202242101

(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 202242101 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：110148207 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 12 月 22 日

(51)Int. Cl.： *C12N5/0783 (2010.01)* *C12N15/11 (2006.01)*
*C12N15/90 (2006.01)* *C07K14/74 (2006.01)*
*C07K14/725 (2006.01)* *A61K35/17 (2015.01)*
*A61K39/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/12/23 美國 63/130,098
2021/09/30 美國 63/251,002
2021/10/12 美國 63/254,971
2021/12/10 美國 63/288,502

(71)申請人：美商英特利亞醫療公司 (美國) INTELLIA THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：海琳頓 威廉 費德瑞克 HARRINGTON, WILLIAM FREDERICK (US) ；高爾蘇西 GOEL, SURBHI (IN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：73 項 圖式數：19 共 905 頁

(54)名稱

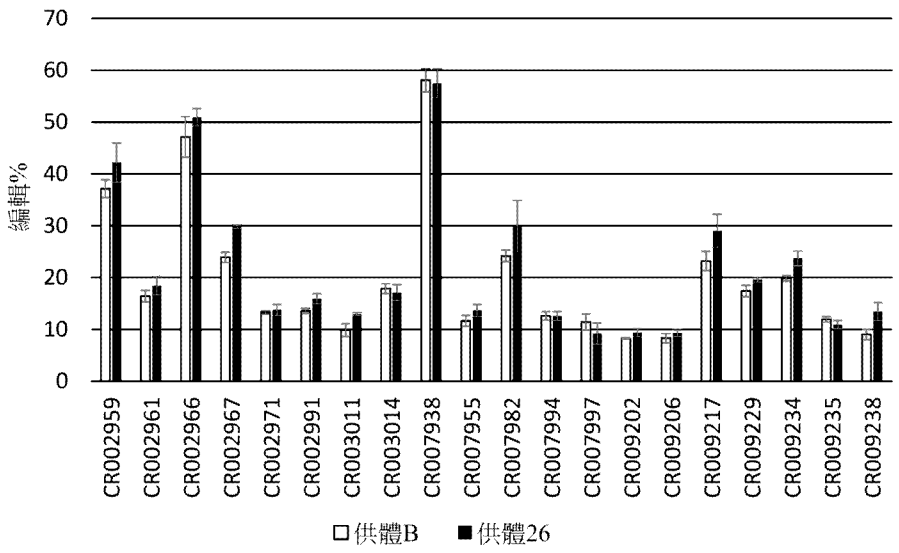
用於細胞中基因修飾 CIITA 之組合物及方法

(57)摘要

本發明係關於用於降低細胞中 MHC II 類蛋白表現之組合物及方法，包含基因修飾 CIITA 以用於例如過繼細胞轉移療法中。

Compositions and methods for reducing MHC class II protein expression in a cell comprising genetically modifying CIITA for use e.g., in adoptive cell transfer therapies.

指定代表圖：


70
60
50
40
30
20
10
0
編輯%
CR002959
CR002961
CR002966
CR002967
CR002971
CR002991
CR003011
CR003014
CR007938
CR007955
CR007982
CR007994
CR007997
CR009202
CR009206
CR009217
CR009229
CR009234
CR009235
CR009238
供體B
供體26

【圖1A】

202242101
專利案號：110148207

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於細胞中基因修飾CIITA之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR GENETICALLY MODIFYING CIITA IN A CELL

【中文】

本發明係關於用於降低細胞中MHC II類蛋白表現之組合物及方法，包含基因修飾CIITA以用於例如過繼細胞轉移療法中。

【英文】

Compositions and methods for reducing MHC class II protein expression in a cell comprising genetically modifying CIITA for use *e.g.*, in adoptive cell transfer therapies.

【指定代表圖】

圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於細胞中基因修飾CIITA之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR GENETICALLY MODIFYING CIITA IN A CELL

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 下調MHC II類之能力對於許多活體內及離體應用至關重要，例如，當使用同種異體細胞(源自供體)進行移植及/或例如，在活體外產生不活化T細胞的細胞群體時。特定言之，將同種異體細胞轉移至個體中係細胞治療領域非常感興趣的。同種異體細胞之使用由於受到接受個體之免疫細胞排斥的問題而受到限制，該等免疫細胞將移植細胞識別為外來的且發動攻擊。為避免免疫排斥問題，基於細胞之療法集中於自體方法，該等自體方法使用個體自身細胞作為療法之細胞來源，此為耗時且昂貴的方法。

【0002】 通常，同種異體細胞之免疫排斥由供體與接受者之間的主要組織相容複合體(MHC)分子錯配產生。在人類群體內，MHC分子以各種形式存在，包括例如編碼不同形式之MHC蛋白質的任何給定MHC基因之許多基因變異體，亦即等位基因。MHC分子之主要類別稱為MHC I類及MHC II類。MHC I類分子(例如人類中之HLA-A、HLA-B及HLA-C)表現於所有有核細胞上且呈現抗原以活化細胞毒性T細胞(CD8+ T細胞或CTL)。MHC II類分子(例如人類中之HLA-DP、HLA-DQ及HLA-DR)僅在

某些細胞類型(例如B細胞、樹突狀細胞及巨噬細胞)上表現且呈現抗原以活化輔助T細胞(CD4+ T細胞或Th細胞)，進而向B細胞提供信號以產生抗體。

【0003】 例如個體之間的MHC等位基因之微小差異會導致接受者中之T細胞變得活化。在T細胞發育期間，個體之T細胞庫對自身MHC分子具有耐受性，但識別另一個體的MHC分子之T細胞可在循環中持續存在且稱為同種異體反應性T細胞。同種異體反應性T細胞可例如藉由在體內存在另一個體的表現MHC分子之細胞變得活化，引起例如移植物抗宿主疾病及移植排斥。

【0004】 用於降低同種異體細胞對排斥之易感性的方法及組合物係令人感興趣的，包括例如降低細胞之MHC蛋白表現以避免接受者T細胞反應。實務上，基因修飾同種異體細胞用於移植至個體中之能力受到多重基因編輯以減少所有MHC蛋白表現同時避免其他有害之接受者免疫反應之要求的妨礙。舉例而言，儘管耗盡MHC I類蛋白之策略可能會減少CTL活化，但表面上缺乏MHC I類的細胞易於由免疫系統之自然殺手(NK)細胞溶解，因為NK細胞活化係藉由MHC I類特異性抑制受體調節。耗盡MHC II類分子之基因編輯策略亦已證實係困難的，尤其在某些細胞類型中，原因包括低編輯效率及低細胞存活率，阻礙了作為細胞療法之實際應用。

【0005】 因此，需要用於修飾同種異體細胞之改良方法及組合物以克服接受者免疫排斥問題及與產生更安全的移植細胞所需的多重基因修飾相關的技術困難。

【發明內容】

【0006】 本發明提供MHC II類表面表現降低或消除之工程化細胞。

工程化細胞包含CIITA基因(II類主要組織相容複合體轉活化子)中之基因修飾，其可適用於細胞療法。本發明進一步提供藉由基因修飾CIITA基因來降低或消除MHC II類蛋白在細胞中之表面表現的組合物及方法。CIITA蛋白充當轉錄活化子(活化MHC II類啟動子)且對MHC II類蛋白表現至關重要。

【0007】 在一些實施例中，本發明進一步提供降低或消除MHC I類蛋白在細胞中之表面表現的組合物及方法，例如藉由遺傳修飾B2M(β-2-微球蛋白)或藉由基因修飾HLA-A基因。B2M蛋白與MHC I類分子形成異二聚體且為MHC I類蛋白在細胞表面上表現所需。在包含B2M基因修飾之一些實施例中，本發明進一步提供藉由細胞表現NK細胞抑制劑分子以降低或消除NK細胞之溶解活性。在一些實施例中，本發明進一步提供降低或消除HLA-A在針對HLA-B同型接合且針對HLA-C同型接合之細胞中的表面表現之組合物及方法。

【0008】 在一些實施例中，方法及組合物進一步提供例如編碼靶向受體、在細胞表面上表現之其他多肽或自細胞分泌之多肽的外源核酸之插入。在一些實施例中，工程化細胞適用作「細胞工廠」，用於在接受者中分泌外源蛋白。在一些實施例中，工程化細胞適用作過繼細胞療法。

【0009】 本發明提供一種工程化細胞，其相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10902662-chr16:10923285內之外顯子的至少一個核苷酸。

【0010】 本發明提供一種工程化細胞，其相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中

該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代：chr16:10902662-10902682、chr16:10902723-10902743、chr16:10902729-10902749、chr16:10903747-10903767、chr16:10903824-10903844、chr16:10903824-10903844、chr16:10903848-10903868、chr16:10904761-10904781、chr16:10904764-10904784、chr16:10904765-10904785、chr16:10904785-10904805、chr16:10906542-10906562、chr16:10906556-10906576、chr16:10906609-10906629、chr16:10906610-10906630、chr16:10906616-10906636、chr16:10906682-10906702、chr16:10906756-10906776、chr16:10906757-10906777、chr16:10906757-10906777、chr16:10906821-10906841、chr16:10906823-10906843、chr16:10906847-10906867、chr16:10906848-10906868、chr16:10906853-10906873、chr16:10906904-10906924、chr16:10906907-10906927、chr16:10906913-10906933、chr16:10906968-10906988、chr16:10906970-10906990、chr16:10906985-10907005、chr16:10907030-10907050、chr16:10907058-10907078、chr16:10907119-10907139、chr16:10907139-10907159、chr16:10907172-10907192、chr16:10907272-10907292、chr16:10907288-10907308、chr16:10907314-10907334、chr16:10907315-10907335、chr16:10907325-10907345、chr16:10907363-10907383、chr16:10907384-10907404、chr16:10907385-10907405、

chr16:10907433-10907453、chr16:10907434-10907454、

chr16:10907435-10907455、chr16:10907441-10907461、

chr16:10907454-10907474、chr16:10907461-10907481、

chr16:10907476-10907496、chr16:10907539-10907559、

chr16:10907586-10907606、chr16:10907589-10907609、

chr16:10907621-10907641、chr16:10907622-10907642、

chr16:10907623-10907643、chr16:10907730-10907750、

chr16:10907731-10907751、chr16:10907757-10907777、

chr16:10907781-10907801、chr16:10907787-10907807、

chr16:10907790-10907810、chr16:10907810-10907830、

chr16:10907820-10907840、chr16:10907870-10907890、

chr16:10907886-10907906、chr16:10907924-10907944、

chr16:10907928-10907948、chr16:10907932-10907952、

chr16:10907935-10907955、chr16:10907978-10907998、

chr16:10907979-10907999、chr16:10908069-10908089、

chr16:10908073-10908093、chr16:10908101-10908121、

chr16:10909056-10909076、chr16:10909138-10909158、

chr16:10910195-10910215、chr16:10910196-10910216、

chr16:10915592-10915612、chr16:10915626-10915646、

chr16:10916375-10916395、chr16:10916382-10916402、

chr16:10916426-10916446、chr16:10916432-10916452、

chr16:10918486-10918506、chr16:10918492-10918512、

chr16:10918493-10918513、chr16:10922435-10922455、

chr16:10922441-10922461、chr16:10922441-10922461、chr16:10922444-10922464、chr16:10922460-10922480、chr16:10923257-10923277及chr16:10923265-10923285。

【0011】 本文提供一種製造工程化細胞之方法，該細胞相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類蛋白的表面表現，其包含使該細胞與包含以下之組合物接觸：(a) CIITA引導RNA，其包含(i)選自SEQ ID NO：1-117之引導序列；(ii)選自SEQ ID NO：1-117之序列的至少17、18、19或20個連續核苷酸；(iii)與選自SEQ ID NO：1-117之序列至少95%、90%或85%一致的引導序列；(iv)包含表2中所列之基因體座標之10個連續核苷酸±10個核苷酸的序列；(v)來自(iv)之序列的至少17、18、19或20個連續核苷酸；或(vi)與選自(v)之序列至少95%、90%或85%一致的引導序列；及(b)視情況存在之經RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑的核酸。

【0012】 本文提供一種相對於未經修飾細胞降低或消除工程化細胞中之MHC II類蛋白之表面表現的方法，其包含使細胞與包含以下之組合物接觸：(a) CIITA引導RNA，其包含(i)選自SEQ ID NO：1-117之引導序列；(ii) 選自SEQ ID NO：1-117之序列的至少17、18、19或20個連續核苷酸；(iii)與選自SEQ ID NO：1-117之序列至少95%、90%或85%一致的引導序列；(iv)包含表2中所列之基因體座標之10個連續核苷酸±10個核苷酸的序列；(v)來自(iv)之序列的至少17、18、19或20個連續核苷酸；或(vi)與選自(v)之序列至少95%、90%或85%一致的引導序列；及(b)視情況存在之經RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑的核酸。

【0013】 通篇在申請專利範圍及圖式中提供且描述其他實施例。

【圖式簡單說明】

【0014】 圖1A至1B展示出篩選CIITA引導物在用RNP電穿孔之後在兩個供體中用Cas9編輯T細胞之功效的結果。圖1A展示出在T細胞中CIITA編輯之後的編輯百分比。圖1B展示出在T細胞中CIITA編輯後的MHC II類陰性細胞的百分比。

【0015】 圖2A至2B展示出用Cas9及三種調配於LNP組合物中之個別CIITA引導物(G013674、G013675、G013676)編輯T細胞的劑量反應結果。圖2A展示出總T細胞中之插入/缺失編輯百分比(n=1)。圖2B展示出CIITA編輯之後的MHC II類陰性T細胞相較於未處理T細胞的百分比。

【0016】 圖3A至3B展示出四種用於用Cas9編輯T細胞之CIITA引導物(CR002961、CR009217、CR007982及CR007994)之劑量反應篩選的結果。圖3A展示出T細胞中之編輯百分比。圖3B展示出CIITA編輯之後的MHC II類陰性T細胞之百分比。

【0017】 圖4A至4B展示出三種用於用BC22編輯T細胞之CIITA引導物(G016086、G016092及G016067)的效率之結果。圖4A展示出C成為T之轉化百分比。圖4B展示出MHC II類陰性T細胞之百分比。

【0018】 圖5A至5B展示出在CIITA基因座處插入mCherry之三種CIITA引導物(G013676、G013675、G015535)的結果。圖5A展示出mCherry陽性CD4+及CD8+ T細胞之百分比。圖5B展示出插入及未插入mCherry的MHC II類陰性T細胞之百分比且與未處理T細胞相比之百分比。

【0019】 圖6A至6B展示出具有Cas9或BC22之CIITA引導物

G016086的結果。圖6A展示出在Cas9 mRNA或BC22 mRNA濃度增加的情況下，插入/缺失之總讀段百分比、C成為A/G之轉化率及C成為G之轉化率。圖6B展示出在Cas9 mRNA或BC22 mRNA濃度增加的情況下MHC II類陰性T細胞之百分比。

【0020】 圖7A至7F展示CD8+ T細胞中之依序編輯的結果。圖7A展示出HLA-A陽性細胞之百分比。圖7B展示出MHC II類陽性細胞之百分比。圖7C展示出WT1 TCR陽性CD3+，Vb8+細胞之百分比。圖7D展示出顯示錯配TCR之CD3+細胞的百分比。圖7E展示出僅顯示內源性TCR之CD3+，Vb8-細胞的百分比。圖7F展示出對WT1 TCR呈陽性且對HLA-A及MHC II類呈陰性之CD3+，Vb8+的百分比。

【0021】 圖8A至8F展示出CD4+ T細胞中之依序編輯的結果。圖8A展示出HLA-A陽性細胞之百分比。圖8B展示出MHC II類陽性細胞之百分比。圖8C展示出WT1 TCR陽性CD3+，Vb8+細胞之百分比。圖8D展示出顯示錯配TCR之細胞的百分比。圖8E展示出僅顯示內源性TCR之CD3+，Vb8-細胞的百分比。圖8F展示出對WT1 TCR呈陽性且對HLA-A及MHC II類呈陰性之CD3+，Vb8+的百分比。

【0022】 圖9A至9D展示出在T細胞中針對CIITA (圖9A)、HLA-A (圖9B)、TRBC1 (圖9C)及TRBC2 (圖9D)依序編輯T細胞之後的插入/缺失百分比。

【0023】 圖10展示出對NK-細胞介導殺死HLA-A基因剔除(HLA-B/C匹配)T細胞相對於B2M基因剔除T細胞(視情況包括外源HLA-E構築體)的抗性，以T細胞溶解百分比表示。比較HLA-A基因剔除、HLA-A、CIITA雙基因剔除、B2M基因剔除、B2M+HLA-E及野生型細胞。

【0024】 圖11A至11B展示出向接種有人類自然殺手細胞之小鼠投與的B2M、CIITA、HLA-A或雙(HLA-A，CIITA)基因剔除人類T細胞的螢光素酶表現。圖11A展示出在注射後不同時間點存在之表現螢光素酶之T細胞的輻射輝度(光子/s/cm2/sr)。圖11B展示在第27天存在於不同小鼠組中之表現螢光素酶之T細胞的輻射輝度(光子/s/cm2/sr)。

【0025】 圖12A至12B展示出向接種有人類自然殺手細胞之小鼠投與的B2M及AlloWT1基因剔除人類T細胞的螢光素酶表現。圖12A展示出在注射後不同時間點存在之表現螢光素酶之T細胞的總通量(p/s)。圖12B展示出31天後存在於不同小鼠組中之表現螢光素酶之T細胞的總通量(p/s)。

【0026】 圖13A至13B展示出宿主CD4(圖13A)或宿主CD8(圖13B)T細胞之標準化增殖百分比，該等T細胞係藉由HLA I類+HLA II類雙基因剔除或HLA-A及HLA II類雙基因剔除工程化自體或同種異體T細胞觸發。

【0027】 圖14A至14F展示出一組百分比CD8+(圖14A)、內源性TCR(圖14B)、WT1 TCR+(圖14C)、HLA-A2基因剔除(圖14D)、HLA-DRDPDQ基因剔除(圖14E)及Allo WT1%(圖14F)。

【0028】 圖15展示出在注射後不同時間點至18天存在之表現螢光素酶之T細胞的總通量(p/s)。

【0029】 圖16A至16B分別展示出殺死分析之上清液中IFN-γ及IL-2的釋放，該分析含有Allo-WT1、Auto-WT1、TCR KO及野生型(WT)組的工程化T細胞與目標腫瘤細胞之共培養物。

【0030】 圖17A至圖17B展示出三種條件下CD8+ T細胞中之CIITA、HLA-A、TRAC及TRBC編輯及WT1 TCR插入率。對於CD8+ T

細胞，在依序T細胞工程化之後表現相關細胞表面蛋白之細胞的百分比展示於圖17A中。具有所有預期編輯(插入WT1-TCR，結合HLA-A及CIITA之基因剔除)之T細胞的百分比展示於圖17B中。

【0031】 圖18展示出用100聚體或91聚體格式之sgRNA處理之T細胞中之CIITA基因座處的平均編輯百分比。

【0032】 圖19展示出在靶向CIITA之100聚體或91聚體格式之sgRNA處理之後對於HLA-DR、DP、DQ表面受體呈陰性之CD8+ T細胞之平均百分比。

【實施方式】

【0033】 本申請案根據35 U.S.C. 119(e)主張2020年12月23日申請之美國臨時申請案第63/130,098號、2021年9月30日申請之美國臨時申請案第63/251,002號、2021年10月12日申請之美國臨時申請案第63/254,971號及2021年12月10日申請之美國臨時申請案第63/288,502號的權益，該等揭示案中之每一者以全文引用之方式併入本文中。

【0034】 本發明提供工程化細胞，以及用於基因修飾細胞以製備適用於例如過繼細胞轉移(ACT)療法之工程化細胞及工程化細胞群體的方法及組合物。本文所提供之本發明藉由提供用於基因修飾CIITA以減少MHC II類蛋白在細胞表面上之表現的方法及組合物來克服先前方法之某些障礙。在一些實施例中，本發明提供工程化細胞，其由於CIITA基因中之基因修飾而具有降低或消除之MHC II類的表面表現。在一些實施例中，本發明提供用於降低或消除MHC II類蛋白之表現的組合物及方法及進一步降低細胞對免疫排斥之易感性的組合物及方法。舉例而言，在一些實施例中，方法及組合物包含藉由基因修飾CIITA來降低或消除MHC II類蛋白之

表面表現，及降低或消除MHC I類蛋白之表面表現及/或藉由基因修飾將編碼NK細胞抑制劑分子或靶向受體或其他多肽(表現於細胞表面上或分泌的)之外源核酸插入細胞中。藉由本文所揭示之方法產生的工程化細胞組合物具有所需特性，包括例如降低之MHC分子表現、降低之活體外及活體內免疫原性、增加之存活期及與更多移植個體之增加的基因相容性。

【0035】 術語「約」或「大約」意謂如由一般熟習此項技術者所測定之特定值的可接受之誤差，其部分地取決於如何量測或測定該值、或變化程度不會實質上影響所述標的物之特性，或在此項技術中所接受之容限內，例如在10%、5%、2%或1%內。因此，除非有相反指示，否則以下說明書及所附申請專利範圍中所闡述之數值參數為可視設法獲得之所需特性而變化的近似值。至少，且不試圖將均等論之應用限於申請專利範圍之範疇，各數值參數至少應根據所報導之有效數位之個數且藉由應用普通捨入技術來解釋。

**I. 定義**

【0036】 除非另外說明，否則如本文所用之以下術語及片語意欲具有以下含義：

【0037】 如本文所用，術語「或其組合」係指在該術語前面所列項之所有排列及組合。舉例而言，「A、B、C或其組合」意欲包括以下中之至少一者：A、B、C、AB、AC、BC或ABC，且若在特定情況下順序為重要的，則亦包括BA、CA、CB、ACB、CBA、BCA、BAC或CAB。繼續此實例，明確地包括含有一或多個項目或術語之重複的組合，諸如BB、AAA、AAB、BBC、CBBA、CABA等等。熟習此項技術者應理解，除非另外自上下文顯而易知，否則通常不存在對任何組合中之項目或

術語之數目的限制。

【0038】 如本文所用，術語「套組」係指相關組分，諸如一或多種多核苷酸或組合物及一或多種相關材料，諸如遞送裝置(例如注射器)、溶劑、溶液、緩衝劑、說明書或乾燥劑之封裝組。

【0039】 如本文所用，「同種異體」細胞係指源自與接受個體相同種類之供體個體的細胞，其中供體個體及接受個體具有基因相異性，例如一或多個基因座處的基因不一致。因此，例如細胞相對於待投與細胞之個體為同種異體的。如本文所用，自供體移出或分離、將不再引入至原始供體中之細胞視為同種異體細胞。

【0040】 如本文所用，「自體」細胞係指源自同一個體的細胞，稍後將向其再引入材料。因此，例如，若細胞自個體移出且其隨後再引入至同一個體中，則其視為自體的。

【0041】 如本文所使用，「β2M」或「B2M」係指「β-2微球蛋白」之核酸序列或蛋白質序列；人類基因具有寄存編號NC_000015 (範圍44711492..44718877)，參考GRCh38.p13。B2M蛋白與MHC I類分子締合為有核細胞表面上的異二聚體且為MHC I類蛋白表現所需。

【0042】 如本文所使用，「CIITA」或「CIITA」或「C2TA」係指「II類主要組織相容複合體轉活化子」之核酸序列或蛋白質序列；人類基因具有寄存編號NC_000016.10 (範圍10866208..10941562)，參考GRCh38.p13。細胞核中之CIITA蛋白充當MHC II類基因轉錄之正調節劑且為MHC II類蛋白表現所需。

【0043】 如本文所用，「MHC」或「MHC分子」或「MHC蛋白質」或「MHC複合物」係指一個主要組織相容複合體分子(或多個)，且包

括例如MHC I類及MHC II類分子。在人類中，MHC分子稱為「人類白血球抗原」複合物或「HLA分子」或「HLA蛋白質」。術語「MHC」及「HLA」之使用不意欲為限制性的；如本文所用，術語「MHC」可用於指人類MHC分子，亦即HLA分子。因此，術語「MHC」及「HLA」在本文中可互換使用。

【0044】 如本文在HLA-A蛋白之上下文中所用的術語「HLA-A」係指MHC I類蛋白分子，其為由重鏈(由HLA-A基因編碼)及輕鏈(亦即β-2微球蛋白)組成之異二聚體。如本文在核酸之上下文中所用的術語「HLA-A」或「HLA-A基因」係指編碼HLA-A蛋白分子之重鏈的基因。HLA-A基因亦稱為「HLA I類組織相容，A α鏈」；人類基因具有寄存編號NC_000006.12 (29942532..29945870)。已知HLA-A基因跨越群體具有HLA-A基因之數千種不同基因型(且個體可接受HLA-A基因之兩種不同等位基因)。HLA-A等位基因之公共資料庫(包括序列資訊)可訪問IPD-IMGT/HLA：https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/。HLA-A之所有等位基因均由術語「HLA-A」及「HLA-A基因」涵蓋。

【0045】 如本文在核酸之上下文中所用的術語「HLA-B」係指編碼HLA-B蛋白分子之重鏈的基因。HLA-B基因亦稱為「HLA I類組織相容，B α鏈」；人類基因具有寄存編號NC_000006.12 (31353875..31357179)。

【0046】 如本文在核酸之上下文中所用的術語「HLA-C」係指編碼HLA-C蛋白分子之重鏈的基因。HLA-C基因亦稱為「HLA I類組織相容，C α鏈」；人類基因具有寄存編號NC_000006.12 (31268749..31272092)。

【0047】 如本文所用，術語「基因體座標內」包括給定基因體座標範圍的邊界。舉例而言，若給出chr6:29942854-chr6:29942913，則涵蓋

座標chr6:29942854-chr6:29942913。在整個本申請案中，參考之基因體座標係基於來自基因體參考聯合會(Genome Reference Consortium)之人類基因體的GRCh38(亦稱為hg38)組裝中之基因體註釋，可在國家生物技術資訊中心網站上獲得。用於在一個組裝與另一組裝之間轉化基因體座標的工具及方法為此項技術中已知且可用於將本文中提供之基因體座標轉化為人類基因體之另一組裝中之對應座標，包括轉化為由同一機構或使用相同演算法產生之早期組裝(例如自GRCh38至GRCh37)，及轉化由不同機構或演算法產生之組裝(例如自GRCh38至NCBI33，藉由國際人類基因體定序聯合會(International Human Genome Sequencing Consortium)產生)。此項技術中已知之可用方法及工具包括(但不限於)可在國立生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information website)網站獲得的NCBI Genome Remapping Service、可在UCSC Genome Brower網站獲得的UCSC LiftOver及可在Ensembl.org網站獲得的Assembly Converter。

【0048】 如本文所用之「外顯子」係指編碼成熟RNA轉錄本之基因內的核酸。在CIITA基因之情況下，基因內各外顯子之起點及末端的基因體座標係已知的，且提供於**表1**中。

【0049】 如本文所用，術語「個體」意欲包括可引發免疫反應之活的生物體，包括例如哺乳動物、靈長類、人類。

【0050】 「多核苷酸(polynucleotide)」及「核酸(nucleic acid)」在本文中用以指包含含氮雜環鹼基或鹼基類似物沿主鏈連接在一起之核苷或核苷類似物的多聚化合物，其包括習知RNA、DNA、混合RNA-DNA及為其類似物之聚合物。核酸「主鏈(backbone)」可由多個鍵聯構成，其包

括糖-磷酸二酯鍵聯、肽-核酸鍵(「肽核酸」或PNA；PCT第WO 95/32305號)、硫代磷酸酯鍵聯、甲基膦酸酯鍵聯或其組合中之一或多者。核酸之糖部分可為核糖、去氧核糖，或具有取代基(例如2'甲氧基或2'鹵基取代基)之類似化合物。含氮鹼基可為習知鹼基(A、G、C、T、U)、其類似物(例如經修飾之尿苷，諸如5-甲氧基尿苷、假尿苷或N1-甲基假尿苷或其他經修飾之尿苷)、肌核苷、嘌呤或嘧啶之衍生物(例如$N^4$-甲基去氧鳥苷、去氮嘌呤或氮雜嘌呤、去氮嘧啶或氮雜嘧啶、在5位或6位處具有取代基之嘧啶鹼基(例如5-甲基胞嘧啶)、在2位、6位或8位處具有取代基之嘌呤鹼基、2-胺基-6-甲胺基嘌呤、$O^6$-甲基鳥嘌呤、4-硫基-嘧啶、4-胺基-嘧啶、4-二甲基肼-嘧啶及$O^4$-烷基-嘧啶；美國專利第5,378,825號及PCT第WO 93/13121號)。對於一般論述，參見*The Biochemistry of the Nucleic Acids* 5-36, Adams等人編, 第11版, 1992)。核酸可包括一或多個「無鹼基」殘基，其中主鏈在聚合物位置不包括含氮鹼基(美國專利第5,585,481號)。核酸可僅包含習知RNA或DNA糖、鹼基及鍵聯，或可包括習知組分與取代(例如具有2'甲氧基鍵聯之習知鹼基，或含有習知鹼基與一或多個鹼基類似物的聚合物)。核酸包括「鎖定核酸」(LNA)、含有一或多種LNA核苷酸單體之類似物，該等單體具有模擬糖構形之鎖定於RNA中的雙環呋喃醣單元，其會增強對互補RNA及DNA序列之雜合親和性(Vester及Wengel, 2004, *Biochemistry* 43(42):13233-41)。RNA及DNA具有不同糖部分且不同之處可為在RNA中存在尿嘧啶或其類似物及在DNA中存在胸腺嘧啶或其類似物。

【0051】「引導RNA」、「gRNA」及簡稱「引導物」可在本文中互換地用於指例如將經RNA引導之DNA結合劑導引至目標DNA的引導物，

且可為單引導RNA或crRNA與trRNA (亦稱為tracrRNA)之組合。例示性gRNA包括經修飾或未經修飾形式之II類Cas核酸酶引導RNA。crRNA及trRNA可以單一RNA分子(單引導RNA，sgRNA)或以兩個獨立RNA股(雙引導RNA，dgRNA)形式締合。「引導RNA」或「gRNA」係指各類型。trRNA可為天然存在之序列或與天然存在之序列相比具有修飾或變異之trRNA序列。如本文所用，「引導序列」係指引導RNA中與目標序列互補且用以藉由經RNA引導之DNA結合劑將引導RNA導引至目標序列以供結合或修飾(例如裂解)的序列。「引導序列」亦可稱為「靶向序列」或「間隔序列」。引導序列之長度可為20個鹼基對，例如在釀膿鏈球菌(Streptococcus pyogenes) (亦即Spy Cas9 (SpCas9))及相關Cas9同源物/異種同源物之情況下。較短或較長序列亦可用作例如長度為15、16、17、18、19、21、22、23、24或25個核苷酸之引導物。在一些實施例中，目標序列處於例如基因中或染色體上，且與引導序列互補。在一些實施例中，引導序列與其對應目標序列之間的互補性或一致性之程度可為約75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。在一些實施例中，引導序列與目標區可為100%互補或一致。在其他實施例中，引導序列與目標區可含有至少一個錯配。舉例而言，引導序列及目標序列可含有1、2、3或4個錯配，其中目標序列之總長度為至少17、18、19、20個或更多個鹼基對。在一些實施例中，引導序列及目標區可含有1至4個錯配，其中引導序列包含至少17、18、19、20個或更多個核苷酸。在一些實施例中，引導序列及目標區可含有1、2、3或4個錯配，其中引導序列包含20個核苷酸。

【0052】 經RNA引導之DNA結合劑之目標序列包括基因體DNA之

正股與負股(亦即既定序列及序列之反向補體)，此係因為經RNA引導之DNA結合劑之核酸受質為雙股核酸。因此，在稱引導序列「與目標序列互補」之情況下，應理解，引導序列可將導引引導RNA結合至目標序列之反向補體。因此，在一些實施例中，在引導序列結合目標序列之反向補體之情況下，引導序列與目標序列(例如不包括PAM之目標序列)之某些核苷酸具有一致性，不同之處在於在引導序列中U取代T。

【0053】如本文所用，「經RNA引導之DNA結合劑(RNA-guided DNA-binding agent)」意謂具有RNA及DNA結合活性之多肽或多肽複合物，或此類複合物之DNA結合次單元，其中DNA結合活性具有序列特異性且依賴於RNA之序列。例示性經RNA引導之DNA結合劑包括Cas裂解酶/切口酶及其不活化形式(「dCas DNA結合劑」)。如本文所用，「Cas核酸酶」亦稱作「Cas蛋白」，其涵蓋Cas裂解酶、Cas切口酶及dCas DNA結合劑。Cas裂解酶/切口酶及dCas DNA結合劑包括III型CRISPR系統之Csm或Cmr複合物、其Cas10、Csm1或Cmr2次單元、I型CRISPR系統之級聯複合物、其Cas3次單元及2類Cas核酸酶。如本文所用，「2類Cas核酸酶」為具有經RNA引導之DNA結合活性的單鏈多肽。2類Cas核酸酶包括2類Cas裂解酶/切口酶(例如H840A、D10A或N863A變異體)，其進一步具有經RNA引導之DNA裂解酶或切口酶活性，及2類dCas DNA結合劑，其中裂解酶/切口酶活性未活化。2類Cas核酸酶包括例如Cas9、Cpf1、C2c1、C2c2、C2c3、HF Cas9 (例如N497A、R661A、Q695A、Q926A變異體)、HypaCas9 (例如N692A、M694A、Q695A、H698A變異體)、eSPCas9(1.0) (例如K810A、K1003A、R1060A變異體)及eSPCas9(1.1) (例如K848A、K1003A、R1060A變異體)蛋白質及其修飾。Cpf1蛋白

(Zetsche等人, *Cell*, 163：1-13 (2015))與Cas9同源且含有RuvC樣核酸酶域。Zetsche之Cpf1序列以全文引用之方式併入。參見例如Zetsche，表S1及表S3。參見例如Makarova等人, *Nat Rev Microbiol*, 13(11)：722-36 (2015)；Shmakov等人, *Molecular Cell*, 60:385-397 (2015)。

【0054】 如本文所用，術語「編輯劑」係指包含能夠在DNA序列內進行修飾之多肽的試劑。在一些實施例中，編輯劑為裂解酶，諸如Cas9裂解酶。在一些實施例中，編輯劑能夠使DNA分子內之鹼基脫胺。在一些實施例中，編輯劑能夠使DNA中之胞嘧啶(C)脫胺。在一些實施例中，編輯劑為包含與胞苷脫胺酶融合之經RNA引導之切口酶的融合蛋白。在一些實施例中，編輯劑為包含與APOBEC3A脫胺酶(A3A)融合之經RNA引導之切口酶的融合蛋白。在一些實施例中，編輯劑包含與APOBEC3A脫胺酶(A3A)融合之Cas9切口酶。在一些實施例中，編輯劑為包含與胞苷脫胺酶域融合之經RNA引導之切口酶及UGI的融合蛋白。在一些實施例中，編輯劑缺乏UGI。

【0055】 如本文所用，「胞苷脫胺酶」意謂能夠具有胞苷脫胺酶活性之多肽或多肽複合物，其催化胞苷或脫氧胞苷之水解脫胺作用，通常產生尿苷或脫氧尿苷。胞苷脫胺酶涵蓋胞苷脫胺酶超家族中之酶，且特定言之，APOBEC家族之酶(酶之APOBEC1、APOBEC2、APOBEC4及APOBEC3子組)、活化誘導之胞苷脫胺酶(AID或AICDA)及CMP脫胺酶。(參見例如Conticello等人, Mol. Biol. Evol. 22:367-77, 2005; Conticello, Genome Biol. 9:229, 2008; Muramatsu等人, J. Biol. Chem. 274：18470-6, 1999); Carrington等人, Cells 9:1690 (2020))。

【0056】 如本文所用，術語「APOBEC3」係指APOBEC3蛋白質，

諸如由人類APOBEC3基因座之七個基因(A3A-A3H)中之任一者表現的APOBEC3蛋白質。APOBEC3可以具有催化DNA或RNA編輯活性。已描述APOBEC3A之胺基酸序列(UniPROT寄存ID：p31941)且作為SEQ ID NO：40包括在本文中。在一些實施例中，APOBEC3蛋白質為人類APOBEC3蛋白質及/或野生型蛋白質。變異體包括具有與野生型APOBEC3蛋白質相差一個或若干個突變(亦即取代、缺失、插入)，諸如一個或若干個單點取代之序列的蛋白質。舉例而言，可使用縮短之APOBEC3序列，例如藉由使若干N-端或C-端胺基酸，較佳使序列C-端之一個至四個胺基酸缺失。如本文所用，術語「變異體」係指與APOBEC3參考序列同源的等位基因變異體、剪接變異體及天然或人工突變體。變異體為「功能性的」，因為其顯示DNA或RNA編輯之催化活性。在一些實施例中，APOBEC3(諸如人類APOBEC3A)具有野生型胺基酸位置57(如野生型序列中所編號)。在一些實施例中，APOBEC3(諸如人類APOBEC3A)在胺基酸位置57(如野生型序列中所編號)具有天冬醯胺。

【0057】 如本文中所用，「切口酶」為在雙股DNA中產生單股斷裂(亦稱為「切口」)之酶，亦即切割DNA雙螺旋之一股但不切割另一股。如本文中所用，「經RNA引導之DNA切口酶」意謂具有DNA切口酶活性之多肽或多肽複合物，其中DNA切口酶活性為序列特異性的且取決於RNA之序列。例示性經RNA引導之DNA切口酶包括Cas切口酶。Cas切口酶包括III型CRISPR系統之Csm或Cmr複合物、其Cas10、Csm1或Cmr2次單元、I型CRISPR系統之級聯複合物、其Cas3次單元及2類Cas核酸酶的切口酶形式。2類Cas切口酶包括變異體，其中兩個催化域中之僅一者不活化，其具有經RNA引導之DNA切口酶活性。2類Cas切口酶包括例如Cas9(例如

SpyCas9之H840A、D10A或N863A變異體)、Cpf1、C2c1、C2c2、C2c3、HF Cas9 (例如N497A、R661A、Q695A、Q926A變異體)、HypaCas9 (例如N692A、M694A、Q695A、H698A變異體)、eSPCas9(1.0) (例如K810A、K1003A、R1060A變異體)及eSPCas9(1.1) (例如K848A、K1003A、R1060A變異體)蛋白質及其修飾。Cpf1蛋白質(Zetsche等人, Cell, 163：1-13 (2015))與Cas9同源且含有RuvC樣蛋白質域。Zetsche之Cpf1序列以全文引用之方式併入。參見例如Zetsche，表S1及表S3。「Cas9」涵蓋釀膿鏈球菌(Spy)Cas9、本文中所列的Cas9之變異體及其等效物。參見例如Makarova等人, Nat Rev Microbiol, 13(11)：722-36 (2015)；Shmakov等人, Molecular Cell, 60:385-397 (2015)。

【0058】 如本文所用，術語「融合蛋白」係指包含來自至少兩種不同蛋白質之蛋白質域的雜合多肽。一種蛋白質可位於融合蛋白之胺基端(N端)部分或羧基端(C端)蛋白處，因此分別形成「胺基端融合蛋白」或「羧基端融合蛋白」。本文所提供之任一蛋白質可藉由此項技術中已知之任何方法產生。舉例而言，本文所提供之蛋白質可經由重組蛋白表現及純化來產生，其尤其適合於包含肽連接子之融合蛋白。重組蛋白表現及純化之方法為熟知的，且包括由Green及Sambrook, Molecular Cloning：A Laboratory Manual (第4版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2012))描述之彼等方法，其全部內容以引用之方式併入本文中。

【0059】 如本文所用之術語「連接子」係指連接兩個相鄰分子或部分之化學基團或分子。通常，連接子安置於兩個基團、分子或其他部分之間或由兩個基團、分子或其他部分側接，且經由共價鍵彼此連接。在一些

實施例中，連接子為一個胺基酸或複數個胺基酸(例如肽或蛋白質)，諸如16-胺基酸殘基「XTEN」連接子或其變異體(參見例如實例；及Schellenberger等人，A recombinant polypeptide extends the in vivo half-life of peptides and proteins in a tunable manner. Nat. Biotechnol. 27, 1186-1190 (2009))。在一些實施例中，XTEN連接子包含序列SGSETPGTSESATPES (SEQ ID NO：900)、SGSETPGTSESA (SEQ ID NO：901)或SGSETPGTSESATPEGGSGGS (SEQ ID NO：902)。

【0060】 如本文所用，術語「尿嘧啶醣苷酶抑制劑」或「UGI」係指能夠抑制尿嘧啶-DNA醣苷酶(UDG)鹼基切除修復酶之蛋白質。

【0061】 如本文所用，基因之「開讀框」或「ORF」係指由一系列密碼子組成的序列，該等密碼子指定該基因編碼之蛋白質的胺基酸序列。ORF開始於起始密碼子(例如DNA中之ATG或RNA中之AUG)且以終止密碼子結束，例如DNA中之TAA、TAG或TGA或RNA中之UAA、UAG或UGA)。

【0062】 如本文所用，「核糖核蛋白」(ribonucleoprotein，RNP)或「RNP複合物(RNP complex)」係指引導RNA以及經RNA引導之DNA結合劑，諸如Cas核酸酶，例如Cas裂解酶、Cas切口酶或dCas DNA結合劑(例如Cas9)。在一些實施例中，引導RNA將經RNA引導之DNA結合劑，諸如Cas9引導至目標序列，且該引導RNA與目標序列雜交且該結合劑結合至目標序列；在結合劑為裂解酶或切口酶之情況下，結合之後進行裂解或切口。

【0063】 如本文所用，若第一序列與第二序列之比對顯示整個第二序列之X%或更多之位置與第一序列匹配，則第一序列被視為「包含與第

二序列具有至少X%一致性的序列」。舉例而言，序列AAGA包含與序列AAG具有100%一致性之序列，此係因為第二序列之全部三個位置均存在匹配，因此比對將得到100%一致性。RNA與DNA之間的差異(一般而言，尿苷交換為胸苷或反之亦然)及核苷類似物(諸如經修飾之尿苷)的存在不會造成多核苷酸之間一致性或互補性的差異，只要相關核苷酸(諸如胸苷、尿苷或經修飾之尿苷)具有相同補體(例如對於胸苷、尿苷或經修飾之尿苷全體而言，為腺苷；另一實例為胞嘧啶及5-甲基胞嘧啶，兩者具有鳥苷或經修飾之鳥苷作為補體)。因此，舉例而言，序列5'-AXG (其中X為任何經修飾之尿苷，諸如假尿苷、N1-甲基假尿苷或5-甲氧基尿苷)被視為與AUG 100%一致，因為兩者與同一序列(5'-CAU)完全互補。例示性比對演算法為所屬領域中熟知的史密斯-沃特曼(Smith-Waterman)及尼德曼-翁施(Needleman-Wunsch)演算法。熟習此項技術者應理解對於待比對之給定序列對，選擇何種演算法及參數設置為適合的；對於具有一般類似長度及針對胺基酸之>50%預期一致性或針對核苷酸之>75%預期一致性的序列而言，由EBI於www.ebi.ac.uk網站伺服器提供的尼德曼-翁施演算法介面之具有默認設置的尼德曼-翁施演算法通常為適合的。

【0064】「mRNA」在本文中用於指多核苷酸且包含可轉譯成多肽之開讀框(亦即可充當用於藉由核糖體及胺基醯化tRNA進行之轉譯之受質)。mRNA可包含磷酸酯-糖主鏈，其包括核糖殘基或其類似物，例如2'-甲氧基核糖殘基。在一些實施例中，mRNA磷酸酯-糖主鏈之糖基本上由核糖殘基、2'-甲氧基核糖殘基或其組合組成。

【0065】如本文所用，「插入/缺失」係指由多種核苷酸組成之插入/缺失突變，該等核苷酸例如在目標核酸中之雙股斷裂(DSB)位點處插入/缺

失。

【0066】 如本文所用，細胞上蛋白質之表現「降低或消除」係指相對於未經修飾細胞而言，蛋白質之表現部分或完全喪失。在一些實施例中，藉由流動式細胞測量術量測細胞上蛋白質之表面表現，且相對於未經修飾細胞，具有「降低或消除之」表面表現，如藉由用針對蛋白質之相同抗體染色後螢光信號之減少所證明。藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞具有「降低或消除之」蛋白質表面表現的細胞可稱作對於彼蛋白質之表現為「陰性的」，如藉由類似於用同型對照抗體染色之細胞的螢光信號所證明。「降低或消除之」蛋白表現係利用熟習此項技術者已知之適當對照，藉由此項技術中之其他已知技術來量測。

【0067】 如本文所用，「減弱」係指特定基因產物(例如蛋白質、mRNA或兩者)之表現降低，例如相較於未經編輯目標序列之表現。蛋白質之減弱可藉由偵測來自樣品，諸如所關注之組織、體液或細胞群體之蛋白質的總細胞量來量測。其亦可藉由量測蛋白質之替代物、標記或活性來量測。用於量測mRNA之減弱之方法為已知的，且包括對自所關注樣品分離之mRNA進行分析。在一些實施例中，「減弱」可指一些特定基因產物之表現缺失，例如經轉錄之mRNA的量下降或由細胞或細胞群體(包括活體內群體，諸如組織中所發現的彼等者)表現的蛋白質量下降。

【0068】 如本文所用，「基因剔除(knockout)」係指細胞中之特定基因或特定蛋白質之表現缺失。基因剔除可導致表現降低至分析之偵測水準以下。基因剔除可藉由偵測細胞、組織或細胞群體中蛋白質之總細胞量來量測。

【0069】 如本文所用，「目標序列」或「基因體目標序列」係指目

標基因中與gRNA之引導序列具有互補性的核酸序列。目標序列與引導序列之相互作用導引經RNA引導之DNA結合劑在目標序列內結合，且可能切口或裂解(視試劑活性而定)。

【0070】 如本文所用，「治療(treatment)」係指投與或施用用於個體之疾病或病症的治療劑，且包括抑制疾病、遏制其發展、減輕疾病之一或多種症狀、治癒疾病或預防疾病之一或多種症狀，包括症狀復發。

【0071】 現將詳細參考本發明之某些實施例，其實例在附圖中加以說明。儘管本發明結合所說明之實施例加以描述，但應理解其不意欲將本發明限於彼等實施例。相反，本發明意欲涵蓋所有替代例、修改及等效物，其可包括於如隨附申請專利範圍及所包括之實施例所定義的本發明內。

【0072】 在詳細描述本教示內容之前，應瞭解，本發明不限於特定組合物或方法步驟，因而可加以改變。應注意，除非上下文另外明確規定，否則如本說明書及所附申請專利範圍中所用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個參考物。因此，舉例而言，提及「結合物(a conjugate)」包括複數個結合物且提及「細胞(a cell)」包括複數個細胞及其類似物。

【0073】 數值範圍包括界定該範圍之數字。考慮到有效數位及與量測相關之誤差，實測值及可量測值應理解為近似值。此外，「包含(comprise/comprises/comprising)」、「含有(contain/contains/containing)」及「包括(include/includes/including)」之使用不希望具有限制性。應理解，前述一般描述與詳細描述僅為例示性及解釋性的且並不限制教示內容。

【0074】 除非說明書中具體指出，否則本說明書中敍述「包含」各種組分之實施例亦考慮為「由所敍述組分組成」或「基本上由所敍述組分組成」；本說明書中敍述「由各種組分組成」之實施例亦考慮為「包含」所敍述組分或「基本上由所敍述組分組成」；且本說明書中敍述「基本上由各種組分組成」之實施例亦考慮為「由所敍述組分組成」或「包含」所敍述組分(此互換性並不適用於此等術語在申請專利範圍中之使用)。除非上下文另外明確說明，否則術語「或(or)」以包括性意義使用，亦即等於「及/或(and/or)」。

【0075】 本文所用之章節標題僅出於組織目的而不應解釋為以任何方式限制所需主題。在以引用的方式併入之任何材料與本說明書中所定義之任何術語或本說明書之任何其他表述內容相矛盾之情況下，以本說明書為準。儘管本發明之教示係與各種實施例結合描述，但並不意欲使本發明之教示限制於此類實施例。相反，如熟習此項技術者將瞭解，本教示內容涵蓋各種替代例、修改及等效物。

## II. 經基因修飾之細胞

### A. 工程化細胞組合物

【0076】 本發明提供相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞組合物。在一些實施例中，工程化細胞組合物包含CIITA基因中之基因修飾。在一些實施例中，工程化細胞為同種異體細胞。在一些實施例中，具有降低的MHC II類表現之工程化細胞適用於過繼細胞轉移療法。在一些實施例中，工程化細胞在細胞基因體中包含額外基因修飾以產生同種異體移植目的所需之細胞。

【0077】 如本文所用，術語「基因體座標內」包括給定基因體座標

範圍的邊界。舉例而言，若給出chr16:10895702-10895722，則涵蓋座標chr16:10895702及chr16:10895722。

【0078】 在一些實施例中，對於基因體座標之各給定範圍，範圍可涵蓋指定座標之任一端上的+/-10個核苷酸。對於基因體座標之各給定範圍，範圍可涵蓋該範圍之任一端上的+/-5個核苷酸。舉例而言，若給出chr16:10895702-10895722，則在一些實施例中，基因體目標序列或基因修飾可落入chr16:10895692-10895732。

【0079】 CIITA基因中之基因修飾進一步描述於本文中。在一些實施例中，CIITA基因中之基因修飾包含目標序列中至少一個核苷酸之插入、缺失、取代或脫胺中之任何一或多者。

【0080】 在一些實施例中，基因體座標之給定範圍可包含DNA之兩股(亦即，正(+)股及負(-)股)上之目標序列。

【0081】 在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10902662-chr16:10923285內之外顯子的至少一個核苷酸。

【0082】 基於ENST00000618327轉錄本，CIITA基因中外顯子之邊界已知且提供於**下表1**中。參見 https://useast.ensembl.org/Homo_sapiens/Transcript/Exons?db=core;g=ENSG00000179583;r=16:10866222-10943021;t=ENST00000618327。

**【0083】表1. CIITA區域邊界(hg38轉錄本：CIITA-214 ENST00000618327.4)。**

| 外顯子編號 | 起始(染色體6) | 終止(染色體6) |
|---|---|---|
| 1 | 10,877,198 | 10,877,382 |
| 2 | 10,895,282 | 10,895,428 |

| 外顯子編號 | 起始(染色體6) | 終止(染色體6) |
|---|---|---|
| 3 | 10,895,669 | 10,895,764 |
| 4 | 10,898,670 | 10,898,732 |
| 5 | 10,898,922 | 10,899,002 |
| 6 | 10,901,514 | 10,901,558 |
| 7 | 10,902,038 | 10,902,184 |
| 8 | 10,902,658 | 10,902,801 |
| 9 | 10,903,731 | 10,903,895 |
| 10 | 10,904,744 | 10,904,812 |
| 11 | 10,906,499 | 10,908,149 |
| 12 | 10,909,029 | 10,909,187 |
| 13 | 10,910,188 | 10,910,259 |
| 14 | 10,915,570 | 10,915,650 |
| 15 | 10,916,367 | 10,916,459 |
| 16 | 10,918,440 | 10,918,526 |
| 17 | 10,922,167 | 10,922,250 |
| 18 | 10,922,407 | 10,922,490 |
| 19 | 10,923,228 | 10,923,325 |
| 20 | 10,923,878 | 10,924,983 |

【0084】 在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16：10902662-chr16:10923285內的至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個連續核苷酸。

【0085】 在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16：10902662-chr16:10923285內的至少5個連續核苷酸。

【0086】 在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16：10902662-chr16:10923285

內的至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個連續核苷酸。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16：10902662-chr16:10923285內的至少6個連續核苷酸。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16：10902662-chr16:10923285內的至少7個連續核苷酸。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16：10902662-chr16:10923285內的至少8個連續核苷酸。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16：10902662-chr16:10923285內的至少9個連續核苷酸。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16：10902662-chr16:10923285內的至少10個連續核苷酸。

【0087】 在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16：10902662-chr16:10923285內的至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現

的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16：10902662-chr16:10923285內的至少一個C成為T之取代。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16：10902662-chr16:10923285內的至少一個A成為G之取代。

【0088】 在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10906542-chr16:10923285內之外顯子的至少一個核苷酸。

【0089】 在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10906542-chr16:10908121內之外顯子的至少一個核苷酸。

【0090】 在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10916432-10916452、chr16:10922444-10922464、chr16:10907924-10907944、chr16:10906985-10907005、chr16:10908073-10908093、chr16:10907433-10907453、chr16:10907979-10907999、chr16:10907139-10907159、chr16:10922435-10922455、chr16:10907384-10907404、chr16:10907434-10907454、chr16:10907119-10907139、chr16:10907539-10907559、chr16:10907810-10907830、chr16:10907315-

