72)
(73)
(74)
(75)
(76)
(77)
(78)
(79)
(80)
(81)
(82)
(83)
(84)
(85)
(86)
(87)
(88)
(89)
(90)
(91)
(92)
(93)
(94)
(95)
(96)
(97)
(98)
(99)
(100)
(101)
(102)
(103)
(104)
(105)
(106)
(107)
(108)
(109)
(110)
(111)
(112)
(113)
(114)
(115)
(116)
(117)
(118)
(119)
(120)
(121)
(122)
(123)
(124)
(125)
(126)
(127)
(128)
(129)
(130)
(131)
(132)
(133)
(134)
(135)
(136)
(137)
(138)
(139)
(140)
(141)
(142)
(143)
(144)
(145)
(146)
(147)
(148)
(149)
(150)
(151)
(152)
(153)
(154)
(155)
(156)
(157)
(158)
(159)
(160)
(161)
(162)
(163)
(164)
(165)
(166)
(167)
(168)
(169)
(170)
(171)
(172)
(173)
(174)
(175)
(176)
(177)
(178)
(179)
(180)
(181)
(182)
(183)
(184)
(185)
(186)
(187)
(188)
(189)
(190)
(191)
(192)
(193)
(194)
(195)
(196)
(197)
(198)
(199)
(200)
(201)
(202)
(203)
(204)
(205)
(206)
(207)
(208)
(209)
(210)
(211)
(212)
(213)
(214)
(215)
(216)
(217)
(218)
(219)
(220)
(221)
(222)
(223)
(224)
(225)
(226)
(227)
(228)
(229)
(230)
(231)
(232)
(233)
(234)
(235)
(236)
(237)
(238)
(239)
(240)
(241)
(242)
(243)
(244)
(245)
(246)
(247)
(248)
(249)
(250)
(251)
(252)
(253)
(254)
(255)
(256)
(257)
(258)
(259)
(260)
(261)
(262)
(263)
(264)
(265)
(266)
(267)
(268)
(269)
(270)
(271)
(272)
(273)
(274)
(275)
(276)
(277)
(278)
(279)
(280)
(281)
(282)
(283)
(284)
(285)
(286)
(287)
(288)
(289)
(290)
(291)
(292)
(293)
(294)
(295)
(296)
(297)
(298)
(299)
(300)
(301)
(302)
(303)
(304)
(305)
(306)
(307)
(308)
(309)
(310)
(311)
(312)
(313)
(314)
(315)
(316)
(317)
(318)
(319)
(320)
(321)
(322)
(323)
(324)
(325)
(326)
(327)
(328)
(329)
(330)
(331)
(332)
(333)
(334)
(335)
(336)
(337)
(338)
(339)
(340)
(341)
(342)
(343)
(344)
(345)
(346)
(347)
(348)
(349)
(350)
(351)
(352)
(353)
(354)
(355)
(356)
(357)
(358)
(359)
(360)
(361)
(362)
(363)
(364)
(365)
(366)
(367)
(368)
(369)
(370)
(371)
(372)
(373)
(374)
(375)
(376)
(377)
(378)
(379)
(380)
(381)
(382)
(383)
(384)
(385)
(386)
(387)
(388)
(389)
(390)
(391)
(392)
(393)
(394)
(395)
(396)
(397)
(398)
(399)
(400)
(401)
(402)
(403)
(404)
(405)
(406)
(407)
(408)
(409)
(410)
(411)
(412)
(413)
(414)
(415)
(416)
(417)
(418)
(419)
(420)
(421)
(422)
(423)
(424)
(425)
(426)
(427)
(428)
(429)
(430)
(431)
(432)
(433)
(434)
(435)
(436)
(437)
(438)
(439)
(440)
(441)
(442)
(443)
(444)
(445)
(446)
(447)
(448)
(449)
(450)
(451)
(452)
(453)
(454)
(455)
(456)
(457)
(458)
(459)
(460)
(461)
(462)
(463)
(464)
(465)
(466)
(467)
(468)
(469)
(470)
(471)
(472)
(473)
(474)
(475)
(476)
(477)
(478)
(479)
(480)
(481)
(482)
(483)
(484)
(485)
(486)
(487)
(488)
(489)
(490)
(491)
(492)
(493)
(494)
(495)
(496)
(497)
(498)
(499)
(500)
(501)
(502)
(503)
(504)
(505)
(506)
(507)
(508)
(509)
(510)
(511)
(512)
(513)
(514)
(515)
(516)
(517)
(518)
(519)
(520)
(521)
(522)
(523)
(524)
(525)
(526)
(527)
(528)
(529)
(530)
(531)
(532)
(533)
(534)
(535)
(536)
(537)
(538)