10907335、chr16:10916426-10916446、chr16:10909138-10909158、chr16:10908101-10908121、chr16:10907790-10907810、chr16:10907787-10907807、chr16:10907454-10907474、chr16:10895702-10895722、chr16:10902729-10902749、chr16:10918492-10918512、chr16:10907932-10907952、chr16:10907623-10907643、chr16:10907461-10907481、chr16:10902723-10902743、chr16:10907622-10907642、chr16:10922441-10922461、chr16:10902662-10902682、chr16:10915626-10915646、chr16:10915592-10915612、chr16:10907385-10907405、chr16:10907030-10907050、chr16:10907935-10907955、chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、chr16:10907730-10907750及chr16:10895302-10895322。

【0091】 在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10906907-10906927、chr16:10895702-10895722、chr16:10907757-10907777、chr16:10907623-10907643、chr16:10915626-10915646、chr16:10906756-10906776、chr16:10907476-10907496、chr16:10907385-10907405及chr16:10923265-10923285。

【0092】 在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：

chr16:10906853-10906873、chr16:10922444-10922464、
chr16:10907924-10907944、chr16:10907315-10907335、
chr16:10916432-10916452、chr16:10907932-10907952、
chr16:10915626-10915646、chr16:10907586-10907606、
chr16:10916426-10916446、chr16:10907476-10907496、
chr16:10907787-10907807、chr16:10907979-10907999、
chr16:10906904-10906924及chr16:10909138-10909158。

【0093】 在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：
chr16:10895702-10895722、chr16:10916432-10916452、
chr16:10907623-10907643、chr16:10907932-10907952、
chr16:10906985-10907005、chr16:10915626-10915646、
chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、
chr16:10907476-10907496、chr16:10907119-10907139、
chr16:10907979-10907999及chr16:10909138-10909158。

【0094】 在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：
chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、
chr16:10895302-10895322、chr16:10907539-10907559、
chr16:10907730-10907750及chr16:10895702-10895722。

【0095】 在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或

消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10906853-10906873、chr16:10922444-10922464及chr16:10916432-10916452。

【0096】 在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10906853-10906873內之外顯子的至少一個核苷酸。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10922444-10922464內之外顯子的至少一個核苷酸。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10916432-10916452內之外顯子的至少一個核苷酸。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10906757-10906777內之外顯子的至少一個核苷酸。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10895302-10895322內之外顯子的至少一個核苷酸。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10907539-10907559內之外顯子的至少一個核苷

酸。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10907730-10907750內之外顯子的至少一個核苷酸。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10895702-10895722內之外顯子的至少一個核苷酸。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10907932-10907952內之外顯子的至少一個核苷酸。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10907476-10907496內之外顯子的至少一個核苷酸。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10909138-10909158內之外顯子的至少一個核苷酸。

【0097】 在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內的插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代：chr16:10902662-10902682、chr16:10902723-10902743、chr16:10902729-10902749、chr16:10903747-10903767、chr16:10903824-10903844、chr16:10903824-10903844、chr16:10903848-10903868、chr16:10904761-10904781、chr16:10904764-10904784、

chr16:10904765-10904785、chr16:10904785-10904805、chr16:10906542-10906562、chr16:10906556-10906576、chr16:10906609-10906629、chr16:10906610-10906630、chr16:10906616-10906636、chr16:10906682-10906702、chr16:10906756-10906776、chr16:10906757-10906777、chr16:10906757-10906777、chr16:10906821-10906841、chr16:10906823-10906843、chr16:10906847-10906867、chr16:10906848-10906868、chr16:10906853-10906873、chr16:10906853-10906873、chr16:10906904-10906924、chr16:10906907-10906927、chr16:10906913-10906933、chr16:10906968-10906988、chr16:10906970-10906990、chr16:10906985-10907005、chr16:10907030-10907050、chr16:10907058-10907078、chr16:10907119-10907139、chr16:10907139-10907159、chr16:10907172-10907192、chr16:10907272-10907292、chr16:10907288-10907308、chr16:10907314-10907334、chr16:10907315-10907335、chr16:10907325-10907345、chr16:10907363-10907383、chr16:10907384-10907404、chr16:10907385-10907405、chr16:10907433-10907453、chr16:10907434-10907454、chr16:10907435-10907455、chr16:10907441-10907461、chr16:10907454-10907474、chr16:10907461-10907481、chr16:10907476-10907496、chr16:10907539-10907559、chr16:10907586-10907606、chr16:10907589-10907609、chr16:10907621-10907641、chr16:10907622-10907642、chr16:10907623-10907643、chr16:10907730-10907750、chr16:10907731-10907751、chr16:10907757-10907777、chr16:10907781-10907801、chr16:10907787-10907807、chr16:10907790-10907810、chr16:10907810-10907830、chr16:10907820-10907840、chr16:10907870-

10907890、chr16:10907886-10907906、chr16:10907924-10907944、chr16:10907928-10907948、chr16:10907932-10907952、chr16:10907935-10907955、chr16:10907978-10907998、chr16:10907979-10907999、chr16:10908069-10908089、chr16:10908073-10908093、chr16:10908101-10908121、chr16:10909056-10909076、chr16:10909138-10909158、chr16:10910195-10910215、chr16:10910196-10910216、chr16:10915592-10915612、chr16:10915626-10915646、chr16:10916375-10916395、chr16:10916382-10916402、chr16:10916426-10916446、chr16:10916432-10916452、chr16:10918486-10918506、chr16:10918492-10918512、chr16:10918493-10918513、chr16:10922435-10922455、chr16:10922441-10922461、chr16:10922441-10922461、chr16:10922444-10922464、chr16:10922460-10922480、chr16:10923257-10923277及chr16:10923265-10923285。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少5個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少6、7、8、9或10個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。

【0098】 在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內的插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代：chr16:10916432-10916452、chr16:10922444-10922464、chr16:10907924-10907944、chr16:10906985-10907005、

chr16:10908073-10908093、chr16:10907433-10907453、chr16:10907979-10907999、chr16:10907139-10907159、chr16:10922435-10922455、chr16:10907384-10907404、chr16:10907434-10907454、chr16:10907119-10907139、chr16:10907539-10907559、chr16:10907810-10907830、chr16:10907315-10907335、chr16:10916426-10916446、chr16:10909138-10909158、chr16:10908101-10908121、chr16:10907790-10907810、chr16:10907787-10907807、chr16:10907454-10907474、chr16:10895702-10895722、chr16:10902729-10902749、chr16:10918492-10918512、chr16:10907932-10907952、chr16:10907623-10907643、chr16:10907461-10907481、chr16:10902723-10902743、chr16:10907622-10907642、chr16:10922441-10922461、chr16:10902662-10902682、chr16:10915626-10915646、chr16:10915592-10915612、chr16:10907385-10907405、chr16:10907030-10907050、chr16:10907935-10907955、chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、chr16:10907730-10907750及chr16:10895302-10895322。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少5個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少6、7、8、9或10個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。

【0099】 在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修

飾，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內的插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代：chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10906907-10906927、chr16:10895702-10895722、chr16:10907757-10907777、chr16:10907623-10907643、chr16:10915626-10915646、chr16:10906756-10906776、chr16:10907476-10907496、chr16:10907385-10907405及chr16:10923265-10923285。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少5個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少6、7、8、9或10個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。

【0100】在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內的插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代：chr16:10906853-10906873、chr16:10922444-10922464、chr16:10907924-10907944、chr16:10907315-10907335、chr16:10916432-10916452、chr16:10907932-10907952、chr16:10915626-10915646、chr16:10907586-10907606、chr16:10916426-10916446、chr16:10907476-10907496、chr16:10907787-10907807、chr16:10907979-10907999及chr16:10906904-10906924及chr16:10909138-10909158。在一些實施例

中，基因修飾包含基因體座標內之至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少5個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少6、7、8、9或10個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。

【0101】在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內的插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代：chr16:10895702-10895722、chr16:10916432-10916452、chr16:10907623-10907643、chr16:10907932-10907952、chr16:10906985-10907005、chr16:10915626-10915646、chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10907476-10907496、chr16:10907119-10907139、chr16:10907979-10907999及chr16:10909138-10909158。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少5個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少6、7、8、9或10個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。

【0102】在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內的插入/缺失、C成為T

之取代或A成為G之取代：chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、chr16:10895302-10895322、chr16:10907539-10907559、chr16:10907730-10907750及chr16:10895702-10895722。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少5個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少6、7、8、9或10個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。

【0103】在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內的插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代：chr16:10906853-10906873、chr16:10922444-10922464及chr16:10916432-10916452。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少5個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少6、7、8、9或10個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。

【0104】在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10906853-10906873內的插入/

缺失、C成為T之取代或A成為G之取代。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10922444-10922464內的插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10916432-10916452內的插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10906757-10906777內的插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10895302-10895322內的插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10907539-10907559內的插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10907730-10907750內的插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中

該基因修飾包含基因體座標chr16:10895702-10895722內的插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10907932-10907952內的插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10907476-10907496內的插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代。在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10909138-10909158內的插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少5個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少6、7、8、9或10個連續核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。

【0105】 在一些實施例中，提供一種工程化細胞，其中MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含選自以下之基因體座標內的至少5個連續核苷酸：chr16:10902662-10902682、chr16:10902723-10902743、chr16:10902729-10902749、chr16:10903747-10903767、

chr16:10903824-10903844、chr16:10903824-10903844、

chr16:10903848-10903868、chr16:10904761-10904781、

chr16:10904764-10904784、chr16:10904765-10904785、

chr16:10904785-10904805、chr16:10906542-10906562、

chr16:10906556-10906576、chr16:10906609-10906629、

chr16:10906610-10906630、chr16:10906616-10906636、

chr16:10906682-10906702、chr16:10906756-10906776、

chr16:10906757-10906777、chr16:10906757-10906777、

chr16:10906821-10906841、chr16:10906823-10906843、

chr16:10906847-10906867、chr16:10906848-10906868、

chr16:10906853-10906873、chr16:10906853-10906873、

chr16:10906904-10906924、chr16:10906907-10906927、

chr16:10906913-10906933、chr16:10906968-10906988、

chr16:10906970-10906990、chr16:10906985-10907005、

chr16:10907030-10907050、chr16:10907058-10907078、

chr16:10907119-10907139、chr16:10907139-10907159、

chr16:10907172-10907192、chr16:10907272-10907292、

chr16:10907288-10907308、chr16:10907314-10907334、

chr16:10907315-10907335、chr16:10907325-10907345、

chr16:10907363-10907383、chr16:10907384-10907404、

chr16:10907385-10907405、chr16:10907433-10907453、

chr16:10907434-10907454、chr16:10907435-10907455、

chr16:10907441-10907461、chr16:10907454-10907474、

chr16:10907461-10907481、chr16:10907476-10907496、

chr16:10907539-10907559、chr16:10907586-10907606、

chr16:10907589-10907609、chr16:10907621-10907641、

chr16:10907622-10907642、chr16:10907623-10907643、

chr16:10907730-10907750、chr16:10907731-10907751、

chr16:10907757-10907777、chr16:10907781-10907801、

chr16:10907787-10907807、chr16:10907790-10907810、

chr16:10907810-10907830、chr16:10907820-10907840、

chr16:10907870-10907890、chr16:10907886-10907906、

chr16:10907924-10907944、chr16:10907928-10907948、

chr16:10907932-10907952、chr16:10907935-10907955、

chr16:10907978-10907998、chr16:10907979-10907999、

chr16:10908069-10908089、chr16:10908073-10908093、

chr16:10908101-10908121、chr16:10909056-10909076、

chr16:10909138-10909158、chr16:10910195-10910215、

chr16:10910196-10910216、chr16:10915592-10915612、

chr16:10915626-10915646、chr16:10916375-10916395、

chr16:10916382-10916402、chr16:10916426-10916446、

chr16:10916432-10916452、chr16:10918486-10918506、

chr16:10918492-10918512、chr16:10918493-10918513、

chr16:10922435-10922455、chr16:10922441-10922461、

chr16:10922441-10922461、chr16:10922444-10922464、

chr16:10922460-10922480、chr16:10923257-10923277、

chr16:10923265-10923285。在一些實施例中，CIITA基因體目標序列包含基因體座標內之至少10個連續核苷酸。在一些實施例中，CIITA基因體目標序列包含基因體座標內之至少15個連續核苷酸。在一些實施例中，基因編輯系統包含經RNA引導之DNA結合劑。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含Cas9蛋白，諸如釀膿鏈球菌Cas9。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含APOBEC3A脫胺酶(A3A)及經RNA引導之切口酶。

【0106】 在一些實施例中，提供一種工程化細胞，其中MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含選自以下之基因體座標內的至少5個連續核苷酸：chr16:10906542-10906562、chr16:10906556-10906576、chr16:10906609-10906629、chr16:10906610-10906630、chr16:10906616-10906636、chr16:10906682-10906702、chr16:10906756-10906776、chr16:10906757-10906777、chr16:10906757-10906777、chr16:10906821-10906841、chr16:10906823-10906843、chr16:10906847-10906867、chr16:10906848-10906868、chr16:10906853-10906873、chr16:10906853-10906873、chr16:10906904-10906924、chr16:10906907-10906927、chr16:10906913-10906933、chr16:10906968-10906988、chr16:10906970-10906990、chr16:10906985-10907005、chr16:10907030-10907050、chr16:10907058-10907078、chr16:10907119-10907139、chr16:10907139-10907159、chr16:10907172-10907192、

chr16:10907272-10907292、chr16:10907288-10907308、

chr16:10907314-10907334、chr16:10907315-10907335、

chr16:10907325-10907345、chr16:10907363-10907383、

chr16:10907384-10907404、chr16:10907385-10907405、

chr16:10907433-10907453、chr16:10907434-10907454、

chr16:10907435-10907455、chr16:10907441-10907461、

chr16:10907454-10907474、chr16:10907461-10907481、

chr16:10907476-10907496、chr16:10907539-10907559、

chr16:10907586-10907606、chr16:10907589-10907609、

chr16:10907621-10907641、chr16:10907622-10907642、

chr16:10907623-10907643、chr16:10907730-10907750、

chr16:10907731-10907751、chr16:10907757-10907777、

chr16:10907781-10907801、chr16:10907787-10907807、

chr16:10907790-10907810、chr16:10907810-10907830、

chr16:10907820-10907840、chr16:10907870-10907890、

chr16:10907886-10907906、chr16:10907924-10907944、

chr16:10907928-10907948、chr16:10907932-10907952、

chr16:10907935-10907955、chr16:10907978-10907998、

chr16:10907979-10907999、chr16:10908069-10908089、

chr16:10908073-10908093、chr16:10908101-10908121、

chr16:10909056-10909076、chr16:10909138-10909158、

chr16:10910195-10910215、chr16:10910196-10910216、

chr16:10915592-10915612、chr16:10915626-10915646、

chr16:10916375-10916395、chr16:10916382-10916402、chr16:10916426-10916446、chr16:10916432-10916452、chr16:10918486-10918506、chr16:10918492-10918512、chr16:10918493-10918513、chr16:10922435-10922455、chr16:10922441-10922461、chr16:10922441-10922461、chr16:10922444-10922464、chr16:10922460-10922480、chr16:10923257-10923277、chr16:10923265-10923285。在一些實施例中，CIITA基因體目標序列包含基因體座標內之至少10個連續核苷酸。在一些實施例中，CIITA基因體目標序列包含基因體座標內之至少15個連續核苷酸。在一些實施例中，基因編輯系統包含經RNA引導之DNA結合劑。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含Cas9蛋白，諸如釀膿鏈球菌Cas9。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含APOBEC3A脫胺酶(A3A)及經RNA引導之切口酶。

【0107】在一些實施例中，提供一種工程化細胞，其中MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含選自以下之基因體座標內的至少5個連續核苷酸：chr16:10906542-10906562、chr16:10906556-10906576、chr16:10906609-10906629、chr16:10906610-10906630、chr16:10906616-10906636、chr16:10906682-10906702、chr16:10906756-10906776、chr16:10906757-10906777、chr16:10906757-10906777、chr16:10906821-10906841、chr16:10906823-10906843、chr16:10906847-10906867、chr16:10906848-10906868、chr16:10906853-10906873、

chr16:10906853-10906873、chr16:10906904-10906924、

chr16:10906907-10906927、chr16:10906913-10906933、

chr16:10906968-10906988、chr16:10906970-10906990、

chr16:10906985-10907005、chr16:10907030-10907050、

chr16:10907058-10907078、chr16:10907119-10907139、

chr16:10907139-10907159、chr16:10907172-10907192、

chr16:10907272-10907292、chr16:10907288-10907308、

chr16:10907314-10907334、chr16:10907315-10907335、

chr16:10907325-10907345、chr16:10907363-10907383、

chr16:10907384-10907404、chr16:10907385-10907405、

chr16:10907433-10907453、chr16:10907434-10907454、

chr16:10907435-10907455、chr16:10907441-10907461、

chr16:10907454-10907474、chr16:10907461-10907481、

chr16:10907476-10907496、chr16:10907539-10907559、

chr16:10907586-10907606、chr16:10907589-10907609、

chr16:10907621-10907641、chr16:10907622-10907642、

chr16:10907623-10907643、chr16:10907730-10907750、

chr16:10907731-10907751、chr16:10907757-10907777、

chr16:10907781-10907801、chr16:10907787-10907807、

chr16:10907790-10907810、chr16:10907810-10907830、

chr16:10907820-10907840、chr16:10907870-10907890、

chr16:10907886-10907906、chr16:10907924-10907944、

chr16:10907928-10907948、chr16:10907932-10907952、

chr16:10907935-10907955、chr16:10907978-10907998、chr16:10907979-10907999、chr16:10908069-10908089、chr16:10908073-10908093、chr16:10908101-10908121。在一些實施例中，CIITA基因體目標序列包含基因體座標內之至少10個連續核苷酸。在一些實施例中，CIITA基因體目標序列包含基因體座標內之至少15個連續核苷酸。在一些實施例中，基因編輯系統包含經RNA引導之DNA結合劑。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含Cas9蛋白，諸如釀膿鏈球菌Cas9。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含APOBEC3A脫胺酶(A3A)及經RNA引導之切口酶。

【0108】 在一些實施例中，提供一種工程化細胞，其中MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含選自以下之基因體座標內的至少5個連續核苷酸：chr16:10916432-10916452、chr16:10922444-10922464、chr16:10907924-10907944、chr16:10906985-10907005、chr16:10908073-10908093、chr16:10907433-10907453、chr16:10907979-10907999、chr16:10907139-10907159、chr16:10922435-10922455、chr16:10907384-10907404、chr16:10907434-10907454、chr16:10907119-10907139、chr16:10907539-10907559、chr16:10907810-10907830、chr16:10907315-10907335、chr16:10916426-10916446、chr16:10909138-10909158、chr16:10908101-10908121、chr16:10907790-10907810、chr16:10907787-10907807、chr16:10907454-10907474、chr16:10895702-10895722、

chr16:10902729-10902749、chr16:10918492-10918512、chr16:10907932-10907952、chr16:10907623-10907643、chr16:10907461-10907481、chr16:10902723-10902743、chr16:10907622-10907642、chr16:10922441-10922461、chr16:10902662-10902682、chr16:10915626-10915646、chr16:10915592-10915612、chr16:10907385-10907405、chr16:10907030-10907050、chr16:10907935-10907955、chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、chr16:10907730-10907750及chr16:10895302-10895322。在一些實施例中，CIITA基因體目標序列包含基因體座標內之至少10個連續核苷酸。在一些實施例中，CIITA基因體目標序列包含基因體座標內之至少15個連續核苷酸。在一些實施例中，基因編輯系統包含經RNA引導之DNA結合劑。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含Cas9蛋白，諸如釀膿鏈球菌Cas9。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含APOBEC3A脫胺酶(A3A)及經RNA引導之切口酶。

【0109】在一些實施例中，提供一種工程化細胞，其中MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含選自以下之基因體座標內的至少5個連續核苷酸：chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10906907-10906927、chr16:10895702-10895722、chr16:10907757-10907777、chr16:10907623-10907643、chr16:10915626-10915646、chr16:10906756-10906776、chr16:10907476-10907496、chr16:10907385-10907405及

chr16:10923265-10923285。在一些實施例中，CIITA基因體目標序列包含基因體座標內之至少10個連續核苷酸。在一些實施例中，CIITA基因體目標序列包含基因體座標內之至少15個連續核苷酸。在一些實施例中，基因編輯系統包含經RNA引導之DNA結合劑。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含Cas9蛋白，諸如釀膿鏈球菌Cas9。

【0110】 在一些實施例中，提供一種工程化細胞，其中MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含選自以下之基因體座標內的至少5個連續核苷酸：chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10906907-10906927、chr16:10895702-10895722、chr16:10907757-10907777、chr16:10907623-10907643、chr16:10915626-10915646、chr16:10906756-10906776、chr16:10907476-10907496、chr16:10907385-10907405及chr16:10923265-10923285。在一些實施例中，CIITA基因體目標序列包含基因體座標內之至少10個連續核苷酸。在一些實施例中，CIITA基因體目標序列包含基因體座標內之至少15個連續核苷酸。在一些實施例中，基因編輯系統包含經RNA引導之DNA結合劑。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含APOBEC3A脫胺酶(A3A)及經RNA引導之切口酶。

【0111】 在一些實施例中，提供一種工程化細胞，其中MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含選自以下之基因體座標內的至少5個連續核苷酸：chr16:10906853-10906873、chr16:10922444-10922464、chr16:10907924-10907944、chr16:10907315-10907335、

chr16:10916432-10916452、chr16:10907932-10907952、chr16:10915626-10915646、chr16:10907586-10907606、chr16:10916426-10916446、chr16:10907476-10907496、chr16:10907787-10907807、chr16:10907979-10907999、chr16:10906904-10906924及chr16:10909138-10909158。在一些實施例中，CIITA基因體目標序列包含基因體座標內之至少10個連續核苷酸。在一些實施例中，CIITA基因體目標序列包含基因體座標內之至少15個連續核苷酸。在一些實施例中，基因編輯系統包含經RNA引導之DNA結合劑。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含Cas9蛋白，諸如釀膿鏈球菌Cas9。

【0112】 在一些實施例中，提供一種工程化細胞，其中MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含選自以下之基因體座標內的至少5個連續核苷酸：chr16:10895702-10895722、chr16:10916432-10916452、chr16:10907623-10907643、chr16:10907932-10907952、chr16:10906985-10907005、chr16:10915626-10915646、chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10907476-10907496、chr16:10907119-10907139、chr16:10907979-10907999及chr16:10909138-10909158。在一些實施例中，CIITA基因體目標序列包含基因體座標內之至少10個連續核苷酸。在一些實施例中，CIITA基因體目標序列包含基因體座標內之至少15個連續核苷酸。在一些實施例中，基因編輯系統包含經RNA引導之DNA結合劑。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含APOBEC3A脫胺酶

(A3A)及經RNA引導之切口酶。

【0113】 在一些實施例中，提供一種工程化細胞，其中MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含選自以下之基因體座標內的至少5個連續核苷酸：chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、chr16:10895302-10895322、chr16:10907539-10907559、chr16:10907730-10907750及chr16:10895702-10895722。在一些實施例中，CIITA基因體目標序列包含基因體座標內之至少10個連續核苷酸。在一些實施例中，CIITA基因體目標序列包含基因體座標內之至少15個連續核苷酸。在一些實施例中，基因編輯系統包含經RNA引導之DNA結合劑。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含Cas9蛋白，諸如釀膿鏈球菌Cas9。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含APOBEC3A脫胺酶(A3A)及經RNA引導之切口酶。

【0114】 在一些實施例中，提供一種工程化細胞，其中MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含選自以下之基因體座標內的至少5個連續核苷酸：chr16:10906853-10906873、chr16:10922444-10922464及chr16:10916432-10916452。在一些實施例中，CIITA基因體目標序列包含基因體座標內之至少10個連續核苷酸。在一些實施例中，CIITA基因體目標序列包含基因體座標內之至少15個連續核苷酸。在一些實施例中，基因編輯系統包含經RNA引導之DNA結合劑。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含Cas9蛋白，諸如釀膿鏈球菌Cas9。

【0115】 在一些實施例中，提供一種工程化細胞，其中MHC II類表

現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16:10906853-10906873內的至少5個連續核苷酸。在一些實施例中，提供一種工程化細胞，其中MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16:10922444-10922464內的至少5個連續核苷酸。在一些實施例中，提供一種工程化細胞，其中MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16:10906757-10906777內的至少5個連續核苷酸。在一些實施例中，提供一種工程化細胞，其中MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16:10895302-10895322內的至少5個連續核苷酸。在一些實施例中，提供一種工程化細胞，其中MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16:10907539-10907559內的至少5個連續核苷酸。在一些實施例中，提供一種工程化細胞，其中MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16:10907730-10907750內的至少5個連續核苷酸。在一些實施例中，提供一種工程化細胞，其中MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16:10895702-10895722內的至少5個連續核苷酸。在一些實施例中，提供一種工程化細胞，其中MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基

因體座標chr16:10907932-10907952內的至少5個連續核苷酸。在一些實施例中，提供一種工程化細胞，其中MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16:10907476-10907496內的至少5個連續核苷酸。在一些實施例中，提供一種工程化細胞，其中MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16:10909138-10909158內的至少5個連續核苷酸。在一些實施例中，CIITA基因體目標序列包含基因體座標內之至少15個連續核苷酸。在一些實施例中，基因編輯系統包含經RNA引導之DNA結合劑。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含Cas9蛋白，諸如釀膿鏈球菌Cas9。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含APOBEC3A脫胺酶(A3A)及經RNA引導之切口酶。

【0116】 在一些實施例中，提供相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，包含如本文所述之CIITA基因中之基因修飾，且其中該細胞進一步具有降低或消除之HLA-A表面表現。在一些實施例中，工程化細胞包含HLA-A基因中之基因修飾。在一些實施例中，工程化細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的。在一些實施例中，工程化細胞包含消除工程化細胞表面上MHC I類蛋白之表現的基因修飾。

【0117】 本文所述之工程化人類細胞可包含HLA-A基因之任何HLA-A等位基因中的基因修飾。HLA基因位於染色體6中稱為HLA超基因座之基因體區域中；此項技術中已報導數百個HLA-A等位基因(參見例如Shiina等人, Nature 54:15-39 (2009)。HLA-A等位基因之序列為此項技術

中可獲得的(參見例如用於檢索特定HLA-A等位基因之序列的IPD-IMGT/HLA資料庫https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/allele.html)。

【0118】在以上實施例中之任一者中，提供相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該修飾包含基因體座標chr16:10902662-chr16:10923285內之外顯子的至少一個核苷酸，進一步包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個核苷酸：chr6:29942854至chr6:29942913及chr6:29943518至chr6:29943619。在一些實施例中，細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個核苷酸：chr6:29942864至chr6:29942903。在一些實施例中，細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個核苷酸：chr6:29943528至chr6:29943609。在一些實施例中，細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個核苷酸：chr6:29942864-29942884；chr6:29942868-29942888；chr6:29942876-29942896；chr6:29942877-29942897；chr6:29942883-29942903；chr6:29943126-29943146；chr6:29943528-29943548；chr6:29943529-29943549；chr6:29943530-29943550；chr6:29943537-29943557；chr6:29943549-29943569；chr6:29943589-29943609；及chr6:29944026-29944046。在一些實施例中，細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代：chr6:29942864-

29942884; chr6:29942868-29942888；chr6:29942876-29942896；chr6:29942877-29942897；chr6:29942883-29942903；chr6:29943126-29943146；chr6:29943528-29943548；chr6:29943529-29943549；chr6:29943530-29943550；chr6:29943537-29943557；chr6:29943549-29943569；chr6:29943589-29943609； 及chr6:29944026-29944046。在一些實施例中，細胞之HLA-A表現係藉由結合至HLA-A基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該HLA-A基因體目標序列包含選自以下之基因體座標內的至少5個連續核苷酸：chr6:29942864-29942884；chr6:29942868-29942888；chr6:29942876-29942896；chr6:29942877-29942897；chr6:29942883-29942903；chr6:29943126-29943146；chr6:29943528-29943548；chr6:29943529-29943549；chr6:29943530-29943550；chr6:29943537-29943557；chr6:29943549-29943569；chr6:29943589-29943609； 及chr6:29944026-29944046。在一些實施例中，細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的。

【0119】 在以上實施例中之任一者中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10906542-chr16:10923285內之外顯子的至少一個核苷酸，且其中該細胞進一步包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個核苷酸：chr6:29942854至chr6:29942913及chr6:29943518至chr6:29943619。在一些實施例中，細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個核苷酸：chr6:29942864至chr6：29942903。在一些

實施例中，細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個核苷酸：chr6:29943528至chr6:29943609。在一些實施例中，細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個核苷酸：chr6:29942864-29942884；chr6:29942868-29942888；chr6:29942876-29942896；chr6:29942877-29942897；chr6:29942883-29942903；chr6:29943126-29943146；chr6:29943528-29943548；chr6:29943529-29943549；chr6:29943530-29943550；chr6:29943537-29943557；chr6:29943549-29943569；chr6:29943589-29943609；及chr6:29944026-29944046。在一些實施例中，細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代：chr6:29942864-29942884；chr6:29942868-29942888；chr6:29942876-29942896；chr6:29942877-29942897；chr6:29942883-29942903；chr6:29943126-29943146；chr6:29943528-29943548；chr6:29943529-29943549；chr6:29943530-29943550；chr6:29943537-29943557；chr6:29943549-29943569；chr6:29943589-29943609；及chr6:29944026-29944046。在一些實施例中，細胞之HLA-A表現係藉由結合至HLA-A基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該HLA-A基因體目標序列包含選自以下之基因體座標內的至少5個連續核苷酸：chr6:29942864-29942884；chr6:29942868-29942888；chr6:29942876-29942896；chr6:29942877-29942897；chr6:29942883-29942903；chr6:29943126-29943146；chr6:29943528-29943548；chr6:29943529-

29943549；chr6:29943530-29943550；chr6:29943537-29943557；chr6:29943549-29943569；chr6:29943589-29943609； 及chr6:29944026-29944046。在一些實施例中，細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的。

【0120】在以上實施例中之任一者中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10906542-chr16:10908121內之外顯子的至少一個核苷酸，且其中該細胞進一步包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個核苷酸：chr6:29942854至chr6:29942913及chr6:29943518至chr6:29943619。在一些實施例中，細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個核苷酸：chr6:29942864至chr6：29942903。在一些實施例中，細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個核苷酸：chr6:29943528至chr6：29943609。在一些實施例中，細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個核苷酸：chr6:29942864-29942884；chr6:29942868-29942888；chr6:29942876-29942896；chr6:29942877-29942897；chr6:29942883-29942903；chr6:29943126-29943146；chr6:29943528-29943548；chr6:29943529-29943549；chr6:29943530-29943550；chr6:29943537-29943557；chr6:29943549-29943569；chr6:29943589-29943609；及chr6:29944026-29944046。在一些實施例中，細胞包含

HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代：chr6:29942864-29942884；chr6:29942868-29942888；chr6:29942876-29942896；chr6:29942877-29942897；chr6:29942883-29942903；chr6:29943126-29943146；chr6:29943528-29943548；chr6:29943529-29943549；chr6:29943530-29943550；chr6:29943537-29943557；chr6:29943549-29943569；chr6:29943589-29943609；及chr6:29944026-29944046。在一些實施例中，細胞之HLA-A表現係藉由結合至HLA-A基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該HLA-A基因體目標序列包含選自以下之基因體座標內的至少5個連續核苷酸：chr6:29942864-29942884；chr6:29942868-29942888；chr6:29942876-29942896；chr6:29942877-29942897；chr6:29942883-29942903；chr6:29943126-29943146；chr6:29943528-29943548；chr6:29943529-29943549；chr6:29943530-29943550；chr6:29943537-29943557；chr6:29943549-29943569；chr6:29943589-29943609；及chr6:29944026-29944046。在一些實施例中，細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的。

【0121】 在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10916432-10916452、chr16:10922444-10922464、chr16:10907924-10907944、chr16:10906985-10907005、chr16:10908073-10908093、chr16:10907433-10907453、chr16:10907979-10907999、chr16:10907139-

10907159、chr16:10922435-10922455、chr16:10907384-10907404、chr16:10907434-10907454、chr16:10907119-10907139、chr16:10907539-10907559、chr16:10907810-10907830、chr16:10907315-10907335、chr16:10916426-10916446、chr16:10909138-10909158、chr16:10908101-10908121、chr16:10907790-10907810、chr16:10907787-10907807、chr16:10907454-10907474、chr16:10895702-10895722、chr16:10902729-10902749、chr16:10918492-10918512、chr16:10907932-10907952、chr16:10907623-10907643、chr16:10907461-10907481、chr16:10902723-10902743、chr16:10907622-10907642、chr16:10922441-10922461、chr16:10902662-10902682、chr16:10915626-10915646、chr16:10915592-10915612、chr16:10907385-10907405、chr16:10907030-10907050、chr16:10907935-10907955、chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、chr16:10907730-10907750及chr16:10895302-10895322， 且其中該細胞進一步包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中該HLA-A基因中之該基因修飾包含選自以下之基因體座標內的至少一個核苷酸：chr6：29942854至chr6：29942913及chr6：29943518至chr6：29943619。在一些實施例中，細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個核苷酸：chr6:29942864至chr6：29942903。在一些實施例中，細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個核苷酸：chr6:29943528至chr6：29943609。在一些實施例中，細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個核苷酸：

chr6:29942864-29942884；chr6:29942868-29942888；chr6:29942876-29942896；chr6:29942877-29942897；chr6:29942883-29942903；chr6:29943126-29943146；chr6:29943528-29943548；chr6:29943529-29943549；chr6:29943530-29943550；chr6:29943537-29943557；chr6:29943549-29943569；chr6:29943589-29943609；及chr6:29944026-29944046。在一些實施例中，細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代：chr6:29942864-29942884；chr6:29942868-29942888；chr6:29942876-29942896；chr6:29942877-29942897；chr6:29942883-29942903；chr6:29943126-29943146；chr6:29943528-29943548；chr6:29943529-29943549；chr6:29943530-29943550；chr6:29943537-29943557；chr6:29943549-29943569；chr6:29943589-29943609；及chr6:29944026-29944046。在一些實施例中，細胞之HLA-A表現係藉由結合至HLA-A基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該HLA-A基因體目標序列包含選自以下之基因體座標內的至少5個連續核苷酸：chr6:29942864-29942884；chr6:29942868-29942888；chr6:29942876-29942896；chr6:29942877-29942897；chr6:29942883-29942903；chr6:29943126-29943146；chr6:29943528-29943548；chr6:29943529-29943549；chr6:29943530-29943550；chr6:29943537-29943557；chr6:29943549-29943569；chr6:29943589-29943609；及chr6:29944026-29944046。在一些實施例中，細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的。

【0122】在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低

或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10906907-10906927、chr16:10895702-10895722、chr16:10907757-10907777、chr16:10907623-10907643、chr16:10915626-10915646、chr16:10906756-10906776、chr16:10907476-10907496、chr16:10907385-10907405及chr16:10923265-10923285，且其中該細胞進一步包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中該HLA-A基因中之該基因修飾包含選自以下之基因體座標內的至少一個核苷酸：chr6：29942854至chr6：29942913及chr6：29943518至chr6：29943619。在一些實施例中，細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個核苷酸：chr6:29942864至chr6：29942903。在一些實施例中，細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個核苷酸：chr6:29943528至chr6：29943609。在一些實施例中，細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個核苷酸：chr6:29942864-29942884；chr6:29942868-29942888；chr6:29942876-29942896；chr6:29942877-29942897；chr6:29942883-29942903；chr6:29943126-29943146；chr6:29943528-29943548；chr6:29943529-29943549；chr6:29943530-29943550；chr6:29943537-29943557；chr6:29943549-29943569；chr6:29943589-29943609；及chr6:29944026-29944046。在一些實施例中，細胞包含HLA-A基因中之

基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代：chr6:29942864-29942884；chr6:29942868-29942888；chr6:29942876-29942896；chr6:29942877-29942897；chr6:29942883-29942903；chr6:29943126-29943146；chr6:29943528-29943548；chr6:29943529-29943549；chr6:29943530-29943550；chr6:29943537-29943557；chr6:29943549-29943569；chr6:29943589-29943609；及chr6:29944026-29944046。在一些實施例中，細胞之HLA-A表現係藉由結合至HLA-A基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該HLA-A基因體目標序列包含選自以下之基因體座標內的至少5個連續核苷酸：chr6:29942864-29942884；chr6:29942868-29942888；chr6:29942876-29942896；chr6:29942877-29942897；chr6:29942883-29942903；chr6:29943126-29943146；chr6:29943528-29943548；chr6:29943529-29943549；chr6:29943530-29943550；chr6:29943537-29943557；chr6:29943549-29943569；chr6:29943589-29943609；及chr6:29944026-29944046。在一些實施例中，細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的。

【0123】在一些實施例中，提供一種相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、chr16:10895302-10895322、chr16:10907539-10907559、chr16:10907730-10907750、chr16:10895702-10895722，且其中該細胞進一步包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中該HLA-A基因中之該基因

修飾包含選自以下之基因體座標內的至少一個核苷酸：chr6：29942854至chr6：29942913及chr6：29943518至chr6：29943619。在一些實施例中，細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個核苷酸：chr6:29942864至chr6：29942903。在一些實施例中，細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個核苷酸：chr6:29943528至chr6：29943609。在一些實施例中，細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個核苷酸：chr6:29942864-29942884；chr6:29942868-29942888；chr6:29942876-29942896；chr6:29942877-29942897；chr6:29942883-29942903；chr6:29943126-29943146；chr6:29943528-29943548；chr6:29943529-29943549；chr6:29943530-29943550；chr6:29943537-29943557；chr6:29943549-29943569；chr6:29943589-29943609；及chr6:29944026-29944046。在一些實施例中，細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內之插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代：chr6:29942864-29942884；chr6:29942868-29942888；chr6:29942876-29942896；chr6:29942877-29942897；chr6:29942883-29942903；chr6:29943126-29943146；chr6:29943528-29943548；chr6:29943529-29943549；chr6:29943530-29943550；chr6:29943537-29943557；chr6:29943549-29943569；chr6:29943589-29943609；及chr6:29944026-29944046。在一些實施例中，細胞之HLA-A表現係藉由結合至HLA-A基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，

該HLA-A基因體目標序列包含選自以下之基因體座標內的至少5個連續核苷酸：chr6:29942864-29942884；chr6:29942868-29942888；chr6:29942876-29942896；chr6:29942877-29942897；chr6:29942883-29942903；chr6:29943126-29943146；chr6:29943528-29943548；chr6:29943529-29943549；chr6:29943530-29943550；chr6:29943537-29943557；chr6:29943549-29943569；chr6:29943589-29943609；及chr6:29944026-29944046。在一些實施例中，細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的。

【0124】 在一些實施例中，提供相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，包含如本文所述之CIITA基因中之基因修飾，且其中該細胞進一步具有降低或消除之MHC I類表面表現。在一些實施例中，工程化細胞包含β-2-微球蛋白(B2M)基因中之基因修飾。在一些實施例中，工程化細胞包含在β-2-微球蛋白(B2M)基因中之基因修飾及編碼NK細胞抑制劑分子之外源核酸的插入。在一些實施例中，工程化細胞包含消除工程化細胞表面上MHC I類蛋白表現的基因修飾。

【0125】 在一些實施例中，提供相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10902662-chr16:10923285內之外顯子的至少一個核苷酸，且其中該細胞進一步包含外源核酸。在一些實施例中，外源核酸編碼表現於工程化細胞之表面上的靶向受體。在一些實施例中，靶向受體為嵌合抗原受體(CAR)。在一些實施例中，靶向受體為通用CAR (UniCar)。在一些實施例中，靶向受體為T細胞受體(TCR)。在一些實施例中，靶向受體為WT1 TCR。在一些實施例中，靶向受體為雜合

CAR/TCR。在一些實施例中，靶向受體包含抗原識別域(例如，癌症抗原識別域及TCR之次單元)。在一些實施例中，靶向受體為細胞介素受體。在一些實施例中，靶向受體為趨化因子受體。在一些實施例中，靶向受體為B細胞受體(BCR)。在一些實施例中，外源核酸編碼由工程化細胞分泌之多肽(亦即可溶性多肽)。在一些實施例中，外源核酸編碼治療性多肽。在一些實施例中，外源核酸編碼抗體。在一些實施例中，外源核酸編碼酶。在一些實施例中，外源核酸編碼細胞介素。在一些實施例中，外源核酸編碼趨化因子。在一些實施例中，外源核酸編碼融合蛋白。

【0126】 在一些實施例中，提供相對於未經修飾細胞具有降低或消除的MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該修飾包含基因體座標chr16:10902662-chr16:10923285內之外顯子的至少一個核苷酸，其中該細胞進一步具有降低或消除的MHC I類表面表現，且其中該細胞進一步包含外源核酸。在一些實施例中，工程化細胞包含β-2-微球蛋白(B2M)基因中之基因修飾。在一些實施例中，工程化細胞包含降低工程化細胞表面上MHC I類蛋白之表現的基因修飾。在一些實施例中，外源核酸編碼表現於工程化細胞之表面上的靶向受體。在一些實施例中，靶向受體為嵌合抗原受體(CAR)。在一些實施例中，靶向受體為通用CAR (UniCar)。在一些實施例中，靶向受體為T細胞受體(TCR)。在一些實施例中，靶向受體為WT1 TCR。在一些實施例中，靶向受體為雜合CAR/TCR。在一些實施例中，靶向受體包含抗原識別域(例如，癌症抗原識別域及TCR之次單元)。在一些實施例中，靶向受體為細胞介素受體。在一些實施例中，靶向受體為趨化因子受體。在一些實施例中，靶向受體為B細胞受體(BCR)。在一些實施例中，外源核酸編碼由工程化細胞分泌

之多肽(亦即可溶性多肽)。在一些實施例中，外源核酸編碼治療性多肽。在一些實施例中，外源核酸編碼抗體。在一些實施例中，外源核酸編碼酶。在一些實施例中，外源核酸編碼細胞介素。在一些實施例中，外源核酸編碼趨化因子。在一些實施例中，外源核酸編碼融合蛋白。

【0127】 在一些實施例中，提供相對於未經修飾細胞具有降低或消除的MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該修飾包含基因體座標chr16:10902662-chr16:10923285內之外顯子的至少一個核苷酸，其中該細胞進一步具有降低或消除的HLA-A表面表現，且其中該細胞進一步包含外源核酸。在一些實施例中，工程化細胞包含HLA-A基因中之基因修飾。在一些實施例中，工程化細胞包含降低工程化細胞表面上HLA-A蛋白之表現的基因修飾。在一些實施例中，外源核酸編碼表現於工程化細胞之表面上的靶向受體。在一些實施例中，靶向受體為嵌合抗原受體(CAR)。在一些實施例中，靶向受體為通用CAR (UniCar)。在一些實施例中，靶向受體為T細胞受體(TCR)。在一些實施例中，靶向受體為WT1 TCR。在一些實施例中，靶向受體為雜合CAR/TCR。在一些實施例中，靶向受體包含抗原識別域(例如，癌症抗原識別域及TCR之次單元)。在一些實施例中，靶向受體為細胞介素受體。在一些實施例中，靶向受體為趨化因子受體。在一些實施例中，靶向受體為B細胞受體(BCR)。在一些實施例中，外源核酸編碼由工程化細胞分泌之多肽(亦即可溶性多肽)。在一些實施例中，外源核酸編碼治療性多肽。在一些實施例中，外源核酸編碼抗體。在一些實施例中，外源核酸編碼酶。在一些實施例中，外源核酸編碼細胞介素。在一些實施例中，外源核酸編碼趨化因子。在一些實施例中，外源核酸編碼融合蛋白。

【0128】 在一些實施例中，提供相對於未經修飾細胞具有降低或消除的MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該修飾包含基因體座標chr16:10902662-chr16:10923285內之外顯子的至少一個核苷酸，其中該細胞相對於未經修飾細胞進一步具有降低或消除的內源性TCR蛋白表現。在一些實施例中，提供相對於未經修飾細胞具有降低或消除的MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該修飾包含基因體座標chr16:10902662-chr16:10923285內之外顯子的至少一個核苷酸，其中該細胞進一步包含外源核酸，且相對於未經修飾細胞進一步具有降低或消除的內源性TCR蛋白表現。在一些實施例中，提供相對於未經修飾細胞具有降低或消除的MHC II類表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該修飾包含基因體座標chr16:10902662-chr16:10923285內之外顯子的至少一個核苷酸，其中該細胞進一步具有降低或消除的MHC I類表面表現，且其中該細胞相對於未經修飾細胞進一步具有降低或消除的內源性TCR蛋白表現。

【0129】 在一些實施例中，提供相對於未經修飾細胞具有降低或消除的MHC II類之表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該修飾包含基因體座標chr16:10902662-chr16:10923285內之外顯子的至少一個核苷酸，且其中該細胞進一步包含外源核酸，且其中該細胞進一步具有降低或消除的MHC I類表面表現，且其中該細胞相對於未經修飾細胞進一步具有降低或消除的內源性TCR蛋白表現。在一些實施例中，工程化細胞相對於未經修飾細胞具有降低或消除之TRAC蛋白表現。在一些實施例中，工程化細胞相對於未經修飾細胞具有降低或消除之TRBC蛋白表現。在一些實施例中，工程化細胞包含β-2-微球蛋白(B2M)

基因中之基因修飾。在一些實施例中，工程化細胞包含降低工程化細胞表面上MHC I類蛋白之表現的基因修飾。在一些實施例中，外源核酸編碼表現於工程化細胞之表面上的靶向受體。在一些實施例中，靶向受體為嵌合抗原受體(CAR)。在一些實施例中，靶向受體為通用CAR (UniCar)。在一些實施例中，靶向受體為T細胞受體(TCR)。在一些實施例中，靶向受體為WT1 TCR。在一些實施例中，靶向受體為雜合CAR/TCR。在一些實施例中，靶向受體包含抗原識別域(例如，癌症抗原識別域及TCR之次單元)。在一些實施例中，靶向受體為細胞介素受體。在一些實施例中，靶向受體為趨化因子受體。在一些實施例中，靶向受體為B細胞受體(BCR)。在一些實施例中，外源核酸編碼由工程化細胞分泌之多肽(亦即可溶性多肽)。在一些實施例中，外源核酸編碼治療性多肽。在一些實施例中，外源核酸編碼抗體。在一些實施例中，外源核酸編碼酶。在一些實施例中，外源核酸編碼細胞介素。在一些實施例中，外源核酸編碼趨化因子。在一些實施例中，外源核酸編碼融合蛋白。

【0130】 在一些實施例中，提供相對於未經修飾細胞具有降低或消除的MHC II類之表面表現的工程化細胞，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該修飾包含基因體座標chr16:10902662-chr16:10923285內之外顯子的至少一個核苷酸，且其中該細胞進一步包含外源核酸，且其中該細胞進一步具有降低或消除的HLA-A表面表現，且其中該細胞相對於未經修飾細胞進一步具有降低或消除的內源性TCR蛋白表現。在一些實施例中，工程化細胞相對於未經修飾細胞具有降低或消除之TRAC蛋白表現。在一些實施例中，工程化細胞相對於未經修飾細胞具有降低或消除之TRBC蛋白表現。在一些實施例中，工程化細胞包含HLA-A基因中之基因

修飾。在一些實施例中，工程化細胞包含降低工程化細胞表面上HLA-A蛋白表現的基因修飾。在一些實施例中，外源核酸編碼表現於工程化細胞之表面上的靶向受體。在一些實施例中，靶向受體為嵌合抗原受體(CAR)。在一些實施例中，靶向受體為通用CAR (UniCar)。在一些實施例中，靶向受體為T細胞受體(TCR)。在一些實施例中，靶向受體為WT1 TCR。在一些實施例中，靶向受體為雜合CAR/TCR。在一些實施例中，靶向受體包含抗原識別域(例如，癌症抗原識別域及TCR之次單元)。在一些實施例中，靶向受體為細胞介素受體。在一些實施例中，靶向受體為趨化因子受體。在一些實施例中，靶向受體為B細胞受體(BCR)。在一些實施例中，外源核酸編碼由工程化細胞分泌之多肽(亦即可溶性多肽)。在一些實施例中，外源核酸編碼治療性多肽。在一些實施例中，外源核酸編碼抗體。在一些實施例中，外源核酸編碼酶。在一些實施例中，外源核酸編碼細胞介素。在一些實施例中，外源核酸編碼趨化因子。在一些實施例中，外源核酸編碼融合蛋白。

【0131】 工程化細胞可為本文所揭示之例示性細胞類型中之任一者。在一些實施例中，工程化細胞為免疫細胞。在一些實施例中，工程化細胞為造血幹細胞(HSC)。在一些實施例中，工程化細胞為誘導性富潛能幹細胞(iPSC)。在一些實施例中，工程化細胞為單核球、巨噬細胞、肥大細胞、樹突狀細胞或粒細胞。在一些實施例中，工程化細胞為單核球。在一些實施例中，工程化細胞為巨噬細胞。在一些實施例中，工程化細胞為肥大細胞。在一些實施例中，工程化細胞為樹突狀細胞。

【0132】 在一些實施例中，工程化細胞為粒細胞。在一些實施例中，工程化細胞為淋巴球。在一些實施例中，工程化細胞為T細胞。在一

些實施例中，工程化細胞為CD4+ T細胞。在一些實施例中，工程化細胞為CD8+ T細胞。在一些實施例中，工程化細胞為記憶T細胞。在一些實施例中，工程化細胞為B細胞。在一些實施例中，工程化細胞為漿B細胞。在一些實施例中，工程化細胞為記憶B細胞。

【0133】 在一些實施例中，工程化細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的。在一些實施例中，HLA-B等位基因係選自以下HLA-B等位基因中之任一者：HLA-B*07:02；HLA-B*08:01；HLA-B*44:02；HLA-B*35:01；HLA-B*40:01；HLA-B*57:01；HLA-B*14:02；HLA-B*15:01；HLA-B*13:02；HLA-B*44:03；HLA-B*38:01；HLA-B*18:01；HLA-B*44:03；HLA-B*51:01；HLA-B*49:01；HLA-B*15:01；HLA-B*18:01；HLA-B*27:05；HLA-B*35:03；HLA-B*18:01；HLA-B*52:01；HLA-B*51:01；HLA-B*37:01；HLA-B*53:01；HLA-B*55:01；HLA-B*44:02；HLA-B*44:03；HLA-B*35:02；HLA-B*15:01；及HLA-B*40:02。

【0134】 在一些實施例中，HLA-C等位基因係選自以下HLA-C等位基因中之任一者：HLA-C*07:02；HLA-C*07:01；HLA-C*05:01；HLA-C*04:01 HLA-C*03:04；HLA-C*06:02；HLA-C*08:02；HLA-C*03:03；HLA-C*06:02；HLA-C*16:01；HLA-C*12:03；HLA-C*07:01；HLA-C*04:01；HLA-C*15:02；HLA-C*07:01；HLA-C*03:04；HLA-C*12:03；HLA-C*02:02；HLA-C*04:01；HLA-C*05:01；HLA-C*12:02；HLA-C*14:02；HLA-C*06:02；HLA-C*04:01；HLA-C*03:03；HLA-C*07:04；HLA-C*07:01；HLA-C*04:01；HLA-C*04:01；及HLA-C*02:02。

【0135】在一些實施例中，HLA-B等位基因係選自以下HLA-B等位基因中之任一者：HLA-B*07:02；HLA-B*08:01；HLA-B*44:02；HLA-B*35:01；HLA-B*40:01；HLA-B*57:01；HLA-B*14:02；HLA-B*15:01；HLA-B*13:02；HLA-B*44:03；HLA-B*38:01；HLA-B*18:01；HLA-B*44:03；HLA-B*51:01；HLA-B*49:01；HLA-B*15:01；HLA-B*18:01；HLA-B*27:05；HLA-B*35:03；HLA-B*18:01；HLA-B*52:01；HLA-B*51:01；HLA-B*37:01；HLA-B*53:01；HLA-B*55:01；HLA-B*44:02；HLA-B*44:03；HLA-B*35:02；HLA-B*15:01；及HLA-B*40:02；且HLA-C等位基因係選自以下HLA-C等位基因中之任一者：HLA-C*07:02；HLA-C*07:01；HLA-C*05:01；HLA-C*04:01 HLA-C*03:04；HLA-C*06:02；HLA-C*08:02；HLA-C*03:03；HLA-C*06:02；HLA-C*16:01；HLA-C*12:03；HLA-C*07:01；HLA-C*04:01；HLA-C*15:02；HLA-C*07:01；HLA-C*03:04；HLA-C*12:03；HLA-C*02:02；HLA-C*04:01；HLA-C*05:01；HLA-C*12:02；HLA-C*14:02；HLA-C*06:02；HLA-C*04:01；HLA-C*03:03；HLA-C*07:04；HLA-C*07:01；HLA-C*04:01；HLA-C*04:01；及HLA-C*02:02。

【0136】在一些實施例中，工程化細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的，且HLA-B及HLA-C等位基因係選自以下HLA-B及HLA-C等位基因中之任一者：HLA-B*07:02及HLA-C*07:02；HLA-B*08:01及HLA-C*07:01；HLA-B*44:02及HLA-C*05:01；HLA-B*35:01及HLA-C*04:01；HLA-B*40:01及HLA-C*03:04；HLA-B*57:01及HLA-C*06:02；HLA-B*14:02及HLA-C*08:02；HLA-

B*15:01及HLA-C*03:03；HLA-B*13:02及HLA-C*06:02；HLA-B*44:03及HLA-C*16:01；HLA-B*38:01及HLA-C*12:03；HLA-B*18:01及HLA-C*07:01；HLA-B*44:03及HLA-C*04:01；HLA-B*51:01及HLA-C*15:02；HLA-B*49:01及HLA-C*07:01；HLA-B*15:01及HLA-C*03:04；HLA-B*18:01及HLA-C*12:03；HLA-B*27:05及HLA-C*02:02；HLA-B*35:03及HLA-C*04:01；HLA-B*18:01及HLA-C*05:01；HLA-B*52:01及HLA-C*12:02；HLA-B*51:01及HLA-C*14:02；HLA-B*37:01及HLA-C*06:02；HLA-B*53:01及HLA-C*04:01；HLA-B*55:01及HLA-C*03:03；HLA-B*44:02及HLA-C*07:04；HLA-B*44:03及HLA-C*07:01；HLA-B*35:02及HLA-C*04:01；HLA-B*15:01及HLA-C*04:01；以及HLA-B*40:02及HLA-C*02:02。在一些實施例中，細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的，且HLA-B及HLA-C等位基因為HLA-B*07:02及HLA-C*07:02。在一些實施例中，細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的，且HLA-B及HLA-C等位基因為HLA-B*08:01及HLA-C*07:01。在一些實施例中，細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的，且HLA-B及HLA-C等位基因為HLA-B*44:02及HLA-C*05:01。在一些實施例中，細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的，且HLA-B及HLA-C等位基因為HLA-B*35:01及HLA-C*04:01。

【0137】在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本文所揭示之工程化細胞中之任一者。在一些實施例中，醫藥組合物包含本文所揭示之任一種工程化細胞的群體。在一些實施例中，醫藥組合物包含

如藉由流動式細胞測量術所量測至少65%陰性之工程化細胞群體。在一些實施例中，醫藥組合物包含如藉由流動式細胞測量術所量測至少70%陰性之工程化細胞群體。在一些實施例中，醫藥組合物包含如藉由流動式細胞測量術所量測至少80%陰性之工程化細胞群體。在一些實施例中，醫藥組合物包含如藉由流動式細胞測量術所量測至少90%陰性之工程化細胞群體。在一些實施例中，醫藥組合物包含如藉由流動式細胞測量術所量測至少91%陰性之工程化細胞群體。在一些實施例中，醫藥組合物包含如藉由流動式細胞測量術所量測至少92%陰性之工程化細胞群體。在一些實施例中，醫藥組合物包含如藉由流動式細胞測量術所量測至少93%陰性之工程化細胞群體。在一些實施例中，醫藥組合物包含如藉由流動式細胞測量術所量測至少94%陰性之工程化細胞群體。在一些實施例中，醫藥組合物包含如藉由流動式細胞測量術所量測至少95%內源性TCR蛋白陰性之工程化細胞群體。在一些實施例中，醫藥組合物包含如藉由流動式細胞測量術所量測至少至少97%內源性TCR蛋白陰性之工程化細胞群體。在一些實施例中，醫藥組合物包含如藉由流動式細胞測量術所量測至少98%內源性TCR蛋白陰性之工程化細胞群體。在一些實施例中，醫藥組合物包含如藉由流動式細胞測量術所量測至少99%內源性TCR蛋白陰性之工程化細胞群體。

【0138】 在一些實施例中，提供用於向有需要之個體投與本文所揭示之工程化細胞或醫藥組合物的方法。在一些實施例中，提供向個體投與本文所揭示之工程化細胞或醫藥組合物作為ACT療法的方法。在一些實施例中，提供用於向個體投與本文所揭示之工程化細胞或醫藥組合物作為癌症治療的方法。在一些實施例中，提供向個體投與本文所揭示之工程化細胞或醫藥組合物作為自體免疫疾病治療的方法。在一些實施例中，提供向

個體投與本文所揭示之工程化細胞或醫藥組合物作為傳染病治療的方法。

**B. 用於降低或消除MHCII類之表面表現的方法及組合物**

【0139】本發明提供藉由基因修飾CIITA基因相對於未經修飾細胞降低或消除MHC II類蛋白在細胞上之表面表現的方法及組合物。所得經基因修飾之細胞在本文中亦稱為工程化細胞。在一些實施例中，已經基因修飾之(或工程化)細胞可為使用本文所提供之方法或組合物進行進一步基因修飾之起始細胞。在一些實施例中，細胞為同種異體細胞。在一些實施例中，具有降低的MHC II類表現之細胞適用於過繼細胞轉移療法。在一些實施例中，CIITA基因之編輯與額外基因修飾組合以產生同種異體移植目的所需之細胞。

【0140】在一些實施例中，方法包含降低或消除MHC II類蛋白在細胞表面上之表面表現，其包含使細胞與包含CIITA引導RNA之組合物接觸，該CIITA引導RNA包含i)選自SEQ ID NO：1-117之引導序列；ii)選自SEQ ID NO：1-117之序列的至少17、18、19或20個連續核苷酸；iii)與選自SEQ ID NO：1-117之序列至少95%、90%或85%一致的引導序列；iv)包含**表2**中所列之基因體座標之10個連續核苷酸±10個核苷酸的序列；v)來自(iv)之序列的至少17、18、19或20個連續核苷酸；或vi)與選自(v)之序列至少95%、90%或85%一致的引導序列。在一些實施例中，方法進一步包含使該細胞與經RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑之核酸接觸。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑為Cas9。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑為釀膿鏈球菌Cas9。在一些實施例中，CIITA引導RNA為釀膿鏈球菌Cas9引導RNA。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑進一步包含脫胺酶域。在一些實施

例中，經RNA引導之DNA結合劑包含APOBEC3A脫胺酶(A3A)及經RNA引導之切口酶。在一些實施例中，MHC II類蛋白在細胞(亦即工程化細胞)表面上之表現藉此降低。

【0141】 在一些實施例中，方法包含製造工程化細胞，該工程化細胞相對於未經修飾細胞具有MHC II類蛋白之降低或消除的表面表現，包含使細胞與包含CIITA引導RNA之組合物接觸，該CIITA引導RNA包含i)選自SEQ ID NO：1-117之引導序列；ii)選自SEQ ID NO：1-117之序列的至少17、18、19或20個連續核苷酸；iii) 與選自SEQ ID NO：1-117之序列至少95%、90%或85%一致的引導序列；iv)包含**表2**中所列之基因體座標之10個連續核苷酸±10個核苷酸的序列；v)來自(iv)之序列的至少17、18、19或20個連續核苷酸；或vi)與選自(v)之序列至少95%、90%或85%一致的引導序列。在一些實施例中，方法進一步包含使該細胞與經RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑之核酸接觸。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑為Cas9。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑為釀膿鏈球菌Cas9。在一些實施例中，CIITA引導RNA為釀膿鏈球菌Cas9引導RNA。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑進一步包含脫胺酶區域。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含APOBEC3A脫胺酶(A3A)及經RNA引導之切口酶。在一些實施例中，MHC II類蛋白在細胞(亦即工程化細胞)表面上之表現藉此降低。

【0142】 在一些實施例中，方法包含基因修飾細胞以降低或消除MHC II類蛋白之表面表現，該等方法包含使細胞與包含CIITA引導RNA之組合物接觸，該CIITA引導RNA包含i)選自SEQ ID NO：1-117之引導序列；ii)選自SEQ ID NO：1-117之序列的至少17、18、19或20個連續核苷

酸；iii) 與選自SEQ ID NO：1-117之序列至少95%、90%或85%一致的引導序列；iv)包含**表2**中所列之基因體座標之10個連續核苷酸±10個核苷酸的序列；v)來自(iv)之序列的至少17、18、19或20個連續核苷酸；或vi)與選自(v)之序列至少95%、90%或85%一致的引導序列。在一些實施例中，方法進一步包含使該細胞與經RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑之核酸接觸。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑為Cas9。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑為釀膿鏈球菌Cas9。在一些實施例中，CIITA引導RNA為釀膿鏈球菌Cas9引導RNA。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑進一步包含脫胺酶區域。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含APOBEC3A脫胺酶(A3A)及經RNA引導之切口酶。在一些實施例中，MHC II類蛋白在細胞(亦即工程化細胞)表面上之表現藉此降低。

【0143】 在一些實施例中，降低細胞表面上MHC II類蛋白之表現的方法包含使細胞與本文所揭示之CIITA引導RNA中之任何一或多者接觸。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含選自SEQ ID NO：1-117之引導序列。

【0144】 在一些實施例中，提供包含CIITA引導RNA之組合物，該CIITA引導RNA包含i)選自SEQ ID NO：1-117之引導序列；ii)選自SEQ ID NO：1-117之序列的至少17、18、19或20個連續核苷酸；iii) 與選自SEQ ID NO：1-117之序列至少95%、90%或85%一致的引導序列；iv)包含**表2**中所列之基因體座標之10個連續核苷酸±10個核苷酸的序列；v)來自(iv)之序列的至少17、18、19或20個連續核苷酸；或vi)與選自(v)之序列至少95%、90%或85%一致的引導序列。在一些實施例中，組合物進一

步包含經RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑之核酸。在一些實施例中，組合物包含經RNA引導之DNA結合劑，該結合劑為Cas9。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑為釀膿鏈球菌Cas9。在一些實施例中，CIITA引導RNA為釀膿鏈球菌Cas9引導RNA。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑進一步包含脫胺酶區域。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含APOBEC3A脫胺酶(A3A)及經RNA引導之切口酶。

【0145】在前述實施例中之任一者中，引導序列係選自i) SEQ ID NO：32、64、67、68、74、76、84、86、90、91及115；ii)選自SEQ ID NO：32、64、67、68、74、76、84、86、90、91及115之序列的至少17、18、19或20個連續核苷酸；iii) 與選自SEQ ID NO：32、64、67、68、74、76、84、86、90、91及115之序列至少95%、90%或85%一致之引導序列。

【0146】在一些實施例中，組合物進一步包含尿嘧啶醣苷酶抑制劑(UGI)。在一些實施例中，組合物包含經RNA引導之DNA結合劑，該經RNA引導之DNA結合劑藉由CIITA基因體目標序列產生胞嘧啶(C)形成胸腺嘧啶(T)之轉化。在一些實施例中，組合物包含經RNA引導之DNA結合劑，該經RNA引導之DNA結合劑藉由CIITA基因體目標序列產生腺苷(A)形成鳥嘌呤(G)之轉化。

【0147】在一些實施例中，提供由本文所述之方法產生之工程化細胞。在一些實施例中，由本文所述之方法及組合物產生之工程化細胞為同種異體細胞。在一些實施例中，方法產生包含具有降低之MHC II類表現之工程化細胞的組合物。在一些實施例中，方法產生包含具有降低之

CIITA蛋白表現之工程化細胞的組合物。在一些實施例中，方法產生包含在細胞核中具有降低之CIITA含量之工程化細胞的組合物。在一些實施例中，方法產生包含表現截短形式CIITA蛋白之工程化細胞的組合物。在一些實施例中，方法產生包含不產生可偵測CIITA蛋白之工程化細胞的組合物。在一些實施例中，相比於未經修飾細胞，工程化細胞具有降低的MHC II類表現、降低的CIITA蛋白及/或細胞核中降低之CIITA含量。在一些實施例中，相比於未經修飾細胞，由本文所揭示之方法產生之工程化細胞自CD4+ T細胞引發之反應降低，如在含有CD4+ T細胞之活體外細胞培養分析中所量測。

【0148】 在一些實施例中，本文所揭示之組合物進一步包含醫藥學上可接受之載劑。在一些實施例中，提供由包含醫藥學上可接受之載劑的本文所揭示之組合物產生之細胞。在一些實施例中，提供包含本文所揭示之細胞的組合物。

***1. CIITA引導RNA***

【0149】 本文所提供之方法及組合物揭示適用於降低細胞表面上MHC II類蛋白之表現的CIITA引導RNA。在一些實施例中，此類引導RNA將經RNA引導之DNA結合劑導引至CIITA基因體目標序列，且可在本文中稱為「CIITA引導RNA」。在一些實施例中，CIITA引導RNA將經RNA引導之DNA結合劑導引至人類CIITA基因體目標序列。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含選自SEQ ID NO：1-117之引導序列。

【0150】 在一些實施例中，提供一種組合物，其包含本文所述之CIITA引導RNA及經RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑之核酸。

【0151】 在一些實施例中，提供包含選自SEQ ID NO：1-117之引導序列之CIITA單引導RNA(sgRNA)。在一些實施例中，提供一種包含CIITA單引導RNA(sgRNA)之組合物，該CIITA單引導RNA包含選自SEQ ID NO：1-117之引導序列。在一些實施例中，提供一種組合物，其包含本文所述之CIITA sgRNA及經RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑之核酸。

【0152】 在一些實施例中，提供包含選自SEQ ID NO：1-117之引導序列之CIITA雙引導RNA(dgRNA)。在一些實施例中，提供一種包含CIITA雙引導RNA(dgRNA)之組合物，該CIITA雙引導RNA包含選自SEQ ID NO：1-117之引導序列。在一些實施例中，提供一種組合物，其包含本文所述之CIITA dgRNA及經RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑之核酸。

【0153】 例示性CIITA引導序列如下**表2**中所示(SEQ ID NO：1-117與對應引導RNA序列SEQ ID NO：218-334及335-426)。

**【0154】 表2.例示性CIITA引導序列。**

| **引導物ID** | **引導序列之SEQ ID NO** | **類型** | **引導序列** | **例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334)** | **例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426)** | **基因體座標** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CR002961 | 1 | crRNA | CAGCUCACAGUGUGCCACCA | CAGCUCACAGUGUGCCACCAGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | chr16:10895282-10895302 |
| CR002966 | 2 | crRNA | UUCUAGGGGCCCCAACUCCA | UUCUAGGGGCCCCAACUCCAGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | chr16:10895302-10895322 |
| CR002967 | 3 | crRNA | AUGGAGUUGGGGCCCCUAGA | AUGGAGUUGGGGCCCCUAGAGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | chr16:10895301-10895321 |
| CR002971 | 4 | crRNA | CUCCAGGUAGCCACCUUCUA | CUCCAGGUAGCCACCUUCUAGUUUUAGAGCUAUGCU | | chr16:10895317-10895337 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | GUUUUG | | |
| CR002991 | 5 | crRNA | AGGCUGUUGUGUGACAUGGA | AGGCUGUUGUGUGACAUGGAGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | chr16:10895706-10895726 |
| CR002995 | 6 | crRNA | GAUAUUGGCAUAAGCCUCCC | GAUAUUGGCAUAAGCCUCCCGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | chr16:10895743-10895763 |
| CR003009 | 7 | crRNA | UGAAGUGAUCGGUGAGAGUA | UGAAGUGAUCGGUGAGAGUAGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | chr16:10898940-10898960 |
| CR003011 | 8 | crRNA | UGGAGAUGCCAGCAGAAGUU | UGGAGAUGCCAGCAGAAGUUGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | chr16:10898960-10898980 |
| CR003014 | 9 | crRNA | GGUCUGCCGGAAGCUCCUCU | GGUCUGCCGGAAGCUCCUCUGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | chr16:10901520-10901540 |
| CR007938 | 10 | crRNA | UUUUACCUUGGGGCUCUGAC | UUUUACCUUGGGGCUCUGACGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | chr16:10877368-10877388 |
| CR007955 | 11 | crRNA | UCCAAGCCCCCUAACAUACU | UCCAAGCCCCCUAACAUACUGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | chr16:10902183-10902203 |
| CR007982 | 12 | crRNA | CCCCCGGACGGUUCAAGCAA | CCCCCGGACGGUUCAAGCAAGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | chr16:10906853-10906873 |
| CR007994 | 13 | crRNA | GGACGGUUCAAGCAAUGGCA | GGACGGUUCAAGCAAUGGCAGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | chr16:10906848-10906868 |
| CR007997 | 14 | crRNA | CCCGGAUGGCAUCCUAGUGG | CCCGGAUGGCAUCCUAGUGGGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | chr16:10906556-10906576 |
| CR009188 | 15 | crRNA | CAGUGGCUGAUGGAGCGAAG | CAGUGGCUGAUGGAGCGAAGGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | chr16:10903824-10903844 |
| CR009202 | 16 | crRNA | GAGAAGA | GAGAAGACAAA | | chr16:10906821- |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | CAAAGUCGUACUG | GUCGUACUGGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | 10906841 |
| CR009206 | 17 | crRNA | CGUCUAGGAUGAGCAGAACG | CGUCUAGGAUGAGCAGAACGGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | chr16:10906970-10906990 |
| CR009208 | 18 | crRNA | GACGGUUCAAGCAAUGGCAG | GACGGUUCAAGCAAUGGCAGGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | chr16:10906847-10906867 |
| CR009211 | 19 | crRNA | UGAGAAGAAGUGGCCGGUCC | UGAGAAGAAGUGGCCGGUCCGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | chr16:10907288-10907308 |
| CR009217 | 20 | crRNA | UGGUCAGGGCAAGAGCUAUU | UGGUCAGGGCAAGAGCUAUUGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | chr16:10906757-10906777 |
| CR009229 | 21 | crRNA | GUUCCUCGGAAGACACAGCU | GUUCCUCGGAAGACACAGCUGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | chr16:10910195-10910215 |
| CR009230 | 22 | crRNA | UUCCUCGGAAGACACAGCUG | UUCCUCGGAAGACACAGCUGGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | chr16:10910196-10910216 |
| CR009234 | 23 | crRNA | GCUGAGUGAGAACAAGAUCG | GCUGAGUGAGAACAAGAUCGGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | chr16:10916375-10916395 |
| CR009235 | 24 | crRNA | GAGAACAAGAUCGGGGACGA | GAGAACAAGAUCGGGGACGAGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | chr16:10916382-10916402 |
| CR009238 | 25 | crRNA | CCACAUGAGGACACCUCCGA | CCACAUGAGGACACCUCCGAGUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG | | chr16:10922460-10922480 |
| G013674 | 26 | sgRNA | UUCUAGGGGCCCCAACUCCA | UUCUAGGGGCCCCAACUCCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGU | mU*mU*mC*UAGGGGCCCCAACUCCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU | chr16:10895302-10895322 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | GGCACCGAGUCGGUGCUUUU | UAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G013675 | 27 | sgRNA | CCCCCGGACGGUUCAAGCAA | CCCCCGGACGGUUCAAGCAAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mC*mC*CCGGACGGUUCAAGCAAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10906853-10906873 |
| G013676 | 28 | sgRNA | UGGUCAGGGCAAGAGCUAUU | UGGUCAGGGCAAGAGCUAUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mU*mG*mG*UCAGGGCAAGAGCUAUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10906757-10906777 |
| G015535 | 29 | sgRNA | UUCUAGGGGCCCCAACUCCA | UUCUAGGGGCCCCAACUCCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | UUCUAGGGGCCCCAACUCCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | chr16:10895302-10895322 |
| G016030 | 30 | sgRNA | UCAACUGCGACCAGUUCAGC | UCAACUGCGACCAGUUCAGCGUUUUAGAGCUAGAA | mU*mC*mA*ACUGCGACCAGUUCAGCGUUUUAGAm | chr16:10895686-10895706 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | AUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | GmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G016031 | 31 | sgRNA | AGCGCAGGCAGUGGCAGGCA | AGCGCAGGCAGUGGCAGGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mA*mG*mC*GCAGGCAGUGGCAGGCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10902105-10902125 |
| G016032 | 32 | sgRNA | ACCUGCAACAACAGGAUUCA | ACCUGCAACAACAGGAUUCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mA*mC*mC*UGCAACAACAGGAUUCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10923265-10923285 |
| G016033 | 33 | sgRNA | CCAGGAACACCUGCAACAAC | CCAGGAACACCUGCAACAACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCG | mC*mC*mA*GGAACACCUGCAACAACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmU | chr16:10923257-10923277 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | GUGCUUUU | mUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G016034 | 34 | sgRNA | CAGCAGCAAGAGCCUGGAGC | CAGCAGCAAGAGCCUGGAGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mA*mG*CAGCAAGAGCCUGGAGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10906610-10906630 |
| G016035 | 35 | sgRNA | GCAGCAGCAAGAGCCUGGAG | GCAGCAGCAAGAGCCUGGAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mC*mA*GCAGCAAGAGCCUGGAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10906609-10906629 |
| G016036 | 36 | sgRNA | CAAUCUCUUCUUCCAGCC | CAAUCUCUUCUUCUCCAGCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mA*mA*UCUCUUCUUCUCCAGCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU* | chr16:10895396-10895416 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | mU*mU | |
| G016037 | 37 | sgRNA | AGCAGCUCGCUGCCAGCCUU | AGCAGCUCGCUGCCAGCCUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mA*mG*mC*AGCUCGCUGCCAGCCUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10922441-10922461 |
| G016038 | 38 | sgRNA | AGCUCGCUGCCAGCCUUCGG | AGCUCGCUGCCAGCCUUCGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mA*mG*mC*UCGCUGCCAGCCUUCGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10922444-10922464 |
| G016039 | 39 | sgRNA | CUCUGGACCAGGCGGCCCCG | CUCUGGACCAGGCGGCCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mU*mC*UGGACCAGGCGGCCCCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907139-10907159 |
| G016040 | 40 | sgRNA | GCAGCCCUCGACAGCCCCCC | GCAGCCCUCGACAGCCCCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUA | mG*mC*mA*GCCCUCGACAGCCCCCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAm | chr16:10907433-10907453 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | AAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | AmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G016041 | 41 | sgRNA | CAGCCCUCGACAGCCCCCC | CAGCCCUCGACAGCCCCCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mA*mG*CCCUCGACAGCCCCCCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907434-10907454 |
| G016042 | 42 | sgRNA | AGCCAAGUACCCCCUCCCAG | AGCCAAGUACCCCCUCCCAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mA*mG*mC*CAAGUACCCCCUCCCAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10903747-10903767 |
| G016043 | 43 | sgRNA | CAGCCAACAGCACCCUCAGCC | CAGCCAACAGCACCCUCAGCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mA*mG*CCAACAGCACCUCAGCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAm | chr16:10906682-10906702 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | AmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmG mUmGmCmU*mU* mU*mU | |
| G016044 | 44 | sgRNA | UGCCGCG CCCGCAG UGUCCC | UGCCGCGCCCGC AGUGUCCCGUUU UAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUA AAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAA CUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCG GUGCUUUU | mU*mG*mC*CGC GCCCGCAGUGUC CCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAm AmAmUmAmGmC AAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGU UAUCAmAmCmU mUmGmAmAmAm AmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmG mUmGmCmU*mU* mU*mU | chr16:10907886-10907906 |
| G016045 | 45 | sgRNA | CGACAGC CCCCCCG GGGCCC | CGACAGCCCCCC CGGGGCCCGUUU UAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUA AAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAA CUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCG GUGCUUUU | mC*mG*mA*CAG CCCCCCCGGGGC CCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAm AmAmUmAmGmC AAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGU UAUCAmAmCmU mUmGmAmAmAm AmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmG mUmGmCmU*mU* mU*mU | chr16:10907441-10907461 |
| G016046 | 46 | sgRNA | GGCAGCG AGCUGCU GGGCCC | GGCAGCGAGCUG CUGGGCCCGUUU UAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUA AAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAA CUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCG GUGCUUUU | mG*mG*mC*AGC GAGCUGCUGGGC CCGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAm AmAmUmAmGmC AAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGU UAUCAmAmCmU mUmGmAmAmAm AmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmG mUmGmCmU*mU* mU*mU | chr16:10922435-10922455 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| G016047 | 47 | sgRNA | GCCAGCUCUGCCAGGGCCCC | GCCAGCUCUGCCAGGGCCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mC*mC*AGCUCUGCCAGGGCCCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907454-10907474 |
| G016048 | 48 | sgRNA | AGCGAGCGAAGGCAGGGCCU | AGCGAGCGAAGGCAGGGCCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mA*mG*mC*GAGCGAAGGCAGGGCCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10918486-10918506 |
| G016049 | 49 | sgRNA | AAGGCUGGCAGCGAGCUGCU | AAGGCUGGCAGCGAGCUGCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mA*mA*mG*GCUGGCAGCGAGCUGCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10922441-10922461 |
| G016050 | 50 | sgRNA | AGCCCUCGACAGCCCCCCG | AGCCCUCGACAGCCCCCCCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUA | mA*mG*mC*CCUCGACAGCCCCCCCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGm | chr16:10907435-10907455 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | GUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | CAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G016051 | 51 | sgRNA | GGAUGCAGCGAGCGAAGGCA | GGAUGCAGCGAGCGAAGGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mG*mA*UGCAGCGAGCGAAGGCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10918492-10918512 |
| G016052 | 52 | sgRNA | UCCACCGAGGCAGCCGCCGA | UCCACCGAGGCAGCCGCCGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mU*mC*mC*ACCGAGGCAGCCGCCGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907820-10907840 |
| G016053 | 53 | sgRNA | UCUCCAACAAGCUUCCAAAA | UCUCCAACAAGCUUUCCAAAAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mU*mC*mU*CCAACAAGCUUCCAAAAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmG | chr16:10904785-10904805 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | mCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G016054 | 54 | sgRNA | AGCAGCCCCCGGAGGGAGCA | AGCAGCCCCCGGAGGGAGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mA*mG*mC*AGCCCCCGGAGGGAGCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907058-10907078 |
| G016055 | 55 | sgRNA | GCCACAGCCCUACUUUGUGC | GCCACAGCCCUACUUUGUGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mC*mC*ACAGCCCUACUUUGUGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907314-10907334 |
| G016056 | 56 | sgRNA | CUGCGCCCACGAGGCCGAGG | CUGCGCCCACGAGGCCGAGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mU*mG*CGCCCACGAGGCCGAGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907924-10907944 |
| G016057 | 57 | sgRNA | CAGCCGC | CAGCCGCCGAUG | mC*mA*mG*CCG | chr16:10907810- |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | CGAUGGCCCGAGU | GCCCGAGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | CCGAUGGCCCGAGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | 10907830 |
| G016058 | 58 | sgRNA | CGAGGCUCCCCAAUCCAGAG | CGAGGCUCCCCAAUCCAGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mG*mA*GGCUCCCCAAUCCAGAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10908101-10908121 |
| G016059 | 59 | sgRNA | CUCAACGAGGAACUGGAGAA | CUCAACGAGGAACUGGAGAAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mU*mC*AACGAGGAACUGGAGAAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10902662-10902682 |
| G016060 | 60 | sgRNA | CCACAGCCCUACUUUGUGCC | CCACAGCCCUACUUUGUGCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAA | mC*mC*mA*CAGCCCUACUUUGUGCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUA | chr16:10907315-10907335 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | CUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | AGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G016061 | 61 | sgRNA | CAAGAGCCUGGAGCGGGAAC | CAAGAGCCUGGAGCGGGAACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mA*mA*GAGCCUGGAGCGGGAACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10906616-10906636 |
| G016062 | 62 | sgRNA | GACUGCCAGUCACCACAGUG | GACUGCCAGUCACCACAGUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mA*mC*UGCCAGUCACCACAGUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10902047-10902067 |
| G016063 | 63 | sgRNA | GCCCACGAGGCCGAGGAGGC | GCCCACGAGGCCGAGGAGGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mC*mC*CACGAGGCCGAGGAGGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907928-10907948 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | AmGmUmCmGmG mUmGmCmU*mU* mU*mU | |
| G016064 | 64 | sgRNA | AUCAGCC CAGCCAG AAAGCG | AUCAGCCCAGCC AGAAAGCGGUU UUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUU AAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCA ACUUGAAAAAG UGGCACCGAGUC GGUGCUUUU | mA*mU*mC*AGC CCAGCCAGAAAG CGGUUUUAGAm GmCmUmAmGmA mAmAmUmAmGm CAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGU UAUCAmAmCmU mUmGmAmAmAm AmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmG mUmGmCmU*mU* mU*mU | chr16:10907757-10907777 |
| G016065 | 65 | sgRNA | CAGAGAA GACAAAG UCGUAC | CAGAGAAGACAA AGUCGUACGUUU UAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUA AAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAA CUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCG GUGCUUUU | mC*mA*mG*AGA AGACAAAGUCGU ACGUUUUAGAm GmCmUmAmGmA mAmAmUmAmGm CAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGU UAUCAmAmCmU mUmGmAmAmAm AmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmG mUmGmCmU*mU* mU*mU | chr16:10906823-10906843 |
| G016066 | 66 | sgRNA | UGGGAGU CCCUGCA GCAGCA | UGGGAGUCCCUG CAGCAGCAGUUU UAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUA AAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAA CUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCG GUGCUUUU | mU*mG*mG*GAG UCCCUGCAGCAG CAGUUUUAGAm GmCmUmAmGmA mAmAmUmAmGm CAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGU UAUCAmAmCmU mUmGmAmAmAm AmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmG mUmGmCmU*mU* mU*mU | chr16:10909056-10909076 |
| G016067 | 67 | sgRNA | CAGCAGG CUGUUGU | CAGCAGGCUGUU GUGUGACAGUU | mC*mA*mG*CAG GCUGUUGUGUGA | chr16:10895702-10895722 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | GUGACA | UUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | CAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G016068 | 68 | sgRNA | CUGGUCAGGGCAAGAGCUAU | CUGGUCAGGGCAAGAGCUAUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mU*mG*GUCAGGGCAAGAGCUAUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10906756-10906776 |
| G016069 | 69 | sgRNA | CAGGUUCAGGCAUGCUGGGC | CAGGUUCAGGCAUGCUGGGGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mA*mG*GUUCAGGCAUGCUGGGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10903848-10903868 |
| G016070 | 70 | sgRNA | UUUCCAAGGACUUCAGCUGG | UUUCCAAGGACUUCAGCUGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGU | mU*mU*mU*CCAAGGACUUCAGCUGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU | chr16:10916432-10916452 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | GGCACCGAGUCGGUGCUUUU | UAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G016071 | 71 | sgRNA | AGGCCGAGGAGGCUGGAAUU | AGGCCGAGGAGGCUGGAAUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mA*mG*mG*CCGAGGAGGCUGGAAUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907935-10907955 |
| G016072 | 72 | sgRNA | CAGUGGCUGAUGGAGCGAAG | CAGUGGCUGAUGGAGCGAAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mA*mG*UGGCUGAUGGAGCGAAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10903824-10903844 |
| G016073 | 73 | sgRNA | GGGAUGCAGCGAGCGAAGGC | GGGAUGCAGCGAGCGAAGGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mG*mG*AUGCAGCGAGCGAAGGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG | chr16:10918493-10918513 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | mUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G016074 | 74 | sgRNA | AAGCUGCCCUCCACGCUCAC | AAGCUGCCCUCCACGCUCACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mA*mA*mG*CUGCCCUCCACGCUCACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907385-10907405 |
| G016075 | 75 | sgRNA | UUCCUCCUGCAAUGCUUCCU | UUCCUCCUGCAAUGCUUCCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mU*mU*mC*CUCCUGCAAUGCUUCCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907622-10907642 |
| G016076 | 76 | sgRNA | UCCUCCUGCAAUGCUUCCUG | UCCUCCUGCAAUGCUUCCUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mU*mC*mC*UCCUGCAAUGCUUCCUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907623-10907643 |
| G016077 | 77 | sgRNA | CAAGCUGCCCCUCCACGCUCA | CAAGCUGCCCUCCACGCUCAGUUUUAGAGCUAGAA | mC*mA*mA*GCUGCCCUCCACGCUCAGUUUUAGAm | chr16:10907384-10907404 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | AUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | GmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G016078 | 78 | sgRNA | UCCCUGGACCUCCGCAGCAC | UCCCUGGACCUCCGCAGCACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mU*mC*mC*CUGGACCUCCGCAGCACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10908069-10908089 |
| G016079 | 79 | sgRNA | UCCAGCCUCCUCGGCCUCGU | UCCAGCCUCCUCGGCCUCGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mU*mC*mC*AGCCUCCUCGGCCUCGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907932-10907952 |
| G016080 | 80 | sgRNA | CUUCUCCAGCCAGGUCCAUC | CUUCUCCAGCCAGGUCCAUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCG | mC*mU*mU*CUCCAGCCAGGUCCAUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmU | chr16:10895387-10895407 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | GUGCUUUU | mUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G016081 | 81 | sgRNA | CUUCCUCCUGCAAUGCUUCC | CUUCCUCCUGCAAUGCUUCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mU*mU*mCCUCCUGCAAUGCUUCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907621-10907641 |
| G016082 | 82 | sgRNA | CGUCCUCCCCAAGCUCCAGC | CGUCCUCCCCAAGCUCCAGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mG*mU*mCCUCCCCAAGCUCCAGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907363-10907383 |
| G016083 | 83 | sgRNA | CCAGCUCCUCGAAGCCGUCU | CCAGCUCCUCGAAGCCGUCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mC*mA*mGCUCCUCGAAGCCGUCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU* | chr16:10906985-10907005 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | mU*mU | |
| G016084 | 84 | sgRNA | CUUUUCCUCCCUGCAGCAUC | CUUUUCCUCCCUGCAGCAUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mU*mU*UUCCUCCCUGCAGCAUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10915626-10915646 |
| G016085 | 85 | sgRNA | CGGCCGCCACGAGUGGCUGU | CGGCCGCCACGAGUGGCUGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mG*mG*CCGCCACGAGUGGCUGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10906913-10906933 |
| G016086 | 86 | sgRNA | CGCCCAGGUCCUCACGUCUG | CGCCCAGGUCCUCACGUCUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mG*mC*CCAGGUCCUCACGUCUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907539-10907559 |
| G016087 | 87 | sgRNA | CACGUGCGGACCGGCACCGG | CACGUGCGGACCGGCACCGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUA | mC*mA*mC*GUGCGGACCGGCACCGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmA | chr16:10907030-10907050 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | AAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G016088 | 88 | sgRNA | CAGCUUGGCCAGCUCUGCCA | CAGCUUGGCCAGCUCUGCCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mA*mG*CUUGGCCAGCUCUGCCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907461-10907481 |
| G016089 | 89 | sgRNA | UCGGACUCUGCGGCCCGCGG | UCGGACUCUGCGGCCCGCGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mU*mC*mG*GACUCUGCGGCCCGCGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907586-10907606 |
| G016090 | 90 | sgRNA | CUUCCCCCAGCUGAAGUCCU | CUUCCCCCAGCUGAAGUCCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mU*mU*CCCCCAGCUGAAGUCCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAm | chr16:10916426-10916446 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | AmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmG mUmGmCmU*mU* mU*mU | |
| G016091 | 91 | sgRNA | GCCCAGC UCCCAGG CCAGCU | GCCCAGCUCCCA GGCCAGCUGUUU UAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUA AAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAA CUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCG GUGCUUUU | mG*mC*mC*CAG CUCCCAGGCCAG CUGUUUUAGAm GmCmUmAmGmA mAmAmUmAmGm CAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGU UAUCAmAmCmU mUmGmAmAmAm AmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmG mUmGmCmU*mU* mU*mU | chr16:10907476-10907496 |
| G016092 | 92 | sgRNA | CCCUCCA GCCAGUU GUCAUA | CCCUCCAGCCAG UUGUCAUAGUU UUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUU AAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCA ACUUGAAAAAG UGGCACCGAGUC GGUGCUUUU | mC*mC*mC*UCCA GCCAGUUGUCAU AGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAm AmAmUmAmGmC AAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGU UAUCAmAmCmU mUmGmAmAmAm AmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmG mUmGmCmU*mU* mU*mU | chr16:10907730-10907750 |
| G016093 | 93 | sgRNA | GCCCUCC AGCCAGU UGUCAU | GCCCUCCAGCCA GUUGUCAUGUU UUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUU AAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCA ACUUGAAAAAG UGGCACCGAGUC GGUGCUUUU | mG*mC*mC*CUCC AGCCAGUUGUCA UGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAm AmAmUmAmGmC AAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGU UAUCAmAmCmU mUmGmAmAmAm AmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmG mUmGmCmU*mU* mU*mU | chr16:10907731-10907751 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| G016094 | 94 | sgRNA | CCCUGACGCUCCUCCGGGAC | CCCUGACGCUCCUCCGGGACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mC*mC*UGACGCUCCUCCGGGACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907272-10907292 |
| G016095 | 95 | sgRNA | CACACUGCCCGGCACAAAGU | CACACUGCCCGGCACAAAGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mA*mC*ACUGCCCGGCACAAAGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907325-10907345 |
| G016096 | 96 | sgRNA | CAGCUCACAGUGUGCCACCA | CAGCUCACAGUGUGCCACCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mA*mG*CUCACAGUGUGCCACCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10895282-10895302 |
| G016097 | 97 | sgRNA | AGCUCGGACUCUGCGGCCCG | AGCUCGGACUCUGCGGCCCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUA | mA*mG*mC*UCGGACUCUGCGGCCCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGm | chr16:10907589-10907609 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | GUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | CAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G016098 | 98 | sgRNA | GACGCCCUAUUUGAGCUGUC | GACGCCCUAUUUGAGCUGUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mA*mC*GCCCUAUUUGAGCUGUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907172-10907192 |
| G016099 | 99 | sgRNA | GCCAGUGCUGCGGAGGUCCA | GCCAGUGCUGCGGAGGUCCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mC*mC*AGUGCUGCGGAGGUCCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10908073-10908093 |
| G016100 | 100 | sgRNA | AGGGCUCCCAGGCAGCGGGC | AGGGCUCCCAGGCAGCGGGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mA*mG*mG*GCUCCCAGGCAGCGGGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmG | |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | mCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G016101 | 101 | sgRNA | GCCGAGCCCGCAGGCCCGGA | GCCGAGCCCGCAGGCCCGGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mC*mC*GAGCCCGCAGGCCCGGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10906542-10906562 |
| G016102 | 102 | sgRNA | GCUCCCAGGCAGCGGGCGGG | GCUCCCAGGCAGCGGGCGGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mC*mU*CCCAGGCAGCGGGCGGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907787-10907807 |
| G016103 | 103 | sgRNA | CCUCUCCAGCUGCCGGGCAU | CCUCUCCAGCUGCCGGGCAUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mC*mU*CUCCAGCUGCCGGGCAUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10904765-10904785 |
| G016104 | 104 | sgRNA | AGGCUUU | AGGCUUUCCCCA | mA*mG*mG*CUU | chr16:10915592- |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | CCCCAAACUGGUG | AACUGGUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | UCCCCAAACUGGUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | 10915612 |
| G016105 | 105 | sgRNA | CCAUCUCCACUCUGCCCCAU | CCAUCUCCACUCUGCCCCAUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mC*mA*UCUCCACUCUGCCCCAUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10902723-10902743 |
| G016106 | 106 | sgRNA | UCCUCCUCACAGCCCGGCCC | UCCUCCUCACAGCCCGGCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mU*mC*mC*UCCUCACAGCCCGGCCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907119-10907139 |
| G016107 | 107 | sgRNA | CCACUCUGCCCCAUGGGCUC | CCACUCUGCCCCAUGGGCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAA | mC*mC*mA*CUCUGCCCCAUGGGCUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUA | chr16:10902729-10902749 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | CUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | AGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G016108 | 108 | sgRNA | CAGCCUCCCGCCCGCUGCCU | CAGCCUCCCGCCCGCUGCCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mA*mG*CCUCCCGCCCGCUGCCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907781-10907801 |
| G016109 | 109 | sgRNA | CCCGGCCGCCUCUCUUUUCU | CCCGGCCGCCUCUCUUUUCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mC*mC*GGCCGCCUCUCUUUUCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr16:10907979-10907999 |
| G016110 | 110 | sgRNA | CCUGGGCCCACAGCCACUCG | CCUGGGCCCACAGCCACUCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mC*mU*GGGCCCACAGCCACUCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGm | chr16:10906904-10906924 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | AmGmUmCmGmG mUmGmCmU*mU* mU*mU | |
| G016111 | 111 | sgRNA | UCCCCGG CUGCAGC CGCUUC | UCCCCGGCUGCA GCCGCUUCGUUU UAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUA AAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAA CUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCG GUGCUUUU | mU*mC*mC*CCG GCUGCAGCCGCU UCGUUUUAGAm GmCmUmAmGmA mAmAmUmAmGm CAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGU UAUCAmAmCmU mUmGmAmAmAm AmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmG mUmGmCmU*mU* mU*mU | chr16:10907870-10907890 |
| G016112 | 112 | sgRNA | CGCGUUC UGCUCAU CCUAGA | CGCGUUCUGCUC AUCCUAGAGUUU UAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUA AAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAA CUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCG GUGCUUUU | mC*mG*mC*GUU CUGCUCAUCCUA GAGUUUUAGAm GmCmUmAmGmA mAmAmUmAmGm CAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGU UAUCAmAmCmU mUmGmAmAmAm AmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmG mUmGmCmU*mU* mU*mU | chr16:10906968-10906988 |
| G016113 | 113 | sgRNA | UUCCACA UCCUUCA GGGACU | UUCCACAUCCUU CAGGGACUGUUU UAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUA AAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAA CUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCG GUGCUUUU | mU*mU*mC*CAC AUCCUUCAGGGA CUGUUUUAGAm GmCmUmAmGmA mAmAmUmAmGm CAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGU UAUCAmAmCmU mUmGmAmAmAm AmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmG mUmGmCmU*mU* mU*mU | chr16:10909138-10909158 |
| G016114 | 114 | sgRNA | CUCUCCA GCUGCCG | CUCUCCAGCUGC CGGGCAUUGUUU | mC*mU*mC*UCC AGCUGCCGGGCA | chr16:10904764-10904784 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | GGCAUU | UAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUA AAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAA CUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCG GUGCUUUU | UUGUUUUAGAm GmCmUmAmGmA mAmAmUmAmGm CAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGU UAUCAmAmCmU mUmGmAmAmAm AmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmG mUmGmCmU*mU* mU*mU | |
| G016115 | 115 | sgRNA | GGGCCCA CAGCCAC UCGUGG | GGGCCCACAGCC ACUCGUGGGUUU UAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUA AAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAA CUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCG GUGCUUUU | mG*mG*mG*CCC ACAGCCACUCGU GGGUUUUAGAm GmCmUmAmGmA mAmAmUmAmGm CAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGU UAUCAmAmCmU mUmGmAmAmAm AmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmG mUmGmCmU*mU* mU*mU | chr16:10906907-10906927 |
| G016116 | 116 | sgRNA | CCCCGGC CGCCUCU CUUUUC | CCCCGGCCGCCU CUCUUUUCGUUU UAGAGCUAGAA AUAGCAAGUUA AAAUAAGGCUA GUCCGUUAUCAA CUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCG GUGCUUUU | mC*mC*mC*CGGC CGCCUCUCUUUU CGUUUUAGAmG mCmUmAmGmAm AmAmUmAmGmC AAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGU UAUCAmAmCmU mUmGmAmAmAm AmAmGmUmGmG mCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmG mUmGmCmU*mU* mU*mU | chr16:10907978-10907998 |
| G016117 | 117 | sgRNA | UCCAGCU GCCGGGC AUUGGG | UCCAGCUGCCGG GCAUUGGGGUU UUAGAGCUAGA AAUAGCAAGUU AAAAUAAGGCU AGUCCGUUAUCA ACUUGAAAAAG | mU*mC*mC*AGC UGCCGGGCAUUG GGGUUUUAGAm GmCmUmAmGmA mAmAmUmAmGm CAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGU | chr16:10904761-10904781 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 類型 | 引導序列 | 例示性引導RNA全序列(SEQ ID NO：218-334) | 例示性引導RNA經修飾序列(SEQ ID NO：335-426) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | UGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | UAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |

【0155】 術語「mA」、「mC」、「mU」或「mG」可用於指示經2'-O-Me修飾之核苷酸。

【0156】 在一些實施例中，CIITA引導RNA包含選自SEQ ID NO：1-117之引導序列。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含引導序列，其為選自SEQ ID NO：1-117之序列之至少17、18、19或20個連續核苷酸。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含與選自SEQ ID NO：1-117之序列至少95%、90%或85%一致的引導序列。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含與選自SEQ ID NO：1-117之序列至少95%一致的引導序列。在本文所揭示之一些實施例中，引導序列為(i) SEQ ID NO：32、64、67、68、74、76、84、86、90、91或115之引導序列；ii)選自SEQ ID NO：32、64、67、68、74、76、84、86、90、91及115之序列的至少17、18、19或20個連續核苷酸；iii)與選自SEQ ID NO：32、64、67、68、74、76、84、86、90、91及115之序列至少95%、90%或85%一致之引導序列。

【0157】 在一些實施例中，CIITA引導RNA包含引導序列，該引導序列包含**表2**中所列之基因體座標之至少10個連續核苷酸±10個核苷酸。如本文所用，基因體座標之至少10個連續核苷酸±10個核苷酸意謂例如基因體座標內之至少10個連續核苷酸，其中基因體座標包括在**表2**中所列之範圍之5'方向上的10個核苷酸及3'方向上的10個核苷酸。舉例而言，

CIITA引導RNA可包含基因體座標chr16:10877360-10877380內或chr16:10877350-10877390內之10個連續核苷酸，包括此等範圍之邊界核苷酸。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含引導序列，其為包含**表2**中所列之基因體座標之10個連續核苷酸±10個核苷酸的序列之至少17、18、19或20個連續核苷酸。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含引導序列，該引導序列與選自包含**表2**中所列之基因體座標之10個連續核苷酸±10個核苷酸的序列之17、18、19或20個連續核苷酸之序列的序列至少95%、90%或85%一致。

【0158】在一些實施例中，CIITA引導RNA包含引導序列，該引導序列包含**表2**中所列之基因體座標之至少15個連續核苷酸±10個核苷酸。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含引導序列，該引導序列包含**表2**中所列之基因體座標之至少20個連續核苷酸±10個核苷酸。

【0159】在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：1。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：2。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：3。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：4。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：5。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：6。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：7。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：8。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：9。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：10。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：11。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：12。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：13。在一些實施例中，CIITA引導RNA

包含SEQ ID NO：14。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：15。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：16。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：17。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：18。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：19。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：20。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：21。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：22。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：23。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：24。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：25。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：26。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：27。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：28。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：29。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：30。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：31。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：32。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：33。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：34。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：35。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：36。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：37。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：38。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：39。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：40。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：41。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：42。在一些實施例中，

CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：43。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：44。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：45。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：46。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：47。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：48。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：49。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：50。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO:51。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：52。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：53。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：54。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：55。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：56。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：57。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：58。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：59。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：60。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：61。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：62。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：63。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：64。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：65。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：66。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：67。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：68。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：69。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：70。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：71。在一

些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：72。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：73。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：74。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：75。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：76。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：77。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：78。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：79。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：80。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：81。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：82。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：83。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：84。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：85。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：86。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：87。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：88。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：89。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：90。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：91。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：92。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：93。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：94。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：95。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：96。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：97。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：98。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：99。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID

NO：100。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：101。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：102。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：103。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：104。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：105。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：106。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：107。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：108。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：109。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：110。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：111。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：112。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：113。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：114。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：115。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：116。在一些實施例中，CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：117。

【0160】 本文提供CIITA引導RNA之額外實施例，包括例如對引導RNA之例示性修飾。

***2. 對CIITA之基因修飾***

【0161】 在一些實施例中，本文所揭示之方法及組合物對細胞中之CIITA基因中之外顯子的至少一個核苷酸進行基因修飾。由於CIITA蛋白調節MHC II類之表現，在一些實施例中，對CIITA之基因修飾改變CIITA蛋白之產生，且因此降低經基因修飾之細胞(或工程化細胞)之表面上的MHC II類蛋白表現。基因修飾涵蓋由與基因編輯系統接觸而產生之修飾

群體(例如，由Cas9及CIITA引導RNA產生之編輯群體，或由BC22及CIITA引導RNA產生之編輯群體)。

【0162】 在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10902662-chr16:10923285內之外顯子的至少一個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10906542-chr16:10923285內之外顯子的至少一個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10906542-chr16:10908121內之外顯子的至少一個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10916432-10916452、chr16:10922444-10922464、chr16:10907924-10907944、chr16:10906985-10907005、chr16:10908073-10908093、chr16:10907433-10907453、chr16:10907979-10907999、chr16:10907139-10907159、chr16:10922435-10922455、chr16:10907384-10907404、chr16:10907434-10907454、chr16:10907119-10907139、chr16:10907539-10907559、chr16:10907810-10907830、chr16:10907315-10907335、chr16:10916426-10916446、chr16:10909138-10909158、chr16:10908101-10908121、chr16:10907790-10907810、chr16:10907787-10907807、chr16:10907454-10907474、chr16:10895702-10895722、chr16:10902729-10902749、chr16:10918492-10918512、chr16:10907932-10907952、chr16:10907623-10907643、chr16:10907461-10907481、chr16:10902723-10902743、chr16:10907622-10907642、chr16:10922441-10922461、chr16:10902662-10902682、chr16:10915626-10915646、chr16:10915592-10915612、chr16:10907385-10907405、chr16:10907030-10907050、chr16:10907935-10907955、chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、

chr16:10907730-10907750及chr16:10895302-10895322。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10906907-10906927、chr16:10895702-10895722、chr16:10907757-10907777、chr16:10907623-10907643、chr16:10915626-10915646、chr16:10906756-10906776、chr16:10907476-10907496、chr16:10907385-10907405及chr16:10923265-10923285。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10906853-10906873、chr16:10922444-10922464、chr16:10907924-10907944、chr16:10907315-10907335、chr16:10916432-10916452、chr16:10907932-10907952、chr16:10915626-10915646、chr16:10907586-10907606、chr16:10916426-10916446、chr16:10907476-10907496、chr16:10907787-10907807、chr16:10907979-10907999、chr16:10906904-10906924及chr16:10909138-10909158。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10895702-10895722、chr16:10916432-10916452、chr16:10907623-10907643、chr16:10907932-10907952、chr16:10906985-10907005、chr16:10915626-10915646、chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10907476-10907496、chr16:10907119-10907139、chr16:10907979-10907999及chr16:10909138-10909158。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、chr16:10895302-10895322、chr16:10907539-10907559、chr16:10907730-10907750及

chr16:10895702-10895722。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10906853-10906873、chr16:10922444-10922464、chr16:10916432-10916452。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10906853-10906873內之外顯子的至少一個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10922444-10922464內之外顯子的至少一個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10906757-10906777內之外顯子的至少一個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10916432-10916452內之外顯子的至少一個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10895302-10895322內之外顯子的至少一個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10907539-10907559內之外顯子的至少一個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10907730-10907750內之外顯子的至少一個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10895702-10895722內之外顯子的至少一個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10907932-10907952內之外顯子的至少一個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10907476-10907496內之外顯子的至少一個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10909138-10909158內之外顯子的至少一個核苷酸。