(539)
(540)
(541)
(542)
(543)
(544)
(545)
(546)
(547)
(548)
(549)
(550)
(551)
(552)
(553)
(554)
(555)
(556)
(557)
(558)
(559)
(560)
(561)
(562)
(563)
(564)
(565)
(566)
(567)
(568)
(569)
(570)
(571)
(572)
(573)
(574)
(575)
(576)
(577)
(578)
(579)
(580)
(581)
(582)
(583)
(584)
(585)
(586)
(587)
(588)
(589)
(590)
(591)
(592)
(593)
(594)
(595)
(596)
(597)
(598)
(599)
(600)
(601)
(602)
(603)
(604)
(605)
(606)
(607)
(608)
(609)
(610)
(611)
(612)
(613)
(614)
(615)
(616)
(617)
(618)
(619)
(620)
(621)
(622)
(623)
(624)
(625)
(626)
(627)
(628)
(629)
(630)
(631)
(632)
(633)
(634)
(635)
(636)
(637)
(638)
(639)
(640)
(641)
(642)
(643)
(644)
(645)
(646)
(647)
(648)
(649)
(650)
(651)
(652)
(653)
(654)
(655)
(656)
(657)
(658)
(659)
(660)
(661)
(662)
(663)
(664)
(665)
(666)
(667)
(668)
(669)
(670)
(671)
(672)
(673)
(674)
(675)
(676)
(677)
(678)
(679)
(680)
(681)
(682)
(683)
(684)
(685)
(686)
(687)
(688)
(689)
(690)
(691)
(692)
(693)
(694)
(695)
(696)
(697)
(698)
(699)
(700)
(701)
(702)
(703)
(704)
(705)
(706)
(707)
(708)
(709)
(710)
(711)
(712)
(713)
(714)
(715)
(716)
(717)
(718)
(719)
(720)
(721)
(722)
(723)
(724)
(725)
(726)
(727)
(728)
(729)
(730)
(731)
(732)
(733)
(734)
(735)
(736)
(737)
(738)
(739)
(740)
(741)
(742)
(743)
(744)
(745)
(746)
(747)
(748)
(749)
(750)
(751)
(752)
(753)
(754)
(755)
(756)
(757)
(758)
(759)
(760)
(761)
(762)
(763)
(764)
(765)
(766)
(767)
(768)
(769)
(770)
(771)
(772)
(773)
(774)
(775)
(776)
(777)
(778)
(779)
(780)
(781)
(782)
(783)
(784)
(785)
(786)
(787)
(788)
(789)
(790)
(791)
(792)
(793)
(794)
(795)
(796)
(797)
(798)
(799)
(800)
(801)
(802)
(803)
(804)
(805)
(806)
(807)
(808)
(809)
(810)
(811)
(812)
(813)
(814)
(815)
(816)
(817)
(818)
(819)
(820)
(821)
(822)
(823)
(824)
(825)
(826)
(827)
(828)
(829)
(830)
(831)
(832)
(833)
(834)
(835)
(836)
(837)
(838)
(839)
(840)
(841)
(842)
(843)
(844)
(845)
(846)
(847)
(848)
(849)
(850)
(851)
(852)
(853)
(854)
(855)
(856)
(857)
(858)
(859)
(860)
(861)
(862)
(863)
(864)
(865)
(866)
(867)
(868)
(869)
(870)
(871)
(872)
(873)
(874)
(875)
(876)
(877)
(878)
(879)
(880)
(881)
(882)
(883)
(884)
(885)
(886)
(887)
(888)
(889)
(890)
(891)
(892)
(893)
(894)
(895)
(896)
(897)
(898)
(899)
(900)
(901)
(902)
(903)
(904)
(905)
(906)
(907)
(908)
(909)
(910)
(911)
(912)
(913)
(914)
(915)
(916)
(917)
(918)
(919)
(920)
(921)
(922)
(923)
(924)
(925)
(926)
(927)
(928)
(929)
(930)
(931)
(932)
(933)
(934)
(935)
(936)
(937)
(938)
(939)
(940)
(941)
(942)
(943)
(944)
(945)
(946)
(947)
(948)
(949)
(950)
(951)
(952)
(953)
(954)
(955)
(956)
(957)
(958)
(959)
(960)
(961)
(962)
(963)
(964)
(965)
(966)
(967)
(968)
(969)
(970)
(971)
(972)
(973)
(974)
(975)
(976)
(977)
(978)
(979)
(980)
(981)
(982)
(983)
(984)
(985)
(986)
(987)
(988)
(989)
(990)
(991)
(992)
(993)
(994)
(995)
(996)
(997)
(998)
(999)
(1000)