【0163】在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個連續核苷酸：chr16:10902662-10902682、

chr16:10902723-10902743、chr16:10902729-10902749、

chr16:10903747-10903767、chr16:10903824-10903844、

chr16:10903848-10903868、chr16:10904761-10904781、

chr16:10904764-10904784、chr16:10904765-10904785、

chr16:10904785-10904805、chr16:10906542-10906562、

chr16:10906556-10906576、chr16:10906609-10906629、

chr16:10906610-10906630、chr16:10906616-10906636、

chr16:10906682-10906702、chr16:10906756-10906776、

chr16:10906757-10906777、chr16:10906821-10906841、

chr16:10906823-10906843、chr16:10906847-10906867、

chr16:10906848-10906868、chr16:10906853-10906873、

chr16:10906853-10906873、chr16:10906904-10906924、

chr16:10906907-10906927、chr16:10906913-10906933、

chr16:10906968-10906988、chr16:10906970-10906990、

chr16:10906985-10907005、chr16:10907030-10907050、

chr16:10907058-10907078、chr16:10907119-10907139、

chr16:10907139-10907159、chr16:10907172-10907192、

chr16:10907272-10907292、chr16:10907288-10907308、

chr16:10907314-10907334、chr16:10907315-10907335、

chr16:10907325-10907345、chr16:10907363-10907383、

chr16:10907384-10907404、chr16:10907385-10907405、

chr16:10907433-10907453、chr16:10907434-10907454、

chr16:10907435-10907455、chr16:10907441-10907461、

chr16:10907454-10907474、chr16:10907461-10907481、

chr16:10907476-10907496、chr16:10907539-10907559、

chr16:10907586-10907606、chr16:10907589-10907609、

chr16:10907621-10907641、chr16:10907622-10907642、

chr16:10907623-10907643、chr16:10907730-10907750、

chr16:10907731-10907751、chr16:10907757-10907777、

chr16:10907781-10907801、chr16:10907787-10907807、

chr16:10907790-10907810、chr16:10907810-10907830、

chr16:10907820-10907840、chr16:10907870-10907890、

chr16:10907886-10907906、chr16:10907924-10907944、

chr16:10907928-10907948、chr16:10907932-10907952、

chr16:10907935-10907955、chr16:10907978-10907998、

chr16:10907979-10907999、chr16:10908069-10908089、

chr16:10908073-10908093、chr16:10908101-10908121、

chr16:10909056-10909076、chr16:10909138-10909158、

chr16:10910195-10910215、chr16:10910196-10910216、

chr16:10915592-10915612、chr16:10915626-10915646、

chr16:10916375-10916395、chr16:10916382-10916402、

chr16:10916426-10916446、chr16:10916432-10916452、

chr16:10918486-10918506、chr16:10918492-10918512、

chr16:10918493-10918513、chr16:10922435-10922455、

chr16:10922441-10922461、chr16:10922441-10922461、

chr16:10922444-10922464、chr16:10922460-10922480、

chr16:10923257-10923277及chr16:10923265-10923285。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個連續核苷酸：chr16:10916432-10916452、chr16:10922444-10922464、chr16:10907924-10907944、chr16:10906985-10907005、chr16:10908073-10908093、chr16:10907433-10907453、chr16:10907979-10907999、chr16:10907139-10907159、chr16:10922435-10922455、chr16:10907384-10907404、chr16:10907434-10907454、chr16:10907119-10907139、chr16:10907539-10907559、chr16:10907810-10907830、chr16:10907315-10907335、chr16:10916426-10916446、chr16:10909138-10909158、chr16:10908101-10908121、chr16:10907790-10907810、chr16:10907787-10907807、chr16:10907454-10907474、chr16:10895702-10895722、chr16:10902729-10902749、chr16:10918492-10918512、chr16:10907932-10907952、chr16:10907623-10907643、chr16:10907461-10907481、chr16:10902723-10902743、chr16:10907622-10907642、chr16:10922441-10922461、chr16:10902662-10902682、chr16:10915626-10915646、chr16:10915592-10915612、chr16:10907385-10907405、chr16:10907030-10907050、chr16:10907935-10907955、chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、chr16:10907730-10907750及chr16:10895302-10895322。在一些實施例

中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個核苷酸：chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10906907-10906927、chr16:10895702-10895722、chr16:10907757-10907777、chr16:10907623-10907643、chr16:10915626-10915646、chr16:10906756-10906776、chr16:10907476-10907496、chr16:10907385-10907405及chr16:10923265-10923285。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個核苷酸：chr16:10906853-10906873、chr16:10922444-10922464、chr16:10907924-10907944、chr16:10907315-10907335、chr16:10916432-10916452、chr16:10907932-10907952、chr16:10915626-10915646、chr16:10907586-10907606、chr16:10916426-10916446、chr16:10907476-10907496、chr16:10907787-10907807、chr16:10907979-10907999、chr16:10906904-10906924及chr16:10909138-10909158。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個核苷酸：chr16:10895702-10895722、chr16:10916432-10916452、chr16:10907623-10907643、chr16:10907932-10907952、chr16:10906985-10907005、chr16:10915626-10915646、chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10907476-10907496、chr16:10907119-10907139、chr16:10907979-10907999及

chr16:10909138-10909158。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個核苷酸：chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、chr16:10895302-10895322、chr16:10907539-10907559、chr16:10907730-10907750及chr16:10895702-10895722。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個核苷酸：chr16:10906853-10906873、chr16:10922444-10922464、chr16:10916432-10916452。 在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10906853-10906873內之外顯子的至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10922444-10922464內之外顯子的至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10906757-10906777內之外顯子的至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10916432-10916452內之外顯子的至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10895302-10895322內之外顯子的至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10907539-10907559內之

外顯子的至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10907730-10907750內之外顯子的至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10895702-10895722內之外顯子的至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10907932-10907952內之外顯子的至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10907476-10907496內之外顯子的至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10909138-10909158內之外顯子的至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個或至少10個核苷酸。

【0164】在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少5個連續核苷酸：chr16:10902662-10902682、chr16:10902723-10902743、chr16:10902729-10902749、chr16:10903747-10903767、chr16:10903824-10903844、chr16:10903848-10903868、chr16:10904761-10904781、chr16:10904764-10904784、chr16:10904765-10904785、chr16:10904785-10904805、chr16:10906542-10906562、chr16:10906556-10906576、chr16:10906609-10906629、chr16:10906610-10906630、

chr16:10906616-10906636、chr16:10906682-10906702、

chr16:10906756-10906776、chr16:10906757-10906777、

chr16:10906821-10906841、chr16:10906823-10906843、

chr16:10906847-10906867、chr16:10906848-10906868、

chr16:10906853-10906873、chr16:10906853-10906873、

chr16:10906904-10906924、chr16:10906907-10906927、

chr16:10906913-10906933、chr16:10906968-10906988、

chr16:10906970-10906990、chr16:10906985-10907005、

chr16:10907030-10907050、chr16:10907058-10907078、

chr16:10907119-10907139、chr16:10907139-10907159、

chr16:10907172-10907192、chr16:10907272-10907292、

chr16:10907288-10907308、chr16:10907314-10907334、

chr16:10907315-10907335、chr16:10907325-10907345、

chr16:10907363-10907383、chr16:10907384-10907404、

chr16:10907385-10907405、chr16:10907433-10907453、

chr16:10907434-10907454、chr16:10907435-10907455、

chr16:10907441-10907461、chr16:10907454-10907474、

chr16:10907461-10907481、chr16:10907476-10907496、

chr16:10907539-10907559、chr16:10907586-10907606、

chr16:10907589-10907609、chr16:10907621-10907641、

chr16:10907622-10907642、chr16:10907623-10907643、

chr16:10907730-10907750、chr16:10907731-10907751、

chr16:10907757-10907777、chr16:10907781-10907801、

chr16:10907787-10907807、chr16:10907790-10907810、

chr16:10907810-10907830、chr16:10907820-10907840、

chr16:10907870-10907890、chr16:10907886-10907906、

chr16:10907924-10907944、chr16:10907928-10907948、

chr16:10907932-10907952、chr16:10907935-10907955、

chr16:10907978-10907998、chr16:10907979-10907999、

chr16:10908069-10908089、chr16:10908073-10908093、

chr16:10908101-10908121、chr16:10909056-10909076、

chr16:10909138-10909158、chr16:10910195-10910215、

chr16:10910196-10910216、chr16:10915592-10915612、

chr16:10915626-10915646、chr16:10916375-10916395、

chr16:10916382-10916402、chr16:10916426-10916446、

chr16:10916432-10916452、chr16:10918486-10918506、

chr16:10918492-10918512、chr16:10918493-10918513、

chr16:10922435-10922455、chr16:10922441-10922461、

chr16:10922441-10922461、chr16:10922444-10922464、

chr16:10922460-10922480、chr16:10923257-10923277及

chr16:10923265-10923285。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少5個連續核苷酸：chr16:10916432-10916452、

chr16:10922444-10922464、chr16:10907924-10907944、

chr16:10906985-10907005、chr16:10908073-10908093、

chr16:10907433-10907453、chr16:10907979-10907999、

chr16:10907139-10907159、chr16:10922435-10922455、

chr16:10907384-10907404、chr16:10907434-10907454、chr16:10907119-10907139、chr16:10907539-10907559、chr16:10907810-10907830、chr16:10907315-10907335、chr16:10916426-10916446、chr16:10909138-10909158、chr16:10908101-10908121、chr16:10907790-10907810、chr16:10907787-10907807、chr16:10907454-10907474、chr16:10895702-10895722、chr16:10902729-10902749、chr16:10918492-10918512、chr16:10907932-10907952、chr16:10907623-10907643、chr16:10907461-10907481、chr16:10902723-10902743、chr16:10907622-10907642、chr16:10922441-10922461、chr16:10902662-10902682、chr16:10915626-10915646、chr16:10915592-10915612、chr16:10907385-10907405、chr16:10907030-10907050、chr16:10907935-10907955、chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、chr16:10907730-10907750及chr16:10895302-10895322。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少5個核苷酸：chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10906907-10906927、chr16:10895702-10895722、chr16:10907757-10907777、chr16:10907623-10907643、chr16:10915626-10915646、chr16:10906756-10906776、chr16:10907476-10907496、chr16:10907385-10907405及chr16:10923265-10923285。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少5個核苷酸：chr16:10906853-10906873、chr16:10922444-10922464、

chr16:10907924-10907944、chr16:10907315-10907335、chr16:10916432-10916452、chr16:10907932-10907952、chr16:10915626-10915646、chr16:10907586-10907606、chr16:10916426-10916446、chr16:10907476-10907496、chr16:10907787-10907807、chr16:10907979-10907999、chr16:10906904-10906924及chr16:10909138-10909158。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少5個核苷酸：chr16:10895702-10895722、chr16:10916432-10916452、chr16:10907623-10907643、chr16:10907932-10907952、chr16:10906985-10907005、chr16:10915626-10915646、chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10907476-10907496、chr16:10907119-10907139、chr16:10907979-10907999及chr16:10909138-10909158。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少5個核苷酸：chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、chr16:10895302-10895322、chr16:10907539-10907559、chr16:10907730-10907750及chr16:10895702-10895722。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少5個核苷酸：chr16:10906853-10906873、chr16:10922444-10922464、chr16:10916432-10916452。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10906853-10906873內之外顯子的至少5個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10922444-10922464內之外顯子的至少5個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10906757-10906777內之外顯子的至少5個核苷酸。在一些實施例

中，基因修飾包含基因體座標chr16:10916432-10916452內之外顯子的至少5個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10895302-10895322內之外顯子的至少5個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10907539-10907559內之外顯子的至少5個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10907730-10907750內之外顯子的至少5個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10895702-10895722內之外顯子的至少5個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10907932-10907952內之外顯子的至少5個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10907476-10907496內之外顯子的至少5個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10909138-10909158內之外顯子的至少5個核苷酸。

【0165】在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少10個連續核苷酸：chr16:10902662-10902682、chr16:10902723-10902743、chr16:10902729-10902749、chr16:10903747-10903767、chr16:10903824-10903844、chr16:10903848-10903868、chr16:10904761-10904781、chr16:10904764-10904784、chr16:10904765-10904785、chr16:10904785-10904805、chr16:10906542-10906562、chr16:10906556-10906576、chr16:10906609-10906629、chr16:10906610-10906630、chr16:10906616-10906636、chr16:10906682-10906702、chr16:10906756-10906776、chr16:10906757-10906777、chr16:10906821-10906841、chr16:10906823-10906843、

chr16:10906847-10906867、chr16:10906848-10906868、

chr16:10906853-10906873、chr16:10906853-10906873、

chr16:10906904-10906924、chr16:10906907-10906927、

chr16:10906913-10906933、chr16:10906968-10906988、

chr16:10906970-10906990、chr16:10906985-10907005、

chr16:10907030-10907050、chr16:10907058-10907078、

chr16:10907119-10907139、chr16:10907139-10907159、

chr16:10907172-10907192、chr16:10907272-10907292、

chr16:10907288-10907308、chr16:10907314-10907334、

chr16:10907315-10907335、chr16:10907325-10907345、

chr16:10907363-10907383、chr16:10907384-10907404、

chr16:10907385-10907405、chr16:10907433-10907453、

chr16:10907434-10907454、chr16:10907435-10907455、

chr16:10907441-10907461、chr16:10907454-10907474、

chr16:10907461-10907481、chr16:10907476-10907496、

chr16:10907539-10907559、chr16:10907586-10907606、

chr16:10907589-10907609、chr16:10907621-10907641、

chr16:10907622-10907642、chr16:10907623-10907643、

chr16:10907730-10907750、chr16:10907731-10907751、

chr16:10907757-10907777、chr16:10907781-10907801、

chr16:10907787-10907807、chr16:10907790-10907810、

chr16:10907810-10907830、chr16:10907820-10907840、

chr16:10907870-10907890、chr16:10907886-10907906、

chr16:10907924-10907944、chr16:10907928-10907948、chr16:10907932-10907952、chr16:10907935-10907955、chr16:10907978-10907998、chr16:10907979-10907999、chr16:10908069-10908089、chr16:10908073-10908093、chr16:10908101-10908121、chr16:10909056-10909076、chr16:10909138-10909158、chr16:10910195-10910215、chr16:10910196-10910216、chr16:10915592-10915612、chr16:10915626-10915646、chr16:10916375-10916395、chr16:10916382-10916402、chr16:10916426-10916446、chr16:10916432-10916452、chr16:10918486-10918506、chr16:10918492-10918512、chr16:10918493-10918513、chr16:10922435-10922455、chr16:10922441-10922461、chr16:10922441-10922461、chr16:10922444-10922464、chr16:10922460-10922480、chr16:10923257-10923277及chr16:10923265-10923285。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少10個連續核苷酸：chr16:10916432-10916452、chr16:10922444-10922464、chr16:10907924-10907944、chr16:10906985-10907005、chr16:10908073-10908093、chr16:10907433-10907453、chr16:10907979-10907999、chr16:10907139-10907159、chr16:10922435-10922455、chr16:10907384-10907404、chr16:10907434-10907454、chr16:10907119-10907139、chr16:10907539-10907559、chr16:10907810-10907830、chr16:10907315-10907335、

chr16:10916426-10916446、chr16:10909138-10909158、chr16:10908101-10908121、chr16:10907790-10907810、chr16:10907787-10907807、chr16:10907454-10907474、chr16:10895702-10895722、chr16:10902729-10902749、chr16:10918492-10918512、chr16:10907932-10907952、chr16:10907623-10907643、chr16:10907461-10907481、chr16:10902723-10902743、chr16:10907622-10907642、chr16:10922441-10922461、chr16:10902662-10902682、chr16:10915626-10915646、chr16:10915592-10915612、chr16:10907385-10907405、chr16:10907030-10907050、chr16:10907935-10907955、chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、chr16:10907730-10907750及chr16:10895302-10895322。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少10個核苷酸：chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10906907-10906927、chr16:10895702-10895722、chr16:10907757-10907777、chr16:10907623-10907643、chr16:10915626-10915646、chr16:10906756-10906776、chr16:10907476-10907496、chr16:10907385-10907405及chr16:10923265-10923285。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少10個核苷酸：chr16:10906853-10906873、chr16:10922444-10922464、chr16:10907924-10907944、chr16:10907315-10907335、chr16:10916432-10916452、chr16:10907932-10907952、chr16:10915626-10915646、chr16:10907586-10907606、chr16:10916426-10916446、chr16:10907476-

10907496、chr16:10907787-10907807、chr16:10907979-10907999、chr16:10906904-10906924及chr16:10909138-10909158。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少10個核苷酸：chr16:10895702-10895722、chr16:10916432-10916452、chr16:10907623-10907643、chr16:10907932-10907952、chr16:10906985-10907005、chr16:10915626-10915646、chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10907476-10907496、chr16:10907119-10907139、chr16:10907979-10907999及chr16:10909138-10909158。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少10個核苷酸：chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、chr16:10895302-10895322、chr16:10907539-10907559、chr16:10907730-10907750及chr16:10895702-10895722。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少10個核苷酸：chr16:10906853-10906873、chr16:10922444-10922464及chr16:10916432-10916452。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10906853-10906873內之外顯子的至少10個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10922444-10922464內之外顯子的至少10個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10906757-10906777內之外顯子的至少10個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10916432-10916452內之外顯子的至少10個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10895302-10895322內之外顯子的至少10個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10907539-10907559內之外顯子的至

少10個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10907730-10907750內之外顯子的至少10個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10895702-10895722內之外顯子的至少10個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10907932-10907952內之外顯子的至少10個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10907476-10907496內之外顯子的至少10個核苷酸。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10909138-10909158內之外顯子的至少10個核苷酸。

【0166】在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代：chr16:10902662-10902682、chr16:10902723-10902743、chr16:10902729-10902749、chr16:10903747-10903767、chr16:10903824-10903844、chr16:10903848-10903868、chr16:10904761-10904781、chr16:10904764-10904784、chr16:10904765-10904785、chr16:10904785-10904805、chr16:10906542-10906562、chr16:10906556-10906576、chr16:10906609-10906629、chr16:10906610-10906630、chr16:10906616-10906636、chr16:10906682-10906702、chr16:10906756-10906776、chr16:10906757-10906777、chr16:10906821-10906841、chr16:10906823-10906843、chr16:10906847-10906867、chr16:10906848-10906868、chr16:10906853-10906873、chr16:10906853-10906873、chr16:10906904-10906924、chr16:10906907-10906927、chr16:10906913-10906933、

chr16:10906968-10906988、chr16:10906970-10906990、

chr16:10906985-10907005、chr16:10907030-10907050、

chr16:10907058-10907078、chr16:10907119-10907139、

chr16:10907139-10907159、chr16:10907172-10907192、

chr16:10907272-10907292、chr16:10907288-10907308、

chr16:10907314-10907334、chr16:10907315-10907335、

chr16:10907325-10907345、chr16:10907363-10907383、

chr16:10907384-10907404、chr16:10907385-10907405、

chr16:10907433-10907453、chr16:10907434-10907454、

chr16:10907435-10907455、chr16:10907441-10907461、

chr16:10907454-10907474、chr16:10907461-10907481、

chr16:10907476-10907496、chr16:10907539-10907559、

chr16:10907586-10907606、chr16:10907589-10907609、

chr16:10907621-10907641、chr16:10907622-10907642、

chr16:10907623-10907643、chr16:10907730-10907750、

chr16:10907731-10907751、chr16:10907757-10907777、

chr16:10907781-10907801、chr16:10907787-10907807、

chr16:10907790-10907810、chr16:10907810-10907830、

chr16:10907820-10907840、chr16:10907870-10907890、

chr16:10907886-10907906、chr16:10907924-10907944、

chr16:10907928-10907948、chr16:10907932-10907952、

chr16:10907935-10907955、chr16:10907978-10907998、

chr16:10907979-10907999、chr16:10908069-10908089、

chr16:10908073-10908093、chr16:10908101-10908121、chr16:10909056-10909076、chr16:10909138-10909158、chr16:10910195-10910215、chr16:10910196-10910216、chr16:10915592-10915612、chr16:10915626-10915646、chr16:10916375-10916395、chr16:10916382-10916402、chr16:10916426-10916446、chr16:10916432-10916452、chr16:10918486-10918506、chr16:10918492-10918512、chr16:10918493-10918513、chr16:10922435-10922455、chr16:10922441-10922461、chr16:10922441-10922461、chr16:10922444-10922464、chr16:10922460-10922480、chr16:10923257-10923277及chr16:10923265-10923285。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代：chr16:10916432-10916452、chr16:10922444-10922464、chr16:10907924-10907944、chr16:10906985-10907005、chr16:10908073-10908093、chr16:10907433-10907453、chr16:10907979-10907999、chr16:10907139-10907159、chr16:10922435-10922455、chr16:10907384-10907404、chr16:10907434-10907454、chr16:10907119-10907139、chr16:10907539-10907559、chr16:10907810-10907830、chr16:10907315-10907335、chr16:10916426-10916446、chr16:10909138-10909158、chr16:10908101-10908121、chr16:10907790-10907810、chr16:10907787-10907807、chr16:10907454-10907474、chr16:10895702-10895722、chr16:10902729-10902749、chr16:10918492-10918512、chr16:10907932-10907952、chr16:10907623-10907643、chr16:10907461-

10907481、chr16:10902723-10902743、chr16:10907622-10907642、chr16:10922441-10922461、chr16:10902662-10902682、chr16:10915626-10915646、chr16:10915592-10915612、chr16:10907385-10907405、chr16:10907030-10907050、chr16:10907935-10907955、chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、chr16:10907730-10907750及chr16:10895302-10895322。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代：chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10906907-10906927、chr16:10895702-10895722、chr16:10907757-10907777、chr16:10907623-10907643、chr16:10915626-10915646、chr16:10906756-10906776、chr16:10907476-10907496、chr16:10907385-10907405及chr16:10923265-10923285。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代：chr16:10906853-10906873、chr16:10922444-10922464、chr16:10907924-10907944、chr16:10907315-10907335、chr16:10916432-10916452、chr16:10907932-10907952、chr16:10915626-10915646、chr16:10907586-10907606、chr16:10916426-10916446、chr16:10907476-10907496、chr16:10907787-10907807、chr16:10907979-10907999、chr16:10906904-10906924及chr16:10909138-10909158。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代：chr16:10895702-10895722、chr16:10916432-

10916452、chr16:10907623-10907643、chr16:10907932-10907952、chr16:10906985-10907005、chr16:10915626-10915646、chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10907476-10907496、chr16:10907119-10907139、chr16:10907979-10907999及chr16:10909138-10909158。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代：chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、chr16:10895302-10895322、chr16:10907539-10907559、chr16:10907730-10907750及chr16:10895702-10895722。在一些實施例中，基因修飾包含選自以下之基因體座標內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代：chr16:10906853-10906873、chr16:10922444-10922464、chr16:10916432-10916452。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10906853-10906873內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10922444-10922464內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10906757-10906777內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10916432-10916452內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10895302-10895322內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10907539-10907559內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10907730-10907750內之至少

一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10895702-10895722內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10907932-10907952內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10907476-10907496內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。在一些實施例中，基因修飾包含基因體座標chr16:10909138-10909158內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。

【0167】在一些實施例中，對CIITA基因之修飾包含目標序列中至少一個核苷酸之插入、缺失、取代或脫胺中之任何一或多者。在一些實施例中，對CIITA之修飾包含目標序列中1、2、3、4或5個或更多個核苷酸之插入。在一些實施例中，對CIITA之修飾包含目標序列中1、2、3、4或5個或更多個核苷酸之缺失。在其他實施例中，對CIITA之修飾包含目標序列中1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20或25個或更多個核苷酸之插入。在其他實施例中，對CIITA之修飾包含目標序列中1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20或25個或更多個核苷酸之缺失。在一些實施例中，對CIITA之修飾包含插入/缺失，其一般在此項技術中定義為小於1000個鹼基對(bp)之插入或缺失。在一些實施例中，對CIITA之修飾包含引起目標序列中之讀框轉移突變的插入/缺失。在一些實施例中，對CIITA之修飾包含目標序列中1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20或25個或更多個核苷酸之取代。在一些實施例中，對CIITA之修飾包含由併入模板核酸產生的核苷酸插入、缺失或取代中之一或多者。在一些實施例中，對CIITA之修飾包含目標序列中供體核酸之插入。在一些實施例中，對

CIITA之修飾並非暫時的。

【0168】 在一些實施例中，對CIITA之基因修飾導致使用框外終止密碼子。在一些實施例中，對CIITA之基因修飾導致細胞之CIITA蛋白表現降低。在一些實施例中，對CIITA之基因修飾導致細胞核中之CIITA減少。在一些實施例中，對CIITA之修飾導致細胞表面上之MHC II類蛋白的表現降低。

【0169】 在一些實施例中，對CIITA之基因修飾產生截短形式之CIITA蛋白。在一些實施例中，經截短之CIITA蛋白不結合至GTP。在一些實施例中，經截短之CIITA蛋白不定位至細胞核。在一些實施例中，相比於野生型CIITA蛋白與調節MHC II類表現相關之活性，CIITA蛋白(例如截短形式之CIITA蛋白)之活性受損。在一些實施例中，細胞表面上之MHC II類表現由於CIITA蛋白活性受損而降低。在一些實施例中，細胞表面上之MHC II類表現由於CIITA蛋白活性受損而不存在。

### *3. CIITA引導RNA之功效*

【0170】 CIITA引導RNA之功效可藉由此項技術中可用之技術測定，該等技術評定引導RNA之編輯效率、CIITA蛋白及/或mRNA之含量及/或目標細胞中MHC II類之含量。

【0171】 在一些實施例中，CIITA引導RNA之功效係藉由量測細胞中CIITA蛋白之含量來測定。CIITA蛋白之含量可藉由例如細胞溶解物及使用抗CIITA抗體之西方墨點來偵測。在一些實施例中，CIITA引導RNA之功效係藉由量測細胞核中CIITA蛋白之含量來測定。在一些實施例中，CIITA引導RNA之功效係藉由量測細胞中CIITA mRNA之含量來測定。CIITA mRNA之含量可藉由例如RT-PCR來偵測。在一些實施例中，相比

於未經修飾細胞，目標細胞中CIITA蛋白及/或CIITA mRNA含量降低指示有效的CIITA引導RNA。

【0172】「未經修飾細胞」(unmodified cell/unmodified cells)係指實驗或測試中相同細胞類型之對照細胞(control cell/control cells)，其中「未經修飾之」對照細胞尚未與CIITA引導物接觸。因此，未經修飾細胞(unmodified cell/unmodified cells)可為尚未與引導RNA接觸之細胞，或已與不靶向CIITA之引導RNA接觸之細胞。

【0173】在一些實施例中，CIITA引導RNA之功效係藉由量測目標細胞之MHC II類蛋白表現的降低或消除來測定。CIITA蛋白充當活化MHC II類啟動子之轉活化子且對MHC II類蛋白之表現至關重要。在一些實施例中，可在目標細胞之表面上偵測MHC II類蛋白表現。在一些實施例中，MHC II類蛋白表現係藉由流動式細胞測量術量測。在一些實施例中，針對MHC II類蛋白之抗體(例如抗HLA-DR、-DQ、-DP)可用於例如藉由流動式細胞測量術來偵測MHC II類蛋白表現。在一些實施例中，針對MHC II類蛋白之一或多種抗體(例如抗HLA-DR、-DQ、-DP)可用於例如藉由流動式細胞測量術來偵測MHC II類蛋白表現。在一些實施例中，針對MHC II類蛋白之一或多種抗體包含針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體中之一或多者。在一些實施例中，針對MHC II類蛋白之一或多種抗體包含針對HLA-DR之抗體、針對抗HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體。在一些實施例中，針對MHC II類蛋白之一或多種抗體包含針對HLA-DR、HLA-DQ及HLA-DP之抗體。

【0174】在一些實施例中，相比於未經修飾細胞(或未經修飾細胞群體)，細胞(或細胞群體)表面上MHC II類蛋白的降低或消除指示有效的

CIITA引導RNA。在一些實施例中，已與根據流動式細胞測量術對MHC II類蛋白呈陰性之特定CIITA引導RNA及經RNA引導之DNA結合劑接觸的細胞(或細胞群體)指示有效的CIITA引導RNA。

【0175】 在一些實施例中，使用本文所揭示之方法及組合物使細胞群體中之MHC II類蛋白表現降低或消除。在一些實施例中，相對於未經修飾細胞群體，細胞群體經富集(例如藉由FACS或MACS)且為至少65%、70%、80%、90%、91%、92%、93%或94% MHC II類陰性，如藉由流動式細胞測量術所量測。在一些實施例中，相對於未經修飾細胞群體，細胞群體未經富集(例如藉由FACS或MACS)且為至少65%、70%、80%、90%、91%、92%、93%或94% MHC II類陰性，如藉由流動式細胞測量術所量測。

【0176】 在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少65% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少70% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少80% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少90% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少91% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少92% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少93% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量

術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少94% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少95% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少96% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少97% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少98% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少99% MHC II類陰性。

【0177】 在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體中之一或多者相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少65% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少65% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用抗HLA-DR、HLA-DQ及HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少65% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體中之一或多者相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少70% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少

70% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用抗HLA-DR、HLA-DQ及HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少70% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體中之一或多者相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少80% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少80% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用抗HLA-DR、HLA-DQ及HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少80% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體中之一或多者相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少90% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少90% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用抗HLA-DR、HLA-DQ及HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少90% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體中之一或多者相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少92% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞

群體為至少92% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用抗HLA-DR、HLA-DQ及HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少92% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體中之一或多者相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少93% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少93% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用抗HLA-DR、HLA-DQ及HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少93% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體中之一或多者相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少94% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少94% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用抗HLA-DR、HLA-DQ及HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少94% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體中之一或多者相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少95% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞

群體為至少95% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用抗HLA-DR、HLA-DQ及HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少95% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體中之一或多者相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少96% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少96% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用抗HLA-DR、HLA-DQ及HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少96% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體中之一或多者相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少97% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少97% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用抗HLA-DR、HLA-DQ及HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少97% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體中之一或多者相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少98% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞

群體為至少98% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用抗HLA-DR、HLA-DQ及HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少98% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體中之一或多者相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少99% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用針對HLA-DR之抗體、針對HLA-DQ之抗體及針對HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少99% MHC II類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術，使用抗HLA-DR、HLA-DQ及HLA-DP之抗體相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少99% MHC II類陰性。

【0178】 在一些實施例中，有效CIITA引導RNA可藉由量測活體外或活體內免疫細胞(例如CD4+ T細胞)對經基因修飾之目標細胞的反應來測定。CD4+ T細胞反應可藉由量測CD4+ T細胞之活化反應(例如CD4+ T細胞增殖)、活化標記之表現及/或細胞介素產生(IL-2、IL-12、IFN-γ)之分析(例如流動式細胞測量術、ELISA)來評估。CD4+ T細胞之反應可在活體外細胞培養分析中評估，其中經基因修飾之細胞與包含CD4+ T細胞之細胞共培養。舉例而言，經基因修飾之細胞可例如與PBMC、包含CD4+ T細胞之經純化CD3+ T細胞、經純化CD4+ T細胞或CD4+ T細胞株共培養。由經基因修飾之細胞引發之CD4+ T細胞反應可與由未經修飾細胞引發之反應進行比較。CD4+ T細胞之反應降低指示有效CIITA引導RNA。

【0179】 CIITA引導RNA之功效亦可藉由編輯後細胞之存活期來評

定。在一些實施例中，細胞在編輯後存活至少一週至六週。在一些實施例中，細胞在編輯後存活至少一週至十二週。在一些實施例中，細胞在編輯後存活至少兩週。在一些實施例中，細胞在編輯後存活至少三週。在一些實施例中，細胞在編輯後存活至少四週。在一些實施例中，細胞在編輯後存活至少五週。在一些實施例中，細胞在編輯後存活至少六週。經基因修飾之細胞之生存力可使用標準技術來量測，包括例如藉由量測細胞死亡、藉由流動式細胞測量術活/死染色或細胞增殖。

**C. 用於減少或消除MHC II類之方法及組合物及額外修飾**

***1. MHC I類基因剔除***

【0180】在一些實施例中，提供藉由如本文所揭示地基因修飾CIITA來降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現的方法，其中該等方法進一步提供用於相對於未經修飾細胞降低或消除細胞表面上MHC I類蛋白之表現。在一個方法中，MHC I類蛋白表現係藉由基因修飾B2M基因而降低或消除。在一些實施例中，MHC I類蛋白表現係藉由使細胞與B2M引導RNA接觸而降低或消除。在另一方法中，MHC I類蛋白HLA-A之表現係藉由基因修飾HLA-A而降低或消除，藉此降低或消除人類細胞中HLA-A之表面表現，其中人類細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的。因此，在一些實施例中，或者HLA-A蛋白表現係藉由使人類細胞與HLA-A引導RNA接觸而降低或消除，其中人類細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的。在一些實施例中，所得細胞為同種異體細胞。

【0181】在一些實施例中，方法包含相對於未經修飾細胞降低或消除工程化細胞中MHC II類蛋白之表面表現，其包含使該細胞與包含本文

所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使該細胞與B2M引導RNA接觸。在一些實施例中，方法進一步包含使該細胞與經RNA引導之DNA結合劑接觸。在一些實施例中，方法進一步包含在B2M目標序列中誘導DSB或SSB。在一些實施例中，由此藉由細胞降低B2M表現。在一些實施例中，由此藉由細胞降低或消除MHC I類蛋白表現。

【0182】 在一些實施例中，B2M引導RNA靶向人類B2M基因。

【0183】 在一些實施例中，B2M引導RNA包含SEQ ID NO：701。在一些實施例中，B2M引導RNA包含引導序列，該引導序列為SEQ ID NO：701之至少17、18、19或20個連續核苷酸。在一些實施例中，B2M引導RNA包含與SEQ ID NO：701至少95%、90%或85%一致之引導序列。

【0184】 本文提供B2M引導RNA之額外實施例，包括例如對引導RNA之例示性修飾。

【0185】 在一些實施例中，B2M引導RNA之功效係藉由量測相對於未經修飾細胞，細胞中B2M蛋白之含量來測定。在一些實施例中，B2M引導RNA之功效係藉由量測由細胞表現之B2M蛋白之含量來測定。在一些實施例中，針對B2M蛋白之抗體(例如抗B2M)可用於藉由例如流動式細胞測量術來偵測B2M蛋白之含量。在一些實施例中，藉由量測細胞中B2M mRNA之含量(例如藉由RT-PCR)來測定B2M引導RNA之功效。在一些實施例中，相比於未經修飾細胞中B2M蛋白之含量，B2M蛋白或B2M mRNA之含量的降低或消除指示有效B2M引導RNA。在一些實施例中，相比於未經修飾細胞(或未經修飾細胞群體)，根據流動式細胞測量術對B2M蛋白呈陰性之細胞(或細胞群體)指示有效B2M引導RNA。在一些實

施例中，已與根據流動式細胞測量術對MHC I類蛋白呈陰性之特定B2M引導RNA及經RNA引導之DNA結合劑接觸的細胞(或細胞群體)指示有效B2M引導RNA。

【0186】 在一些實施例中，B2M引導RNA之功效係藉由量測細胞表面上MHC I類蛋白之含量來測定。在一些實施例中，MHC I類蛋白含量係藉由流動式細胞測量術(例如用針對HLA-A、HLA-B或HLA-C之抗體)量測。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少65% MHC I類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少70% MHC I類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少80% MHC I類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少90% MHC I類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少95% MHC I類陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少100% MHC I類陰性。

【0187】 在一些實施例中，方法包含相對於未經修飾細胞降低或消除工程化細胞中MHC II類蛋白之表面表現，包含使細胞與包含本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含藉由結合至HLA-A基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除細胞之HLA-A表現，該HLA-A基因體目標序列包含選自以下之基因體座標內的至少5個連續核苷酸：chr6:29942864-29942884；chr6:29942868-29942888；chr6:29942876-29942896；chr6:29942877-29942897；chr6:29942883-29942903；

chr6:29943126-29943146；chr6:29943528-29943548；chr6:29943529-29943549；chr6:29943530-29943550；chr6:29943537-29943557；chr6:29943549-29943569；chr6:29943589-29943609及chr6:29944026-29944046。在一些實施例中，方法包含相對於未經修飾細胞降低或消除工程化細胞中MHC II類蛋白之表面表現，包含使細胞與包含本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含藉由結合至HLA-A基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除細胞之HLA-A表現，該HLA-A基因體目標序列包含選自以下之基因體座標內的至少10個連續核苷酸：chr6:29942864-29942884；chr6:29942868-29942888；chr6:29942876-29942896；chr6:29942877-29942897；chr6:29942883-29942903；chr6:29943126-29943146；chr6:29943528-29943548；chr6:29943529-29943549；chr6:29943530-29943550；chr6:29943537-29943557；chr6:29943549-29943569；chr6:29943589-29943609及chr6:29944026-29944046。在一些實施例中，HLA-A基因體座標係選自chr6:29942864-29942884。在一些實施例中，HLA-A基因體座標選自chr6：29942868-29942888。在一些實施例中，HLA-A基因體座標選自chr6：29942876-29942896。在一些實施例中，HLA-A基因體座標係選自chr6：29942877-29942897。在一些實施例中，HLA-A基因體座標選自chr6：29942883-29942903。在一些實施例中，HLA-A基因體座標選自chr6：29943126-29943146。在一些實施例中，HLA-A基因體座標選自chr6：29943528-29943548。在一些實施例中，HLA-A基因體座標選自chr6：29943529-29943549。在一些實施例中，HLA-A基因體座標選自chr6：29943530-29943550。在一些實施例中，HLA-A基因體座標選自chr6：29943537-

29943557。在一些實施例中，HLA-A基因體座標選自chr6：29943549-29943569。在一些實施例中，HLA-A基因體座標選自chr6：29943589-29943609。在一些實施例中，HLA-A基因體座標選自chr6：29944026-29944046。在一些實施例中，基因編輯系統包含經RNA引導之DNA結合劑。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含Cas9蛋白，諸如釀膿鏈球菌Cas9。在一些實施例中，細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的。

【0188】 在一些實施例中，方法包含相對於未經修飾細胞降低或消除工程化細胞中MHC II類蛋白之表面表現，其包含使該細胞與包含本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使該細胞與HLA-A引導RNA接觸。在一些實施例中，HLA-A引導RNA包含選自SEQ ID NO：2001-2095之引導序列(參見下**表3**)。在一些實施例中，方法進一步包含使細胞與經RNA引導之DNA結合劑接觸。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含Cas9蛋白，諸如釀膿鏈球菌Cas9。在一些實施例中，細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的。

【0189】 在一些實施例中，提供用於製造相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類蛋白表面表現之工程化細胞的方法，其包含：a.使該細胞與CIITA引導RNA接觸，其中該引導RNA包含選自SEQ ID NO：1-117之引導序列；及b.使該細胞與HLA-A引導RNA接觸，其中該HLA-A引導RNA包含選自SEQ ID NO：2001-2095中之任一者的引導序列(參見下**表3**)；及c.視情況使細胞與經RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑的核酸接觸；其中相對於未經修飾細胞，細胞中具有降低或消除之HLA-A表面表現。在一些實施例中，方法包含使該細胞與經

RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑之核酸接觸。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含釀膿鏈球菌Cas9。在一些實施例中，細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的。

【0190】 例示性HLA-A引導RNA提供於**表3**中(SEQ ID NO：2001-2095與對應引導RNA序列SEQ ID NO：427-521及603-697)。

【0191】 **表3.例示性HLA-A引導序列**

| **引導物ID** | **引導序列之SEQ ID NO** | **引導序列** | **例示性全序列(SEQ ID NO：427-521)** | **例示性Mod序列** (四個末端U殘基視情況存在且可包括0、1、2、3、4或更多個U) **(SEQ ID NO：603-697)** | **基因體座標** |
|---|---|---|---|---|---|
| G018983 | 2001 | UGGAGGGCCUGAUGUGUGUU | UGGAGGGCCUGAUGUGUGUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mU*mG*mG*AGGGCCUGAUGUGUGUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29945290-29945310 (與hg38之錯配=2) |
| G018984 | 2002 | GCCUGAUGUGUGUUGGGUGU | GCCUGAUGUGUGUUGGGUGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mC*mC*UGAUGUGUGUUGGGUGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29945296-29945316 (與hg38之錯配=2) |
| G018985 | 2003 | CCUGAUGUGUGUUGGGUGUU | CCUGAUGUGUGUUGGGUGUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mC*mU*GAUGUGUGUUGGGUGUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29945297-29945317 (與hg38之錯配=1) |
| G018986 | 2004 | CCCAACACCCAACACACAUC | CCCAACACCCAACACACAUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mC*mC*AACACCCAACACACAUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29945300-29945320 (與hg38之錯配=1) |
| G018965 | 2005 | UCAGGAAACAUGAAGAAAGC | UCAGGAAACAUGAAGAAAGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAA | mU*mC*mA*GGAAACAUGAAGAAAGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU | chr6:29890117-29890137 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 引導序列 | 例示性全序列(SEQ ID NO：427-521) | 例示性Mod序列 (四個末端U殘基視情況存在且可包括0、1、2、3、4或更多個U) (SEQ ID NO：603-697) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | GGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | AUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G019018 | 2006 | AGGCGCCUGGGCCUCUCCCG | AGGCGCCUGGGCCUCUCCCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mA*mG*mG*CGCCUGGGCCUCUCCCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29927058-29927078 |
| G018937 | 2007 | CGGGCUGGCCUCCCACAAGG | CGGGCUGGCCUCCCACAAGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mG*mG*GCUGGCCUCCCACAAGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29934330-29934350 |
| G018990 | 2008 | ACGGCCAUCCUCGGCGUCUG | ACGGCCAUCCUCGGCGUCUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mA*mC*mG*GCCAUCCUCGGCGUCUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29942541-29942561 |
| G018991 | 2009 | GACGGCCAUCCUCGGCGUCU | GACGGCCAUCCUCGGCGUCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mA*mC*GGCCAUCCUCGGCGUCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29942542-29942562 |
| G018992 | 2010 | GACGCCGAGGAUGGCCGUCA | GACGCCGAGGAUGGCCGUCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mA*mC*GCCGAGGAUGGCCGUCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29942543-29942563 |
| G018993 | 2011 | UGACGGCCAUCCUCGGCGUC | UGACGGCCAUCCUCGGCGUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAA | mU*mG*mA*CGGCCAUCCUCGGCGUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmC | chr6:29942543-29942563 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 引導序列 | 例示性全序列(SEQ ID NO：427-521) | 例示性Mod序列 (四個末端U殘基視情況存在且可包括0、1、2、3、4或更多個U) (SEQ ID NO：603-697) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | GUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G018994 | 2012 | GGCGCCAUGACGGCCAUCCU | GGCGCCAUGACGGCCAUCCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mG*mC*GCCAUGACGGCCAUCCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29942550-29942570 |
| G018995 | 2013 | ACAGCGACGCCGCGAGCCAG | ACAGCGACGCCGCGAGCCAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mA*mC*mA*GCGACGCCGCGAGCCAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29942864-29942884 |
| G018996 | 2014 | CGACGCCGCGAGCCAGAGGA | CGACGCCGCGAGCCAGAGGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mG*mA*CGCCGCGAGCCAGAGGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29942868-29942888 |
| G018997 | 2015 | CGAGCCAGAGGAUGGAGCCG | CGAGCCAGAGGAUGGAGCCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mG*mA*GCCAGAGGAUGGAGCCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29942876-29942896 |
| G018998 | 2016 | CGGCUCCAUCCUCUGGCUCG | CGGCUCCAUCCUCUGGCUCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mG*mG*CUCCAUCCUCUGGCUCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29942876-29942896 |
| G018999 | 2017 | GAGCCAGAGGAUGGAGCCGC | GAGCCAGAGGAUGGAGCCGCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mA*mG*CCAGAGGAUGGAGCCGCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29942877-29942897 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 引導序列 | 例示性全序列(SEQ ID NO：427-521) | 例示性Mod序列 (四個末端U殘基視情況存在且可包括0、1、2、3、4或更多個U) (SEQ ID NO：603-697) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|
| G019000 | 2018 | GCGCCCG CGGCUCC AUCCUC | GCGCCCGCGGCUC CAUCCUCGUUUUA GAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUA UCAACUUGAAAAA GUGGCACCGAGUC GGUGCUUUU | mG*mC*mG*CCCGCGGCUCCAU CCUCGUUUUAGAmGmCmUmA mGmAmAmAmUmAmGmCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAm AmAmGmUmGmGmCmAmCmCm GmAmGmUmCmGmGmUmGmCm U*mU*mU*mU | chr6:29942883 -29942903 |
| G019001 | 2019 | GCCCGUC CGUGGGG GAUGAG | GCCCGUCCGUGGG GGAUGAGGUUUU AGAGCUAGAAAUA GCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUU AUCAACUUGAAAA AGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU | mG*mC*mC*CGUCCGUGGGGG AUGAGGUUUUAGAmGmCmUm AmGmAmAmAmUmAmGmCAAG UUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU AUCAmAmCmUmUmGmAmAmA mAmAmGmUmGmGmCmAmCmC mGmAmGmUmCmGmGmUmGmC mU*mU*mU*mU | chr6:29943062 -29943082 |
| G019002 | 2020 | UCAUCCC CCACGGA CGGGCC | UCAUCCCCCACGG ACGGGCCGUUUUA GAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUA UCAACUUGAAAAA GUGGCACCGAGUC GGUGCUUUU | mU*mC*mA*UCCCCCACGGACG GGCCGUUUUAGAmGmCmUmA mGmAmAmAmUmAmGmCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAm AmAmGmUmGmGmCmAmCmCm GmAmGmUmCmGmGmUmGmCm U*mU*mU*mU | chr6:29943063 -29943083 |
| G019003 | 2021 | AUCUCGG ACCCGGA GACUGU | AUCUCGGACCCGG AGACUGUGUUUUA GAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUA UCAACUUGAAAAA GUGGCACCGAGUC GGUGCUUUU | mA*mU*mC*UCGGACCCGGAG ACUGUGUUUUAGAmGmCmUm AmGmAmAmAmUmAmGmCAAG UUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU AUCAmAmCmUmUmGmAmAmA mAmAmGmUmGmGmCmAmCmC mGmAmGmUmCmGmGmUmGmC mU*mU*mU*mU | chr6:29943092 -29943112 |
| G019004 | 2022 | GGGGUCC CGCGGCU UCGGGG | GGGGUCCCGCGGC UUCGGGGGUUUUA GAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUA UCAACUUGAAAAA GUGGCACCGAGUC GGUGCUUUU | mG*mG*mG*GUCCCGCGGCUU CGGGGGUUUUAGAmGmCmUm AmGmAmAmAmUmAmGmCAAG UUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU AUCAmAmCmUmUmGmAmAmA mAmAmGmUmGmGmCmAmCmC mGmAmGmUmCmGmGmUmGmC mU*mU*mU*mU | chr6:29943115 -29943135 |
| G019005 | 2023 | CUCGGGG UCCCGCG GCUUCG | CUCGGGGUCCCGC GGCUUCGGUUUUA GAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUA UCAACUUGAAAAA GUGGCACCGAGUC GGUGCUUUU | mC*mU*mC*GGGGUCCCGCGGC UUCGGUUUUAGAmGmCmUmA mGmAmAmAmUmAmGmCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAm AmAmGmUmGmGmCmAmCmCm GmAmGmUmCmGmGmUmGmCm U*mU*mU*mU | chr6:29943118 -29943138 |
| G019006 | 2024 | UCUCGGG GUCCCGC | UCUCGGGGUCCCG CGGCUUCGUUUUA | mU*mC*mU*CGGGGUCCCGCG GCUUCGUUUUAGAmGmCmUm | chr6:29943119 -29943139 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 引導序列 | 例示性全序列(SEQ ID NO：427-521) | 例示性Mod序列 (四個末端U殘基視情況存在且可包括0、1、2、3、4或更多個U) (SEQ ID NO：603-697) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | GGCUUC | GAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | AmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G019007 | 2025 | GUCUCGGGGUCCCGCGGCUU | GUCUCGGGGUCCCGCGGCUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mU*mC*UCGGGGUCCCGCGGCUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943120-29943140 |
| G019008 | 2026 | GCAAGGGUCUCGGGGUCCCG | GCAAGGGUCUCGGGGUCCCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mC*mA*AGGGUCUCGGGGUCCCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943126-29943146 |
| G019009 | 2027 | GGACCCCGAGACCCUUGCCC | GGACCCCGAGACCCUUGCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mG*mA*CCCCGAGACCCUUGCCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943128-29943148 |
| G019010 | 2028 | GACCCCGAGACCCUUGCCCC | GACCCCGAGACCCUUGCCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mA*mC*CCCGAGACCCUUGCCCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943129-29943149 |
| G019011 | 2029 | CGAGACCCUUGCCCCGGGAG | CGAGACCCUUGCCCCGGGAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mG*mA*GACCCUUGCCCCGGGAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943134-29943154 |
| G019012 | 2030 | CUCCCGGGGCAAGGGUCUCG | CUCCCGGGGCAAGGGUCUCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAA | mC*mU*mC*CCGGGGCAAGGGUCUCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU | chr6:29943134-29943154 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 引導序列 | 例示性全序列(SEQ ID NO：427-521) | 例示性Mod序列 (四個末端U殘基視情況存在且可包括0、1、2、3、4或更多個U) (SEQ ID NO：603-697) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | GGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | AUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G019013 | 2031 | UCUCCCGGGGCAAGGGUCUC | UCUCCCGGGGCAAGGGUCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mU*mC*mU*CCCGGGGCAAGGGUCUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943135-29943155 |
| G019014 | 2032 | CUCUCCCGGGGCAAGGGUCU | CUCUCCCGGGGCAAGGGUCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mU*mC*UCCCGGGGCAAGGGUCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943136-29943156 |
| G019015 | 2033 | CCUUGCCCCGGGAGAGGCCC | CCUUGCCCCGGGAGAGGCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mC*mU*UGCCCCGGGAGAGGCCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943140-29943160 |
| G019016 | 2034 | CUGGGCCUCUCCCGGGGCAA | CUGGGCCUCUCCCGGGGCAAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mU*mG*GGCCUCUCCCGGGGCAAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943142-29943162 |
| G019017 | 2035 | CCUGGGCCUCUCCCGGGGCA | CCUGGGCCUCUCCCGGGGCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mC*mU*GGGCCUCUCCCGGGGCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943143-29943163 |
| G019019 | 2036 | UUUAGGCCAAAAAUCCCCCC | UUUAGGCCAAAAAUCCCCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAA | mU*mU*mU*AGGCCAAAAAUCCCCCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmC | chr6:29943188-29943208 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 引導序列 | 例示性全序列(SEQ ID NO：427-521) | 例示性Mod序列 (四個末端U殘基視情況存在且可包括0、1、2、3、4或更多個U) (SEQ ID NO：603-697) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | GUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G021208 | 2037 | CGCUGCAGCGCACGGGUACC | CGCUGCAGCGCACGGGUACCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mG*mC*UGCAGCGCACGGGUACCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943528-29943548 |
| G021209 | 2038 | GCUGCAGCGCACGGGUACCA | GCUGCAGCGCACGGGUACCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mC*mU*GCAGCGCACGGGUACCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943529-29943549 |
| G021210 | 2039 | CUGCAGCGCACGGGUACCAG | CUGCAGCGCACGGGUACCAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mU*mG*CAGCGCACGGGUACCAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943530-29943550 |
| G018932 | 2040 | CGCACGGGUACCAGGGGCCA | CGCACGGGUACCAGGGGCCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mG*mC*ACGGGUACCAGGGGCCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943536-29943556 |
| G018933 | 2041 | GCACGGGUACCAGGGGCCAC | GCACGGGUACCAGGGGCCACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mC*mA*CGGGUACCAGGGGCCACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943537-29943557 |
| G018934 | 2042 | CACGGGUACCAGGGGCCACG | CACGGGUACCAGGGGCCACGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mA*mC*GGGUACCAGGGGCCACGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943538-29943558 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 引導序列 | 例示性全序列(SEQ ID NO：427-521) | 例示性Mod序列 (四個末端U殘基視情況存在且可包括0、1、2、3、4或更多個U) (SEQ ID NO：603-697) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|
| G018935 | 2043 | GGGAGGCGCCCCGUGGCCCC | GGGAGGCGCCCCGUGGCCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mG*mG*AGGCGCCCCGUGGCCCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943549-29943569 |
| G018936 | 2044 | GCGAUCAGGGAGGCGCCCCG | GCGAUCAGGGAGGCGCCCCGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mC*mG*AUCAGGGAGGCGCCCCGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943556-29943576 |
| G021211 | 2045 | UCCUUGUGGGAGGCCAGCCC | UCCUUGUGGGAGGCCAGCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mU*mC*mC*UUGUGGGAGGCCAGCCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943589-29943609 |
| G018938 | 2046 | CUCCUUGUGGGAGGCCAGCC | CUCCUUGUGGGAGGCCAGCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mU*mC*CUUGUGGGAGGCCAGCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943590-29943610 |
| G018939 | 2047 | GGCUGGCCUCCCACAAGGAG | GGCUGGCCUCCCACAAGGAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mG*mC*UGGCCUCCCACAAGGAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943590-29943610 |
| G018940 | 2048 | UUGUCUCCCCUCCUUGUGGG | UUGUCUCCCCUCCUUGUGGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mU*mU*mG*UCUCCCCUCCUUGUGGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943599-29943619 |
| G018941 | 2049 | CCACAAGGAGGGGA | CCACAAGGAGGGGAGACAAUGUUUUA | mC*mC*mA*CAAGGAGGGGAGACAAUGUUUUAGAmGmCmUm | chr6:29943600-29943620 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 引導序列 | 例示性全序列(SEQ ID NO：427-521) | 例示性Mod序列 (四個末端U殘基視情況存在且可包括0、1、2、3、4或更多個U) (SEQ ID NO：603-697) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | GACAAU | GAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUA UCAACUUGAAAAA GUGGCACCGAGUC GGUGCUUUU | AmGmAmAmAmUmAmGmCAAG UUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU AUCAmAmCmUmUmGmAmAmA mAmAmGmUmGmGmCmAmCmC mGmAmGmUmCmGmGmUmGmC mU*mU*mU*mU | |
| G018942 | 2050 | CACAAGG AGGGGAG ACAAUU | CACAAGGAGGGGA GACAAUUGUUUUA GAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUA UCAACUUGAAAAA GUGGCACCGAGUC GGUGCUUUU | mC*mA*mC*AAGGAGGGGAGA CAAUUGUUUUAGAmGmCmUm AmGmAmAmAmUmAmGmCAAG UUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU AUCAmAmCmUmUmGmAmAmA mAmAmGmUmGmGmCmAmCmC mGmAmGmUmCmGmGmUmGmC mU*mU*mU*mU | chr6:29943601 -29943621 |
| G018943 | 2051 | CAAUUGU CUCCCCU CCUUGU | CAAUUGUCUCCCC UCCUUGUGUUUUA GAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUA UCAACUUGAAAAA GUGGCACCGAGUC GGUGCUUUU | mC*mA*mA*UUGUCUCCCCUCC UUGUGUUUUAGAmGmCmUmA mGmAmAmAmUmAmGmCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAm AmAmGmUmGmGmCmAmCmCm GmAmGmUmCmGmGmUmGmCm U*mU*mU*mU | chr6:29943602 -29943622 |
| G018944 | 2052 | CCAAUUG UCUCCCC UCCUUG | CCAAUUGUCUCCC CUCCUUGGUUUUA GAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUA UCAACUUGAAAAA GUGGCACCGAGUC GGUGCUUUU | mC*mC*mA*AUUGUCUCCCCUC CUUGGUUUUAGAmGmCmUmA mGmAmAmAmUmAmGmCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAm AmAmGmUmGmGmCmAmCmCm GmAmGmUmCmGmGmUmGmCm U*mU*mU*mU | chr6:29943603 -29943623 |
| G018945 | 2053 | AUCCCUC GAAUACU GAUGAG | AUCCCUCGAAUAC UGAUGAGGUUUU AGAGCUAGAAAUA GCAAGUUAAAAUA AGGCUAGUCCGUU AUCAACUUGAAAA AGUGGCACCGAGU CGGUGCUUUU | mA*mU*mC*CCUCGAAUACUG AUGAGGUUUUAGAmGmCmUm AmGmAmAmAmUmAmGmCAAG UUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU AUCAmAmCmUmUmGmAmAmA mAmAmGmUmGmGmCmAmCmC mGmAmGmUmCmGmGmUmGmC mU*mU*mU*mU | chr6:29943774 -29943794 |
| G018946 | 2054 | AACCACU CAUCAGU AUUCGA | AACCACUCAUCAG UAUUCGAGUUUUA GAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAA GGCUAGUCCGUUA UCAACUUGAAAAA GUGGCACCGAGUC GGUGCUUUU | mA*mA*mC*CACUCAUCAGUA UUCGAGUUUUAGAmGmCmUm AmGmAmAmAmUmAmGmCAAG UUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU AUCAmAmCmUmUmGmAmAmA mAmAmGmUmGmGmCmAmCmC mGmAmGmUmCmGmGmUmGmC mU*mU*mU*mU | chr6:29943779 -29943799 |
| G018947 | 2055 | GAACCAC UCAUCAG UAUUCG | GAACCACUCAUCA GUAUUCGGUUUUA GAGCUAGAAAUAG CAAGUUAAAAUAA | mG*mA*mA*CCACUCAUCAGU AUUCGGUUUUAGAmGmCmUm AmGmAmAmAmUmAmGmCAAG UUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU | chr6:29943780 -29943800 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 引導序列 | 例示性全序列(SEQ ID NO：427-521) | 例示性Mod序列 (四個末端U殘基視情況存在且可包括0、1、2、3、4或更多個U) (SEQ ID NO：603-697) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | GGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | AUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G018948 | 2056 | GAGGAAAAGUCACGGGCCCA | GAGGAAAAGUCACGGGCCCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mA*mG*GAAAAGUCACGGGCCCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943822-29943842 |
| G018949 | 2057 | GGCCCGUGACUUUCCUCUC | GGCCCGUGACUUUUCCUCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mG*mC*CCGUGACUUUUCCUCUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943824-29943844 |
| G018950 | 2058 | UGCUUCACACUCAAUGUGUG | UGCUUCACACUCAAUGUGUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mU*mG*mC*UUCACACUCAAUGUGUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943857-29943877 |
| G018951 | 2059 | GCUUCACACUCAAUGUGUGU | GCUUCACACUCAAUGUGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mC*mU*UCACACUCAAUGUGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943858-29943878 |
| G018952 | 2060 | CUUCACACUCAAUGUGUGUG | CUUCACACUCAAUGUGUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mU*mU*CACACUCAAUGUGUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29943859-29943879 |
| G018953 | 2061 | UUCACACUCAAUGUGUGG | UUCACACUCAAUGUGUGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAA | mU*mU*mC*ACACUCAAUGUGUGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmC | chr6:29943860-29943880 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 引導序列 | 例示性全序列(SEQ ID NO：427-521) | 例示性Mod序列 (四個末端U殘基視情況存在且可包括0、1、2、3、4或更多個U) (SEQ ID NO：603-697) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | AGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G018954 | 2062 | UUGAGAAUGGACAGGACACC | UUGAGAAUGGACAGGACACCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mU*mU*mG*AGAAUGGACAGGACACCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29944026-29944046 |
| G021205 | 2063 | AGGCAUUUUGCAUCUGUCAU | AGGCAUUUUGCAUCUGUCAUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mA*mG*mG*CAUUUUGCAUCUGUCAUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29944077-29944097 |
| G021206 | 2064 | CAGGCAUUUUGCAUCUGUCA | CAGGCAUUUUGCAUCUGUCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mA*mG*GCAUUUUGCAUCUGUCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29944078-29944098 |
| G018955 | 2065 | AGGGGCCCUGACCCUGCUAA | AGGGGCCCUGACCCUGCUAAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mA*mG*mG*GGCCCUGACCCUGCUAAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29944458-29944478 |
| G018956 | 2066 | UGGGAAAAGAGGGGAAGGUG | UGGGAAAAGAGGGGAAGGUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mU*mG*mG*GAAAAGAGGGGAAGGUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29944478-29944498 |
| G018957 | 2067 | UGGAGGAGGAAGAGCUCAGG | UGGAGGAGGAAGAGCUCAGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mU*mG*mG*AGGAGGAAGAGCUCAGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29944597-29944617 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 引導序列 | 例示性全序列(SEQ ID NO：427-521) | 例示性Mod序列 (四個末端U殘基視情況存在且可包括0、1、2、3、4或更多個U) (SEQ ID NO：603-697) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|
| G018958 | 2068 | UGAGAUUUCUUGUCUCACUG | UGAGAUUUCUUGUCUCACUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mU*mG*mA*GAUUUCUUGUCUCACUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29944642-29944662 |
| G018959 | 2069 | GAGAUUUCUUGUCUCACUGA | GAGAUUUCUUGUCUCACUGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mA*mG*AUUUCUUGUCUCACUGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29944643-29944663 |
| G018960 | 2070 | UAAAGCACCUGUUAAAAUGA | UAAAGCACCUGUUAAAAUGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mU*mA*mA*AGCACCUGUUAAAAUGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29944772-29944792 |
| G018961 | 2071 | AAUCUGUCCUUCAUUUUAAC | AAUCUGUCCUUCAUUUUAACGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mA*mA*mU*CUGUCCUUCAUUUUAACGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29944782-29944802 |
| G018962 | 2072 | GUCACAGGGGAAGGUCCCUG | GUCACAGGGGAAGGUCCCUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mU*mC*ACAGGGGAAGGUCCCUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29944850-29944870 |
| G018964 | 2073 | AAACAUGAAGAAAGCAGGUG | AAACAUGAAGAAAGCAGGUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mA*mA*mA*CAUGAAGAAAGCAGGUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29944907-29944927 |
| G018966 | 2074 | UGUCCUGUGAGAUACCAGAAGUUUUA | UGUCCUGUGAGAUACCAGAAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mU*mG*mU*CCUGUGAGAUACCAGAAGUUUUAGAmGmCmUm | chr6:29945024-29945044 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 引導序列 | 例示性全序列(SEQ ID NO：427-521) | 例示性Mod序列 (四個末端U殘基視情況存在且可包括0、1、2、3、4或更多個U) (SEQ ID NO：603-697) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | CCAGAA | GAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | AmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G018967 | 2075 | AUGAAGGAGGCUGAUGCCUG | AUGAAGGAGGCUGAUGCCUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mA*mU*mG*AAGGAGGCUGAUGCCUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29945097-29945117 |
| G018968 | 2076 | AGGCUGAUGCCUGAGGUCCU | AGGCUGAUGCCUGAGGUCCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mA*mG*mG*CUGAUGCCUGAGGUCCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29945104-29945124 |
| G018969 | 2077 | GGCUGAUGCCUGAGGUCCUU | GGCUGAUGCCUGAGGUCCUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mG*mC*UGAUGCCUGAGGUCCUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29945105-29945125 |
| G018970 | 2078 | CACAAUAUCCCAAGGACCUC | CACAAUAUCCCAAGGACCUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mA*mC*AAUAUCCCAAGGACCUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29945116-29945136 |
| G018971 | 2079 | GGUCCUUGGGAUAUUGUGUU | GGUCCUUGGGAUAUUGUGUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mG*mU*CCUUGGGAUAUUGUGUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29945118-29945138 |
| G018972 | 2080 | GUCCUUGGGAUAUUGUGUUU | GUCCUUGGGAUAUUGUGUUUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUA | mG*mU*mC*CUUGGGAUAUUGUGUUUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUU | chr6:29945119-29945139 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 引導序列 | 例示性全序列(SEQ ID NO：427-521) | 例示性Mod序列 (四個末端U殘基視情況存在且可包括0、1、2、3、4或更多個U) (SEQ ID NO：603-697) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | AGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | AUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G018973 | 2081 | CUCCCAAACACAAUAUCCCA | CUCCCAAACACAAUAUCCCAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mU*mC*CCAAACACAAUAUCCCAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29945124-29945144 |
| G018974 | 2082 | UCCUCUAGCCACAUCUUCUG | UCCUCUAGCCACAUCUUCUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mU*mC*mC*UCUAGCCACAUCUUCUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29945176-29945196 |
| G018975 | 2083 | ACAGAAGAUGUGGCUAGAGG | ACAGAAGAUGUGGCUAGAGGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mA*mC*mA*GAAGAUGUGGCUAGAGGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29945177-29945197 |
| G018976 | 2084 | CCUCUAGCCACAUCUUCUGU | CCUCUAGCCACAUCUUCUGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mC*mU*CUAGCCACAUCUUCUGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29945177-29945197 |
| G018977 | 2085 | CCCACAGAAGAUGUGGCUAG | CCCACAGAAGAUGUGGCUAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mC*mC*ACAGAAGAUGUGGCUAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29945180-29945200 |
| G018978 | 2086 | GUCAGAUCCCACAGAAGAUG | GUCAGAUCCCACAGAAGAUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAA | mG*mU*mC*AGAUCCCACAGAAGAUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmC | chr6:29945187-29945207 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 引導序列 | 例示性全序列(SEQ ID NO：427-521) | 例示性Mod序列 (四個末端U殘基視情況存在且可包括0、1、2、3、4或更多個U) (SEQ ID NO：603-697) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | AGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | |
| G018979 | 2087 | AUCUUCUGUGGGAUCUGACC | AUCUUCUGUGGGAUCUGACCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mA*mU*mC*UUCUGUGGGAUCUGACCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29945188-29945208 |
| G018980 | 2088 | CCCAGGCAGUGACAGUGCCC | CCCAGGCAGUGACAGUGCCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mC*mC*AGGCAGUGACAGUGCCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29945228-29945248 |
| G018981 | 2089 | CUGGGCACUGUCACUGCCUG | CUGGGCACUGUCACUGCCUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mU*mG*GGCACUGUCACUGCCUGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29945230-29945250 |
| G018982 | 2090 | CCUGGGCACUGUCACUGCCU | CCUGGGCACUGUCACUGCCUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mC*mU*GGGCACUGUCACUGCCUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29945231-29945251 |
| G021207 | 2091 | CCCUGGGCACUGUCACUGCC | CCCUGGGCACUGUCACUGCCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mC*mC*mC*UGGGCACUGUCACUGCCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29945232-29945252 |
| G018987 | 2092 | UUGGGUGUUGGGCGGAACAG | UUGGGUGUUGGGCGGAACAGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mU*mU*mG*GGUGUUGGGCGGAACAGGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29945308-29945328 |