[圖 5]



[圖 6A]



[圖 6B]

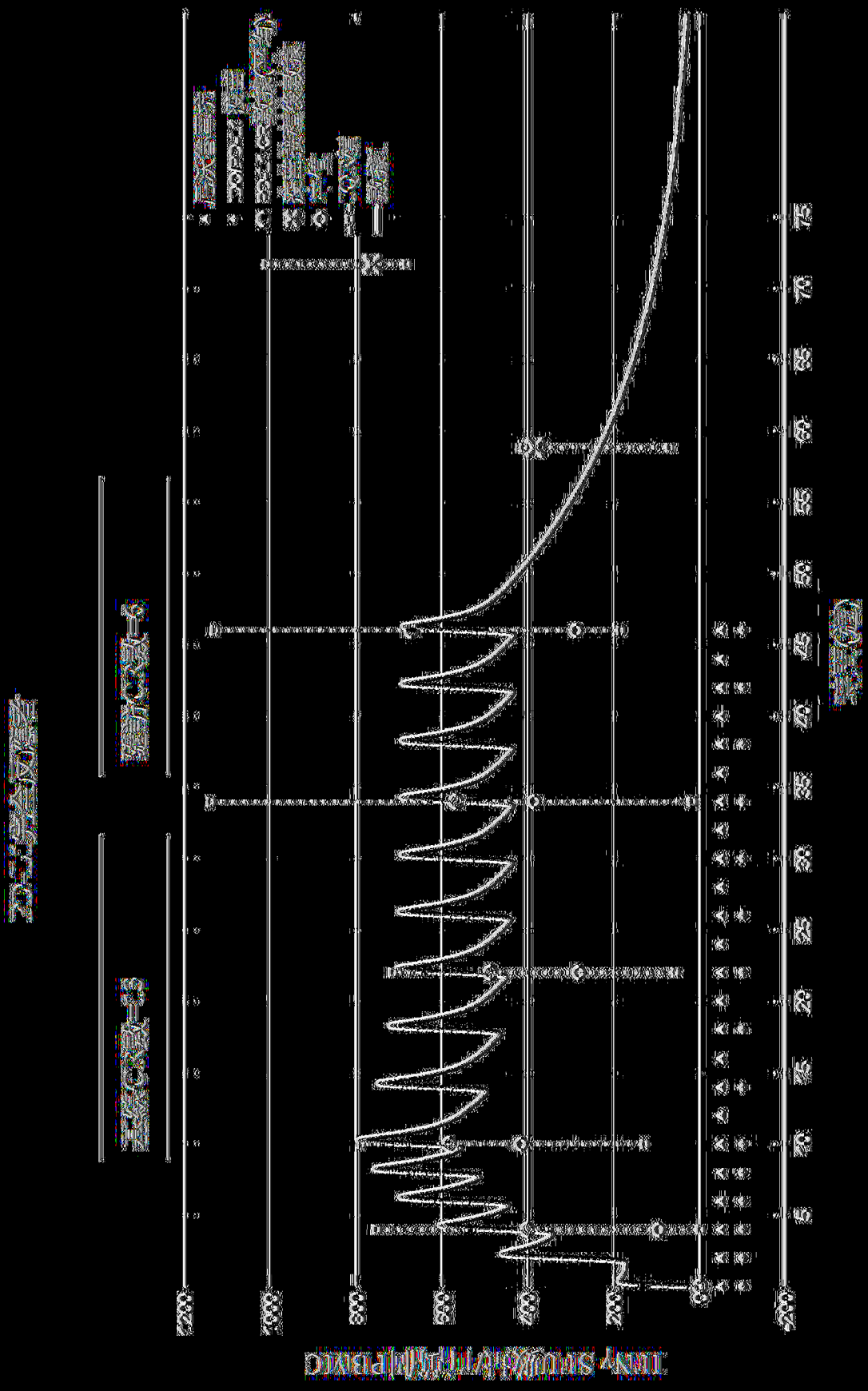