| 引導物ID | 引導序列之SEQ ID NO | 引導序列 | 例示性全序列(SEQ ID NO：427-521) | 例示性Mod序列 (四個末端U殘基視情況存在且可包括0、1、2、3、4或更多個U) (SEQ ID NO：603-697) | 基因體座標 |
|---|---|---|---|---|---|
| G018988 | 2093 | UGGAUGUAUUGAGCAUGCGA | UGGAUGUAUUGAGCAUGCGAGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mU*mG*mG*AUGUAUUGAGCAUGCGAGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29945361-29945381 |
| G018989 | 2094 | GGAUGUAUUGAGCAUGCGAU | GGAUGUAUUGAGCAUGCGAUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mG*mG*mA*UGUAUUGAGCAUGCGAUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:29945362-29945382 |
| G018963 | 2095 | AACAUGAAGAAAGCAGGUGU | AACAUGAAGAAAGCAGGUGUGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU | mA*mA*mC*AUGAAGAAAGCAGGUGUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU | chr6:31382543-31382563 |

【0192】 在一些實施例中，HLA-A引導RNA之功效係藉由量測細胞表面上HLA-A蛋白之含量來測定。在一些實施例中，HLA-A蛋白含量係藉由流動式細胞測量術(例如使用針對HLA-A2及/或HLA-A3之抗體)量測。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少65% HLA-A陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少70% HLA-A陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少80% HLA-A陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少90% HLA-A陰性。在一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少95% HLA-A類陰性。在

一些實施例中，如藉由流動式細胞測量術相對於未經修飾細胞群體所量測，細胞群體為至少100% HLA-A陰性。

【0193】 在一些實施例中，B2M引導RNA或HLA-A引導物之功效可藉由量測相比於未經修飾細胞，活體外或活體內免疫細胞(例如CD8+ T細胞)對經基因修飾之目標細胞之反應來測定。舉例而言，CD8+ T細胞之反應降低指示有效的B2M引導RNA或HLA-A引導RNA。CD8+ T細胞反應可藉由量測CD8+ T細胞活化反應(例如CD8+ T細胞增殖)、活化標記之表現及/或細胞介素產生(IL-2、IFN-γ、TNF-α)之分析(例如流動式細胞測量術、ELISA)來評估。CD8+ T細胞反應可在活體外或活體內評定。在一些實施例中，CD8+ T細胞反應可藉由在活體外共培養經基因修飾之細胞與CD8+ T細胞來評估。在一些實施例中，CD8+ T細胞活性可在活體內模型，例如嚙齒動物模型中評估。在活體內模型中，例如經基因修飾之細胞可與CD8+ T細胞一起投與；經基因修飾之細胞的存活指示能夠避免CD8+ T細胞溶解。在一些實施例中，方法產生包含細胞之組合物，該細胞在CD8+ T細胞存在下活體內存活超過1、2、3、4、5或6週或更多週。在一些實施例中，方法產生包含細胞之組合物，該細胞在CD8+ T細胞存在下活體內存活至少一週至六週。在一些實施例中，方法產生包含細胞之組合物，該細胞在CD8+ T細胞存在下活體內存活至少兩週至四週。在一些實施例中，方法產生包含細胞之組合物，該細胞在CD8+ T細胞存在下活體內存活至少四週至六週。在一些實施例中，方法產生包含細胞之組合物，該細胞在CD8+ T細胞存在下活體內存活超過六週。

【0194】 在一些實施例中，方法產生包含細胞之組合物，該細胞相對於未經修飾細胞具有降低或消除的MHC II類表現及降低或消除的MHC

I類表現。在一些實施例中，方法產生包含細胞之組合物，該細胞具有降低或消除的MHC II類蛋白表現、降低或消除的CIITA蛋白表現、及/或降低或消除的細胞核中之CIITA含量、及/或降低或消除的MHC I類蛋白表現。在一些實施例中，方法產生包含細胞之組合物，該細胞具有降低或消除的MHC II類蛋白表現、降低或消除的CIITA蛋白表現、及/或降低或消除的細胞核中之CIITA含量、及/或消除或降低的B2M蛋白表現。在一些實施例中，方法產生包含細胞之組合物，該細胞具有降低或消除的MHC II類蛋白表現、降低或消除的CIITA蛋白表現、及/或降低或消除的細胞核中之CIITA含量、及降低或消除的B2M mRNA含量。在一些實施例中，細胞自CD8+ T細胞引發降低或消除的反應。

【0195】 在一些實施例中，方法產生包含細胞之組合物，該細胞相對於未經修飾細胞具有降低或消除的MHC II類表現及降低或消除的HLA-A表現，其中細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的。在一些實施例中，方法產生包含細胞之組合物，該細胞具有降低或消除的MHC II類蛋白表現、降低或消除的CIITA蛋白表現、及/或降低或消除的細胞核中之CIITA含量、及/或降低或消除的HLA-A蛋白表現。在一些實施例中，方法產生包含細胞之組合物，該細胞具有降低或消除的MHC II類蛋白表現、降低或消除的CIITA蛋白表現、及/或降低或消除的細胞核中之CIITA含量、及/或消除或降低的HLA-A蛋白表現。在一些實施例中，細胞自CD8+ T細胞引發降低或消除的反應。

【0196】 在一些實施例中，提供工程化細胞，其中細胞在細胞表面上具有降低或消除的MHC II類及MHC I類蛋白之表現，其中細胞包含CIITA中之基因修飾，且其中細胞包含B2M中之修飾。在一些實施例中，

細胞自CD4+ T細胞引發降低的反應且自CD8+ T細胞引發降低的反應。

【0197】 在一些實施例中，提供工程化細胞，其中細胞在細胞表面上具有降低或消除的MHC II類及HLA-A蛋白之表現，其中細胞包含CIITA中之基因修飾，且其中細胞包含HLA-A基因中之基因修飾，其中細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的。在一些實施例中，提供工程化細胞，其中細胞在細胞表面上具有降低或消除的MHC II類及HLA-A蛋白之表現，其中細胞包含CIITA中之基因修飾，且其中細胞包含HLA-A基因中之基因修飾。在一些實施例中，細胞對HLA-B及HLAC為同型接合的。在一些實施例中，細胞自CD4+ T細胞引發降低的反應且自CD8+ T細胞引發降低的反應。

***2.外源核酸***

【0198】 在一些實施例中，本發明提供藉由如本文所揭示基因修飾CIITA來降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現的方法及組合物，其中該等方法及組合物進一步提供藉由工程化細胞表現外源核酸。

**a） NK細胞抑制劑基因嵌入**

【0199】 在一些實施例中，本發明提供用於藉由如本文所揭示基因修飾CIITA來降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現的方法，其中該等方法進一步提供藉由細胞表現外源核酸，其中外源核酸編碼NK細胞抑制劑分子。在一些實施例中，NK細胞抑制劑分子表現於細胞表面上，由此避免NK細胞活性(例如NK細胞對細胞之溶解)。在一些實施例中，經基因修飾之細胞避免NK細胞溶解之能力使得細胞能夠經受過繼細胞轉移療法。在一些實施例中，細胞為同種異體細胞。

【0200】 在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II

類蛋白之表現，包含基因修飾CIITA，其包含使該細胞與包含本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使該細胞與編碼NK細胞抑制劑分子之核酸接觸。在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現，包含修飾CIITA，其包含使該細胞與包含所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使該細胞與編碼NK細胞抑制劑分子之核酸及B2M引導RNA接觸，藉此降低或消除細胞表面上MHC I類蛋白之表現。在一些實施例中，方法進一步包含使細胞與經RNA引導之DNA結合劑接觸。

【0201】 在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現，包含用一或多種包含以下各者之組合物對細胞進行基因修飾：本文所揭示之CIITA引導RNA、B2M引導RNA、編碼NK細胞抑制劑分子之核酸及經RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑之核酸。

【0202】 在一些實施例中，方法包含在CIITA中誘導DSB或SSB，其包含使細胞與包含本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使細胞與編碼NK細胞抑制劑分子之核酸接觸。在一些實施例中，方法包含在CIITA中誘導DSB或SSB，其包含使細胞與包含本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使細胞與編碼NK細胞抑制劑分子之核酸及B2M引導RNA接觸，藉此降低細胞表面上MHC I類蛋白之表現。在一些實施例中，方法進一步包含使細胞與經RNA引導之DNA結合劑接觸。

【0203】 在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞中CIITA蛋白之表現，其包含遞送包含本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物，該方法

進一步包含使細胞與編碼NK細胞抑制劑分子之核酸接觸。在一些實施例中，方法包含降低細胞中CIITA蛋白之表現，其包含遞送包含本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物，該方法進一步包含使細胞與編碼NK細胞抑制劑分子之核酸及B2M引導RNA接觸，藉此降低細胞表面上MHC I類蛋白之表現。在一些實施例中，方法進一步包含使細胞與經RNA引導之DNA結合劑接觸。

【0204】 在一些實施例中，NK細胞抑制劑分子與NK細胞上之抑制性受體結合。在一些實施例中，NK細胞抑制劑分子與對MHC I類具有特異性之抑制性受體結合。在一些實施例中，NK細胞抑制劑分子與對MHC I類不具有特異性之抑制性受體結合。NK細胞抑制性受體包括例如KIR(人類)、CD94-NKG2A雜二聚體(人類/小鼠)、Ly49 (小鼠)、2B4、SLAMF6、NKFP-B、TIGIT、KIR2DL4。

【0205】 在一些實施例中，NK細胞抑制劑分子與NKG2A結合。

【0206】 在一些實施例中，NK細胞抑制劑分子為MHC I類分子。在一些實施例中，NK細胞抑制劑分子為經典MHC I類分子。在一些實施例中，NK細胞抑制劑分子為非經典MHC I類分子。在一些實施例中，NK細胞抑制劑分子為HLA分子。NK細胞抑制劑分子包括例如HLA-C、HLA-E、HLA-G、Cd1、CD48、SLAMF6、Clr-b及CD155。

【0207】 在一些實施例中，NK細胞抑制劑分子為HLA-E。

【0208】 在一些實施例中，NK細胞抑制劑分子為融合蛋白。在一些實施例中，NK細胞抑制劑分子為包含HLA-E之融合蛋白。在一些實施例中，NK細胞抑制劑分子包含B2M。在一些實施例中，NK細胞抑制劑分子包含HLA-E及B2M。在一些實施例中，融合蛋白包括連接子。在一些

實施例中，HLA-E構築體提供於載體中。在一些實施例中，包含HLA-E構築體之載體為慢病毒載體。在一些實施例中，HLA-E構築體經由慢病毒轉導遞送至細胞。

【0209】 在一些實施例中，NK細胞抑制劑分子插入至目標細胞之基因體中。在一些實施例中，NK細胞抑制劑分子整合至目標細胞之基因體中。在一些實施例中，NK細胞抑制劑分子係藉由同源重組(HR)整合至目標細胞之基因體中。在一些實施例中，NK細胞抑制劑分子係藉由鈍端插入整合至目標細胞之基因體中。在一些實施例中，NK細胞抑制劑分子係藉由非同源末端接合整合至目標細胞之基因體中。在一些實施例中，NK細胞抑制劑分子整合至細胞基因體中之安全港基因座中。在一些實施例中，NK細胞抑制劑分子整合至TRAC基因座、B2M基因座、AAVS1基因座及/或CIITA基因座中之一者中。在一些實施例中，NK細胞抑制劑分子在脂質核酸組裝組合物中提供至細胞。在一些實施例中，脂質核酸組裝組合物為脂質奈米粒子(LNP)。

【0210】 在一些實施例中，方法產生自NK細胞引發降低之反應的工程化細胞。NK細胞反應可在活體外或活體內評定。在一些實施例中，NK細胞活性可藉由活體外共培養經基因修飾之細胞與NK細胞來評估。在一些實施例中，NK細胞活性可在活體內模型，例如嚙齒動物模型中評估。在活體內模型中，例如經基因修飾之細胞可與NK細胞一起投與；經基因修飾之細胞的存活指示能夠避免NK細胞溶解。在一些實施例中，方法產生包含細胞之組合物，該細胞在NK細胞存在下活體內存活超過1、2、3、4、5或6週或更多週。在一些實施例中，方法產生包含細胞之組合物，該細胞在NK細胞存在下活體內存活至少一週至六週。在一些實施例

中，方法產生包含細胞之組合物，該細胞在NK細胞存在下活體內存活至少兩週至四週。在一些實施例中，方法產生包含細胞之組合物，該細胞在NK細胞存在下活體內存活至少四週至六週。在一些實施例中，方法產生包含細胞之組合物，該細胞在NK細胞存在下活體內存活超過六週。

【0211】 在一些實施例中，方法產生包含工程化細胞之組合物，該工程化細胞具有降低或消除的MHC II類表現且包含編碼NK細胞抑制劑分子之核酸。在一些實施例中，方法產生包含工程化細胞之組合物，該工程化細胞在細胞表面上具有降低或消除的MHC II類表現及NK細胞抑制劑分子表現。在一些實施例中，方法產生包含細胞之組合物，該細胞具有降低或消除的MHC II類表現且自NK細胞引發降低的反應。在一些實施例中，方法產生包含細胞之組合物，該細胞具有降低或消除的MHC II類表現，降低或消除的CIITA蛋白表現及/或降低或消除的細胞核中之CIITA含量，且自NK細胞引發降低的反應，且具有降低或消除的MHC I類蛋白表現。在一些實施例中，細胞自CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及/或NK細胞引發降低的反應。

【0212】 在一些實施例中，提供同種異體細胞，其中細胞在細胞表面上具有降低或消除的MHC II類及MHC I類蛋白表現，其中細胞包含如本文所揭示之CIITA中之修飾，其中細胞包含B2M中之基因修飾，且其中細胞包含編碼NK細胞抑制劑分子之核酸。在一些實施例中，同種異體細胞自CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及/或NK細胞引發降低的反應。

**b） 靶向受體及其他細胞表面表現之多肽；分泌多肽**

【0213】 在一些實施例中，本發明提供藉由如本文所揭示基因修飾CIITA來降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現的方法，其中該等方

法進一步提供一或多種外源核酸(例如抗體、嵌合抗原受體(CAR)、T細胞受體(TCR)、細胞介素或細胞介素受體、趨化因子或趨化因子受體、酶、融合蛋白或其他類型之細胞表面結合或可溶性多肽)之表現。在一些實施例中，外源核酸編碼表現於細胞表面上之蛋白質。舉例而言，在一些實施例中，外源核酸編碼表現於細胞表面上之靶向受體(本文進一步描述)。在一些實施例中，經基因修飾之細胞可充當用於表現由外源核酸編碼之分泌多肽的「細胞工廠」，包括例如作為用於活體內連續產生多肽的來源(如本文中進一步描述)。在一些實施例中，細胞為同種異體細胞。

【0214】 在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現，包含基因修飾CIITA，其包含使該細胞與包含本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使該細胞與外源核酸接觸。在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現，包含基因修飾CIITA，其包含使該細胞與包含如本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使該細胞與外源核酸及B2M引導RNA接觸，藉此降低或消除細胞表面上MHC I類蛋白之表現。在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現，包含基因修飾CIITA基因，其包含使該細胞與包含如本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使該細胞與外源核酸、細胞表面表現之(例如靶向受體)多肽或可溶性(例如分泌)多肽及B2M引導RNA接觸，藉此降低或消除細胞表面上MHC I類蛋白之表現。在一些實施例中，方法包含使細胞與超過一種外源核酸接觸。在一些實施例中，方法進一步包含使細胞與經RNA引導之DNA結合劑接觸。

【0215】 在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II

類蛋白之表現，包含基因修飾CIITA，其包含使該細胞與包含本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使該細胞與外源核酸接觸。在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現，包含基因修飾CIITA，其包含使該細胞與包含如本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使該細胞與外源核酸及HLA-A引導RNA接觸，藉此降低或消除細胞表面上HLA-A蛋白之表現。在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現，包含基因修飾CIITA基因，其包含使該細胞與包含如本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使該細胞與外源核酸、細胞表面表現之(例如靶向受體)多肽或可溶性(例如分泌)多肽及HLA-A引導RNA接觸，藉此降低或消除細胞表面上HLA-A蛋白之表現。在一些實施例中，方法包含使細胞與超過一種外源核酸接觸。在一些實施例中，方法進一步包含使細胞與經RNA引導之DNA結合劑接觸。

【0216】 在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現，包含用一或多種包含以下各者之組合物對細胞進行基因修飾：本文所揭示之CIITA引導RNA、B2M引導RNA、編碼NK細胞抑制劑分子之外源核酸、編碼多肽(例如靶向受體)之外源核酸及經RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑之核酸。

【0217】 在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白及MHC I類蛋白之表現，包含用一或多種包含以下各者之組合物對細胞進行基因修飾：本文所揭示之CIITA引導RNA、B2M引導RNA、編碼NK細胞抑制劑分子之外源核酸、編碼多肽(例如靶向受體)之外源核酸及經RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑之核酸。

【0218】在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白及HLA-A蛋白之表現，包含用一或多種包含以下各者之組合物對細胞進行基因修飾：本文所揭示之CIITA引導RNA、B2M引導RNA、編碼多肽(例如靶向受體)之外源核酸及經RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑之核酸。

【0219】在一些實施例中，外源核酸編碼表現於細胞表面上之多肽。在一些實施例中，外源核酸編碼可溶性多肽。如本文所用，「可溶性」多肽係指由細胞分泌之多肽。在一些實施例中，可溶性多肽為治療性多肽。在一些實施例中，可溶性多肽為抗體。在一些實施例中，可溶性多肽為酶。在一些實施例中，可溶性多肽為細胞介素。在一些實施例中，可溶性多肽為趨化因子。在一些實施例中，可溶性多肽為融合蛋白。

【0220】在一些實施例中，外源核酸編碼抗體。在一些實施例中，外源核酸編碼抗體片段(例如Fab、Fab2)。在一些實施例中，外源核酸編碼全長抗體。在一些實施例中，外源核酸編碼單鏈抗體(例如，scFv)。在一些實施例中，抗體為IgG、IgM、IgD、IgA或IgE。在一些實施例中，抗體為IgG抗體。在一些實施例中，抗體為IgG1抗體。在一些實施例中，抗體為IgG4抗體。在一些實施例中，重鏈恆定區含有已知降低效應功能之突變。在一些實施例中，重鏈恆定區含有已知增強效應功能之突變。在一些實施例中，抗體為雙特異性抗體。在一些實施例中，抗體為單域抗體(例如，僅VH域之抗體)。

【0221】在一些實施例中，外源核酸編碼中和抗體。中和抗體中和其目標抗原之活性。在一些實施例中，抗體為針對病毒抗原之中和抗體。在一些實施例中，抗體中和目標病毒抗原，阻斷病毒感染細胞之能力。在

一些實施例中，基於細胞之中和分析可用於量測抗體之中和活性。特定細胞及讀數將視中和抗體之目標抗原而定。抗體之半數最大有效濃度($EC_{50}$)可在基於細胞之中和分析中量測，其中較低$EC_{50}$指示更有效的中和抗體。

【0222】 在一些實施例中，外源核酸編碼結合至與疾病或病症(參見例如第IV部分中所述之疾病及病症)相關之抗原的抗體。

【0223】 在一些實施例中，外源核酸編碼在細胞表面上表現之多肽(亦即細胞表面結合蛋白)。在一些實施例中，外源核酸編碼靶向受體。「靶向受體」為存在於細胞(例如T細胞)表面上之受體，以允許細胞結合至目標位點，例如生物體中之特定細胞或組織。在一些實施例中，靶向受體為CAR。在一些實施例中，靶向受體為通用CAR (UniCAR)。在一些實施例中，靶向受體為TCR。在一些實施例中，靶向受體為TRuC。在一些實施例中，靶向受體為B細胞受體(BCR) (例如，表現於B細胞上)。在一些實施例中，靶向受體為趨化因子受體。在一些實施例中，靶向受體為細胞介素受體。

【0224】 在一些實施例中，靶向受體包括嵌合抗原受體(CAR)、T細胞受體(TCR)及經由內部信號傳導域中之至少一個跨膜域可操作地連接的細胞表面分子受體，該內部信號傳導域能夠在細胞外受體部分結合時活化T細胞。在一些實施例中，CAR係指細胞外抗原識別域，例如scFv、VHH、奈米抗體；可操作地連接至細胞內信號傳導域，其在抗原結合時活化T細胞。CAR由四個區域構成：抗原識別域、細胞外鉸鏈區、跨膜域及細胞內T細胞信號傳導域。此類受體為此項技術中熟知的(參見例如WO2020092057、WO2019191114、WO2019147805、WO2018208837)。亦考慮促進免疫細胞經由轉接子分子與目標細胞結合

之逆向通用CAR(參見例如WO2019238722)。CAR可靶向可產生抗體之任何抗原且通常針對呈現於待靶向之細胞或組織之表面上的分子。在一些實施例中，靶向受體包含抗原識別域(例如，癌症抗原識別域及TCR(例如TRuC)之次單元。(參見Baeuerle等人Nature Communications 2087 (2019))。

【0225】 在一些實施例中，外源核酸編碼TCR。在一些實施例中，外源核酸編碼經基因修飾之TCR。在一些實施例中，外源核酸編碼對由癌細胞表現之多肽具有特異性之經基因修飾之TCR。在一些實施例中，外源核酸編碼對威爾姆斯氏腫瘤基因(Wilms' tumor gene，WT1)抗原具有特異性之靶向受體。在一些實施例中，外源核酸編碼WT1特異性TCR (參見例如WO2020/081613A1)。

【0226】 在一些實施例中，外源性核酸經插入至目標細胞之基因體中。在一些實施例中，外源核酸整合至目標細胞之基因體中。在一些實施例中，外源核酸係藉由同源重組(HR)整合至目標細胞之基因體中。在一些實施例中，外源核酸係藉由鈍端插入整合至目標細胞之基因體中。在一些實施例中，外源核酸係藉由非同源末端接合整合至目標細胞之基因體中。在一些實施例中，外源核酸整合至細胞基因體中之安全港基因座中。在一些實施例中，外源核酸整合至TRAC基因座、B2M基因座、AAVS1基因座及/或CIITA基因座中之一者中。在一些實施例中，外源核酸在脂質核酸組裝組合物中提供至細胞。在一些實施例中，脂質核酸組裝組合物為脂質奈米粒子(LNP)。

【0227】 在一些實施例中，方法產生包含工程化細胞之組合物，該工程化細胞具有降低或消除的MHC II類表現且包含外源核酸。在一些實

施例中，方法產生包含工程化細胞之組合物，該工程化細胞具有降低或消除的MHC II類表現且分泌及/或表現由整合至細胞基因體中之外源核酸編碼的多肽。在一些實施例中，方法產生包含工程化細胞之組合物，該工程化細胞具有降低或消除的MHC II類蛋白表現、降低或消除的CIITA蛋白表現及/或降低或消除的細胞核中之CIITA含量，且自NK細胞引發降低的反應，且具有降低的MHC I類蛋白表現，且分泌及/或表現由整合至細胞基因體中之外源核酸編碼之多肽。在一些實施例中，工程化細胞自CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及/或NK細胞引發降低的反應。

【0228】 在一些實施例中，提供同種異體細胞，其中該細胞在細胞表面上具有降低或消除的MHC II類及MHC I類蛋白之表現，其中該細胞包含如本文所揭示之CIITA中之修飾，其中該細胞包含B2M中之修飾，其中該細胞包含編碼NK細胞抑制劑分子之外源核酸，且其中該細胞進一步包含編碼多肽(例如靶向受體)之外源核酸。在一些實施例中，同種異體細胞自CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及/或NK細胞引發減少之反應，且進一步分泌及/或表現治療劑。

【0229】 在一些實施例中，提供同種異體細胞，其中該細胞在細胞表面上具有降低或消除的MHC II類及HLA-A蛋白表現，其中該細胞包含如本文所揭示之CIITA中之修飾，其中該細胞包含HLA-A基因中之修飾，且其中該細胞進一步包含編碼多肽(例如靶向受體)之外源核酸。在一些實施例中，同種異體細胞自CD4+ T細胞及/或CD8+ T細胞引發降低的反應。

【0230】 在一些實施例中，本發明提供用於藉由如本文所揭示基因修飾CIITA來降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現的方法，其中該

等方法進一步提供用於降低一或多個額外目標基因(例如TRAC、TRBC)的表現。在一些實施例中，額外基因修飾提供將經基因修飾之細胞用於過繼細胞轉移應用的其他優勢。在一些實施例中，細胞為同種異體細胞。

【0231】 在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現，包含基因修飾CIITA，其包含使該細胞與包含如本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使該細胞與將經RNA引導之DNA結合劑導引至定位於另一基因(例如除CIITA或B2M或HLA-A外之基因)中之目標序列的引導RNA接觸，藉此降低或消除另一基因之表現。在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現，包含基因修飾CIITA，其包含使該細胞與包含如本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使該細胞與將經RNA引導之DNA結合劑導引至定位於另一基因中之目標序列的引導RNA及B2M引導RNA接觸，藉此降低或消除細胞表面上之MHC I類蛋白之表現。在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現，包含基因修飾CIITA，其包含使該細胞與包含如本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使該細胞與將經RNA引導之DNA結合劑導引至定位於另一基因中之目標序列的引導RNA(藉此降低或消除另一基因之表現)及編碼多肽(例如靶向受體)之外源核酸接觸。

【0232】 在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現，包含基因修飾CIITA，其包含使該細胞與包含如本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使該細胞與將經RNA引導之DNA結合劑導引至定位於另一基因(例如除CIITA或B2M或HLA-A外之基因)中之目標序列的引導RNA接觸，藉此降低或消除另一基

因之表現。在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現，包含基因修飾CIITA，其包含使該細胞與包含如本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使該細胞與將經RNA引導之DNA結合劑導引至定位於另一基因中之目標序列的引導RNA及HLA-A引導RNA接觸，藉此降低或消除細胞表面上之HLA-A蛋白質之表現。在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現，包含基因修飾CIITA，其包含使該細胞與包含如本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使該細胞與將經RNA引導之DNA結合劑導引至定位於另一基因中之目標序列的引導RNA(藉此降低或消除另一基因之表現)及編碼多肽(例如靶向受體)之外源核酸接觸。

【0233】 在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現，包含基因修飾CIITA，其包含使該細胞與包含如本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使該細胞與將經RNA引導之DNA結合劑導引至定位於另一基因中之目標序列的引導RNA(藉此降低另一基因之表現)、B2M引導RNA(藉此降低細胞表面上之MHC I類蛋白的表現)及編碼NK細胞抑制劑之外源核酸接觸。

【0234】 在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現，包含基因修飾CIITA，其包含使該細胞與包含如本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使該細胞與將經RNA引導之DNA結合劑導引至定位於另一基因中之目標序列的引導RNA(藉此降低另一基因之表現)及HLA-A引導RNA(藉此降低細胞表面上之HLA-A蛋白質之表現)接觸。

【0235】 在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II

類蛋白之表現，包含基因修飾CIITA，其包含使該細胞與包含如本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使該細胞與將經RNA引導之DNA結合劑導引至定位於另一基因中之目標序列的引導RNA(藉此降低或消除另一基因之表現)、B2M引導RNA(藉此降低或消除細胞表面上之MHC I類蛋白的表現)及編碼多肽(例如靶向受體)之外源核酸接觸。

【0236】 在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現，包含基因修飾CIITA，其包含使該細胞與包含如本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使該細胞與將經RNA引導之DNA結合劑導引至定位於另一基因中之目標序列的引導RNA、編碼NK細胞抑制劑分子之外源核酸及編碼多肽(例如靶向受體)之外源核酸接觸。

【0237】 在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現，包含基因修飾CIITA，其包含使該細胞與包含如本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使該細胞與將經RNA引導之DNA結合劑導引至定位於另一基因中之目標序列的引導RNA(藉此降低另一基因之表現)、及HLA-A引導RNA(藉此降低細胞表面上之HLA-A蛋白質之表現)及編碼多肽(例如靶向受體)之外源核酸接觸。

【0238】 在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現，包含基因修飾CIITA，其包含使該細胞與包含如本文所揭示之CIITA引導RNA的組合物接觸，該方法進一步包含使該細胞與將經RNA引導之DNA結合劑導引至定位於另一基因中之目標序列的引導RNA(藉此降低或消除另一基因之表現)、B2M引導RNA(藉此降低或消除

細胞表面上之MHC I類蛋白的表現)、編碼NK細胞抑制劑分子之外源核酸及編碼多肽(例如靶向受體)之外源核酸接觸。在一些實施例中，方法進一步包含使該細胞與經RNA引導之DNA結合劑接觸。

【0239】 在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現，包含用以下一或多種組合物基因修飾該細胞，該一或多種組合物包含如本文所揭示之CIITA引導RNA、B2M引導RNA、編碼NK細胞抑制劑分子之外源核酸、編碼多肽(例如靶向受體)之外源核酸、將經RNA引導之DNA結合劑導引至定位於另一基因中之目標序列的引導RNA(藉此降低或消除另一基因之表現)及經RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑之核酸。

【0240】 在一些實施例中，方法包含降低或消除細胞表面上MHC II類蛋白之表現，包含用一或多種組合物基因修飾該細胞，該一或多種組合物包含如本文所揭示之CIITA引導RNA、HLA-A引導RNA、編碼多肽(例如靶向受體)之外源核酸、將經RNA引導之DNA結合劑導引至定位於另一基因中之目標序列的引導RNA(藉此降低或消除另一基因之表現)及經RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑之核酸。

【0241】 在一些實施例中，額外目標基因為TRAC。在一些實施例中，額外目標基因為TRBC。

**D. 例示性細胞類型**

【0242】 在一些實施例中，本文所揭示之方法及組合物對細胞進行基因修飾。在一些實施例中，細胞為同種異體細胞。在一些實施例中，細胞為人類細胞。在一些實施例中，經基因修飾之細胞稱為工程化細胞。工程化細胞係指包含工程化基因修飾之細胞(或細胞後代)，例如已與基因編

輯系統接觸且經基因編輯系統基因修飾。術語「工程化細胞」及「經基因修飾之細胞」通篇可互換使用。工程化細胞可為本文所揭示之例示性細胞類型中之任一者。

【0243】 在一些實施例中，細胞為免疫細胞。如本文所用，「免疫細胞」係指免疫系統之細胞，包括例如淋巴球(例如T細胞、B細胞、自然殺手細胞(「NK細胞」及NKT細胞或iNKT細胞))、單核球、巨噬細胞、肥大細胞、樹突狀細胞或粒細胞(例如嗜中性球、嗜酸性球及嗜鹼性球)。在一些實施例中，細胞為初生免疫細胞。在一些實施例中，免疫系統細胞可選自$CD3^+$、$CD4^+$及$CD8^+$ T細胞、調節T細胞(Treg)、B細胞、NK細胞及樹突狀細胞(DC)。在一些實施例中，免疫細胞為同種異體的。

【0244】 在一些實施例中，該細胞為淋巴球。在一些實施例中，該細胞為適應性免疫細胞。在一些實施例中，該細胞為T細胞。在一些實施例中，細胞為B細胞。在一些實施例中，該細胞為NK細胞。在一些實施例中，淋巴球為同種異體的。

【0245】 如本文所用，T細胞可定義為表現T細胞受體(「TCR」或「αβ TCR」或「γδ TCR」)之細胞，然而，在一些實施例中，T細胞之TCR可經基因修飾以降低其表現(例如藉由對TRAC或TRBC基因之基因修飾)，因此蛋白質CD3之表現可用作藉由標準流動式細胞測量術方法鑑別T細胞之標記。CD3為與TCR相關之多重次單元信號傳導複合物。因此，T細胞可稱為CD3+。在一些實施例中，T細胞為表現CD3+標記及CD4+或CD8+標記之細胞。在一些實施例中，T細胞為同種異體的。

【0246】 在一些實施例中，T細胞表現醣蛋白CD8且因此根據標準流動式細胞測量術方法為CD8+，且可稱為「細胞毒性」 T細胞。在一些

實施例中，T細胞表現醣蛋白CD4且因此根據標準流動式細胞測量術方法為CD4+，且可稱為「輔助」T細胞。CD4+ T細胞可分化成亞群且可稱為Th1細胞、Th2細胞、Th9細胞、Th17細胞、Th22細胞、T調節(「Treg」)細胞或T濾泡性輔助細胞(「Tfh」)。各CD4+亞群釋放可具有促炎或消炎功能、存活或保護功能之特定細胞介素。T細胞可藉由CD4+或CD8+選擇方法，從個體中分離。

【0247】 在一些實施例中，該T細胞為記憶T細胞。在體內，記憶T細胞遇到抗原。記憶T細胞可位於次級淋巴器官(中樞記憶T細胞)或最近感染之組織(效應記憶T細胞)中。記憶T細胞可為CD8+ T細胞。記憶T細胞可為CD4+ T細胞。

【0248】 如本文所用，「中樞記憶T細胞」可定義為經歷抗原之T細胞，且例如可表現CD62L及CD45RO。中樞記憶T細胞可藉由亦表現CCR7之中樞記憶T細胞偵測為CD62L+及CD45RO+，因此可藉由標準流動式細胞測量術方法偵測為CCR7+。

【0249】 如本文所用，「早期幹細胞記憶T細胞」(或「Tscm」)可定義為表現CD27及CD45RA之T細胞，且因此藉由標準流動式細胞測量術方法為CD27+及CD45RA+。Tscm不表現CD45同功異型物CD45RO，因此若此同功異型物藉由標準流動式細胞測量術方法進行染色，則Tscm將進一步為CD45RO-。因此，CD45RO-CD27+細胞亦為早期幹細胞記憶T細胞。Tscm細胞進一步表現CD62L及CCR7，因此可藉由標準流動式細胞測量術方法偵測為CD62L+及CCR7+。已展示早期幹細胞記憶T細胞與細胞療法產品之持久性及治療功效增加相關。

【0250】 在一些實施例中，細胞為B細胞。如本文所用，「B細胞」

可定義為表現CD19及/或CD20，及/或B細胞成熟抗原(「BCMA」)之細胞，且因此B細胞藉由標準流動式細胞測量術方法為CD19+，及/或CD20+，及/或BCMA+。藉由標準流動式細胞測量術方法，B細胞對於CD3及CD56進一步為陰性的。B細胞可為漿細胞。B細胞可為記憶B細胞。B細胞可為未處理B細胞。B細胞可為IgM+，或具有類別轉換之B細胞受體(例如IgG+或IgA+)。在一些實施例中，B細胞為同種異體的。

【0251】 在一些實施例中，細胞為單核細胞，諸如來自骨髓或周邊血液。在一些實施例中，細胞為周邊血液單核細胞(「PBMC」)。在一些實施例中，細胞為PBMC，例如淋巴球或單核球。在一些實施例中，細胞為周邊血液淋巴球(「PBL」)。在一些實施例中，單核細胞為同種異體的。

【0252】 包括ACT及/或組織再生療法中所用之細胞，諸如幹細胞、先驅細胞及初生細胞。舉例而言，幹細胞包括富潛能幹細胞(PSC)；誘導性富潛能幹細胞(iPSC)；胚胎幹細胞(ESC)；間葉幹細胞(MSC，例如自骨髓(BM)、周邊血液(PB)、胎盤、臍帶(UC)或脂肪分離)；造血幹細胞(HSC；例如與BM或UC分離)；神經幹細胞(NSC)；組織特異性先驅幹細胞(TSPSC)；及角膜緣幹細胞(LSC)。先驅細胞及初生細胞包括單核細胞(MNC，例如自BM或PB分離)；內皮先驅細胞(EPC，例如自BM、PB及UC分離)；神經先驅細胞(NPC)；及組織特異性初生細胞或自其衍生之細胞(TSC)，包括軟骨細胞、肌細胞及角質細胞。亦包括用於器官或組織移植之細胞，諸如胰島細胞、心肌細胞、甲狀腺細胞、胸腺細胞、神經元細胞、皮膚細胞及視網膜細胞。

【0253】 在一些實施例中，細胞為人類細胞，諸如自人類個體分離

之細胞。在一些實施例中，細胞自人類供體PBMC或白血球採集物(leukopak)分離。在一些實施例中，細胞來自患有病狀、病症或疾病之個體。在一些實施例中，細胞來自具有埃-巴二氏病毒(「EBV」)之人類供體。

【0254】 在一些實施例中，離體進行該等方法。如本文所用，「離體」係指活體外方法，其中細胞能夠轉移至個體中，例如作為ACT療法。在一些實施例中，離體方法為涉及ACT療法細胞或細胞群體之活體外方法。

【0255】 在一些實施例中，細胞來自細胞株。在一些實施例中，細胞株衍生自人類個體。在一些實施例中，細胞株為類淋巴母細胞細胞株(「LCL」)。細胞可經冷凍保存及解凍。細胞可能先前尚未經冷凍保存。

【0256】 在一些實施例中，細胞來自細胞庫。在一些實施例中，細胞經基因修飾且隨後轉移至細胞庫中。在一些實施例中，細胞自個體移出，離體進行基因修飾，且轉移至細胞庫中。在一些實施例中，將經基因修飾之細胞群體轉移至細胞庫中。在一些實施例中，將經基因修飾之免疫細胞群體轉移至細胞庫中。在一些實施例中，經基因修飾之免疫細胞群體包含第一及第二亞群，其中第一及第二亞群具有至少一個共同基因修飾且至少一個不同基因修飾被轉移至細胞庫中。

【0257】 在一些實施例中，當細胞對HLA-B為同型接合時，HLA-B等位基因選自以下HLA-B等位基因中之任一者：HLA-B*07:02；HLA-B*08:01；HLA-B*44:02；HLA-B*35:01；HLA-B*40:01；HLA-B*57:01；HLA-B*14:02；HLA-B*15:01；HLA-B*13:02；HLA-B*44:03；HLA-B*38:01；HLA-B*18:01；HLA-B*44:03；HLA-

B*51:01；HLA-B*49:01；HLA-B*15:01；HLA-B*18:01；HLA-B*27:05；HLA-B*35:03；HLA-B*18:01；HLA-B*52:01；HLA-B*51:01；HLA-B*37:01；HLA-B*53:01；HLA-B*55:01；HLA-B*44:02；HLA-B*44:03；HLA-B*35:02；HLA-B*15:01及HLA-B*40:02。

【0258】在一些實施例中，當細胞對HLA-C為同型接合時，HLA-C等位基因選自以下HLA-C等位基因中之任一者：HLA-C*07:02；HLA-C*07:01；HLA-C*05:01；HLA-C*04:01 HLA-C*03:04；HLA-C*06:02；HLA-C*08:02；HLA-C*03:03；HLA-C*06:02；HLA-C*16:01；HLA-C*12:03；HLA-C*07:01；HLA-C*04:01；HLA-C*15:02；HLA-C*07:01；HLA-C*03:04；HLA-C*12:03；HLA-C*02:02；HLA-C*04:01；HLA-C*05:01；HLA-C*12:02；HLA-C*14:02；HLA-C*06:02；HLA-C*04:01；HLA-C*03:03；HLA-C*07:04；HLA-C*07:01；HLA-C*04:01；HLA-C*04:01及HLA-C*02:02。

【0259】在一些實施例中，細胞對HLA-B為同型接合且對HLA-C為同型接合，且HLA-B等位基因選自以下HLA-B等位基因中之任一者：HLA-B*07:02；HLA-B*08:01；HLA-B*44:02；HLA-B*35:01；HLA-B*40:01；HLA-B*57:01；HLA-B*14:02；HLA-B*15:01；HLA-B*13:02；HLA-B*44:03；HLA-B*38:01；HLA-B*18:01；HLA-B*44:03；HLA-B*51:01；HLA-B*49:01；HLA-B*15:01；HLA-B*18:01；HLA-B*27:05；HLA-B*35:03；HLA-B*18:01；HLA-B*52:01；HLA-B*51:01；HLA-B*37:01；HLA-B*53:01；HLA-