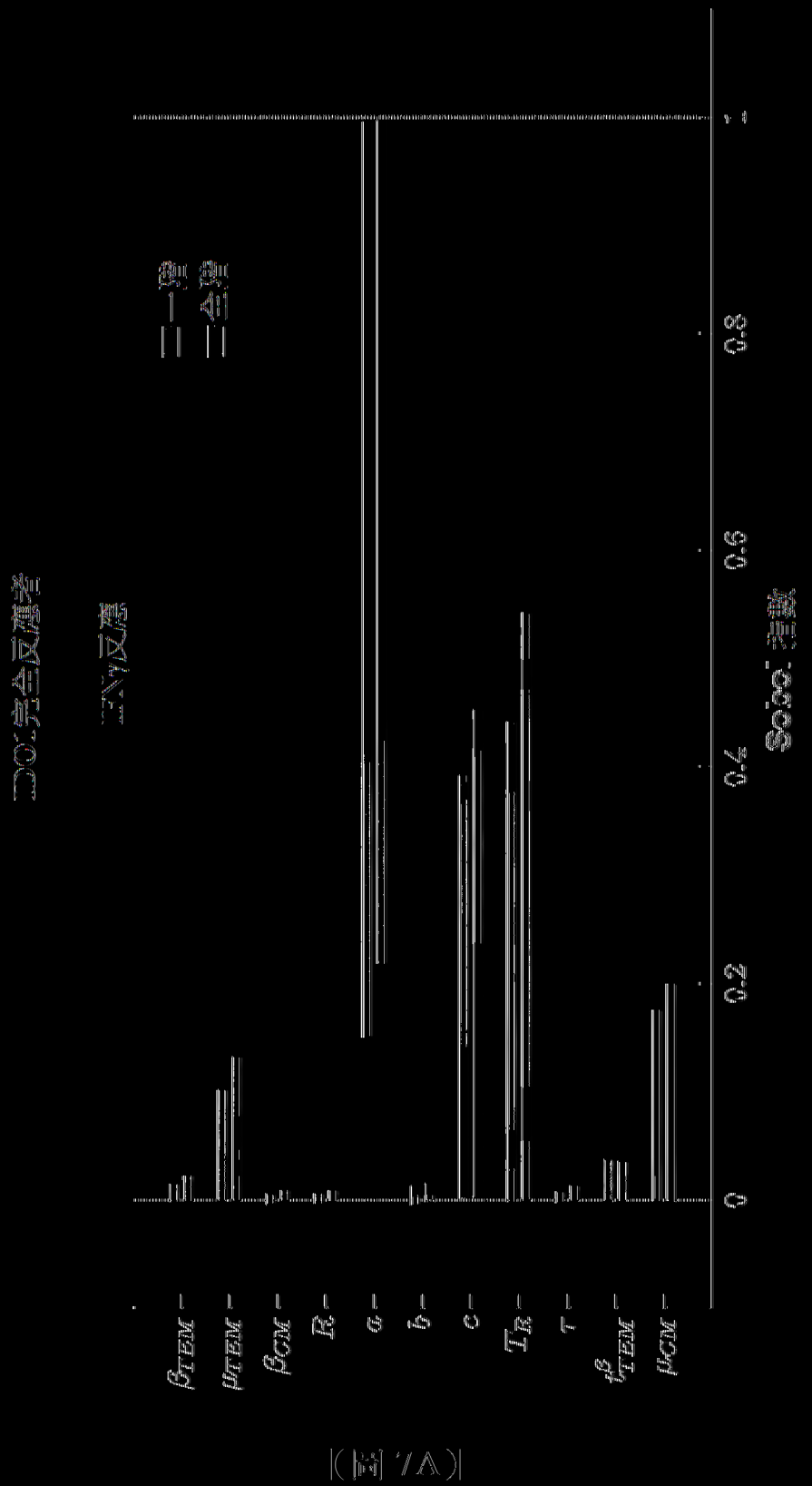


圖 6C

DDNy SIDUJ 幾何ノ面積PBMIC
(%) 率合
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39



[圖 7A]

0
200
400
600
800
1000
強度 counts
STEM
HTEM
BCM
R
G
B
NCM
LMO
高度 NET
第一41
CO，結合度

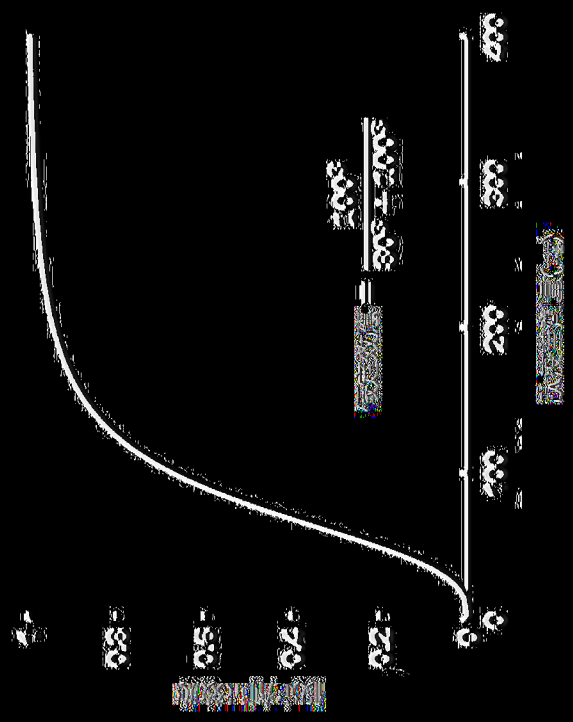
（圖 7B）

圖 1 41
無機物質
有機物質
0
20
40
60
80
100
Score
Item
Item
Item
Item
Item
Item
Item

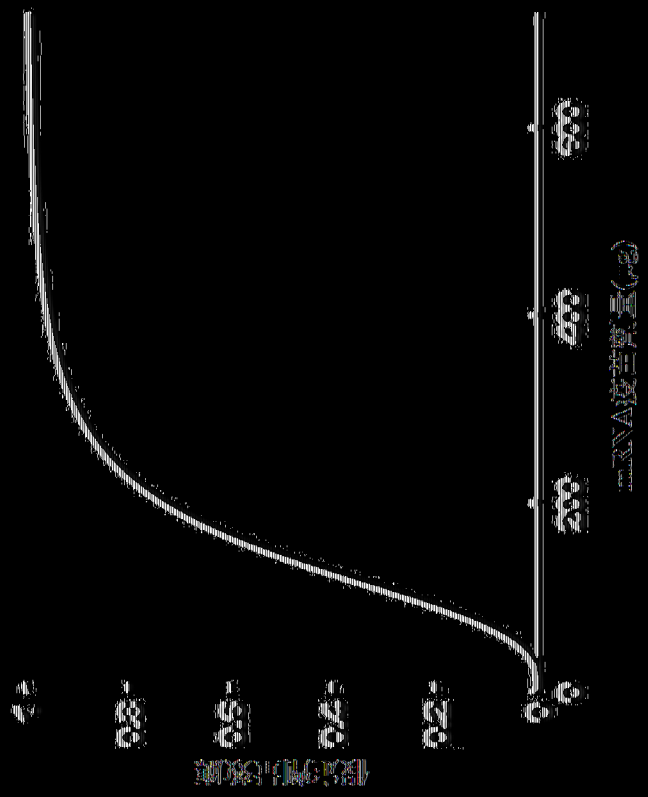
[圖 7C]

100
80
60
40
20
0
Item 1
Item 2
Item 3
Item 4
Item 5
Item 6
Item 7
Item 8
Item 9
Item 10

圖 7D



[圖 8A]



[圖 8B]