B*55:01；HLA-B*44:02；HLA-B*44:03；HLA-B*35:02；HLA-B*15:01及HLA-B*40:02；且HLA-C等位基因係選自以下HLA-C等位基因中之任一者：HLA-C*07:02；HLA-C*07:01；HLA-C*05:01；HLA-C*04:01 HLA-C*03:04；HLA-C*06:02；HLA-C*08:02；HLA-C*03:03；HLA-C*06:02；HLA-C*16:01；HLA-C*12:03；HLA-C*07:01；HLA-C*04:01；HLA-C*15:02；HLA-C*07:01；HLA-C*03:04；HLA-C*12:03；HLA-C*02:02；HLA-C*04:01；HLA-C*05:01；HLA-C*12:02；HLA-C*14:02；HLA-C*06:02；HLA-C*04:01；HLA-C*03:03；HLA-C*07:04；HLA-C*07:01；HLA-C*04:01；HLA-C*04:01及HLA-C*02:02。

【0260】 在一些實施例中，細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的，且HLA-B及HLA-C等位基因係選自以下HLA-B及HLA-C等位基因中之任一者：HLA-B*07:02及HLA-C*07:02；HLA-B*08:01及HLA-C*07:01；HLA-B*44:02及HLA-C*05:01；HLA-B*35:01及HLA-C*04:01；HLA-B*40:01及HLA-C*03:04；HLA-B*57:01及HLA-C*06:02；HLA-B*14:02及HLA-C*08:02；HLA-B*15:01及HLA-C*03:03；HLA-B*13:02及HLA-C*06:02；HLA-B*44:03及HLA-C*16:01；HLA-B*38:01及HLA-C*12:03；HLA-B*18:01及HLA-C*07:01；HLA-B*44:03及HLA-C*04:01；HLA-B*51:01及HLA-C*15:02；HLA-B*49:01及HLA-C*07:01；HLA-B*15:01及HLA-C*03:04；HLA-B*18:01及HLA-C*12:03；HLA-B*27:05及HLA-C*02:02；HLA-B*35:03及HLA-C*04:01；HLA-B*18:01及HLA-C*05:01；HLA-B*52:01及HLA-C*12:02；HLA-B*51:01及HLA-

C*14:02；HLA-B*37:01及HLA-C*06:02；HLA-B*53:01及HLA-C*04:01；HLA-B*55:01及HLA-C*03:03；HLA-B*44:02及HLA-C*07:04；HLA-B*44:03及HLA-C*07:01；HLA-B*35:02及HLA-C*04:01；HLA-B*15:01及HLA-C*04:01； 以 及HLA-B*40:02及HLA-C*02:02。在一些實施例中，細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的，且HLA-B及HLA-C等位基因為HLA-B*07:02及HLA-C*07:02。在一些實施例中，細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的，且HLA-B及HLA-C等位基因為HLA-B*08:01及HLA-C*07:01。在一些實施例中，細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的，且HLA-B及HLA-C等位基因為HLA-B*44:02及HLA-C*05:01。在一些實施例中，細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的，且HLA-B及HLA-C等位基因為HLA-B*35:01及HLA-C*04:01。

## III. 基因編輯系統之詳情

【0261】 各種適合之基因編輯系統可用於製造本文所揭示之工程化細胞，包括但不限於CRISPR/Cas系統；鋅指核酸酶(ZFN)系統；及類轉錄活化蛋白效應因子核酸酶(TALEN)系統。一般而言，基因編輯系統涉及使用工程化裂解系統以誘導目標DNA序列中之雙股斷裂(DSB)或切口(例如單股斷裂或SSB)。裂解或切口可經由使用諸如工程化ZFN、TALEN之特異性核酸酶，或使用具有工程化引導RNA之CRISPR/Cas系統以引導目標DNA序列之特異性裂解或切口而發生。此外，基於阿爾古系統(Argonaute system)(例如來自嗜熱棲熱菌(T. thermophilus)，稱為『TtAgo』，參見Swarts等人(2014) Nature 507(7491)：258-261)開發靶向

核酸酶，該系統亦可具有用於基因編輯及基因療法中之潛力。

【0262】 在一些實施例中，基因編輯系統為TALEN系統。類轉錄活化蛋白效應因子核酸酶(TALEN)為可經工程化以切割DNA之特定序列的限制酶。其藉由使TAL效應子DNA結合域與DNA裂解域(切割DNA股之核酸酶)融合而製得。類轉錄活化蛋白效應因子(TALE)可經工程化以結合至所需DNA序列，以促進特定位置之DNA裂解(參見例如Boch, 2011, Nature Biotech)。限制酶可引入至細胞中，用於基因編輯或用於原位基因編輯，一種稱為經工程化核酸酶進行基因編輯的技術。其中使用之此類方法及組合物為此項技術中已知的。參見例如WO2019147805、WO2014040370、WO2018073393，其內容特此全文併入。

【0263】 在一些實施例中，基因編輯系統為鋅指系統。鋅指核酸酶(ZFN)為藉由將鋅指DNA結合域融合至DNA裂解域產生之人工限制酶。鋅指域可經工程化以靶向特定的所需DNA序列，從而使得鋅指核酸酶能夠靶向複雜基因體內的獨特序列。來自II型限制性核酸內切酶FokI之非特異性裂解域通常用作ZFN中之裂解域。裂解係藉由內源性DNA修復機制修復，允許ZFN精確改變高等生物之基因體。其中使用之此類方法及組合物為此項技術中已知的。參見例如WO2011091324，其內容特此全文併入。

【0264】 在一些實施例中，基因編輯系統為CRISPR/Cas系統，包括例如包含引導序列及經RNA引導之DNA結合劑之CRISPR引導RNA，且在本文中進一步描述。

A. **CRISPR引導RNA**

【0265】 本文提供適用於修飾目標序列之引導序列，例如使用包含

所揭示之引導序列的引導RNA與經RNA引導之DNA結合劑(例如CRISPR/Cas系統)。

【0266】本文所揭示之引導序列中之每一者可進一步包含額外核苷酸以形成crRNA，例如在其3'端之引導序列後具有以下例示性核苷酸序列：呈5'至3'定向之GUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG(SEQ ID NO：170)。在sgRNA之情況下，以上引導序列可進一步包含額外核苷酸(支架序列)以形成sgRNA，例如在引導序列之3'端之後具有以下例示性核苷酸序列：呈5'至3'定向之GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU(SEQ ID NO：171)或GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC(SEQ ID NO：172，其為不具有四個末端U之SEQ ID NO：171)。在一些實施例中，SEQ ID NO：171之四個末端U不存在。在一些實施例中，僅存在SEQ ID NO：171之四個末端U中之1、2或3者。

【0267】在一些實施例中，sgRNA包含SEQ ID NO：1-117之引導序列中之任一者及額外核苷酸以形成crRNA，例如在其3'端之引導序列後具有以下例示性核苷酸序列：呈5'至3'定向之GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGGUGC(SEQ ID NO：173)。SEQ ID NO：173參考野生型引導RNA：GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU

UAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC (SEQ ID NO：172)保守序列缺少8個核苷酸。其他例示性支架核苷酸序列提供於表4中。在一些實施例中，sgRNA包含表4中呈5'至3'定向之SEQ ID No：1-117之引導序列及額外引導支架序列中之任一者，其包括如所示之支架序列之經修飾型式。

【0268】 在一些實施例中，引導RNA為包含表2中所示之序列(SEQ ID NO：218-334及335-426)中之任一者的sgRNA。在一些實施例中，引導RNA為經化學修飾之引導RNA。在一些實施例中，引導RNA為經化學修飾之單引導RNA。經化學修飾之引導RNA可包含如表2中所示之修飾中之一或多者。經化學修飾之引導RNA可包含SEQ ID NO：1006、1010-1012及1014-1017中之任一者之經修飾之核苷酸中的一或多者。

【0269】 在一些實施例中，引導RNA為sgRNA，其包含具有至少一個本文所揭示之化學修飾的SEQ ID NO：218-334中之任一者。在一些實施例中，引導RNA為sgRNA，其包含與具有至少一個本文所揭示之化學修飾的SEQ ID NO：218-334中之任一者至少99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%一致的序列。

【0270】 在一些實施例中，引導RNA為包含SEQ ID NO：1016或1017中所示之修飾模式的sgRNA。在一些實施例中，引導RNA為sgRNA，其包含與SEQ ID NO：335-426中之任一核酸至少99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%一致的序列。

【0271】 在一些實施例中，引導RNA包含sgRNA，該sgRNA包含SEQ ID NO：1006中所示之修飾模式。在一些實施例中，引導RNA包含sgRNA，該sgRNA包含SEQ ID NO：1006之經修飾之核苷酸，包括引導

序列，該引導序列包含選自SEQ ID NO：1-117之序列。在一些實施例中，引導RNA為sgRNA，其包含SEQ ID NO：1008之序列或與SEQ ID NO:1008至　少99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%一致的序列。

【0272】 在一些實施例中，引導RNA為包含SEQ ID NO：335-426及1008之序列中之任一者或與SEQ ID NO：335-426及1008之序列中之任一者至少99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%一致之序列的單引導RNA。在一些實施例中，引導RNA為包含序列SEQ ID NO：32、64、67、68、74、76、84、86、90、91及115中之任一者的單引導RNA。在一些實施例中，引導RNA為包含序列SEQ ID NO：341、373、376、377、383、385、393、395、399、400及424中之任一者或與序列SEQ ID NO：341、373、376、377、383、385、393、395、399、400及424中之任一者至少99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%一致的序列之單引導RNA。

【0273】 引導RNA可進一步包含trRNA。在本文所描述之各組合物及方法實施例中，crRNA及trRNA可締合為單一RNA (sgRNA)或可處於單獨RNA (dgRNA)上。在sgRNA之情形下，crRNA與trRNA組分可例如經由磷酸二酯鍵或其他共價鍵共價鍵聯。在一些實施例中，crRNA及/或trRNA序列可稱為引導RNA之「支架」或「保存部分」。

【0274】 在本文所述之組合物、用途及方法實施例中之各者中，引導RNA可包含呈「雙引導RNA」或「dgRNA」形式之兩個RNA分子。dgRNA包含有包含crRNA之第一RNA分子，該crRNA包含例如**表2**中所示之引導序列；及包含trRNA之第二RNA分子。第一RNA分子及第二RNA

分子可不共價鍵聯，但可經由crRNA與trRNA之部分之間的鹼基配對形成RNA雙螺旋體。

【0275】在本文中所描述之組合物、用途及方法實施例中之每一者中，引導RNA可包含呈「單引導RNA」或「sgRNA」形式之單個RNA分子。sgRNA可包含與trRNA共價鍵聯之crRNA (或其部分)，其包含**表2**中所示之引導序列。sgRNA可包含**表2**中所示之引導序列之17、18、19或20個連續核苷酸。在一些實施例中，crRNA及trRNA經由連接子共價鍵聯。在一些實施例中，sgRNA經由crRNA與trRNA之部分之間的鹼基配對形成莖-環結構。在一些實施例中，crRNA及trRNA經由一或多個不為磷酸二酯鍵之鍵共價鍵聯。

【0276】在一些實施例中，trRNA可包含來源於天然產生之CRISPR/Cas系統的trRNA序列之全部或一部分。在一些實施例中，trRNA包含經截短或經修飾之野生型trRNA。trRNA之長度視所用CRISPR/Cas系統而定。在一些實施例中，trRNA包含以下或由以下組成：5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100或超過100個核苷酸。在一些實施例中，trRNA可包含某些二級結構，諸如一或多種髮夾結構或莖-環結構或一或多種隆突結構。

【0277】在一些實施例中，提供一種組合物，其包含一或多個包含**表2**中之任一引導序列的引導RNA。在一些實施例中，提供一種包含一或多個引導RNA之組合物，該一或多個引導RNA包含**表2**中之任一引導序列，其中SEQ ID NO：170、171、172或173之核苷酸在其3'端跟隨引導序列。在一些實施例中，根據SEQ ID NO：1006、1010-1012及1014-

1017中的任一者之修飾模式修飾包含表2中之任一引導序列的一或多個引導RNA，其中SEQ ID NO：170、171、172或173之核苷酸在其3'端跟隨引導序列。

【0278】 在一些實施例中，提供一種組合物，其包含一或多個包含**表2**中之任一引導序列的引導RNA。在一個態樣中，提供包含一或多個gRNA之組合物，其包含與SEQ ID NO：1-117中之任一核酸至少99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%一致之引導序列。

【0279】 在其他實施例中，提供一種組合物，其包含至少一個，例如至少兩個包含選自**表2**中所示之任何兩個或更多個引導序列之引導序列的gRNA。在一些實施例中，組合物包含至少兩個gRNA，其各自包含與**表2**中所示之任一引導序列至少99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%一致的引導序列。

【0280】 在一些實施例中，本發明之引導RNA組合物經設計以識別(例如雜交至) CIITA中之目標序列。舉例而言，CIITA目標序列可藉由包含引導RNA之所提供Cas裂解酶識別且裂解。在一些實施例中，諸如Cas裂解酶之經RNA引導之DNA結合劑可藉由引導RNA導引至CIITA中之目標序列，其中引導RNA之引導序列與目標序列雜交，且諸如Cas裂解酶之經RNA引導之DNA結合劑裂解目標序列。

【0281】 在一些實施例中，一或多個引導RNA之選擇係基於CIITA內之目標序列而確定。在一些實施例中，包含一或多個引導序列之組合物包含根據來自人類參考基因體hg38之座標與**表2**中所示之對應基因體區域互補的引導序列。其他實施例之引導序列可與CIITA內任何**表2**中所列之

基因體座標緊鄰的序列互補。舉例而言，其他實施例之引導序列可與包含表2中所列之基因體座標之10個連續核苷酸±10個核苷酸的序列互補。

【0282】 不受任何特定理論束縛，目標基因之某些區域中之修飾(例如由於核酸酶介導之DSB而發生之插入/缺失所產生之框移突變)可能比其他區域中之突變更難以耐受，因此DSB之位置為可引起蛋白質量或類型減弱的重要因素。在一些實施例中，與目標基因內之目標序列互補或具有互補性之gRNA用於將經RNA引導之DNA結合劑導引至目標基因中之特定位置。

【0283】 在一些實施例中，引導序列與存在於目標基因中之目標序列至少99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%、90%、85%或80%一致。在一些實施例中，引導序列與存在於人類CIITA基因中之目標序列至少99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%、90%、85%或80%一致。

【0284】 在一些實施例中，目標序列可與引導RNA之引導序列互補。在一些實施例中，引導RNA之引導序列與其對應目標序列之間的互補性或一致性程度可為至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。在一些實施例中，gRNA之目標序列及引導序列可為100%互補或一致。在其他實施例中，gRNA之目標序列及引導序列可含有至少一個錯配。舉例而言，gRNA之目標序列及引導序列可含有1、2、3或4個錯配，其中引導序列之總長度為20。在一些實施例中，gRNA之目標序列及引導序列可含有1-4個錯配，其中引導序列為20個核苷酸。

【0285】 在一些實施例中，本文所揭示之組合物或調配物包含mRNA，其包含編碼經RNA引導之DNA結合劑，諸如如本文所述之Cas核

酸酶之開讀框(ORF)。在一些實施例中，提供、使用或投與mRNA，其包含編碼諸如Cas核酸酶之經RNA引導之DNA結合劑之ORF。

**B. gRNA之修飾**

【0286】在一些實施例中，gRNA (例如，sgRNA、短sgRNA、dgRNA或crRNA)經修飾。在本文所述之gRNA的上下文中，術語「經修飾」或「修飾」包括上文所述之修飾，包括例如(a)末端修飾，例如5'端修飾或3'端修飾，包括5'或3'保護端修飾；(b)核鹼基(或「鹼基」)修飾，包括鹼基置換或移除；(c)糖修飾，包括2'、3'及/或4'位置處之修飾；(d)核苷間鍵聯修飾；及(e)主鏈修飾，其可包括磷酸二酯鍵聯及/或核糖之修飾或置換。核苷酸在指定位置之修飾包括緊接著核苷酸之糖之3'之磷酸二酯鍵聯的修飾或置換。因此，舉例而言，包含5'端之第一糖與第二糖之間之硫代磷酸酯的核酸視為包含位置1處的修飾。術語「經修飾之gRNA」通常指一種gRNA，其對鹼基、糖及磷酸二酯鍵聯或主鏈部分(包括核苷酸磷酸酯)中之一或多者之化學結構具有修飾，全部如本文中所詳述及例示。

【0287】其他描述及例示性修飾模式提供於2019年12月12日公開之WO2019/237069的表1中，其全部內容以引用之方式併入本文中。

【0288】在一些實施例中，gRNA包含在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16或更多個YA位點處之修飾。在一些實施例中，YA位點之嘧啶包含修飾(包括改變緊接嘧啶之糖之3'之核苷間鍵聯的修飾)。在一些實施例中，YA位點之腺嘌呤包含修飾(包括改變緊接腺嘌呤之糖之3'之核苷間鍵聯的修飾)。在一些實施例中，YA位點之嘧啶及腺嘌呤包含修飾，諸如糖、鹼基或核苷間鍵聯修飾。YA修飾可為本文所闡述之任何類型的修飾。在一些實施例中，YA修飾包含硫代磷酸

酯、2'-OMe或2'-氟中之一或多者。在一些實施例中，YA修飾包含嘧啶修飾，包含硫代磷酸酯、2'-OMe、2'-H、肌苷或2'-氟中之一或多者。在一些實施例中，YA修飾在含有一或多個YA位點的RNA雙螺旋區內包含雙環核糖類似物(例如LNA、BNA或ENA)。在一些實施例中，YA修飾在含有YA位點的RNA雙螺旋區內包含雙環核糖類似物(例如LNA、BNA或ENA)，其中YA修飾位於YA位點遠端。

【0289】在一些實施例中，gRNA之引導序列(或引導區)包含1、2、3、4、5或更多個可包含YA修飾之YA位點(「引導區YA位點」)。在一些實施例中，位於相對於5'末端之5'端之5端、6端、7端、8端、9端或10端的一或多個YA位點(其中「5端」等係指相對於引導區之3'端的位置5，亦即，引導區中最靠近3'的核苷酸)包含YA修飾。經修飾之引導區YA位點包含YA修飾。

【0290】在一些實施例中，經修飾之引導區YA位點位於引導區之3'末端核苷酸之20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10或9個核苷酸內。舉例而言，若經修飾之引導區YA位點位於引導區之3'末端核苷酸之10個核苷酸內且引導區具有20個核苷酸長度，則經修飾之引導區YA位點的經修飾核苷酸位於位置11至20中之任一位置。在一些實施例中，經修飾之引導區YA位點位於相對於5'末端之5'端的核苷酸4、5、6、7、8、9、10或11處或其之後。

【0291】在一些實施例中，經修飾之引導區YA位點不同於5'端修飾。舉例而言，sgRNA可包含如本文所描述之5'端修飾且進一步包含經修飾之引導區YA位點。替代地，sgRNA可包含未經修飾之5'端及經修飾之引導區YA位點。替代地，短sgRNA可包含經修飾之5'端及未經修飾之引

導區YA位點。

【0292】 在一些實施例中，經修飾之引導區YA位點包含位於引導區YA位點5'之至少一個核苷酸不包含的修飾。舉例而言，若核苷酸1至3包含硫代磷酸酯，核苷酸4僅包含2'-OMe修飾，且核苷酸5為YA位點之嘧啶且包含硫代磷酸酯，則經修飾之引導區YA位點包含位於引導區YA位點5'之至少一個核苷酸(核苷酸4)不包含的修飾(硫代磷酸酯)。在另一實例中，若核苷酸1至3包含硫代磷酸酯，且核苷酸4為YA位點之嘧啶且包含2'-OMe，則經修飾之引導區YA位點包含位於引導區YA位點5'之至少一個核苷酸(核苷酸1至3中之任一者)不包含的修飾(2'-OMe)。若未修飾之核苷酸位於經修飾之引導區YA位點5'，則亦始終滿足此條件。

【0293】 在一些實施例中，經修飾之引導區YA位點包含如上文針對YA位點所述的修飾。gRNA之引導區可根據任何實施例修飾，其包含本文所闡述之經修飾引導區。在可行的情況下，本發明在別處闡述的任何實施例可以與任一前述實施例組合。

【0294】 在一些實施例中，gRNA之5'及/或3'末端區經修飾。

【0295】 在一些實施例中，3'末端區中之末端(亦即，最後) 1、2、3、4、5、6或7個核苷酸經修飾。在全篇中，此修飾可稱為「3'端修飾」。在一些實施例中，3'末端區中之末端(亦即，最後) 1、2、3、4、5、6或7個核苷酸包含超過一個修飾。在一些實施例中，3'端修飾包含或進一步包含以下中之任何一或多者：選自經2'-O-甲基(2'-O-Me)修飾之核苷酸、經2'-O-(2-甲氧基乙基) (2'-O-moe)修飾之核苷酸、經2'-氟(2'-F)修飾之核苷酸、核苷酸之間的硫代磷酸酯(PS)鍵聯、倒轉無鹼基經修飾之核苷酸或其組合的經修飾之核苷酸。在一些實施例中，3'端修飾包含或進一步包含

gRNA之3'端之1、2、3、4、5、6或7個核苷酸的修飾。在一些實施例中，3'端修飾包含或進一步包含一個PS鍵聯，其中該鍵聯介於最後一個核苷酸與倒數第二個核苷酸之間。在一些實施例中，3'端修飾包含或進一步包含最最後面三個核苷酸之間的兩個PS鍵聯。在一些實施例中，3'端修飾包含或進一步包含最後四個核苷酸之間的四個PS鍵聯。在一些實施例中，3'端修飾包含或進一步包含最後2、3、4、5、6或7個核苷酸中之任一者或多者之間的PS鍵聯。在一些實施例中，包含3'端修飾的gRNA包含或進一步包含3'尾，其中該3'尾包含存在於3'尾之任一或多個核苷酸的修飾。在一些實施例中，3'尾經完全修飾。在一些實施例中，3'尾包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、1-2、1-3、1-4、1-5、1-6、1-7、1-8、1-9或1-10個核苷酸，視情況其中此等核苷酸中之任一者或多者經修飾。在一些實施例中，提供包含3'保護端修飾之gRNA。在一些實施例中，3'尾包含1至約20個核苷酸、1至約15個核苷酸、1至約10個核苷酸、1至約5個核苷酸、1至約4個核苷酸、1至約3個核苷酸，及1至約2個核苷酸。在一些實施例中，gRNA不包含3'尾。

【0296】 在一些實施例中，5'末端區經修飾，例如gRNA中前1、2、3、4、5、6或7個核苷酸經修飾。在全篇中，此修飾可以稱為「5'端修飾」。在一些實施例中，5'末端區中之最前面1、2、3、4、5、6或7個核苷酸包含超過一個修飾。在一些實施例中，5'端之末端(亦即，前) 1、2、3、4、5、6或7個核苷酸中的至少一者經修飾。在一些實施例中，gRNA之5'與3'末端區(例如端部)兩者均經修飾。在一些實施例中，僅gRNA之5'末端區經修飾。在一些實施例中，gRNA保守部分中僅3'末端區(加或減3'尾)經修飾。在一些實施例中，gRNA包含在gRNA之5'末端區之最前面7個

核苷酸之1、2、3、4、5、6或7者處的修飾。在一些實施例中，gRNA包含在3'末端區之7個末端核苷酸中之1、2、3、4、5、6或7者處的修飾。在一些實施例中，5'末端區之最前面4個核苷酸中之2、3或4者，及/或3'末端區之末端4個核苷酸中之2、3或4者經修飾。在一些實施例中，5'末端區之最前面4個核苷酸中的2、3或4者經由硫代磷酸酯(PS)鍵鍵聯。在一些實施例中，對5'末端及/或3'末端之修飾包含2'-O-甲基(2'-O-Me)或2'-O-(2-甲氧基乙基)(2'-O-moe)修飾。在一些實施例中，修飾包含對核苷酸之2'-氟(2'-F)修飾。在一些實施例中，修飾包含核苷酸之間的硫代磷酸酯(PS)鍵聯。在一些實施例中，修飾包含倒轉無鹼基核苷酸。在一些實施例中，修飾包含保護端修飾。在一些實施例中，修飾包含超過一個修飾，其選自保護端修飾、2'-O-Me、2'-O-moe、2'-氟(2'-F)、核苷酸之間的硫代磷酸酯(PS)鍵聯，及倒轉無鹼基核苷酸。在一些實施例中，考慮等效修飾。

【0297】 在一些實施例中，提供包含5'端修飾及3'端修飾之gRNA。在一些實施例中，gRNA包含不在5'或3'端之經修飾之核苷酸。

【0298】 在一些實施例中，提供包含上莖修飾之sgRNA，其中上莖修飾包含對上莖區中之US1至US12中之任何一或多者的修飾。在一些實施例中，提供包含上莖修飾之sgRNA，其中上莖修飾包含對上莖區中之至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或所有12個核苷酸的修飾。在一些實施例中，提供包含上莖修飾之sgRNA，其中上莖修飾包含YA位點中之1、2、3、4或5個YA修飾。在一些實施例中，上莖修飾包含經2'-OMe修飾之核苷酸、經2'-O-moe修飾之核苷酸、經2'-F修飾之核苷酸及/或其組合。本文所述之其他修飾，諸如5'端修飾及/或3'端修飾可與上莖修飾組合。

【0299】 在一些實施例中，sgRNA包含髮夾區中之修飾。在一些實施例中，髮夾區修飾包含至少一個經修飾之核苷酸，其選自經2'-O-甲基(2'-OMe)修飾之核苷酸、經2'-氟(2'-F)修飾之核苷酸及/或其組合。在一些實施例中，髮夾區修飾處於髮夾1區中。在一些實施例中，髮夾區修飾處於髮夾2區中。在一些實施例中，髮夾修飾包含YA位點中之1、2或3個YA修飾。在一些實施例中，髮夾修飾包含至少1、2、3、4、5或6個YA修飾。本文所述之其他修飾，諸如上莖修飾、5'端修飾及/或3'端修飾可與髮夾區中之修飾組合。

【0300】 在一些實施例中，gRNA包含經取代且視情況經縮短之髮夾1區，其中以下核苷酸對中之至少一者在經取代及視情況經縮短之髮夾1中經沃森-克里克配對(Watson-Crick pairing)核苷酸取代：H1-1及H1-12、H1-2及H1-11、H1-3及H1-10及/或H1-4及H1-9。「沃森-克里克配對核苷酸」包括能夠形成沃森-克里克鹼基對的任何對，包括A-T、A-U、T-A、U-A、C-G及G-C對，及包括具有相同鹼基配對偏好之任一前述核苷酸的經修飾型式的對。在一些實施例中，髮夾1區缺乏H1-5至H1-8中之任一者或兩者。在一些實施例中，髮夾1區缺乏以下核苷酸對中之一者、兩者或三者：H1-1及H1-12、H1-2及H1-11、H1-3及H1-10及/或H1-4及H1-9。在一些實施例中，髮夾1區缺乏髮夾1區之1至8個核苷酸。在任一前述實施例中，缺乏核苷酸可使得經沃森-克里克配對核苷酸(H1-1及H1-12、H1-2及H1-11、H1-3及H1-10、及/或H1-4及H1-9)取代之一或多個核苷酸對在gRNA中形成鹼基對。

【0301】 在一些實施例中，gRNA進一步包含缺乏至少1個核苷酸之上莖區，例如美國申請案第62/946,905號之表7中指示的經縮短之上莖區

中之任一者，該案之內容以全文引用之方式併入本文中或描述於本文中之其他地方，該等上莖區可與本文所述之經縮短或經取代之髮夾1區中之任一者組合。

【0302】 在一些實施例中，本文所提供的sgRNA為短單引導RNA(短sgRNA)，例如包含含有髮夾區之sgRNA的保守部分，其中髮夾區缺乏至少5至10個核苷酸或6至10個核苷酸。在一些實施例中，5至10個核苷酸或6至10個核苷酸為鄰接的。

【0303】 在一些實施例中，短sgRNA缺乏spyCas9 sgRNA之保守部分的至少核苷酸54至58 (AAAAA)。在一些實施例中，短sgRNA為缺乏與spyCas9保守部分之核苷酸54至58 (AAAAA)對應之核苷酸的非spyCas9 sgRNA，如藉由例如成對或結構比對所測定。

【0304】 在一些實施例中，本文所描述之短sgRNA包含包含髮夾區之保守部分，其中髮夾區缺乏5、6、7、8、9、10、11或12個核苷酸。在一些實施例中，缺乏核苷酸為5至10個缺乏核苷酸或6至10個缺乏核苷酸。在一些實施例中，缺乏核苷酸為鄰接的。在一些實施例中，缺乏核苷酸跨越至少髮夾1之一部分及髮夾2之一部分。在一些實施例中，5至10個缺乏核苷酸包含SEQ ID NO：172之核苷酸54-58、54-61或53-60或由其組成。

【0305】 在一些實施例中，本文中所描述之短sgRNA進一步包含聯結區，其中聯結區缺乏至少一個核苷酸(例如，聯結區中之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個核苷酸)。在一些實施例中，短sgRNA缺乏聯結區中之各核苷酸。

【0306】 在一些實施例中，本文所描述之SpyCas9短sgRNA包含

NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAG UUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCG GUGCU (SEQ ID NO：1005)之序列。

【0307】在一些實施例中，本文所描述之短sgRNA包含如mN*mN*mN*NNNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmUmGmC*mU(SEQ ID NO:1006)中所示之修飾模式，其中除非另外規定，否則A、C、G、U及N分別為腺嘌呤、胞嘧啶、鳥嘌呤、尿嘧啶及任何核糖核苷酸。m指示2'O-甲基修飾，且*指示核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵聯。

【0308】在某些實施例中，使用SEQ ID NO：172(「例示性SpyCas9 sgRNA-1」)作為實例，例示性SpyCas9 sgRNA-1進一步包括以下中之一或多者：

A. 經縮短髮夾1區或經取代且視情況經縮短髮夾1區，其中

1. 以下核苷酸對中之至少一者在髮夾1中經沃森-克里克配對核苷酸取代：H1-1及H1-12、H1-2及H1-11、H1-3及H1-10， 及/或H1-4及H1-9，且髮夾1區視情況缺乏

a. H1-5至H1-8中之任一者或兩者，

b. 以下核苷酸對中之一者、兩者或三者：H1-1及H1-12、H1-2及H1-11、H1-3及H1-10，及H1-4及H1-9，或

c. 髮夾1區之1至8個核苷酸；或

2. 經縮短之髮夾1區缺乏6至8個核苷酸，較佳6個核苷酸；及

a. 位置H1-1、H1-2或H1-3中之一或多者缺失或相對於例示性

SpyCas9 sgRNA-1(SEQ ID NO：172)經取代，或

b. 位置H1-6至H1-10中之一或多者相對於例示性SpyCas9 sgRNA-1(SEQ ID NO：172)經取代；或

3. 該經縮短髮夾1區缺乏5至10個核苷酸，較佳地5至6個核苷酸，且位置N18、H1-12或n中之一或多者相對於例示性SpyCas9 sgRNA-1(SEQ ID NO：172)經取代；或

B. 經縮短上莖區，其中該經縮短上莖區缺乏1至6個核苷酸且其中該經縮短上莖區之6、7、8、9、10或11個核苷酸相對於例示性SpyCas9 sgRNA-1(SEQ ID NO：172)包括小於或等於4個取代；或

C. 在LS6、LS7、US3、US10、B3、N7、N15、N17、H2-2及H2-14中之任一處或多處相對於例示性SpyCas9 sgRNA-1(SEQ ID NO：172)的取代，其中取代基核苷酸既不為隨後為腺嘌呤之嘧啶，亦不為在嘧啶之前的腺嘌呤；或

D. 具有上莖區之例示性SpyCas9 sgRNA-1(SEQ ID NO：172)，其中上莖修飾包含對上莖區中之US1至US12中之任一者或多者的修飾，其中

1. 經修飾之核苷酸視情況選自經2'-O-甲基(2'-O-Me)修飾之核苷酸、經2'-O-(2-甲氧基乙基)(2'-O-moe)修飾之核苷酸、經2'-氟(2'-F)修飾之核苷酸、核苷酸之間的硫代磷酸酯(PS)鍵聯、倒轉無鹼基修飾之核苷酸，或其組合；或

2. 該經修飾之核苷酸視情況包括經2'-OMe修飾之核苷酸。

【0309】 在某些實施例中，例示性SpyCas9 sgRNA-1或sgRNA(諸如包含例示性SpyCas9 sgRNA-1之sgRNA)進一步包括3'尾，例如1、2、

3、4或更多個核苷酸之3'尾。在某些實施例中，尾部包括一或多個經修飾之核苷酸。在某些實施例中，經修飾之核苷酸係選自經2'-O-甲基(2'-O-Me)修飾之核苷酸、經2'-O-(2-甲氧基乙基)(2'-O-moe)修飾之核苷酸、經2'-氟(2'-F)修飾之核苷酸、核苷酸之間的硫代磷酸酯(PS)鍵聯、倒轉無鹼基修飾之核苷酸，或其組合。在某些實施例中，該經修飾之核苷酸包括經2'-OMe修飾之核苷酸。在某些實施例中，經修飾之核苷酸包括核苷酸之間的PS鍵聯。在某些實施例中，經修飾之核苷酸包括經2'-OMe修飾之核苷酸及核苷酸之間的PS鍵聯。

【0310】 在一些實施例中，本文所述之gRNA進一步包含聯結區，其中該聯結區缺乏至少一個核苷酸。

【0311】 在一些實施例中，gRNA經化學修飾。包含一或多個經修飾之核苷或核苷酸之gRNA稱為「經修飾之」gRNA或「經化學修飾之」gRNA，用於描述代替或外加典型A、G、C及U殘基使用之一或多種非天然及/或天然存在之組分或組態的存在。經修飾之核苷及核苷酸可包括以下中之一或多者：(i)磷酸二酯主鏈鍵聯中之未鍵聯磷酸氧中之一者或兩者及/或鍵聯磷酸氧中之一或多者之更改，例如置換(例示性主鏈修飾)；(ii)例如核糖上之2'羥基之核糖組分之更改，例如置換(例示性糖修飾)；(iii)用「去磷」連接子批量置換磷酸部分(例示性主鏈修飾)；(iv)天然存在之核鹼基之修飾或置換，包括利用非典型核鹼基(例示性鹼基修飾)；(v)核糖-磷酸主鏈之置換或修飾(例示性主鏈修飾)；(vi)寡核苷酸之3'端或5'端之修飾，例如末端磷酸酯基之移除、修飾或置換，或部分、帽或連接子之結合(此類3'或5'帽修飾可包含糖及/或主鏈修飾)；及(vii)糖之修飾或置換(例示性糖修飾)。

【0312】 化學修飾(諸如以上列出之彼等)可經組合以得到經修飾之gRNA，其包含可具有兩個、三個、四個或更多個修飾之核苷及核苷酸(統稱為「殘基」)。舉例而言，經修飾之殘基可具有經修飾之糖及經修飾之核鹼基。在一些實施例中，gRNA之每一鹼基經修飾，例如所有鹼基均具有諸如硫代磷酸酯基團之經修飾之磷酸酯基。在某些實施例中，gRNA分子之所有或實質上所有磷酸酯基經硫代磷酸酯基置換。在一些實施例中，經修飾之gRNA在RNA之5'端或其附近包含至少一個經修飾之殘基。在一些實施例中，經修飾之gRNA在RNA之3'端或附近包含至少一個經修飾之殘基。

【0313】 在一些實施例中，gRNA包含一、二、三個或更多個經修飾之殘基。在一些實施例中，經修飾之gRNA中至少5% (例如至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%)之位置為經修飾之核苷或核苷酸。

【0314】 在主鏈修飾之一些實施例中，經修飾之殘基之磷酸酯基可藉由用不同取代基置換一或多個氧而經修飾。此外，經修飾之殘基，例如存在於經修飾之核酸中之經修飾之殘基可包括用如本文所描述之經修飾之磷酸酯基批量置換未經修飾之磷酸酯部分。在一些實施例中，磷酸酯主鏈之主鏈修飾可包括產生不帶電連接子或具有不對稱電荷分佈之帶電連接子的變化。

【0315】 經修飾之磷酸酯基的實例包括硫代磷酸酯、硒代磷酸酯、硼烷磷酸酯(borano phosphate)、硼烷磷酸酯(borano phosphate ester)、氫

膦酸酯、胺基磷酸酯、烷基或芳基膦酸酯及磷酸三酯。

【0316】 亦可構築可模擬核酸之支架，其中磷酸酯連接子及核糖經核酸酶抗性核苷或核苷酸替代物置換。此類修飾可包含主鏈修飾及糖修飾。在一些實施例中，核鹼基可藉由替代主鏈繫栓。實例可包括(但不限於) N-味啉基、環丁基、吡咯啶及肽核酸(PNA)核苷替代物。

【0317】 經修飾之核苷及經修飾之核苷酸可包括針對糖基之一或多個修飾，亦即在糖修飾處如此。舉例而言，2'羥基(OH)可經修飾，例如經多個不同「氧基」或「去氧」取代基置換。在一些實施例中，對2'羥基之修飾可增強核酸之穩定性，因為羥基可不再被去質子化以形成2'-烷氧離子。2'羥基修飾之實例可包括烷氧基或芳氧基(OR，其中「R」可為例如烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或糖)；聚乙二醇(PEG)、$O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OR$，其中R可為例如H或視情況經取代之烷基，且n可為0至20之整數。在一些實施例中，2'羥基修飾可為2'-O-Me。在一些實施例中，2'羥基修飾可為2'-氟修飾，該修飾用氟置換2'羥基。在一些實施例中，2'羥基修飾可包括「鎖」核酸，其中2'羥基可例如藉由$C_{1-6}$伸烷基或$C_{1-6}$伸雜烷基橋連接至同一核糖之4'碳，其中例示性橋可包括亞甲基、伸丙基、乙醚或胺基橋。在一些實施例中，2'羥基修飾可包括「解鎖」核酸(UNA)，其中核糖環缺乏C2'-C3'鍵。在一些實施例中，2'羥基修飾可包括甲氧基乙基(MOE)($OCH_2CH_2OCH_3$，例如PEG衍生物)。

【0318】 「去氧」2'修飾可包括氫(亦即，去氧核糖，例如在部分dsRNA之突出部分處)；鹵基(例如溴基、氯基、氟基或碘基)；胺基(其中胺基可為例如$NH_2$；烷基胺基、二烷基胺基、雜環基、芳基胺基、二芳基胺基、雜芳胺基、二雜芳胺基或胺基酸)；$NH(CH_2CH_2NH)_nCH_2CH_2$-胺基

(其中胺基可例如如本文所描述)、-NHC(O)R (其中R可為例如烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或糖)、氰基；巯基；烷基-硫基-烷基；硫代烷氧基；及可視情況經例如如本文所描述之胺基取代的烷基、環烷基、芳基、烯基及炔基。

【0319】 糖修飾可包含亦可含有一或多個碳之糖基，該一或多個碳具有與核糖中之對應碳相反的立體化學組態。因此，經修飾之核酸可包括含有例如阿拉伯糖作為糖的核苷酸。經修飾之核酸亦可包括無鹼基糖。此等無鹼基糖亦可進一步在一或多個組成性糖原子處經修飾。經修飾之核酸亦可包括一或多種呈L形式之糖，例如L-核苷。

【0320】 可併入至經修飾之核酸中之本文中所描述之經修飾之核苷及經修飾之核苷酸可包括經修飾之鹼基，亦稱為核鹼基。核鹼基之實例包括(但不限於)腺嘌呤(A)、鳥嘌呤(G)、胞嘧啶(C)及尿嘧啶(U))。此等核鹼基可經修飾或完全置換以得到可併入至經修飾之核酸中之經修飾之殘基。核苷酸之核鹼基可獨立地選自嘌呤、嘧啶、嘌呤類似物或嘧啶類似物。在一些實施例中，核鹼基可包括例如鹼基的天然存在衍生物及合成衍生物。

【0321】 在採用雙引導RNA之實施例中，crRNA及tracr RNA中之每一者可含有修飾。此類修飾可處於crRNA及/或tracr RNA之一端或兩端。在包含sgRNA之實施例中，sgRNA之一端或兩端之一或多個殘基可經化學修飾，或整個sgRNA可經化學修飾。某些實施例包含5'端修飾。某些實施例包含3'端修飾。在某些實施例中，gRNA分子之單股突出物中之一或多個或所有核苷酸為去氧核苷酸。

【0322】 在一些實施例中，本文所揭示之gRNA包含2018年6月14日公佈之WO2018/107028 A1中所揭示之修飾模式中之一者，該案之內容

特此以全文引用之方式併入。

【0323】 術語「mA」、「mC」、「mU」或「mG」可用於指示經2'-O-Me修飾之核苷酸。術語「fA」、「fC」、「fU」或「fG」可用於指示經2'-F取代之核苷酸。「*」可用於描述PS修飾。術語A*、C*、U*或G*可用於指示經PS鍵而鍵聯至後續(例如3')核苷酸之核苷酸。術語「mA*」、「mC*」、「mU*」或「mG*」可用於指示已經2'-O-Me取代且經PS鍵而鍵聯至下一個(例如3')核苷酸之核苷酸。

**例示性spyCas9 sgRNA-1(SEQ ID NO：172)**

| 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| G | U | U | U | U | A | G | A | G | C | U | A | G | A | A | A | U | A | G | C | A | A | G | U | U | A | A | A | A | U |
| LS1-LS6 | | | | | | B1-B2 | | US1-US12 | | | | | | | | | | | | B2-B6 | | | | LS7-LS12 | | | | | |

| 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | A | G | G | C | U | A | G | U | C | C | G | U | U | A | U | C | A | A | C | U | U | G | A | A | A | A | A | G | U |
| 聯結 | | | | | | | | | | | | | | | | | | H1-1至H1-12 | | | | | | | | | | | |

| 61 | 62 | 63 | 64 | 65 | 66 | 67 | 68 | 69 | 70 | 71 | 72 | 73 | 74 | 75 | 76 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| G | G | C | A | C | C | G | A | G | U | C | G | G | U | G | C |
| N | H2-1至H2-15 | | | | | | | | | | | | | | |

## C. 核糖核蛋白複合物

【0324】 在一些實施例中，本發明提供包含一或多個gRNA之組合物，該一或多個gRNA包含來自表2之一或多個引導序列及經RNA引導之DNA結合劑，例如核酸酶，諸如Cas核酸酶，諸如Cas9。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑具有裂解酶活性，其亦可稱作雙股核酸內切酶活性。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含Cas核酸酶。Cas9核酸酶之實例包括釀膿鏈球菌、金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)及其他原核生物(參見例如下一段中之清單)之II型CRISPR系統之彼等者及其經修飾(例如工程化或突變)型式。參見例如US2016/0312198 A1；US

2016/0312199 A1。Cas核酸酶之其他實例包括III型CRISPR系統之Csm或Cmr複合物，或其Cas10、Csm1或Cmr2次單元；及I型CRISPR系統之級聯複合物，或其Cas3次單元。在一些實施例中，Cas核酸酶可來自IIA型、IIB型或IIC型系統。關於各種CRISPR系統及Cas核酸酶之論述，參見例如Makarova等人, NAT. REV. MICROBIOL. 9:467-477 (2011)；Makarova等人, NAT. REV. MICROBIOL, 13：722-36 (2015)；Shmakov等人, MOLECULAR CELL, 60:385-397 (2015)。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含Cas切口酶。在一些實施例中，經RNA引導之切口酶經修飾或衍生自Cas蛋白質，諸如2類Cas核酸酶(其可例如為II型、V型或VI型Cas核酸酶)。2類Cas核酸酶包括例如Cas9、Cpf1、C2c1、C2c2及C2c3蛋白質及其修飾。

【0325】 可衍生Cas核酸酶或Cas切口酶之非限制性例示性菌種包括釀膿鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)、嗜熱鏈球菌(*Streptococcus thermophilus*)、鏈球菌屬、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、無害李氏菌(*Listeria innocua*)、加氏乳桿菌(*Lactobacillus gasseri*)、新兇手弗朗西斯氏菌(*Francisella novicida*)、產琥珀酸沃廉菌(*Wolinella succinogenes*)、華德薩特菌(*Sutterella wadsworthensis*)、伽馬變形菌(*Gammaproteobacterium*)、奈瑟氏腦膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)、空腸彎曲桿菌(*Campylobacter jejuni*)、多殺巴斯德菌(*Pasteurella multocida*)、產琥珀酸纖維桿菌(*Fibrobacter succinogene*)、深紅紅螺菌(*Rhodospirillum rubrum*)、達松維爾擬諾卡氏菌(*Nocardiopsis dassonvillei*)、始旋鏈黴菌(*Streptomyces pristinaespiralis*)、產綠色鏈黴菌(*Streptomyces viridochromogenes*)、產綠色鏈黴菌、粉紅鏈孢囊菌

(*Streptosporangium roseum*)、粉紅鏈孢囊菌、嗜酸熱脂環桿菌(*Alicyclobacillus acidocaldarius*)、假蕈狀芽孢桿菌(*Bacillus pseudomycoides*)、砷還原芽孢桿菌(*Bacillus selenitireducens*)、西伯利亞微小桿菌(*Exiguobacterium sibiricum*)、戴白氏乳桿菌(*Lactobacillus delbrueckii*)、唾液乳桿菌(*Lactobacillus salivarius*)、布氏乳桿菌(*Lactobacillus buchneri*)、齒垢密螺旋體(*Treponema denticola*)、海洋微顫菌(*Microscilla marina*)、伯克霍爾德氏細菌(*Burkholderiales bacterium*)、食萘極地單胞菌(*Polaromonas naphthalenivorans*)、單胞菌屬(*Polaromonas sp.*)、瓦氏鱷球藻(*Crocosphaera watsonii*)、鱷球藻屬、銅綠微囊藻(*Microcystis aeruginosa*)、聚球藻屬(*Synechococcus sp.*)、阿拉伯糖醋桿菌(*Acetohalobium arabaticum*)、根製氨菌(*Ammonifex degensii*)、熱解纖維素菌(*Caldicelulosiruptor becscii*)、脫硫假絲酵母(*Candidatus Desulforudis*)、肉毒梭菌(*Clostridium botulinum*)、艱難梭菌(*Clostridium difficile*)、大芬戈爾德菌(*Finegoldia magna*)、嗜熱鹽鹼厭氧菌(*Natranaerobius thermophilus*)、嗜熱丙酸厭氧腸狀菌(*Pelotomaculum thermopropionicum*)、嗜酸性喜溫硫桿菌(*Acidithiobacillus caldus*)、嗜酸氧化亞鐵硫桿菌(*Acidithiobacillus ferrooxidans*)、酒色異著色菌(*Allochromatium vinosum*)、海桿菌屬(*Marinobacter sp.*)、嗜鹽亞硝化球菌(*Nitrosococcus halophilus*)、瓦氏亞硝化球菌(*Nitrosococcus watsoni*)、浮游假交替單胞菌(*Pseudoalteromonas haloplanktis*)、消旋纖線桿菌(*Ktedonobacter racemifer*)、發現甲烷耐鹽菌(*Methanohalobium evestigatum*)、變異念珠藻(*Anabaena variabilis*)、泡沫節球藻(*Nodularia spumigena*)、念珠藻屬

(*Nostoc sp.*)、極大節旋藻(*Arthrospira maxima*)、鈍頂節旋藻(*Arthrospira platensis*)、節旋藻屬、螺旋藻屬(*Lyngbya sp.*)、原型微鞘藻(*Microcoleus chthonoplastes*)、顫藻屬(*Oscillatoria sp.*)、運動石袍菌(*Petrotoga mobilis*)、非洲高熱桿菌(*Thermosipho africanus*)、巴氏鏈球菌(*Streptococcus pasteurianus*)、灰色奈瑟球菌(*Neisseria cinerea*)、紅嘴鷗彎曲桿菌(*Campylobacter lari*)、食清潔劑細小棒菌(*Parvibaculum lavamentivorans*)、白喉棒狀桿菌(*Corynebacterium diphtheria*)、胺基酸球菌屬(*Acidaminococcus sp.*)、毛螺科菌(*Lachnospiraceae bacterium*) *ND2006*及海洋無核氯菌(*Acaryochloris marina*)。

【0326】在一些實施例中，Cas核酸酶為來自釀膿鏈球菌之Cas9核酸酶。在一些實施例中，Cas核酸酶為來自嗜熱鏈球菌之Cas9核酸酶。在一些實施例中，Cas核酸酶為來自奈瑟氏腦膜炎菌之Cas9核酸酶。在一些實施例中，Cas核酸酶為來自金黃色葡萄球菌之Cas9核酸酶。在一些實施例中，Cas核酸酶為來自新兇手弗朗西斯氏菌之Cpf1核酸酶。在一些實施例中，Cas核酸酶為來自胺基酸球菌屬之Cpf1核酸酶。在一些實施例中，Cas核酸酶為來自毛螺科菌ND2006之Cpf1核酸酶。在其他具體實例中，Cas核酸酶為來自以下之Cpf1核酸酶：土拉熱弗朗西絲菌(*Francisella tularensis*)、毛螺科菌、瘤胃溶纖維丁酸弧菌(*Butyrivibrio proteoclasticus*)、佩氏細菌(*Peregrinibacteria bacterium*)、帕庫氏菌(*Parcubacteria bacterium*)、史密斯氏菌(*Smithella*)、胺基酸球菌屬、白蟻甲烷支原體菌候選種(*Candidatus Methanoplasma termitum*)、挑剔真桿菌(*Eubacterium eligens*)、牛眼莫拉菌(*Moraxella bovoculi*)、稻田鉤端螺旋體(*Leptospira inadai*)、狗口腔卟啉單胞菌(*Porphyromonas*

*crevioricanis*)、解糖腺普雷沃菌(*Prevotella disiens*)或獼猴卟啉單胞菌(*Porphyromonas macacae*)。在某些實施例中，Cas核酸酶為來自胺基酸球菌屬或毛螺科菌之Cpf1核酸酶。

【0327】在一些實施例中，Cas切口酶衍生自來自釀膿鏈球菌之Cas9核酸酶。在一些實施例中，Cas切口酶衍生自來自嗜熱鏈球菌之Cas9核酸酶。在一些實施例中，Cas切口酶為來自奈瑟氏腦膜炎菌之Cas9核酸酶之切口酶形式。參見例如WO/2020081568，其描述Nme2Cas9 D16A切口酶融合蛋白。在一些實施例中，Cas切口酶衍生自來自金黃色葡萄球菌之Cas9核酸酶。在一些實施例中，Cas切口酶衍生自來自新兇手弗朗西斯氏菌之Cpf1核酸酶。在一些實施例中，Cas切口酶衍生自來自胺基酸球菌屬之Cpf1核酸酶。在一些實施例中，Cas切口酶衍生自來自毛螺科菌ND2006之Cpf1核酸酶。在其他實施例中，Cas切口酶衍生自來自以下之Cpf1核酸酶：土拉熱弗朗西絲菌、毛螺科菌、瘤胃溶纖維丁酸弧菌、佩氏細菌、帕庫氏菌、史密斯氏菌、胺基酸球菌屬、白蟻甲烷支原體菌候選種、挑剔真桿菌、牛眼莫拉菌、稻田鉤端螺旋體、狗口腔卟啉單胞菌、解糖腺普雷沃菌或獼猴卟啉單胞菌。在某些實施例中，Cas切口酶衍生自來自胺基酸球菌屬或毛螺菌科之Cpf1核酸酶。如其他地方所論述，切口酶可藉由使兩個催化域中之一者不活化而衍生自核酸酶，例如藉由使核溶解所必需之活性位點殘基(諸如Spy Cas9中之N863之D10、H840)突變。熟習此項技術者將熟悉容易地鑑別其他Cas蛋白中之對應殘基的技術，諸如序列比對及結構比對，其將在下文詳細論述。

【0328】在一些實施例中，gRNA連同經RNA引導之DNA結合劑一起稱為核糖核蛋白複合物(RNP)。在一些實施例中，經RNA引導之DNA

結合劑為Cas核酸酶。在一些實施例中，gRNA連同Cas核酸酶一起稱為Cas RNP。在一些實施例中，RNP包含I型、II型或III型組分。在一些實施例中，Cas核酸酶為來自II型CRISPR/Cas系統之Cas9蛋白質。在一些實施例中，gRNA連同Cas9一起稱為Cas9 RNP。

【0329】 野生型Cas9具有兩個核酸酶域：RuvC及HNH。RuvC域裂解非目標DNA股，且HNH域裂解目標DNA股。在一些實施例中，Cas9蛋白包含多於一個RuvC域及/或多於一個HNH域。在一些實施例中，Cas9蛋白質為野生型Cas9。在組合物、用途及方法實施例中之每一者中，Cas誘導目標DNA中之雙股斷裂。