圖 9A

圖 9B

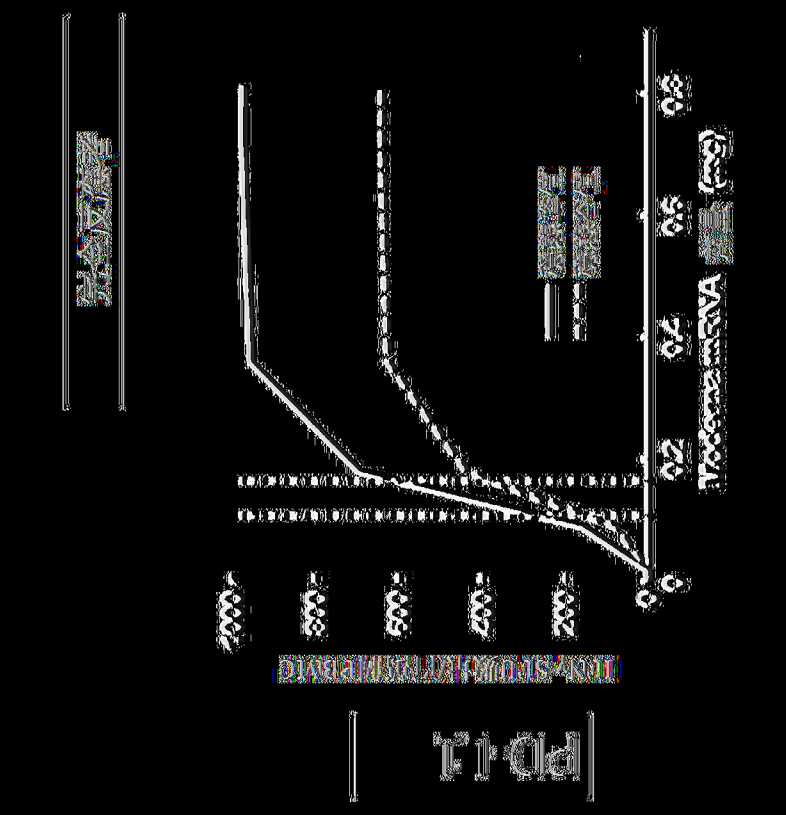


圖 9C

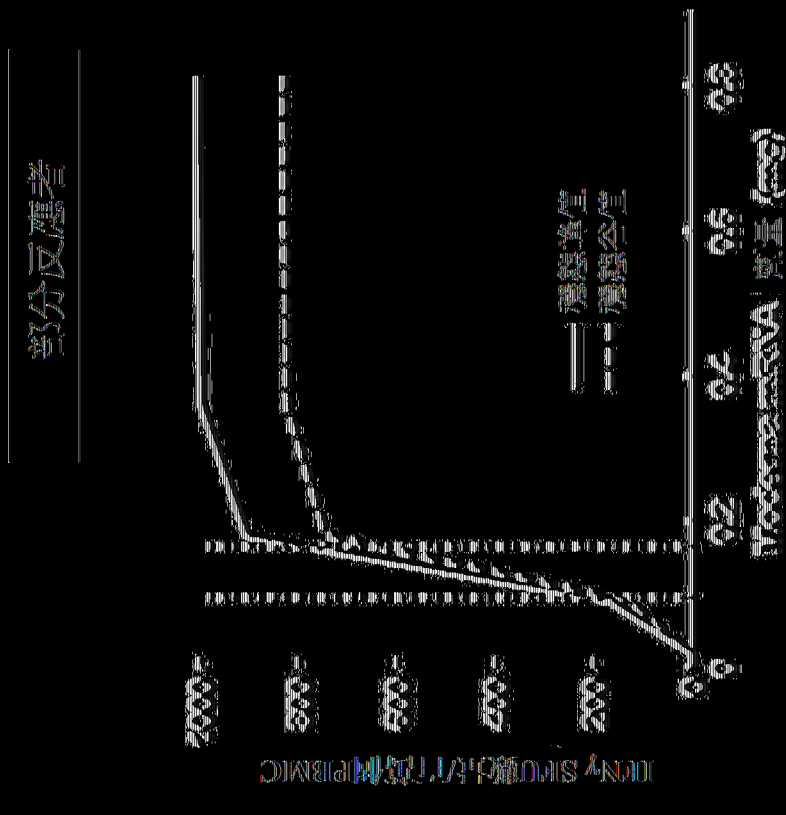
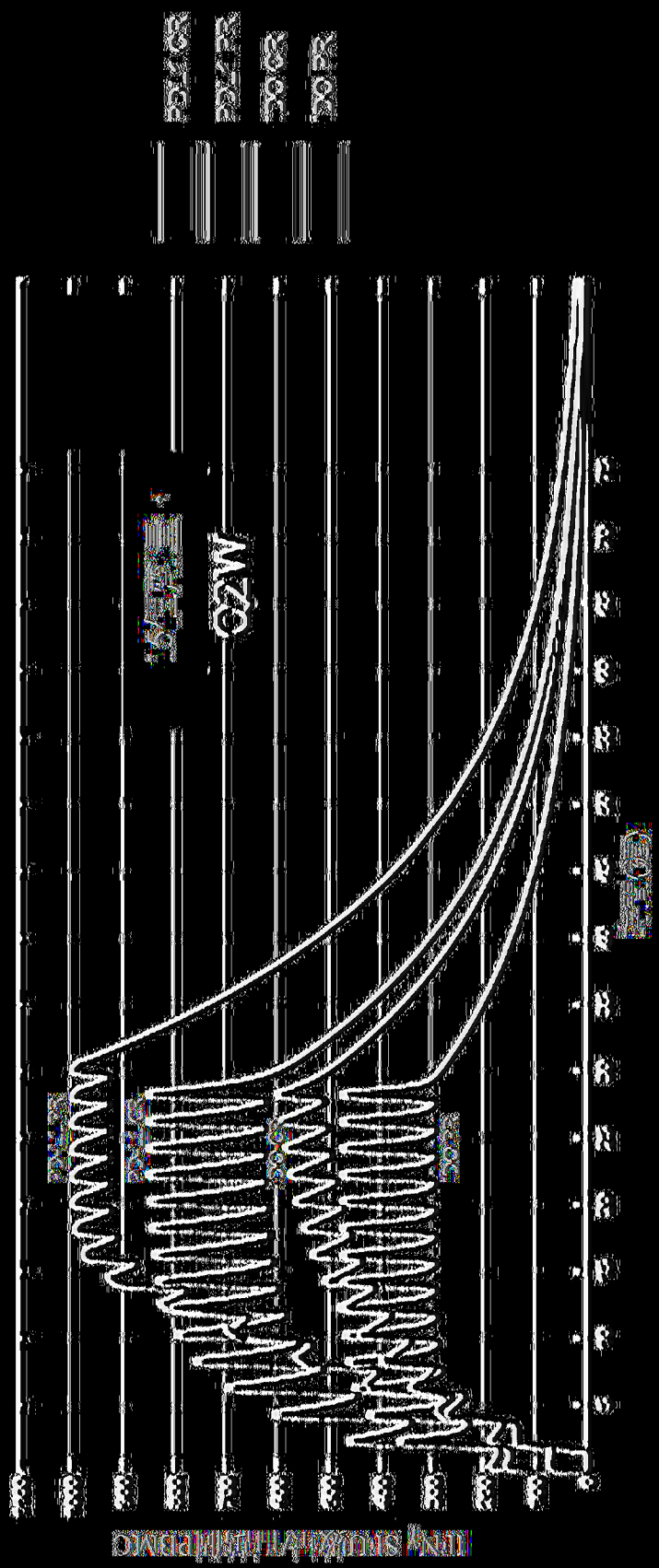
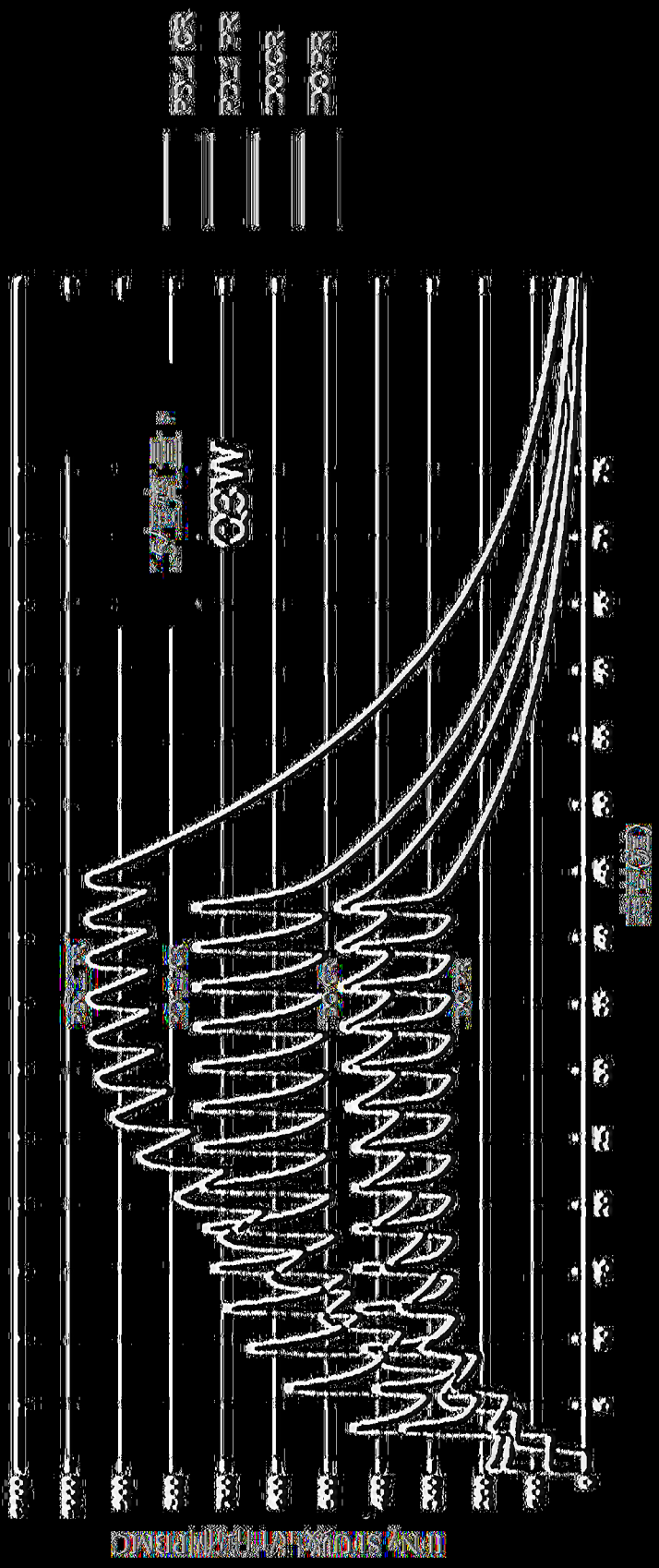