【0330】 在一些實施例中，使用嵌合Cas核酸酶，其中該蛋白質之一個域或區經不同蛋白質之一部分置換。在一些實施例中，Cas核酸酶域可經來自諸如Fok1之不同核酸酶的域置換。在一些實施例中，Cas核酸酶可為經修飾之核酸酶。

【0331】 在其他實施例中，Cas核酸酶或Cas切口酶可來自I型CRISPR/Cas系統。在一些實施例中，Cas核酸酶可為I型CRISPR/Cas系統之級聯複合物之組分。在一些實施例中，Cas核酸酶可為Cas3蛋白。在一些實施例中，Cas核酸酶可來自III型CRISPR/Cas系統。在一些實施例中，Cas核酸酶可具有RNA裂解活性。

【0332】 在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑具有單股切口酶活性，亦即可切割一個DNA股以產生單股斷裂，該單股斷裂亦稱為「切口」。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含Cas切口酶。切口酶為在dsDNA中產生切口，亦即切割DNA雙螺旋之一個股但不切割另一股之酶。在一些實施例中，Cas切口酶為其中例如藉由催化域中之一

或多種變化(例如點突變)使核酸內切活性位點不活化之Cas核酸酶(例如上文所論述之Cas核酸酶)之型式。關於Cas切口酶及例示性催化域變化之論述，參見例如美國專利第8,889,356號。在一些實施例中，Cas切口酶，諸如Cas9切口酶具有非活性RuvC或HNH域。

【0333】 在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑經修飾而僅含有一個功能核酸酶域。舉例而言，藥劑蛋白質可經修飾以使得核酸酶域中之一者經突變或完全或部分缺失以降低其核酸裂解活性。在一些實施例中，使用具有活性降低之RuvC域之切口酶。在一些實施例中，使用具有非活性RuvC域之切口酶。在一些實施例中，使用具有活性降低之HNH域之切口酶。在一些實施例中，使用具有非活性HNH域之切口酶。

【0334】 在一些實施例中，Cas蛋白質核酸酶域內之保守胺基酸經取代以降低或改變核酸酶活性。在一些實施例中，Cas核酸酶可包含RuvC或RuvC樣核酸酶域中之胺基酸取代。RuvC或RuvC樣核酸酶域中之例示性胺基酸取代包括D10A(基於釀膿鏈球菌Cas9蛋白質)。參見例如Zetsche等人(2015) *Cell* 10月22:163(3)：759-771。在一些實施例中，Cas核酸酶可包含HNH或HNH樣核酸酶域中之胺基酸取代。HNH或HNH樣核酸酶域中之例示性胺基酸取代包括E762A、H840A、N863A、H983A及D986A(基於釀膿鏈球菌Cas9蛋白質)。參見例如Zetsche等人(2015)。其他例示性胺基酸取代包括D917A、E1006A及D1255A(基於新兇手弗朗西斯氏菌U112 Cpf1 (FnCpf1)序列(UniProtKB -A0Q7Q2 (CPF1_FRATN))。

【0335】 在一些實施例中，編碼切口酶之mRNA將與一對分別與目標序列之有義股及反義股互補之引導RNA組合提供。在此實施例中，引導RNA將切口酶導引至目標序列且藉由在目標序列之相對股上產生切口

而引入DSB(亦即雙切口)。在一些實施例中，使用雙切口可改良特異性且減少脫靶效應。在一些實施例中，切口酶連同靶向DNA之相對股之兩個個別引導RNA使用以在目標DNA中產生雙切口。在一些實施例中，切口酶連同經選擇以非常接近之兩個個別引導RNA使用以在目標DNA中產生雙切口。

【0336】 在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑缺乏裂解酶及切口酶活性。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含dCas DNA結合多肽。dCas多肽具有DNA結合活性，而基本上缺乏催化(裂解酶/切口酶)活性。在一些實施例中，dCas多肽為dCas9多肽。在一些實施例中，缺乏裂解酶及切口酶活性之經RNA引導之DNA結合劑或dCas DNA結合多肽為其中例如藉由催化域之一或多種變化(例如點突變)，使核酸內切活性位點不活化的Cas核酸酶之型式(例如上文所論述之Cas核酸酶)。參見例如US 2014/0186958 A1；US 2015/0166980 A1。

【0337】 在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含一或多個異源功能域(例如為或包含融合多肽)。

【0338】 在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含APOBEC3脫胺酶。在一些實施例中，APOBEC3脫胺酶為APOBEC3A(A3A)。在一些實施例中，A3A為人類A3A。在一些實施例中，A3A為野生型A3A。

【0339】 在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含脫胺酶及經RNA引導之切口酶。在一些實施例中，mRNA進一步包含將定序編碼A3A與定序編碼經RNA引導之切口酶之序列連接的連接子。在一些實施例中，連接子為有機分子、基團、聚合物或化學部分。在一些實施例中，

連接子為肽連接子。在一些實施例中，肽連接子為具有至少1個、至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個、至少15個、至少20個、至少25個、至少30個、至少40個、至少50個或更多個胺基酸之任何胺基酸伸長段。在一些實施例中，肽連接子為16個殘基之「XTEN」連接子或其變異體(參見例如實例；及Schellenberger等人，A recombinant polypeptide extends the in vivo half-life of peptides and proteins in a tunable manner. Nat. Biotechnol. 27, 1186-1190 (2009))。在一些實施例中，XTEN連接子包含序列SGSETPGTSESATPES (SEQ ID NO：900)、SGSETPGTSESA (SEQ ID NO：901)或SGSETPGTSESATPEGGSGGS (SEQ ID NO：902)。在一些實施例中，肽連接子包含選自SEQ ID NO：903-913之一或多個序列。

【0340】 在一些實施例中，異源功能域可促進將經RNA引導之DNA結合劑輸送至細胞核中。舉例而言，異源功能域可為核定域信號(NLS)。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑可與1-10個NLS融合。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑可與1-5個NLS融合。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑可與一個NLS融合。在使用一個NLS之情況下，NLS可在經RNA引導之DNA結合劑序列之N末端或C末端融合。其亦可插入經RNA引導之DNA結合劑序列內。在其他實施例中，經RNA引導之DNA結合劑可與多於一個NLS融合。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑可與2、3、4或5個NLS融合。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑可與兩個NLS融合。在某些情形下，兩個NLS可相同(例如兩個SV40 NLS)或不同。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑與羧基末端之兩個NLS序列(例如SV40)融合。在一些實施例中，經

RNA引導之DNA結合劑可與兩個NLS融合，一個NLS連接在N末端且一個連接在C末端。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑可與3個NLS融合。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑可不與NLS融合。在一些實施例中，NLS可為單聯(monopartite)序列，諸如SV40 NLS、PKKKRKV (SEQ ID NO：600)或PKKKRRV (SEQ ID NO：601)。在一些實施例中，NLS可為諸如核質蛋白之NLS、KRPAATKKAGQAKKKK(SEQ ID NO：602)之雙聯序列。在一特定實施例中，單一PKKKRKV (SEQ ID NO：600) NLS可在經RNA引導之DNA結合劑之C末端融合。一或多個連接子視情況包括在融合位點處。

【0341】 在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑包含編輯劑。例示性編輯劑為BC22n，其包括藉由XTEN連接子與釀膿鏈球菌-D10A Cas9切口酶融合之智人APOBEC3A，及編碼BC22n之mRNA。提供編碼BC22n之mRNA (SEQ ID NO：804)。

【0342】 在一些實施例中，異源功能域可能夠修改經RNA引導之DNA結合劑的細胞內半衰期。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑之半衰期可得以提高。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑之半衰期可得以降低。在一些實施例中，異源功能域可能能夠增加經RNA引導之DNA結合劑的穩定性。在一些實施例中，異源功能域可能能夠降低經RNA引導之DNA結合劑的穩定性。在一些實施例中，異源功能域可充當蛋白質降解之信號肽。在一些實施例中，蛋白質降解可由蛋白水解酶，諸如蛋白酶體、溶酶體蛋白酶或鈣蛋白酶(calpain proteases)介導。在一些實施例中，異源功能域可包含PEST序列。在一些實施例中，經RNA引導之DNA結合劑可藉由添加泛素或多泛素鏈來修飾。在一些實施

例中，泛素可為泛素樣蛋白質(UBL)。泛素樣蛋白質之非限制性實例包括小泛素樣修飾因子(SUMO)、泛素交叉反應蛋白(UCRP，亦被稱作干擾素刺激基因-15 (ISG15))、泛素相關修飾因子-1 (URM1)、神經元-前驅細胞-細胞表現之發育下調蛋白-8 (NEDD8，在釀酒酵母中被稱作Rub1)、人類白血球抗原F相關(FAT10)、自噬-8 (ATG8)及自噬-12 (ATG12)、Fau泛素樣蛋白(FUB1)、膜錨定UBL (MUB)、泛素摺疊修飾因子-1 (UFM1)及泛素樣蛋白-5 (UBL5)。

【0343】 在一些實施例中，異源功能域可為標記域。標記域之非限制性實例包括螢光蛋白、純化標籤、抗原決定基標籤及報導基因序列。在一些實施例中，標記域可為螢光蛋白。適合之螢光蛋白之非限制實例包括綠色螢光蛋白(例如GFP、GFP-2、tagGFP、turboGFP、sfGFP、EGFP、翡翠色(Emerald)、Azami綠(Azami Green)、單Azami綠(Monomeric Azami Green)、CopGFP、AceGFP、ZsGreen1)、黃色螢光蛋白(例如YFP、EYFP、Citrine、Venus、YPet、PhiYFP、ZsYellow1)、藍色螢光蛋白(例如EBFP、EBFP2、Azurite、mKalamal、GFPuv、藍寶石色(Sapphire)、T-藍寶石色(T-sapphire))、青色螢光蛋白(例如ECFP、Cerulean、CyPet、AmCyan1、Midoriishi青(Midoriishi-Cyan))、紅色螢光蛋白(例如mKate、mKate2、mPlum、DsRed單色、mCherry、mRFP1、DsRed-Express、DsRed2、DsRed單色、HcRed串色、HcRed1、AsRed2、eqFP611、mRasberry、mStrawberry、Jred)及橙色螢光蛋白(mOrange、mKO、Kusabira橙(Kusabira-Orange)、單Kusabira橙(Monomeric Kusabira-Orange)、mTangerine、tdTomato)或任何其他適合之螢光蛋白。在其他實施例中，標記域可為純化標籤及/或抗原決定基標

籤。非限制性之例示性標籤包括麩胱甘肽-S-轉移酶(GST)、殼質結合蛋白(CBP)、麥芽糖結合蛋白(MBP)、硫氧還蛋白(TRX)、聚(NANP)、串聯親和純化(TAP)標籤、myc、AcV5、AU1、AU5、E、ECS、E2、FLAG、HA、nus、Softag 1、Softag 3、Strep、SBP、Glu-Glu、HSV、KT3、S、S1、T7、V5、VSV-G、6×His、8×His、生物素羧基載體蛋白質(BCCP)、聚His及調鈣蛋白。非限制性之例示性報導基因包括麩胱甘肽-S-轉移酶(GST)、辣根過氧化酶(HRP)、氯黴素乙醯基轉移酶(CAT)、β-半乳糖苷酶、β-葡糖醛酸酶、螢光素酶或螢光蛋白。

【0344】 在其他實施例中，異源功能域可將經RNA引導之DNA結合劑靶向至特定細胞器、細胞型、組織或器官。在一些實施例中，異源功能域可將經RNA引導之DNA結合劑靶向至粒線體。

【0345】 在其他實施例中，異源功能域可為效應子域，諸如編輯域。當經RNA引導之DNA結合劑導引至其目標序列時，例如當Cas核酸酶藉由gRNA導引至目標序列時，效應子域(諸如編輯域)可修飾或影響目標序列。在一些實施例中，效應子域(諸如編輯域)可選自核酸結合域、核酸酶域(例如非Cas核酸酶域)、表觀遺傳修飾域、轉錄活化域或轉錄抑制子域。在一些實施例中，異源功能域為核酸酶，諸如FokI核酸酶。參見例如美國專利第9,023,649號。在一些實施例中，異源功能域為轉錄活化子或抑制子。參見例如Qi等人, 「Repurposing CRISPR as an RNA-guided platform for sequence-specific control of gene expression」, *Cell* 152:1173-83 (2013)；Perez-Pinera等人, 「RNA-guided gene activation by CRISPR-Cas9-based transcription factors」, *Nat. Methods* 10:973-6 (2013)；Mali等人, 「CAS9 transcriptional activators for target

specificity screening and paired nickases for cooperative genome engineering」, *Nat. Biotechnol.* 31:833-8 (2013)；Gilbert等人,「CRISPR-mediated modular RNA-guided regulation of transcription in eukaryotes」, *Cell* 154:442-51 (2013)。因此，經RNA引導之DNA結合劑基本上變成可使用引導RNA導引以結合所需目標序列之轉錄因子。

**D. 測定引導RNA之功效**

【0346】在一些實施例中，當與形成RNP之其他組分(例如，經RNA引導之DNA結合劑)一起遞送或表現時，測定引導RNA之功效。在一些實施例中，引導RNA與經RNA引導之DNA結合劑，諸如Cas蛋白，例如Cas9一起表現。在一些實施例中，將引導RNA遞送至已穩定表現經RNA引導之DNA核酸酶(諸如Cas核酸酶或切口酶，例如Cas9核酸酶或切口酶)之細胞株中或在該細胞株中表現。在一些實施例中，引導RNA作為RNP之一部分遞送至細胞。在一些實施例中，將引導RNA與編碼經RNA引導之DNA核酸酶(諸如Cas核酸酶或切口酶，例如Cas9核酸酶或切口酶)之mRNA一起遞送至細胞中。

【0347】如本文所述，使用本文所揭示之經RNA引導之DNA核酸酶及引導RNA可引起DSB、SSB及/或位點特異性結合，其導致DNA或前驅mRNA中之核酸修飾，在藉由細胞機制修復時，該核酸修飾可產生呈插入/缺失(insertion/deletion，indel)突變形式之誤差。歸因於插入/缺失之多種突變會改變閱讀框架、引入過早終止密碼子或誘導外顯子跳躍，且因此產生非功能性蛋白質。

【0348】在一些實施例中，基於活體外模型來測定特定引導RNA的功效。在一些實施例中，活體外模型為T細胞株。在一些實施例中，活體

外模型為HEK293 T細胞。在一些實施例中，活體外模型為穩定地表現Cas9之HEK293細胞(HEK293_Cas9)。在一些實施例中，活體外模型為類淋巴母細胞細胞株。在一些實施例中，活體外模型為初生人類T細胞。在一些實施例中，活體外模型為初生人類B細胞。在一些實施例中，活體外模型為初生人類周邊血液淋巴球。在一些實施例中，活體外模型為初生人類周邊血液單核細胞。

【0349】 在一些實施例中，活體外模型中發生缺失或插入之脫靶位點數目係例如藉由分析來自經Cas9 mRNA及引導RNA活體外轉染之細胞之基因體DNA來測定。在一些實施例中，此類測定包含分析來自經Cas9 mRNA、引導RNA及供體寡核苷酸活體外轉染之細胞之基因體DNA。用於此類測定之例示性程序提供於以下工作實例中。

【0350】 在一些實施例中，在用於引導RNA選擇過程之多個活體外細胞模型上測定特定gRNA之功效。在一些實施例中，與所選引導RNA針對細胞株的資料進行比較。在一些實施例中，使用多個細胞模型進行交叉篩選。

【0351】 在一些實施例中，基於活體內模型來測定特定引導RNA的功效。在一些實施例中，活體內模型為嚙齒動物模型。在一些實施例中，嚙齒動物模型為表現目標基因之小鼠。在一些實施例中，嚙齒動物模型為表現CIITA基因之小鼠。在一些實施例中，嚙齒動物模型為表現人類CIITA基因之小鼠。在一些實施例中，嚙齒動物模型為表現B2M基因之小鼠。在一些實施例中，嚙齒動物模型為表現人類B2M基因之小鼠。在一些實施例中，活體內模型為非人類靈長類動物，例如食蟹獼猴。

【0352】 在一些實施例中，藉由中靶裂解效率來評估引導RNA之功

效。在一些實施例中，藉由目標位置，例如CIITA或B2M處之編輯百分比量測引導RNA之功效。在一些實施例中，深度定序可用於鑑別藉由基因編輯引入之修飾(例如插入、缺失)的存在。插入/缺失百分比可根據次世代定序「NGS」計算。

【0353】 在一些實施例中，引導RNA之功效係藉由目標細胞類型之基因體內之脫靶序列處之插入/缺失的數目及/或頻率來量測。在一些實施例中，提供有效引導RNA，其在細胞群體中及/或相對於目標位點處之插入/缺失產生頻率在脫靶位點以極低頻率(例如<5%)產生插入/缺失。因此，本發明提供引導RNA，其並不展現目標細胞類型(例如T細胞或B細胞)中之脫靶插入/缺失形成，或其在細胞群體中及/或相對於目標位點處之插入/缺失產生頻率產生<5%之脫靶插入/缺失形成頻率。在一些實施例中，本發明提供並不展現目標細胞類型(例如T細胞或B細胞)中之任何脫靶插入/缺失形成之引導RNA。在一些實施例中，例如如藉由一或多種本文所述方法所評估，提供在少於5個脫靶位點產生插入/缺失之引導RNA。在一些實施例中，例如如藉由一或多種本文所述方法所評估，提供在少於或等於4、3、2或1個脫靶位點產生插入/缺失之引導RNA。在一些實施例中，脫靶位點不出現在目標細胞(例如T細胞或B細胞)基因體中之蛋白質編碼區中。

【0354】 在一些實施例中，線性擴增用於偵檢基因編輯事件，諸如目標DNA中插入/缺失(「插入/缺失(indel)」)突變、易位及同源定向修復(HDR)事件的形成。舉例而言，可使用具有獨特序列標籤之引子的線性擴增且分離該等加標籤之擴增產物(之後在本文中稱為「UnIT」，或「獨特識別符標籤化」方法)。

【0355】 在一些實施例中，藉由目標細胞類型內之染色體重排之數目來量測引導RNA之功效。Kromatid dGH分析可用於偵測染色體重排，包括例如易位、相互易位、易位至脫靶染色體、缺失(亦即，由於編輯事件而在細胞複製週期中丟失片段之染色體重排)。在一些實施例中，目標細胞類型具有小於10、小於8、小於5、小於4、小於3、小於2或小於1個染色體重排。在一些實施例中，目標細胞類型不具有染色體重排。

**E. gRNA組合物之遞送**

【0356】 脂質奈米粒子(LNP組合物)為用於遞送核苷酸及蛋白質承載物(cargo)之熟知手段，且可用於遞送本文所揭示之引導RNA、組合物或醫藥調配物。在一些實施例中，LNP組合物遞送核酸、蛋白質、或核酸連同蛋白質一起。

【0357】 在一些實施例中，本發明包含一種向個體遞送本文所揭示之任一種gRNA之方法，其中gRNA調配為LNP。在一些實施例中，LNP包含gRNA及Cas9或編碼Cas9之mRNA。

【0358】 在一些實施例中，本發明包含一種包含所揭示之任一種gRNA及LNP的組合物。在一些實施例中，組合物進一步包含Cas9或編碼Cas9之mRNA。

【0359】 在一些實施例中，LNP組合物包含陽離子脂質。在一些實施例中，LNP組合物包含十八-9,12-二烯酸(9Z,12Z)-3-((4,4-雙(辛氧基)丁醯基)氧基)-2-((((3-(二乙胺基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙酯(亦稱為(9Z,12Z)-十八-9,12-二烯酸3-((4,4-雙(辛氧基)丁醯基)氧基)-2-((((3-(二乙胺基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙酯)或另一可離子化脂質。參見例如WO/2017/173054及其中所描述之參考文獻之脂質。在一些實施例中，

LNP組合物包含莫耳比為約4.5、5.0、5.5、6.0或6.5之陽離子脂質胺與RNA磷酸酯(N:P)。在一些實施例中，在LNP脂質之情形下，術語陽離子及可離子化可互換，例如其中可離子化脂質視pH而定為陽離子型的。

【0360】 在一些實施例中，本文所揭示之gRNA調配為LNP組合物以用於製備供治療疾病或病症用之藥劑。

【0361】 電穿孔為遞送承載物之熟知手段，且任何電穿孔方法可用於遞送本文所揭示之任一種gRNA。在一些實施例中，電穿孔可用於遞送本文所揭示之任一種gRNA及Cas9或編碼Cas9之mRNA。

【0362】 在一些實施例中，本發明包含一種向離體細胞遞送本文所揭示之任一種gRNA之方法，其中gRNA調配為LNP或不調配為LNP。在一些實施例中，LNP包含gRNA及Cas9或編碼Cas9之mRNA。

【0363】 在一些實施例中，單獨或在一或多個載體上經編碼之本文所述之引導RNA組合物係在脂質奈米粒子中調配或經由脂質奈米粒子投與；參見例如WO/2017/173054及WO 2019/067992，其內容以全文引用之方式併入本文中。

【0364】 在某些實施例中，本發明包含DNA或RNA載體，其編碼包含本文所述之引導序列中之任一者或多者的任一種引導RNA。在一些實施例中，除了引導RNA序列以外，載體進一步包含不編碼引導RNA之核酸。不編碼引導RNA之核酸包括(但不限於)啟動子、增強子、調節序列及編碼經RNA引導之DNA核酸酶(其可為諸如Cas9之核酸酶)之核酸。在一些實施例中，載體包含一或多個編碼crRNA、trRNA或crRNA及trRNA之核苷酸序列。在一些實施例中，載體包含一或多個核苷酸序列，該一或多個核苷酸序列編碼sgRNA及編碼經RNA引導之DNA核酸酶(其可為Cas核

酸酶，諸如Cas9或Cpf1)之mRNA。在一些實施例中，載體包含一或多個核苷酸序列，該一或多個核苷酸序列編碼crRNA、trRNA及編碼經RNA引導之DNA核酸酶之mRNA，該DNA核酸酶可為Cas蛋白，諸如Cas9。在一個實施例中，Cas9來自釀膿鏈球菌(亦即Spy Cas9)。在一些實施例中，編碼crRNA、trRNA或crRNA及trRNA(其可為sgRNA)之核苷酸序列包含或由以下組成：藉由來自天然存在之CRISPR/Cas系統的重複序列之全部或一部分側接的引導序列。包含或由crRNA、trRNA或crRNA及trRNA組成的核酸可進一步構成載體序列，其中該載體序列包含或由以下組成：不會與crRNA、trRNA或crRNA及trRNA一起經天然發現的核酸。

**IV. 治療方法及用途**

【0365】 本文所述之任一工程化細胞及組合物可用於治療如本文所述之多種疾病及病症之方法中。在一些實施例中，經基因修飾之細胞(工程化細胞)及/或經基因修飾之細胞(工程化細胞)群體及組合物可用於治療多種疾病及病症之方法中。在一些實施例中，涵蓋治療本文所述之任一疾病或病症之方法，其包含投與本文所述之任何一或多種組合物。

【0366】 在一些實施例中，本文所述之方法及組合物可用於治療需要遞送治療劑之疾病或病症。在一些實施例中，本發明提供一種在個體中提供免疫療法之方法，該方法包括向個體投與有效量之如本文所述之工程化細胞(或工程化細胞群體)，例如任何前述細胞態樣及實施例之細胞。

【0367】 在一些實施例中，方法包含向個體投與組合物，該組合物包含在本文中描述為過繼細胞轉移療法之工程化細胞。在一些實施例中，工程化細胞為同種異體細胞。

【0368】 在一些實施例中，方法包含向個體投與包含本文所述之工

程化細胞的組合物，其中該細胞產生、分泌及/或表現適用於治療個體之疾病或病症的多肽(例如靶向受體)。在一些實施例中，細胞充當細胞工廠以產生可溶性多肽。在一些實施例中，細胞充當細胞工廠以產生抗體。在一些實施例中，細胞在活體內持續分泌多肽。在一些實施例中，細胞在活體內移植之後持續分泌多肽，持續至少1、2、3、4、5或6週。在一些實施例中，細胞在活體內移植之後持續分泌多肽，持續超過6週。在一些實施例中，可溶性多肽(例如抗體)由細胞以每天至少$10^2$、$10^3$、$10^4$、$10^5$、$10^6$、$10^7$或$10^8$個複本之濃度產生。在一些實施例中，多肽為抗體且由細胞以每天至少$10^8$個複本之濃度產生。

【0369】 在該等方法之一些實施例中，方法包括在向個體投與有效量之如本文所述之工程化細胞，例如任何前述細胞態樣及實施例的細胞之前，投與淋巴球耗乏劑或免疫抑制劑。在另一態樣中，本發明提供一種製備工程化細胞(例如工程化細胞群體)之方法。

【0370】 免疫療法為藉由活化或抑止免疫反應進行之疾病治療。經設計以引發或擴增免疫反應之免疫療法歸類為活化免疫療法。已表明基於細胞之免疫療法對於治療一些癌症有效。免疫效應細胞，諸如淋巴球、巨噬細胞、樹突狀細胞、自然殺手細胞、細胞毒性T淋巴球(CTL)、T輔助細胞、B細胞或其先驅細胞，諸如造血幹細胞(HSC)或誘導性富潛能幹細胞(iPSC)可經程式化以響應於腫瘤細胞表面上表現之異常抗原而起作用。因此，癌症免疫療法允許免疫系統之組分破壞腫瘤或其他癌細胞。亦已證明基於細胞之免疫療法有效地治療自體免疫疾病或移植排斥。免疫效應細胞，諸如調節T細胞(Treg)或間葉幹細胞可經程式化以響應於正常組織表面上所表現之自體抗原或移植抗原而起作用。

【0371】 在一些實施例中，本發明提供一種製備工程化細胞(例如工程化細胞群體)之方法。工程化細胞群體可用於免疫療法。

【0372】 在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要之個體的方法，其包括投與藉由本文所述之製備細胞的方法，例如任何前述細胞製備方法之態樣及實施例之方法製備的工程化細胞。

【0373】 在一些實施例中，工程化細胞可用於治療癌症、傳染病、發炎性疾病、自體免疫疾病、心血管疾病、神經疾病、眼科疾病、腎病、肝病、肌肉骨胳疾病、紅血球疾病或移植排斥。

【0374】 在一些實施例中，工程化細胞可用作包含同種異體幹細胞療法之細胞療法。在一些實施例中，細胞療法包含誘導性富潛能幹細胞(iPSC)。iPSC可經誘導以分化為其他細胞類型，包括例如β胰島細胞、神經元及血細胞。在一些實施例中，細胞療法包含造血幹細胞。在一些實施例中，幹細胞包含可發育為骨、軟骨、肌肉及脂肪細胞之間葉幹細胞。在一些實施例中，幹細胞包含眼幹細胞。在一些實施例中，同種異體幹細胞移植包含同種異體骨髓移植。在一些實施例中，幹細胞包含富潛能幹細胞(PSC)。在一些實施例中，幹細胞包含誘導之胚胎幹細胞(ESC)。

【0375】 本發明之工程化細胞適用於進一步工程化，例如藉由引入其他經編輯或經修飾的基因或等位基因。在一些實施例中，多肽為野生型或變異型TCR。本發明之細胞亦可適合於藉由引入編碼例如靶向受體(例如TCR、CAR、UniCAR)之外源核酸而進一步工程化。CAR亦稱為嵌合免疫受體、嵌合T細胞受體或人工T細胞受體。

【0376】 在一些實施例中，細胞療法為轉殖基因T細胞療法。在一些實施例中，細胞療法包含靶向威爾姆斯氏腫瘤1 (WT1)之轉殖基因T細

胞。在一些實施例中，細胞療法包含市售T細胞療法，諸如CAR T細胞療法之靶向受體或編碼靶向受體之供體核酸。當前存在許多批准用於細胞療法之靶向受體。本文所提供之細胞及方法可與此等已知構築體一起使用。包括用作細胞療法之靶向受體構築體的商業批准細胞產品包括例如Kymriah® (替沙津魯(tisagenlecleucel))；Yescarta® (阿基侖賽(axicabtagene ciloleucel))；Tecartus™ (布萊奧妥(brexucabtagene autoleucel))；肽貝魯塞(Tabelecleucel) (Tab-cel®)；Viralym-M (ALVR105)；及Viralym-C。

【0377】 在一些實施例中，方法提供用於向個體投與工程化細胞，其中該投與為注射。在一些實施例中，方法提供用於向個體投與工程化細胞，其中該投與為血管內注射或輸注。在一些實施例中，方法提供用於向個體投與工程化細胞，其中該投與為單次劑量。

【0378】 在一些實施例中，方法提供用於減輕與用本文所揭示之組合物治療之個體疾病相關的病徵或症狀。在一些實施例中，個體對用本文所揭示之組合物治療具有持續超過一週的反應。在一些實施例中，個體對用本文所揭示之組合物治療具有持續超過兩週的反應。在一些實施例中，個體對用本文所揭示之組合物治療具有持續超過三週的反應。在一些實施例中，個體對用本文所揭示之組合物治療具有持續超過一個月的反應。

【0379】 在一些實施例中，方法提供用於向個體投與工程化細胞，且其中該個體對所投與細胞具有反應，包含減輕與藉由細胞療法治療之疾病相關的病徵或症狀。在一些實施例中，個體具有持續超過一週的反應。在一些實施例中，個體具有持續超過一個月的反應。在一些實施例中，個體具有持續至少1-6週的反應。