圖 9D


MgO
SiO2
Li2O
Na2O
K2O
ZnO
B2O3
P2O5
TiO2
ZrO2
SnO2
Al2O3
Fe2O3
CeO2

[圖 10A]



【圖 10B】

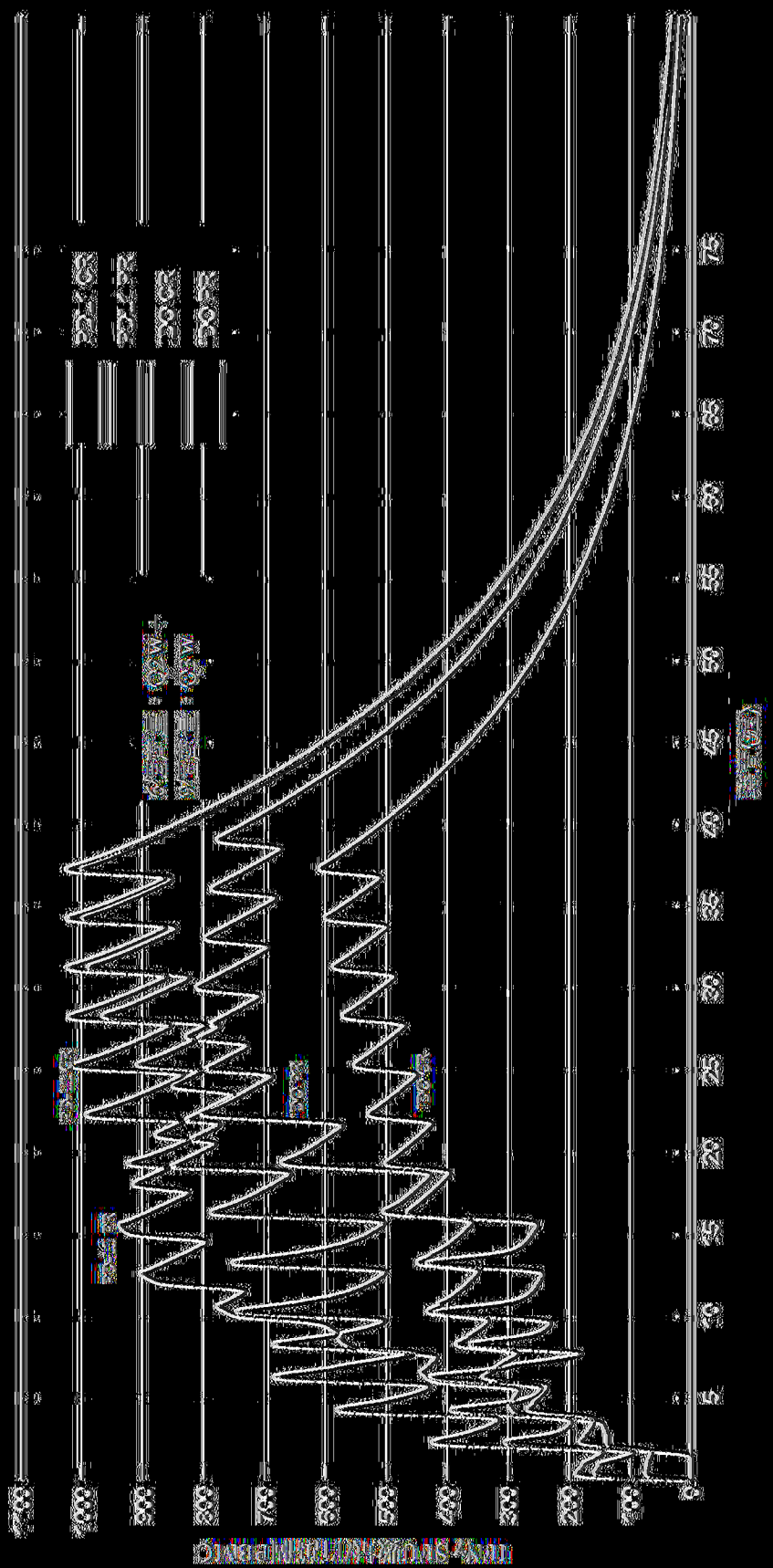


圖 10C