【0380】 表4.額外序列

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| G000644 | 200 | mG*mA*mG*UCCGAGCAGAAGAAGAAGUUUUAGAmGmCmU mAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCm AmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU |
| G000645 | 201 | mG*mA*mC*CCCCUCCACCCCGCCUCGUUUUAGAmGmCmUm AmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmA mCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU |
| G000646 | 202 | mG*mA*mC*UUGUUUUCAUUGUUCUCGUUUUAGAmGmCmU mAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCm AmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU |
| G013006 | 203 | mC*mU*mC*UCAGCUGGUACACGGCAGUUUUAGAmGmCmU mAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCm AmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU |
| G013009 | 204 | mU*mA*mG*GCAGACAGACUUGUCACGUUUUAGAmGmCmU mAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCm AmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU |
| G015964 | 205 | mC*mC*mC*CCCGCCGUGUUUGUGGGGUUUUAGAmGmCmUm AmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmA mCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU |
| G015991 | 206 | mA*mC*mU*CACGCUGGAUAGCCUCCGUUUUAGAmGmCmUm AmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmA mCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU |
| G015995 | 207 | mU*mU*mA*CCCCACUUAACUAUCUUGUUUUAGAmGmCmU mAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCm AmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU |
| G015996 | 208 | mC*mU*mU*ACCCCACUUAACUAUCUGUUUUAGAmGmCmUm AmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmA mCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU |
| G016016 | 209 | mU*mU*mU*CAAAACCUGUCAGUGAUGUUUUAGAmGmCmU mAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCm |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | AmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU |
| G016017 | 210 | mU*mU*mC*AAAACCUGUCAGUGAUUGUUUUAGAmGmCmU mAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCm AmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU |
| G016239 | 211 | mG*mG*mC*CUCGGCGCUGACGAUCUGUUUUAGAmGmCmU mAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCm AmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU |
| G018081 | 212 | mC*mU*mG*UGUCACCCGUUUCAGGUGUUUUAGAmGmCmU mAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCm AmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU |
| G018082 | 213 | mU*mG*mU*GUCACCCGUUUCAGGUGGUUUUAGAmGmCmU mAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCm AmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU |
| G018995 | 214 | mA*mC*mA*GCGACGCCGCGAGCCAGGUUUUAGAmGmCmUm AmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmA mCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU |
| tracr RNA | 215 | AACAGCAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAA CUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUUUUU |
| G000529 | 216 | mG*mG*mC*CACGGAGCGAGACAUCUGUUUUAGAmGmCmU mAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCm AmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU |
| G019000 | 217 | mG*mC*mG*CCCGCGGCUCCAUCCUCGUUUUAGAmGmCmUm AmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmA mCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU |
| | | |
| 重組Cas9-NLS胺基酸序列 | 800 | MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSI KKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSN EMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKY PTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNP DNSDVDKLFQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRR LENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQ LSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVN TEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFD QSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNRED |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | LLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKI<br>LTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGAS<br>AQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYV<br>TEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIE<br>CFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDI<br>VLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGR<br>LSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKE<br>DIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKV<br>MGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQ<br>ILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYD<br>VDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMK<br>NYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVE<br>TRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFR<br>KDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVY<br>GDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLAN<br>GEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKT<br>EVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYS<br>VLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKG<br>YKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPS<br>KYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQIS<br>EFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLG<br>APAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQ<br>LGGDGGGSPKKKRKV |
| 編碼Sp. Cas9之ORF | 801 | ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGACTGGACATCGGAACAAA<br>CAGCGTCGGATGGGCAGTCATCACAGACGAATACAAGGTCC<br>CGAGCAAGAAGTTCAAGGTCCTGGGAAACACAGACAGACAC<br>AGCATCAAGAAGAACCTGATCGGAGCACTGCTGTTCGACAG<br>CGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACTGAAGAGAACAGCA<br>AGAAGAAGATACACAAGAAGAAAGAACAGAATCTGCTACCT<br>GCAGGAAATCTTCAGCAACGAAATGGCAAAGGTCGACGACA<br>GCTTCTTCCACAGACTGGAAGAAAGCTTCCTGGTCGAAGAAG<br>ACAAGAAGCACGAAAGACACCCGATCTTCGGAAACATCGTC<br>GACGAAGTCGCATACCACGAAAAGTACCCGACAATCTACCA<br>CCTGAGAAAGAAGCTGGTCGACAGCACAGACAAGGCAGACC<br>TGAGACTGATCTACCTGGCACTGGCACACATGATCAAGTTCA<br>GAGGACACTTCCTGATCGAAGGAGACCTGAACCCGGACAAC<br>AGCGACGTCGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTCCAGACATAC<br>AACCAGCTGTTCGAAGAAAACCCGATCAACGCAAGCGGAGT<br>CGACGCAAAGGCAATCCTGAGCGCAAGACTGAGCAAGAGCA<br>GAAGACTGGAAAACCTGATCGCACAGCTGCCGGGAGAAAAG<br>AAGAACGGACTGTTCGGAAACCTGATCGCACTGAGCCTGGG<br>ACTGACACCGAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCAGAAG |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | ACGCAAAGCTGCAGCTGAGCAAGGACACATACGACGACGAC<br>CTGGACAACCTGCTGGCACAGATCGGAGACCAGTACGCAGA<br>CCTGTTCCTGGCAGCAAAGAACCTGAGCGACGCAATCCTGCT<br>GAGCGACATCCTGAGAGTCAACACAGAAATCACAAAGGCAC<br>CGCTGAGCGCAAGCATGATCAAGAGATACGACGAACACCAC<br>CAGGACCTGACACTGCTGAAGGCACTGGTCAGACAGCAGCT<br>GCCGGAAAAGTACAAGGAAATCTTCTTCGACCAGAGCAAGA<br>ACGGATACGCAGGATACATCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAA<br>GAATTCTACAAGTTCATCAAGCCGATCCTGGAAAAGATGGAC<br>GGAACAGAAGAACTGCTGGTCAAGCTGAACAGAGAAGACCT<br>GCTGAGAAAGCAGAGAACATTCGACAACGGAAGCATCCCGC<br>ACCAGATCCACCTGGGAGAACTGCACGCAATCCTGAGAAGA<br>CAGGAAGACTTCTACCCGTTCCTGAAGGACAACAGAGAAAA<br>GATCGAAAAGATCCTGACATTCAGAATCCCGTACTACGTCGG<br>ACCGCTGGCAAGAGGAAACAGCAGATTCGCATGGATGACAA<br>GAAAGAGCGAAGAAACAATCACACCGTGGAACTTCGAAGAA<br>GTCGTCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCTTCATCGAAAG<br>AATGACAAACTTCGACAAGAACCTGCCGAACGAAAAGGTCC<br>TGCCGAAGCACAGCCTGCTGTACGAATACTTCACAGTCTACA<br>ACGAACTGACAAAGGTCAAGTACGTCACAGAAGGAATGAGA<br>AAGCCGGCATTCCTGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAATCGT<br>CGACCTGCTGTTCAAGACAAACAGAAAGGTCACAGTCAAGC<br>AGCTGAAGGAAGACTACTTCAAGAAGATCGAATGCTTCGAC<br>AGCGTCGAAATCAGCGGAGTCGAAGACAGATTCAACGCAAG<br>CCTGGGAACATACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACA<br>AGGACTTCCTGGACAACGAAGAAAACGAAGACATCCTGGAA<br>GACATCGTCCTGACACTGACACTGTTCGAAGACAGAGAAAT<br>GATCGAAGAAAGACTGAAGACATACGCACACCTGTTCGACG<br>ACAAGGTCATGAAGCAGCTGAAGAGAAGAAGATACACAGGA<br>TGGGGAAGACTGAGCAGAAAGCTGATCAACGGAATCAGAGA<br>CAAGCAGAGCGGAAAGACAATCCTGGACTTCCTGAAGAGCG<br>ACGGATTCGCAAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGAC<br>GACAGCCTGACATTCAAGGAAGACATCCAGAAGGCACAGGT<br>CAGCGGACAGGGAGACAGCCTGCACGAACACATCGCAAACC<br>TGGCAGGAAGCCCGGCAATCAAGAAGGGAATCCTGCAGACA<br>GTCAAGGTCGTCGACGAACTGGTCAAGGTCATGGGAAGACA<br>CAAGCCGGAAAACATCGTCATCGAAATGGCAAGAGAAAACC<br>AGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAAT<br>GAAGAGAATCGAAGAAGGAATCAAGGAACTGGGAAGCCAG<br>ATCCTGAAGGAACACCCGGTCGAAAACACACAGCTGCAGAA<br>CGAAAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGAAGAGACA<br>TGTACGTCGACCAGGAACTGGACATCAACAGACTGAGCGAC |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | TACGACGTCGACCACATCGTCCCGCAGAGCTTCCTGAAGGAC<br>GACAGCATCGACAACAAGGTCCTGACAAGAAGCGACAAGAA<br>CAGAGGAAAGAGCGACAACGTCCCGAGCGAAGAAGTCGTCA<br>AGAAGATGAAGAACTACTGGAGACAGCTGCTGAACGCAAAG<br>CTGATCACACAGAGAAAGTTCGACAACCTGACAAAGGCAGA<br>GAGAGGAGGACTGAGCGAACTGGACAAGGCAGGATTCATCA<br>AGAGACAGCTGGTCGAAACAAGACAGATCACAAAGCACGTC<br>GCACAGATCCTGGACAGCAGAATGAACACAAAGTACGACGA<br>AAACGACAAGCTGATCAGAGAAGTCAAGGTCATCACACTGA<br>AGAGCAAGCTGGTCAGCGACTTCAGAAAGGACTTCCAGTTCT<br>ACAAGGTCAGAGAAATCAACAACTACCACCACGCACACGAC<br>GCATACCTGAACGCAGTCGTCGGAACAGCACTGATCAAGAA<br>GTACCCGAAGCTGGAAAGCGAATTCGTCTACGGAGACTACA<br>AGGTCTACGACGTCAGAAAGATGATCGCAAAGAGCGAACAG<br>GAAATCGGAAAGGCAACAGCAAAGTACTTCTTCTACAGCAA<br>CATCATGAACTTCTTCAAGACAGAAATCACACTGGCAAACGG<br>AGAAATCAGAAAGAGACCGCTGATCGAAACAAACGGAGAA<br>ACAGGAGAAATCGTCTGGGACAAGGGAAGAGACTTCGCAAC<br>AGTCAGAAAGGTCCTGAGCATGCCGCAGGTCAACATCGTCA<br>AGAAGACAGAAGTCCAGACAGGAGGATTCAGCAAGGAAAG<br>CATCCTGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCTGATCGCAAGAA<br>AGAAGGACTGGGACCCGAAGAAGTACGGAGGATTCGACAGC<br>CCGACAGTCGCATACAGCGTCCTGGTCGTCGCAAAGGTCGAA<br>AAGGGAAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTCAAGGAACTGCT<br>GGGAATCACAATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAAAAGAACC<br>CGATCGACTTCCTGGAAGCAAAGGGATACAAGGAAGTCAAG<br>AAGGACCTGATCATCAAGCTGCCGAAGTACAGCCTGTTCGAA<br>CTGGAAAACGGAAGAAAGAGAATGCTGGCAAGCGCAGGAG<br>AACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCACTGCCGAGCAAGTAC<br>GTCAACTTCCTGTACCTGGCAAGCCACTACGAAAAGCTGAAG<br>GGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCTGTTCGTCGA<br>ACAGCACAAGCACTACCTGGACGAAATCATCGAACAGATCA<br>GCGAATTCAGCAAGAGAGTCATCCTGGCAGACGCAAACCTG<br>GACAAGGTCCTGAGCGCATACAACAAGCACAGAGACAAGCC<br>GATCAGAGAACAGGCAGAAAACATCATCCACCTGTTCACAC<br>TGACAAACCTGGGAGCACCGGCAGCATTCAAGTACTTCGAC<br>ACAACAATCGACAGAAAGAGATACACAAGCACAAAGGAAGT<br>CCTGGACGCAACACTGATCCACCAGAGCATCACAGGACTGT<br>ACGAAACAAGAATCGACCTGAGCCAGCTGGGAGGAGACGGA<br>GGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGTCTAG |
| 編碼Sp. Cas9之ORF | 802 | ATGGACAAGAAGTACTCCATCGGCCTGGACATCGGCACCAA<br>CTCCGTGGGCTGGGCCGTGATCACCGACGAGTACAAGGTGCC |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | CTCCAAGAAGTTCAAGGTGCTGGGCAACACCGACCGGCACT<br>CCATCAAGAAGAACCTGATCGGCGCCCTGCTGTTCGACTCCG<br>GCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCTGAAGCGGACCGCCCGG<br>CGGCGGTACACCCGGCGGAAGAACCGGATCTGCTACCTGCA<br>GGAGATCTTCTCCAACGAGATGGCCAAGGTGGACGACTCCTT<br>CTTCCACCGGCTGGAGGAGTCCTTCCTGGTGGAGGAGGACAA<br>GAAGCACGAGCGGCACCCCATCTTCGGCAACATCGTGGACG<br>AGGTGGCCTACCACGAGAAGTACCCCACCATCTACCACCTGC<br>GGAAGAAGCTGGTGGACTCCACCGACAAGGCCGACCTGCGG<br>CTGATCTACCTGGCCCTGGCCCACATGATCAAGTTCCGGGGC<br>CACTTCCTGATCGAGGGCGACCTGAACCCCGACAACTCCGAC<br>GTGGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTGCAGACCTACAACCAG<br>CTGTTCGAGGAGAACCCCATCAACGCCTCCGGCGTGGACGCC<br>AAGGCCATCCTGTCCGCCCGGCTGTCCAAGTCCCGGCGGCTG<br>GAGAACCTGATCGCCCAGCTGCCCGGCGAGAAGAAGAACGG<br>CCTGTTCGGCAACCTGATCGCCCTGTCCCTGGGCCTGACCCC<br>CAACTTCAAGTCCAACTTCGACCTGGCCGAGGACGCCAAGCT<br>GCAGCTGTCCAAGGACACCTACGACGACGACCTGGACAACC<br>TGCTGGCCCAGATCGGCGACCAGTACGCCGACCTGTTCCTGG<br>CCGCCAAGAACCTGTCCGACGCCATCCTGCTGTCCGACATCC<br>TGCGGGTGAACACCGAGATCACCAAGGCCCCCCTGTCCGCCT<br>CCATGATCAAGCGGTACGACGAGCACCACCAGGACCTGACC<br>CTGCTGAAGGCCCTGGTGCGGCAGCAGCTGCCCGAGAAGTA<br>CAAGGAGATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAACGGCTACGCCGG<br>CTACATCGACGGCGGCGCCTCCCAGGAGGAGTTCTACAAGTT<br>CATCAAGCCCATCCTGGAGAAGATGGACGGCACCGAGGAGC<br>TGCTGGTGAAGCTGAACCGGGAGGACCTGCTGCGGAAGCAG<br>CGGACCTTCGACAACGGCTCCATCCCCCACCAGATCCACCTG<br>GGCGAGCTGCACGCCATCCTGCGGCGGCAGGAGGACTTCTA<br>CCCCTTCCTGAAGGACAACCGGGAGAAGATCGAGAAGATCC<br>TGACCTTCCGGATCCCCTACTACGTGGGCCCCCTGGCCCGGG<br>GCAACTCCCGGTTCGCCTGGATGACCCGGAAGTCCGAGGAG<br>ACCATCACCCCCTGGAACTTCGAGGAGGTGGTGGACAAGGG<br>CGCCTCCGCCCAGTCCTTCATCGAGCGGATGACCAACTTCGA<br>CAAGAACCTGCCCAACGAGAAGGTGCTGCCCAAGCACTCCC<br>TGCTGTACGAGTACTTCACCGTGTACAACGAGCTGACCAAGG<br>TGAAGTACGTGACCGAGGGCATGCGGAAGCCCGCCTTCCTGT<br>CCGGCGAGCAGAAGAAGGCCATCGTGGACCTGCTGTTCAAG<br>ACCAACCGGAAGGTGACCGTGAAGCAGCTGAAGGAGGACTA<br>CTTCAAGAAGATCGAGTGCTTCGACTCCGTGGAGATCTCCGG<br>CGTGGAGGACCGGTTCAACGCCTCCCTGGGCACCTACCACGA<br>CCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTGGACAACG |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | AGGAGAACGAGGACATCCTGGAGGACATCGTGCTGACCCTG<br>ACCCTGTTCGAGGACCGGGAGATGATCGAGGAGCGGCTGAA<br>GACCTACGCCCACCTGTTCGACGACAAGGTGATGAAGCAGCT<br>GAAGCGGCGGCGGTACACCGGCTGGGGCCGGCTGTCCCGGA<br>AGCTGATCAACGGCATCCGGGACAAGCAGTCCGGCAAGACC<br>ATCCTGGACTTCCTGAAGTCCGACGGCTTCGCCAACCGGAAC<br>TTCATGCAGCTGATCCACGACGACTCCCTGACCTTCAAGGAG<br>GACATCCAGAAGGCCCAGGTGTCCGGCCAGGGCGACTCCCT<br>GCACGAGCACATCGCCAACCTGGCCGGCTCCCCCGCCATCAA<br>GAAGGGCATCCTGCAGACCGTGAAGGTGGTGGACGAGCTGG<br>TGAAGGTGATGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACATCGTGATC<br>GAGATGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGGCCAGAA<br>GAACTCCCGGGAGCGGATGAAGCGGATCGAGGAGGGCATCA<br>AGGAGCTGGGCTCCCAGATCCTGAAGGAGCACCCCGTGGAG<br>AACACCCAGCTGCAGAACGAGAAGCTGTACCTGTACTACCTG<br>CAGAACGGCCGGGACATGTACGTGGACCAGGAGCTGGACAT<br>CAACCGGCTGTCCGACTACGACGTGGACCACATCGTGCCCCA<br>GTCCTTCCTGAAGGACGACTCCATCGACAACAAGGTGCTGAC<br>CCGGTCCGACAAGAACCGGGGCAAGTCCGACAACGTGCCCT<br>CCGAGGAGGTGGTGAAGAAGATGAAGAACTACTGGCGGCAG<br>CTGCTGAACGCCAAGCTGATCACCCAGCGGAAGTTCGACAA<br>CCTGACCAAGGCCGAGCGGGGCGGCCTGTCCGAGCTGGACA<br>AGGCCGGCTTCATCAAGCGGCAGCTGGTGGAGACCCGGCAG<br>ATCACCAAGCACGTGGCCCAGATCCTGGACTCCCGGATGAAC<br>ACCAAGTACGACGAGAACGACAAGCTGATCCGGGAGGTGAA<br>GGTGATCACCCTGAAGTCCAAGCTGGTGTCCGACTTCCGGAA<br>GGACTTCCAGTTCTACAAGGTGCGGGAGATCAACAACTACCA<br>CCACGCCCACGACGCCTACCTGAACGCCGTGGTGGGCACCGC<br>CCTGATCAAGAAGTACCCCAAGCTGGAGTCCGAGTTCGTGTA<br>CGGCGACTACAAGGTGTACGACGTGCGGAAGATGATCGCCA<br>AGTCCGAGCAGGAGATCGGCAAGGCCACCGCCAAGTACTTC<br>TTCTACTCCAACATCATGAACTTCTTCAAGACCGAGATCACC<br>CTGGCCAACGGCGAGATCCGGAAGCGGCCCCTGATCGAGAC<br>CAACGGCGAGACCGGCGAGATCGTGTGGGACAAGGGCCGGG<br>ACTTCGCCACCGTGCGGAAGGTGCTGTCCATGCCCCAGGTGA<br>ACATCGTGAAGAAGACCGAGGTGCAGACCGGCGGCTTCTCC<br>AAGGAGTCCATCCTGCCCAAGCGGAACTCCGACAAGCTGAT<br>CGCCCGGAAGAAGGACTGGGACCCCAAGAAGTACGGCGGCT<br>TCGACTCCCCCACCGTGGCCTACTCCGTGCTGGTGGTGGCCA<br>AGGTGGAGAAGGGCAAGTCCAAGAAGCTGAAGTCCGTGAAG<br>GAGCTGCTGGGCATCACCATCATGGAGCGGTCCTCCTTCGAG<br>AAGAACCCCATCGACTTCCTGGAGGCCAAGGGCTACAAGGA |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | GGTGAAGAAGGACCTGATCATCAAGCTGCCCAAGTACTCCCT<br>GTTCGAGCTGGAGAACGGCCGGAAGCGGATGCTGGCCTCCG<br>CCGGCGAGCTGCAGAAGGGCAACGAGCTGGCCCTGCCCTCC<br>AAGTACGTGAACTTCCTGTACCTGGCCTCCCACTACGAGAAG<br>CTGAAGGGCTCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCAGCTGTT<br>CGTGGAGCAGCACAAGCACTACCTGGACGAGATCATCGAGC<br>AGATCTCCGAGTTCTCCAAGCGGGTGATCCTGGCCGACGCCA<br>ACCTGGACAAGGTGCTGTCCGCCTACAACAAGCACCGGGAC<br>AAGCCCATCCGGGAGCAGGCCGAGAACATCATCCACCTGTTC<br>ACCCTGACCAACCTGGGCGCCCCCGCCGCCTTCAAGTACTTC<br>GACACCACCATCGACCGGAAGCGGTACACCTCCACCAAGGA<br>GGTGCTGGACGCCACCCTGATCCACCAGTCCATCACCGGCCT<br>GTACGAGACCCGGATCGACCTGTCCCAGCTGGGCGGCGACG<br>GCGGCGGCTCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGTGTGA |
| 具有Hibit標籤之Cas9之開讀框 | 803 | AUGGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGACAUCGGCACCA<br>ACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAGUACAAGGU<br>GCCCUCCAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGCAACACCGACCGGC<br>ACUCCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGAC<br>UCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGC<br>CCGGCGGCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACC<br>UGCAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGACGA<br>CUCCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAG<br>GAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGCAACA<br>UCGUGGACGAGGUGGCCUACCACGAGAAGUACCCCACCAUC<br>UACCACCUGCGGAAGAAGCUGGUGGACUCCACCGACAAGG<br>CCGACCUGCGGCUGAUCUACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUC<br>AAGUUCCGGGGCCACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCC<br>CGACAACUCCGACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUG<br>CAGACCUACAACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAUCAACGC<br>CUCCGGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUGU<br>CCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAACCUGAUCGCCCAGCUGCCC<br>GGCGAGAAGAAGAACGGCCUGUUCGGCAACCUGAUCGCCC<br>UGUCCCUGGGCCUGACCCCCAACUUCAAGUCCAACUUCGAC<br>CUGGCCGAGGACGCCAAGCUGCAGCUGUCCAAGGACACCUA<br>CGACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACC<br>AGUACGCCGACCUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUGUCCGAC<br>GCCAUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUGAACACCGAGAU<br>CACCAAGGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGAUCAAGCGGUACG<br>ACGAGCACCACCAGGACCUGACCCUGCUGAAGGCCCUGGUG<br>CGGCAGCAGCUGCCCGAGAAGUACAAGGAGAUCUUCUUCG<br>ACCAGUCCAAGAACGGCUACGCCGGCUACAUCGACGGCGGC<br>GCCUCCCAGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCU |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | GGAGAAGAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUG<br>AACCGGGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGACA<br>ACGGCUCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCAC<br>GCCAUCCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUCCUGAA<br>GGACAACCGGGAGAAGAUCGAGAAGAUCCUGACCUUCCGG<br>AUCCCCUACUACGUGGGCCCCCUGGCCCGGGGCAACUCCCG<br>GUUCGCCUGGAUGACCCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCC<br>CCUGGAACUUCGAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGC<br>CCAGUCCUUCAUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACC<br>UGCCCAACGAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGCUGUAC<br>GAGUACUUCACCGUGUACAACGAGCUGACCAAGGUGAAGU<br>ACGUGACCGAGGGCAUGCGGAAGCCCGCCUUCCUGUCCGGC<br>GAGCAGAAGAAGGCCAUCGUGGACCUGCUGUUCAAGACCA<br>ACCGGAAGGUGACCGUGAAGCAGCUGAAGGAGGACUACUU<br>CAAGAAGAUCGAGUGCUUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGC<br>GUGGAGGACCGGUUCAACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGA<br>CCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAAC<br>GAGGAGAACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGACCC<br>UGACCCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGGAGCGGCU<br>GAAGACCUACGCCCACCUGUUCGACGACAAGGUGAUGAAG<br>CAGCUGAAGCGGCGGCGGUACACCGGCUGGGGCCGGCUGU<br>CCCGGAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGGACAAGCAGUCCGGC<br>AAGACCAUCCUGGACUUCCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAA<br>CCGGAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCU<br>UCAAGGAGGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGG<br>CGACUCCCUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUCCC<br>CCGCCAUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGGU<br>GGACGAGCUGGUGAAGGUGAUGGGCCGGCACAAGCCCGAG<br>AACAUCGUGAUCGAGAUGGCCCGGGAGAACCAGACCACCC<br>AGAAGGGCCAGAAGAACUCCCGGGAGCGGAUGAAGCGGAU<br>CGAGGAGGGCAUCAAGGAGCUGGGCUCCCAGAUCCUGAAG<br>GAGCACCCCGUGGAGAACACCCAGCUGCAGAACGAGAAGC<br>UGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACGU<br>GGACCAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUACGAC<br>GUGGACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGACGACUC<br>CAUCGACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAAGAACCGG<br>GGCAAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUGAAGA<br>AGAUGAAGAACUACUGGCGGCAGCUGCUGAACGCCAAGCU<br>GAUCACCCAGCGGAAGUUCGACAACCUGACCAAGGCCGAGC<br>GGGGCGGCCUGUCCGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAA<br>GCGGCAGCUGGUGGAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUG<br>GCCCAGAUCCUGGACUCCCGGAUGAACACCAAGUACGACGA |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | GAACGACAAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAUCACCCUG<br>AAGUCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGGAAGGACUUCCAGU<br>UCUACAAGGUGCGGGAGAUCAACAACUACCACCACGCCCAC<br>GACGCCUACCUGAACGCCGUGGUGGGCACCGCCCUGAUCAA<br>GAAGUACCCCAAGCUGGAGUCCGAGUUCGUGUACGGCGAC<br>UACAAGGUGUACGACGUGCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCG<br>AGCAGGAGAUCGGCAAGGCCACCGCCAAGUACUUCUUCUA<br>CUCCAACAUCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCACCCUGG<br>CCAACGGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGACCAAC<br>GGCGAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGGCCGGGACU<br>UCGCCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAUGCCCCAGGUGAAC<br>AUCGUGAAGAAGACCGAGGUGCAGACCGGCGGCUUCUCCA<br>AGGAGUCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCCGACAAGCUGAUC<br>GCCCGGAAGAAGGACUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCU<br>UCGACUCCCCCACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCC<br>AAGGUGGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGA<br>AGGAGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCCUU<br>CGAGAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAAGGGCUAC<br>AAGGAGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCCAAGU<br>ACUCCCUGUUCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGCGGAUGCU<br>GGCCUCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGGCAACGAGCUGGCCC<br>UGCCCUCCAAGUACGUGAACUUCCUGUACCUGGCCUCCCAC<br>UACGAGAAGCUGAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGA<br>AGCAGCUGUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGACGA<br>GAUCAUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAUC<br>CUGGCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAA<br>CAAGCACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACA<br>UCAUCCACCUGUUCACCCUGACCAACCUGGGCGCCCCCGCC<br>GCCUUCAAGUACUUCGACACCACCAUCGACCGGAAGCGGUA<br>CACCUCCACCAAGGAGGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACC<br>AGUCCAUCACCGGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCC<br>CAGCUGGGCGGCGACGGCGGCGGCUCCCCCCAAGAAGAAGCG<br>GAAGGUGUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGUGUCCGGCU<br>GGCGGCUGUUCAAGAAGAUCUCCUGA |
| BC22n之開讀框 | 804 | AUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGA<br>CCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGGCAUCGGCC<br>GGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGA<br>CAACGGCACCUCCGUGAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCC<br>UGCACAACCAGGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGC<br>CGGCACGCCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCU<br>GCAGCUGGACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCA<br>UCUCCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCGAG |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | GUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGCGGCUGCG<br>GAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACGACCCCCUGUACA<br>AGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGGACGCCGGCGCCCAGGU<br>GUCCAUCAUGACCUACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGAC<br>ACCUUCGUGGACCACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGA<br>CGGCCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGC<br>GGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGCUCCGAGACC<br>CCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGACAAGAA<br>GUACUCCAUCGGCCUGGCCAUCGGCACCAACUCCGUGGGCU<br>GGGCCGUGAUCACCGACGAGUACAAGGUGCCCUCCAAGAA<br>GUUCAAGGUGCUGGGCAACACCGACCGGCACUCCAUCAAG<br>AAGAACCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGCGAGAC<br>CGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGU<br>ACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACCUGCAGGAGAU<br>CUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGACGACUCCUUCUUCC<br>ACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAGGAGGACAAGAA<br>GCACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGCAACAUCGUGGACGAGG<br>UGGCCUACCACGAGAAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCGG<br>AAGAAGCUGGUGGACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGC<br>UGAUCUACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCGGGGC<br>CACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAACUCCGA<br>CGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACCUACAAC<br>CAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAUCAACGCCUCCGGCGUGGA<br>CGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUGUCCAAGUCCCGGC<br>GGCUGGAGAACCUGAUCGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAA<br>GAACGGCCUGUUCGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCC<br>UGACCCCCAACUUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGAC<br>GCCAAGCUGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGACGACCU<br>GGACAACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUACGCCGACC<br>UGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUGUCCGACGCCAUCCUGCUG<br>UCCGACAUCCUGCGGGUGAACACCGAGAUCACCAAGGCCCC<br>CCUGUCCGCCUCCAUGAUCAAGCGGUACGACGAGCACCACC<br>AGGACCUGACCCUGCUGAAGGCCCUGGUGCGGCAGCAGCU<br>GCCCGAGAAGUACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAG<br>AACGGCUACGCCGGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCCCAGGA<br>GGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGGAGAAGAUG<br>GACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGAACCGGGAGG<br>ACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAACGGCUCCAUC<br>CCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCACGCCAUCCUGCG<br>GCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUCCUGAAGGACAACCGG<br>GAGAAGAUCGAGAAGAUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUACU<br>ACGUGGGCCCCCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGG |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | AUGACCCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACUU<br>CGAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCCUUC<br>AUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACCUGCCCAACG<br>AGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGCUGUACGAGUACUU<br>CACCGUGUACAACGAGCUGACCAAGGUGAAGUACGUGACC<br>GAGGGCAUGCGGAAGCCCGCCUUCCUGUCCGGCGAGCAGA<br>AGAAGGCCAUCGUGGACCUGCUGUUCAAGACCAACCGGAA<br>GGUGACCGUGAAGCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAG<br>AUCGAGUGCUUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGG<br>ACCGGUUCAACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGACCUGCUG<br>AAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAGGAGA<br>ACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGACCCUGACCCU<br>GUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGGAGCGGCUGAAGACC<br>UACGCCCACCUGUUCGACGACAAGGUGAUGAAGCAGCUGA<br>AGCGGCGGCGGUACACCGGCUGGGGCCGGCUGUCCCGGAA<br>GCUGAUCAACGGCAUCCGGGACAAGCAGUCCGGCAAGACC<br>AUCCUGGACUUCCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCGGAA<br>CUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAAGG<br>AGGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGACUCC<br>CUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUCCCCCGCCAU<br>CAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGGUGGACGAG<br>CUGGUGAAGGUGAUGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACAUCG<br>UGAUCGAGAUGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGG<br>CCAGAAGAACUCCCGGGAGCGGAUGAAGCGGAUCGAGGAG<br>GGCAUCAAGGAGCUGGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAGCACC<br>CCGUGGAGAACACCCAGCUGCAGAACGAGAAGCUGUACCU<br>GUACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACGUGGACCAG<br>GAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUACGACGUGGACC<br>ACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGACGACUCCAUCGAC<br>AACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAAGAACCGGGGCAAGU<br>CCGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUGAAGAAGAUGAA<br>GAACUACUGGCGGCAGCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCACCC<br>AGCGGAAGUUCGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGG<br>CCUGUCCGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGC<br>UGGUGGAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCAGAU<br>CCUGGACUCCCGGAUGAACACCAAGUACGACGAGAACGAC<br>AAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAUCACCCUGAAGUCCA<br>AGCUGGUGUCCGACUUCCGGAAGGACUUCCAGUUCUACAA<br>GGUGCGGGAGAUCAACAACUACCACCACGCCCACGACGCCU<br>ACCUGAACGCCGUGGUGGGCACCGCCCUGAUCAAGAAGUA<br>CCCCAAGCUGGAGUCCGAGUUCGUGUACGGCGACUACAAG<br>GUGUACGACGUGCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAGG |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | AGAUCGGCAAGGCCACCGCCAAGUACUUCUUCUACUCCAAC<br>AUCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCACCCUGGCCAACG<br>GCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGACCAACGGCGA<br>GACCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGGCCGGGACUUCGCC<br>ACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAUGCCCCAGGUGAACAUCG<br>UGAAGAAGACCGAGGUGCAGACCGGCGGCUUCUCCAAGGA<br>GUCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCCGACAAGCUGAUCGCCC<br>GGAAGAAGGACUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGA<br>CUCCCCCACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAGG<br>UGGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAAGGA<br>GCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCCUUCGAG<br>AAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAAGGGCUACAAGG<br>AGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCCAAGUACUC<br>CCUGUUCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGCGGAUGCUGGCC<br>UCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGGCAACGAGCUGGCCCUGCC<br>CUCCAAGUACGUGAACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACUACG<br>AGAAGCUGAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCA<br>GCUGUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGACGAGAUC<br>AUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAUCCUGG<br>CCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAACAAG<br>CACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACAUCAU<br>CCACCUGUUCACCCUGACCAACCUGGGCGCCCCCGCCGCCU<br>UCAAGUACUUCGACACCACCAUCGACCGGAAGCGGUACACC<br>UCCACCAAGGAGGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGUC<br>CAUCACCGGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCCCAGC<br>UGGGCGGCGACGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGAA<br>GGUGUGA |
| 具有Hibit標籤之BC22n之開讀框 | 805 | AUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGA<br>CCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGGCAUCGGCC<br>GGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGA<br>CAACGGCACCUCCGUGAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCC<br>UGCACAACCAGGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGC<br>CGGCACGCCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCU<br>GCAGCUGGACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCA<br>UCUCCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCGAG<br>GUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGCGGCUGCG<br>GAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACGACCCCCUGUACA<br>AGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGGACGCCGGCGCCCAGGU<br>GUCCAUCAUGACCUACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGAC<br>ACCUUCGUGGACCACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGA<br>CGGCCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGC<br>GGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGCUCCGAGACC |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | CCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGACAAGAA<br>GUACUCCAUCGGCCUGGCCAUCGGCACCAACUCCGUGGGCU<br>GGGCCGUGAUCACCGACGAGUACAAGGUGCCCUCCAAGAA<br>GUUCAAGGUGCUGGGCAACACCGACCGGCACUCCAUCAAG<br>AAGAACCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGCGAGAC<br>CGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGU<br>ACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACCUGCAGGAGAU<br>CUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGACGACUCCUUCUUCC<br>ACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAGGAGGACAAGAA<br>GCACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGCAACAUCGUGGACGAGG<br>UGGCCUACCACGAGAAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCGG<br>AAGAAGCUGGUGGACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGC<br>UGAUCUACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCGGGGC<br>CACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAACUCCGA<br>CGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACCUACAAC<br>CAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAUCAACGCCUCCGGCGUGGA<br>CGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUGUCCAAGUCCCGGC<br>GGCUGGAGAACCUGAUCGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAA<br>GAACGGCCUGUUCGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCC<br>UGACCCCCAACUUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGAC<br>GCCAAGCUGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGACGACCU<br>GGACAACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUACGCCGACC<br>UGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUGUCCGACGCCAUCCUGCUG<br>UCCGACAUCCUGCGGGUGAACACCGAGAUCACCAAGGCCCC<br>CCUGUCCGCCUCCAUGAUCAAGCGGUACGACGAGCACCACC<br>AGGACCUGACCCUGCUGAAGGCCCUGGUGCGGCAGCAGCU<br>GCCCGAGAAGUACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAGUCCAAG<br>AACGGCUACGCCGGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCCCAGGA<br>GGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGGAGAAGAUG<br>GACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGAACCGGGAGG<br>ACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAACGGCUCCAUC<br>CCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCACGCCAUCCUGCG<br>GCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUCCUGAAGGACAACCGG<br>GAGAAGAUCGAGAAGAUCCUGACCUUCCGGAUCCCCUACU<br>ACGUGGGCCCCCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCGCCUGG<br>AUGACCCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGGAACUU<br>CGAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGUCCUUC<br>AUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACCUGCCCAACG<br>AGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGCUGUACGAGUACUU<br>CACCGUGUACAACGAGCUGACCAAGGUGAAGUACGUGACC<br>GAGGGCAUGCGGAAGCCCGCCUUCCUGUCCGGCGAGCAGA<br>AGAAGGCCAUCGUGGACCUGCUGUUCAAGACCAACCGGAA |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | GGUGACCGUGAAGCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAGAAG<br>AUCGAGUGCUUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGGAGG<br>ACCGGUUCAACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGACCUGCUG<br>AAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAGGAGA<br>ACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGACCCUGACCCU<br>GUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGGAGCGGCUGAAGACC<br>UACGCCCACCUGUUCGACGACAAGGUGAUGAAGCAGCUGA<br>AGCGGCGGCGGUACACCGGCUGGGGCCGGCUGUCCCGGAA<br>GCUGAUCAACGGCAUCCGGGACAAGCAGUCCGGCAAGACC<br>AUCCUGGACUUCCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCGGAA<br>CUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUUCAAGG<br>AGGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGACUCC<br>CUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUCCCCCGCCAU<br>CAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGGUGGACGAG<br>CUGGUGAAGGUGAUGGGCCGGCACAAGCCCGAGAACAUCG<br>UGAUCGAGAUGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGAAGGG<br>CCAGAAGAACUCCCGGGAGCGGAUGAAGCGGAUCGAGGAG<br>GGCAUCAAGGAGCUGGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAGCACC<br>CCGUGGAGAACACCCAGCUGCAGAACGAGAAGCUGUACCU<br>GUACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACGUGGACCAG<br>GAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUACGACGUGGACC<br>ACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGACGACUCCAUCGAC<br>AACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAAGAACCGGGGCAAGU<br>CCGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUGAAGAAGAUGAA<br>GAACUACUGGCGGCAGCUGCUGAACGCCAAGCUGAUCACCC<br>AGCGGAAGUUCGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGGGCGG<br>CCUGUCCGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCGGCAGC<br>UGGUGGAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCCAGAU<br>CCUGGACUCCCGGAUGAACACCAAGUACGACGAGAACGAC<br>AAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAUCACCCUGAAGUCCA<br>AGCUGGUGUCCGACUUCCGGAAGGACUUCCAGUUCUACAA<br>GGUGCGGGAGAUCAACAACUACCACCACGCCCACGACGCCU<br>ACCUGAACGCCGUGGUGGGCACCGCCCUGAUCAAGAAGUA<br>CCCCAAGCUGGAGUCCGAGUUCGUGUACGGCGACUACAAG<br>GUGUACGACGUGCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGCAGG<br>AGAUCGGCAAGGCCACCGCCAAGUACUUCUUCUACUCCAAC<br>AUCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCACCCUGGCCAACG<br>GCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGACCAACGGCGA<br>GACCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGGCCGGGACUUCGCC<br>ACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAUGCCCCAGGUGAACAUCG<br>UGAAGAAGACCGAGGUGCAGACCGGCGGCUUCUCCAAGGA<br>GUCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCCGACAAGCUGAUCGCCC |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | GGAAGAAGGACUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCGA<br>CUCCCCCACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAGG<br>UGGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAAGGA<br>GCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCCUUCGAG<br>AAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAAGGGCUACAAGG<br>AGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCCAAGUACUC<br>CCUGUUCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGCGGAUGCUGGCC<br>UCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGGCAACGAGCUGGCCCUGCC<br>CUCCAAGUACGUGAACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACUACG<br>AGAAGCUGAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGCA<br>GCUGUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGACGAGAUC<br>AUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAUCCUGG<br>CCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAACAAG<br>CACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACAUCAU<br>CCACCUGUUCACCCUGACCAACCUGGGCGCCCCCGCCGCCU<br>UCAAGUACUUCGACACCACCAUCGACCGGAAGCGGUACACC<br>UCCACCAAGGAGGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGUC<br>CAUCACCGGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCCCAGC<br>UGGGCGGCGACGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGAA<br>GGUGUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGUGUCCGGCUGGC<br>GGCUGUUCAAGAAGAUCUCCUGA |
| BC22之開讀框 | 806 | AUGGAAGCAAGCCCGGCAAGCGGACCGAGACACCUGAUGG<br>ACCCGCACAUCUUCACAAGCAACUUCAACAACGGAAUCGGA<br>AGACACAAGACAUACCUGUGCUACGAAGUCGAAAGACUGG<br>ACAACGGAACAAGCGUCAAGAUGGACCAGCACAGAGGAUU<br>CCUGCACAACCAGGCAAAGAACCUGCUGUGCGGAUUCUAC<br>GGAAGACACGCAGAACUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGA<br>GCCUGCAGCUGGACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUG<br>GUUCAUCAGCUGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCA<br>GGAGAAGUCAGAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACGUCA<br>GACUGAGAAUCUUCGCAGCAAGAAUCUACGACUACGACCC<br>GCUGUACAAGGAAGCACUGCAGAUGCUGAGAGACGCAGGA<br>GCACAGGUCAGCAUCAUGACAUACGACGAAUUCAAGCACU<br>GCUGGGACACAUUCGUCGACCACCAGGGAUGCCCGUUCCAG<br>CCGUGGGACGGACUGGACGAACACAGCCAGGCACUGAGCG<br>GAAGACUGAGAGCAAUCCUGCAGAACCAGGGAAACAGCGG<br>AAGCGAAACACCGGGAACAAGCGAAAGCGCAACACCGGAA<br>AGCGACAAGAAGUACAGCAUCGGACUGGCCAUCGGAACAA<br>ACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGU<br>CCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGA<br>CACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCG<br>ACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAAC |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | AGCAAGAAGAAGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGC<br>UACCUGCAGGAAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCG<br>ACGACAGCUUCUUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGU<br>CGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGA<br>AACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGA<br>CAAUCUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGA<br>CAAGGCAGACCUGAGACUGAUCUACCUGGCACUGGCACAC<br>AUGAUCAAGUUCAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACC<br>UGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCA<br>GCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCG<br>AUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCG<br>CAAGACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGC<br>ACAGCUGCCGGGAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAAC<br>CUGAUCGCACUGAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGA<br>GCAACUUCGACCUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAG<br>CAAGGACACAUACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCAC<br>AGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAA<br>GAACCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGA<br>GUCAACACAGAAAUCACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCA<br>UGAUCAAGAGAUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACU<br>GCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUAC<br>AAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAG<br>GAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAA<br>GUUCAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAA<br>GAACUGCUGGUCAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAA<br>AGCAGAGAACAUUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAU<br>CCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAA<br>GACUUCUACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCG<br>AAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACC<br>GCUGGCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGA<br>AAGAGCGAAGAAACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAG<br>UCGUCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAG<br>AAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUC<br>CUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCU<br>ACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAAU<br>GAGAAAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCA<br>AUCGUCGACCUGCUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAG<br>UCAAGCAGCUGAAGGAAGACUACUUCAAGAAGAUCGAAUG<br>CUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUC<br>AACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCA<br>UCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGA<br>CAUCCUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAA |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | GACAGAGAAAUGAUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCAC<br>ACCUGUUCGACGACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAG<br>AAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUC<br>AACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGG<br>ACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAAACAGAAACUUCAU<br>GCAGCUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGAC<br>AUCCAGAAGGCACAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGC<br>ACGAACACAUCGCAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAA<br>GAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUG<br>GUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCA<br>UCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACA<br>GAAGAACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGA<br>AUCAAGGAACUGGGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGG<br>UCGAAAACACACAGCUGCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUA<br>CUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAA<br>CUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACA<br>UCGUCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAAC<br>AAGGUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCG<br>ACAACGUCCCGAGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAA<br>CUACUGGAGACAGCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAG<br>AGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGAC<br>UGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCU<br>GGUCGAAACAAGACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUC<br>CUGGACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACA<br>AGCUGAUCAGAGAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAA<br>GCUGGUCAGCGACUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAG<br>GUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCACGCACACGACGCAUA<br>CCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUAC<br>CCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGG<br>UCUACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGA<br>AAUCGGAAAGGCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAAC<br>AUCAUGAACUUCUUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACG<br>GAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGA<br>AACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCA<br>ACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCG<br>UCAAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGA<br>AAGCAUCCUGCCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCA<br>AGAAAGAAGGACUGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCG<br>ACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAG<br>GUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGG<br>AACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGA<br>AAAGAACCCGAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAG |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | GAAGUCAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACA<br>GCCUGUUCGAACUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGC<br>AAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUG<br>CCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCAAGCCACUA<br>CGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAG<br>CAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAA<br>UCAUCGAACAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCU<br>GGCAGACGCAAACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAAC<br>AAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACA<br>UCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCA<br>GCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAU<br>ACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCA<br>CCAGAGCAUCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGAUCUG<br>AGCCAGCUGGGAGGAGACAGCGGAGGAAGCACAAACCUGA<br>GCGACAUCAUCGAAAAGGAAACAGGAAAGCAGCUGGUCAU<br>CCAGGAAAGCAUCCUGAUGCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAA<br>GUCAUCGGAAACAAGCCGGAAAGCGACAUCCUGGUCCACA<br>CAGCAUACGACGAAAGCACAGACGAAAACGUCAUGCUGCU<br>GACAAGCGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCACUGGUC<br>AUCCAGGACAGCAACGGAGAAAACAAGAUCAAGAUGCUGA<br>GCGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCUAA |
| UGI之開讀框 | 807 | AUGGGACCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCGGAGGAGGAAGCA<br>CAAACCUGUCGGACAUCAUCGAAAAGGAAACAGGAAAGCA<br>GCUGGUCAUCCAGGAAUCGAUCCUGAUGCUGCCGGAAGAA<br>GUCGAAGAAGUCAUCGGAAACAAGCCGGAAUCGGACAUCC<br>UGGUCCACACAGCAUACGACGAAUCGACAGACGAAAACGU<br>CAUGCUGCUGACAUCGGACGCACCGGAAUACAAGCCGUGG<br>GCACUGGUCAUCCAGGACUCGAACGGAGAAAACAAGAUCA<br>AGAUGCUGUGA |
| UGI之開讀框 | 808 | AUGACCAACCUGUCCGACAUCAUCGAGAAGGAGACCGGCA<br>AGCAGCUGGUGAUCCAGGAGUCCAUCCUGAUGCUGCCCGA<br>GGAGGUGGAGGAGGUGAUCGGCAACAAGCCCGAGUCCGAC<br>AUCCUGGUGCACACCGCCUACGACGAGUCCACCGACGAGAA<br>CGUGAUGCUGCUGACCUCCGACGCCCCCGAGUACAAGCCCU<br>GGGCCCUGGUGAUCCAGGACUCCAACGGCGAGAACAAGAU<br>CAAGAUGCUGUCCGGCGGCUCCAAGCGGACCGCCGACGGCU<br>CCGAGUUCGAGUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGGAGUG<br>A |
| 由SEQ ID No. 801-802編碼之Cas9之胺基酸序 | 809 | MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSI<br>KKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSN<br>EMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKY<br>PTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNP |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| 列 | | DNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSR<br>RLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKL<br>QLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRV<br>NTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFF<br>DQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNRE<br>DLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIE<br>KILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKG<br>ASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKY<br>VTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKI<br>ECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILE<br>DIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWG<br>RLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFK<br>EDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVK<br>VMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGS<br>QILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDY<br>DVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKM<br>KNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLV<br>ETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDF<br>RKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFV<br>YGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLA<br>NGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKK<br>TEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAY<br>SVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAK<br>GYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALP<br>SKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQI<br>SEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNL<br>GAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLS<br>QLGGDGGGSPKKKRKV |
| 具有Hibit標籤之Cas9之胺基酸序列 | 810 | MDKKYSIGLDIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSI<br>KKNLIGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSN<br>EMAKVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKY<br>PTIYHLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNP<br>DNSDVDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSR<br>RLENLIAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKL<br>QLSKDTYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRV<br>NTEITKAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFF<br>DQSKNGYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNRE<br>DLLRKQRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIE<br>KILTFRIPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKG<br>ASAQSFIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKY<br>VTEGMRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKI<br>ECFDSVEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILE |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | DIVLTLTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWG<br>RLSRKLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFK<br>EDIQKAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVK<br>VMGRHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGS<br>QILKEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDY<br>DVDHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKM<br>KNYWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLV<br>ETRQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDF<br>RKDFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFV<br>YGDYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLA<br>NGEIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKK<br>TEVQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAY<br>SVLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAK<br>GYKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALP<br>SKYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQI<br>SEFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNL<br>GAPAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLS<br>QLGGDGGGSPKKKRKVSESATPESVSGWRLFKKIS |
| BC22n之胺基酸序列 | 811 | MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVERLDNGT<br>SVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFLDLVPSLQLDPA<br>QIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQENTHVRLRIFAARIYD<br>YDPLYKEALQMLRDAGAQVSIMTYDEFKHCWDTFVDHQGCPF<br>QPWDGLDEHSQALSGRLRAILQNQGNSGSETPGTSESATPESDK<br>KYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNL<br>IGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMA<br>KVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIY<br>HLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSD<br>VDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENL<br>IAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKD<br>TYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEIT<br>KAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKN<br>GYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRK<br>QRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFR<br>IPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQS<br>FIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEG<br>MRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDS<br>VEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLT<br>LTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSR<br>KLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQ<br>KAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMG<br>RHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQIL<br>KEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDV |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | DHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKN<br>YWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVET<br>RQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRK<br>DFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYG<br>DYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANG<br>EIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTE<br>VQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYS<br>VLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKG<br>YKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPS<br>KYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQIS<br>EFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLG<br>APAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQ<br>LGGDGGGSPKKKRKV* |
| 具有Hibit標籤之BC22n之胺基酸序列 | 812 | MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVERLDNGT<br>SVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFLDLVPSLQLDPA<br>QIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQENTHVRLRIFAARIYD<br>YDPLYKEALQMLRDAGAQVSIMTYDEFKHCWDTFVDHQGCPF<br>QPWDGLDEHSQALSGRLRAILQNQGNSGSETPGTSESATPESDK<br>KYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNL<br>IGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMA<br>KVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIY<br>HLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSD<br>VDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENL<br>IAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKD<br>TYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEIT<br>KAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKN<br>GYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRK<br>QRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFR<br>IPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQS<br>FIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEG<br>MRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDS<br>VEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLT<br>LTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSR<br>KLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQ<br>KAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMG<br>RHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQIL<br>KEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDV<br>DHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKN<br>YWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVET<br>RQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRK<br>DFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYG<br>DYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANG |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | EIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTE<br>VQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYS<br>VLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKG<br>YKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPS<br>KYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQIS<br>EFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLG<br>APAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQ<br>LGGDGGGSPKKKRKVSESATPESVSGWRLFKKIS |
| BC22之胺基酸序列 | 813 | MEASPASGPRHLMDPHIFTSNFNNGIGRHKTYLCYEVERLDNGT<br>SVKMDQHRGFLHNQAKNLLCGFYGRHAELRFLDLVPSLQLDPA<br>QIYRVTWFISWSPCFSWGCAGEVRAFLQENTHVRLRIFAARIYD<br>YDPLYKEALQMLRDAGAQVSIMTYDEFKHCWDTFVDHQGCPF<br>QPWDGLDEHSQALSGRLRAILQNQGNSGSETPGTSESATPESDK<br>KYSIGLAIGTNSVGWAVITDEYKVPSKKFKVLGNTDRHSIKKNL<br>IGALLFDSGETAEATRLKRTARRRYTRRKNRICYLQEIFSNEMA<br>KVDDSFFHRLEESFLVEEDKKHERHPIFGNIVDEVAYHEKYPTIY<br>HLRKKLVDSTDKADLRLIYLALAHMIKFRGHFLIEGDLNPDNSD<br>VDKLFIQLVQTYNQLFEENPINASGVDAKAILSARLSKSRRLENL<br>IAQLPGEKKNGLFGNLIALSLGLTPNFKSNFDLAEDAKLQLSKD<br>TYDDDLDNLLAQIGDQYADLFLAAKNLSDAILLSDILRVNTEIT<br>KAPLSASMIKRYDEHHQDLTLLKALVRQQLPEKYKEIFFDQSKN<br>GYAGYIDGGASQEEFYKFIKPILEKMDGTEELLVKLNREDLLRK<br>QRTFDNGSIPHQIHLGELHAILRRQEDFYPFLKDNREKIEKILTFR<br>IPYYVGPLARGNSRFAWMTRKSEETITPWNFEEVVDKGASAQS<br>FIERMTNFDKNLPNEKVLPKHSLLYEYFTVYNELTKVKYVTEG<br>MRKPAFLSGEQKKAIVDLLFKTNRKVTVKQLKEDYFKKIECFDS<br>VEISGVEDRFNASLGTYHDLLKIIKDKDFLDNEENEDILEDIVLT<br>LTLFEDREMIEERLKTYAHLFDDKVMKQLKRRRYTGWGRLSR<br>KLINGIRDKQSGKTILDFLKSDGFANRNFMQLIHDDSLTFKEDIQ<br>KAQVSGQGDSLHEHIANLAGSPAIKKGILQTVKVVDELVKVMG<br>RHKPENIVIEMARENQTTQKGQKNSRERMKRIEEGIKELGSQIL<br>KEHPVENTQLQNEKLYLYYLQNGRDMYVDQELDINRLSDYDV<br>DHIVPQSFLKDDSIDNKVLTRSDKNRGKSDNVPSEEVVKKMKN<br>YWRQLLNAKLITQRKFDNLTKAERGGLSELDKAGFIKRQLVET<br>RQITKHVAQILDSRMNTKYDENDKLIREVKVITLKSKLVSDFRK<br>DFQFYKVREINNYHHAHDAYLNAVVGTALIKKYPKLESEFVYG<br>DYKVYDVRKMIAKSEQEIGKATAKYFFYSNIMNFFKTEITLANG<br>EIRKRPLIETNGETGEIVWDKGRDFATVRKVLSMPQVNIVKKTE<br>VQTGGFSKESILPKRNSDKLIARKKDWDPKKYGGFDSPTVAYS<br>VLVVAKVEKGKSKKLKSVKELLGITIMERSSFEKNPIDFLEAKG<br>YKEVKKDLIIKLPKYSLFELENGRKRMLASAGELQKGNELALPS<br>KYVNFLYLASHYEKLKGSPEDNEQKQLFVEQHKHYLDEIIEQIS |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | EFSKRVILADANLDKVLSAYNKHRDKPIREQAENIIHLFTLTNLG<br>APAAFKYFDTTIDRKRYTSTKEVLDATLIHQSITGLYETRIDLSQ<br>LGGDSGGSTNLSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPES<br>DILVHTAYDESTDENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIK<br>MLSGGSPKKKRKV |
| UGI之胺基酸序列 | 814 | MTNLSDIIEKETGKQLVIQESILMLPEEVEEVIGNKPESDILVHTA<br>YDESTDENVMLLTSDAPEYKPWALVIQDSNGENKIKMLSGGSK<br>RTADGSEFESPKKKRKVE |
| 編碼UGI之mRNA序列 | 815 | GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGC<br>CACCAUGACCAACCUGUCCGACAUCAUCGAGAAGGAGACCG<br>GCAAGCAGCUGGUGAUCCAGGAGUCCAUCCUGAUGCUGCC<br>CGAGGAGGUGGAGGAGGUGAUCGGCAACAAGCCCGAGUCC<br>GACAUCCUGGUGCACACCGCCUACGACGAGUCCACCGACGA<br>GAACGUGAUGCUGCUGACCUCCGACGCCCCCGAGUACAAGC<br>CCUGGGCCCUGGUGAUCCAGGACUCCAACGGCGAGAACAA<br>GAUCAAGAUGCUGUCCGGCGGCUCCAAGCGGACCGCCGACG<br>GCUCCGAGUUCGAGUCCCCCAAGAAGAAGCGGAAGGUGGA<br>GUGAUAGCUAGCACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAGU<br>CUCUAAGCUACAUAAUACCAACUUACACUUUACAAAAUGU<br>UGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUAA<br>AAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUCUCGAGAAAAAAAAAAAA<br>UGGAAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAAGGUAAAAAAA<br>AAAAAUAUAAAAAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAAAACGAAA<br>AAAAAAAAACGUAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAAG<br>AUAAAAAAAAAAAAACCUAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAAA<br>AAAAGGGAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAAACACAAA<br>AAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAAU<br>CUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAAA<br>AAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAAAAAAAAAAAGUUAAAA<br>AAAAAAAACUGAAAAAAAAAAAUUUAAAAAAAAAAAAUC<br>UAG |
| | 816-899 | 未使用 |
| 連接子 | 900 | SGSETPGTSESATPES |
| 連接子 | 901 | SGSETPGTSESA |
| 連接子 | 902 | SGSETPGTSESATPEGGSGGS |
| | 903-971 | 未使用 |
| 編碼BC22n之mRNA | 972 | GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGC<br>CACCAUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGA<br>UGGACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGGCAUC<br>GGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGGUGGAGCGGC<br>UGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUGGACCAGCACCGGGG |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | CUUCCUGCACAACCAGGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCU<br>ACGGCCGGCACGCCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCC<br>UCCCUGCAGCUGGACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUG<br>GUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCG<br>GCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGCG<br>GCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACGACCCCC<br>UGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGGACGCCGGCGC<br>CCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACGAGUUCAAGCACUGC<br>UGGGACACCUUCGUGGACCACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCC<br>CUGGGACGGCCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCC<br>GGCUGCGGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGCUCC<br>GAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGA<br>CAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGCCAUCGGCACCAACUCCG<br>UGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAGUACAAGGUGCCCUC<br>CAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGCAACACCGACCGGCACUCC<br>AUCAAGAAGAACCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGACUCCG<br>GCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCCGG<br>CGGCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACCUGCA<br>GGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGACGACUCC<br>UUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAGGAGG<br>ACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGCAACAUCGUG<br>GACGAGGUGGCCUACCACGAGAAGUACCCCACCAUCUACCA<br>CCUGCGGAAGAAGCUGGUGGACUCCACCGACAAGGCCGACC<br>UGCGGCUGAUCUACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUC<br>CGGGGCCACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAA<br>CUCCGACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACC<br>UACAACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAUCAACGCCUCCGG<br>CGUGGACGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUGUCCAAGU<br>CCCGGCGGCUGGAGAACCUGAUCGCCCAGCUGCCCGGCGAG<br>AAGAAGAACGGCCUGUUCGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCU<br>GGGCCUGACCCCCAACUUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCG<br>AGGACGCCAAGCUGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGAC<br>GACCUGGACAACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUACGC<br>CGACCUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUGUCCGACGCCAUCC<br>UGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUGAACACCGAGAUCACCAA<br>GGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGAUCAAGCGGUACGACGAGC<br>ACCACCAGGACCUGACCCUGCUGAAGGCCCUGGUGCGGCAG<br>CAGCUGCCCGAGAAGUACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAGU<br>CCAAGAACGGCUACGCCGGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCC<br>CAGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGGAGA<br>AGAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGAACCG<br>GGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAACGGC |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | UCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCACGCCAU<br>CCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUCCUGAAGGACA<br>ACCGGGAGAAGAUCGAGAAGAUCCUGACCUUCCGGAUCCC<br>CUACUACGUGGGCCCCCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCG<br>CCUGGAUGACCCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGG<br>AACUUCGAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGU<br>CCUUCAUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACCUGCCC<br>AACGAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGCUGUACGAGU<br>ACUUCACCGUGUACAACGAGCUGACCAAGGUGAAGUACGU<br>GACCGAGGGCAUGCGGAAGCCCGCCUUCCUGUCCGGCGAGC<br>AGAAGAAGGCCAUCGUGGACCUGCUGUUCAAGACCAACCG<br>GAAGGUGACCGUGAAGCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAG<br>AAGAUCGAGUGCUUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGG<br>AGGACCGGUUCAACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGACCUG<br>CUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAGG<br>AGAACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGACCCUGAC<br>CCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGGAGCGGCUGAAG<br>ACCUACGCCCACCUGUUCGACGACAAGGUGAUGAAGCAGC<br>UGAAGCGGCGGCGGUACACCGGCUGGGGCCGGCUGUCCCG<br>GAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGGACAAGCAGUCCGGCAAG<br>ACCAUCCUGGACUUCCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCG<br>GAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUUCA<br>AGGAGGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGA<br>CUCCCUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUCCCCCG<br>CCAUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGGUGGA<br>CGAGCUGGUGAAGGUGAUGGGCCGGCACAAGCCCGAGAAC<br>AUCGUGAUCGAGAUGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGA<br>AGGGCCAGAAGAACUCCCGGGAGCGGAUGAAGCGGAUCGA<br>GGAGGGCAUCAAGGAGCUGGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAG<br>CACCCCGUGGAGAACACCCAGCUGCAGAACGAGAAGCUGU<br>ACCUGUACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACGUGGA<br>CCAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUACGACGUG<br>GACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGACGACUCCAU<br>CGACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAAGAACCGGGGC<br>AAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUGAAGAAGA<br>UGAAGAACUACUGGCGGCAGCUGCUGAACGCCAAGCUGAU<br>CACCCAGCGGAAGUUCGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGG<br>GCGGCCUGUCCGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCG<br>GCAGCUGGUGGAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCC<br>AGAUCCUGGACUCCCGGAUGAACACCAAGUACGACGAGAA<br>CGACAAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAUCACCCUGAAG<br>UCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGGAAGGACUUCCAGUUCU |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | ACAAGGUGCGGGAGAUCAACAACUACCACCACGCCCACGAC<br>GCCUACCUGAACGCCGUGGUGGGCACCGCCCUGAUCAAGAA<br>GUACCCCAAGCUGGAGUCCGAGUUCGUGUACGGCGACUAC<br>AAGGUGUACGACGUGCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGC<br>AGGAGAUCGGCAAGGCCACCGCCAAGUACUUCUUCUACUCC<br>AACAUCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCACCCUGGCCA<br>ACGGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGACCAACGGC<br>GAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGGCCGGGACUUCG<br>CCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAUGCCCCAGGUGAACAUC<br>GUGAAGAAGACCGAGGUGCAGACCGGCGGCUUCUCCAAGG<br>AGUCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCCGACAAGCUGAUCGCC<br>CGGAAGAAGGACUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCG<br>ACUCCCCCACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAG<br>GUGGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAAGG<br>AGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCCUUCGA<br>GAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAAGGGCUACAAG<br>GAGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCCAAGUACU<br>CCCUGUUCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGCGGAUGCUGGC<br>CUCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGGCAACGAGCUGGCCCUGC<br>CCUCCAAGUACGUGAACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACUAC<br>GAGAAGCUGAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGC<br>AGCUGUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGACGAGAU<br>CAUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAUCCUG<br>GCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAACAA<br>GCACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACAUCA<br>UCCACCUGUUCACCCUGACCAACCUGGGCGCCCCCGCCGCC<br>UUCAAGUACUUCGACACCACCAUCGACCGGAAGCGGUACAC<br>CUCCACCAAGGAGGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGU<br>CCAUCACCGGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCCCAG<br>CUGGGCGGCGACGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGA<br>AGGUGUGACUAGCACCAGCCUCAAGAACACCCGAAUGGAG<br>UCUCUAAGCUACAUAAUACCAACUUACACUUUACAAAAUG<br>UUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUCGUAUCUGCUCCUAAUA<br>AAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUCUCGAGAAAAAAAAAAA<br>AUGGAAAAAAAAAAAAACGGAAAAAAAAAAAAAGGUAAAAAA<br>AAAAAAUAUAAAAAAAAAAAAACAUAAAAAAAAAAAAACGAA<br>AAAAAAAAAACGUAAAAAAAAAAAAACUCAAAAAAAAAAAA<br>GAUAAAAAAAAAAAAACCUAAAAAAAAAAAAAUGUAAAAAAA<br>AAAAAGGGAAAAAAAAAAAACGCAAAAAAAAAAAAACACAA<br>AAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAAAAUCGAAAAAAAAAAAA<br>UCUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAACCCAAAAAAAA<br>AAAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAAAAAAAAAAAAGUUAAA |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | AAAAAAAAACUGAAAAAAAAAAAAUUUAAAAAAAAAAAAUCUAG |
| 編碼具有HiBit標籤之BC22n之mRNA | 973 | GGGAAGCUCAGAAUAAACGCUCAACUUUGGCCGGAUCUGCCACCAUGGAGGCCUCCCCCGCCUCCGGCCCCCGGCACCUGAUGGACCCCCACAUCUUCACCUCCAACUUCAACAACGGCAUCGGCCGGCACAAGACCUACCUGUGCUACGAGGUGGAGCGGCUGGACAACGGCACCUCCGUGAAGAUGGACCAGCACCGGGGCUUCCUGCACAACCAGGCCAAGAACCUGCUGUGCGGCUUCUACGGCCGGCACGCCGAGCUGCGGUUCCUGGACCUGGUGCCCUCCCUGCAGCUGGACCCCGCCCAGAUCUACCGGGUGACCUGGUUCAUCUCCUGGUCCCCCUGCUUCUCCUGGGGCUGCGCCGGCGAGGUGCGGGCCUUCCUGCAGGAGAACACCCACGUGCGGCUGCGGAUCUUCGCCGCCCGGAUCUACGACUACGACCCCCUGUACAAGGAGGCCCUGCAGAUGCUGCGGGACGCCGGCGCCCAGGUGUCCAUCAUGACCUACGACGAGUUCAAGCACUGCUGGGACACCUUCGUGGACCACCAGGGCUGCCCCUUCCAGCCCUGGGACGGCCUGGACGAGCACUCCCAGGCCCUGUCCGGCCGGCUGCGGGCCAUCCUGCAGAACCAGGGCAACUCCGGCUCCGAGACCCCCGGCACCUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGACAAGAAGUACUCCAUCGGCCUGGCCAUCGGCACCAACUCCGUGGGCUGGGCCGUGAUCACCGACGAGUACAAGGUGCCCUCCAAGAAGUUCAAGGUGCUGGGCAACACCGACCGGCACUCCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGCGCCCUGCUGUUCGACUCCGGCGAGACCGCCGAGGCCACCCGGCUGAAGCGGACCGCCCGGCGGCGGUACACCCGGCGGAAGAACCGGAUCUGCUACCUGCAGGAGAUCUUCUCCAACGAGAUGGCCAAGGUGGACGACUCCUUCUUCCACCGGCUGGAGGAGUCCUUCCUGGUGGAGGAGGACAAGAAGCACGAGCGGCACCCCAUCUUCGGCAACAUCGUGGACGAGGUGGCCUACCACGAGAAGUACCCCACCAUCUACCACCUGCGGAAGAAGCUGGUGGACUCCACCGACAAGGCCGACCUGCGGCUGAUCUACCUGGCCCUGGCCCACAUGAUCAAGUUCCGGGGCCACUUCCUGAUCGAGGGCGACCUGAACCCCGACAACUCCGACGUGGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUGCAGACCUACAACCAGCUGUUCGAGGAGAACCCCAUCAACGCCUCCGGCGUGGACGCCAAGGCCAUCCUGUCCGCCCGGCUGUCCAAGUCCCGGCGGCUGGAGAACCUGAUCGCCCAGCUGCCCGGCGAGAAGAAGAACGGCCUGUUCGGCAACCUGAUCGCCCUGUCCCUGGGCCUGACCCCCAACUUCAAGUCCAACUUCGACCUGGCCGAGGACGCCAAGCUGCAGCUGUCCAAGGACACCUACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCCCAGAUCGGCGACCAGUACGCCGACCUGUUCCUGGCCGCCAAGAACCUGUCCGACGCCAUCCUGCUGUCCGACAUCCUGCGGGUGAACACCGAGAUCACCAA |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | GGCCCCCCUGUCCGCCUCCAUGAUCAAGCGGUACGACGAGC<br>ACCACCAGGACCUGACCCUGCUGAAGGCCCUGGUGCGGCAG<br>CAGCUGCCCGAGAAGUACAAGGAGAUCUUCUUCGACCAGU<br>CCAAGAACGGCUACGCCGGCUACAUCGACGGCGGCGCCUCC<br>CAGGAGGAGUUCUACAAGUUCAUCAAGCCCAUCCUGGAGA<br>AGAUGGACGGCACCGAGGAGCUGCUGGUGAAGCUGAACCG<br>GGAGGACCUGCUGCGGAAGCAGCGGACCUUCGACAACGGC<br>UCCAUCCCCCACCAGAUCCACCUGGGCGAGCUGCACGCCAU<br>CCUGCGGCGGCAGGAGGACUUCUACCCCUUCCUGAAGGACA<br>ACCGGGAGAAGAUCGAGAAGAUCCUGACCUUCCGGAUCCC<br>CUACUACGUGGGCCCCCUGGCCCGGGGCAACUCCCGGUUCG<br>CCUGGAUGACCCGGAAGUCCGAGGAGACCAUCACCCCCUGG<br>AACUUCGAGGAGGUGGUGGACAAGGGCGCCUCCGCCCAGU<br>CCUUCAUCGAGCGGAUGACCAACUUCGACAAGAACCUGCCC<br>AACGAGAAGGUGCUGCCCAAGCACUCCCUGCUGUACGAGU<br>ACUUCACCGUGUACAACGAGCUGACCAAGGUGAAGUACGU<br>GACCGAGGGCAUGCGGAAGCCCGCCUUCCUGUCCGGCGAGC<br>AGAAGAAGGCCAUCGUGGACCUGCUGUUCAAGACCAACCG<br>GAAGGUGACCGUGAAGCAGCUGAAGGAGGACUACUUCAAG<br>AAGAUCGAGUGCUUCGACUCCGUGGAGAUCUCCGGCGUGG<br>AGGACCGGUUCAACGCCUCCCUGGGCACCUACCACGACCUG<br>CUGAAGAUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAGG<br>AGAACGAGGACAUCCUGGAGGACAUCGUGCUGACCCUGAC<br>CCUGUUCGAGGACCGGGAGAUGAUCGAGGAGCGGCUGAAG<br>ACCUACGCCCACCUGUUCGACGACAAGGUGAUGAAGCAGC<br>UGAAGCGGCGGCGGUACACCGGCUGGGGCCGGCUGUCCCG<br>GAAGCUGAUCAACGGCAUCCGGGACAAGCAGUCCGGCAAG<br>ACCAUCCUGGACUUCCUGAAGUCCGACGGCUUCGCCAACCG<br>GAACUUCAUGCAGCUGAUCCACGACGACUCCCUGACCUUCA<br>AGGAGGACAUCCAGAAGGCCCAGGUGUCCGGCCAGGGCGA<br>CUCCCUGCACGAGCACAUCGCCAACCUGGCCGGCUCCCCCG<br>CCAUCAAGAAGGGCAUCCUGCAGACCGUGAAGGUGGUGGA<br>CGAGCUGGUGAAGGUGAUGGGCCGGCACAAGCCCGAGAAC<br>AUCGUGAUCGAGAUGGCCCGGGAGAACCAGACCACCCAGA<br>AGGGCCAGAAGAACUCCCGGGAGCGGAUGAAGCGGAUCGA<br>GGAGGGCAUCAAGGAGCUGGGCUCCCAGAUCCUGAAGGAG<br>CACCCCGUGGAGAACACCCAGCUGCAGAACGAGAAGCUGU<br>ACCUGUACUACCUGCAGAACGGCCGGGACAUGUACGUGGA<br>CCAGGAGCUGGACAUCAACCGGCUGUCCGACUACGACGUG<br>GACCACAUCGUGCCCCAGUCCUUCCUGAAGGACGACUCCAU<br>CGACAACAAGGUGCUGACCCGGUCCGACAAGAACCGGGGC<br>AAGUCCGACAACGUGCCCUCCGAGGAGGUGGUGAAGAAGA |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | UGAAGAACUACUGGCGGCAGCUGCUGAACGCCAAGCUGAU<br>CACCCAGCGGAAGUUCGACAACCUGACCAAGGCCGAGCGGG<br>GCGGCCUGUCCGAGCUGGACAAGGCCGGCUUCAUCAAGCG<br>GCAGCUGGUGGAGACCCGGCAGAUCACCAAGCACGUGGCCC<br>AGAUCCUGGACUCCCGGAUGAACACCAAGUACGACGAGAA<br>CGACAAGCUGAUCCGGGAGGUGAAGGUGAUCACCCUGAAG<br>UCCAAGCUGGUGUCCGACUUCCGGAAGGACUUCCAGUUCU<br>ACAAGGUGCGGGAGAUCAACAACUACCACCACGCCCACGAC<br>GCCUACCUGAACGCCGUGGUGGGCACCGCCCUGAUCAAGAA<br>GUACCCCAAGCUGGAGUCCGAGUUCGUGUACGGCGACUAC<br>AAGGUGUACGACGUGCGGAAGAUGAUCGCCAAGUCCGAGC<br>AGGAGAUCGGCAAGGCCACCGCCAAGUACUUCUUCUACUCC<br>AACAUCAUGAACUUCUUCAAGACCGAGAUCACCCUGGCCA<br>ACGGCGAGAUCCGGAAGCGGCCCCUGAUCGAGACCAACGGC<br>GAGACCGGCGAGAUCGUGUGGGACAAGGGCCGGGACUUCG<br>CCACCGUGCGGAAGGUGCUGUCCAUGCCCCAGGUGAACAUC<br>GUGAAGAAGACCGAGGUGCAGACCGGCGGCUUCUCCAAGG<br>AGUCCAUCCUGCCCAAGCGGAACUCCGACAAGCUGAUCGCC<br>CGGAAGAAGGACUGGGACCCCAAGAAGUACGGCGGCUUCG<br>ACUCCCCCACCGUGGCCUACUCCGUGCUGGUGGUGGCCAAG<br>GUGGAGAAGGGCAAGUCCAAGAAGCUGAAGUCCGUGAAGG<br>AGCUGCUGGGCAUCACCAUCAUGGAGCGGUCCUCCUUCGA<br>GAAGAACCCCAUCGACUUCCUGGAGGCCAAGGGCUACAAG<br>GAGGUGAAGAAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCCAAGUACU<br>CCCUGUUCGAGCUGGAGAACGGCCGGAAGCGGAUGCUGGC<br>CUCCGCCGGCGAGCUGCAGAAGGGCAACGAGCUGGCCCUGC<br>CCUCCAAGUACGUGAACUUCCUGUACCUGGCCUCCCACUAC<br>GAGAAGCUGAAGGGCUCCCCCGAGGACAACGAGCAGAAGC<br>AGCUGUUCGUGGAGCAGCACAAGCACUACCUGGACGAGAU<br>CAUCGAGCAGAUCUCCGAGUUCUCCAAGCGGGUGAUCCUG<br>GCCGACGCCAACCUGGACAAGGUGCUGUCCGCCUACAACAA<br>GCACCGGGACAAGCCCAUCCGGGAGCAGGCCGAGAACAUCA<br>UCCACCUGUUCACCCUGACCAACCUGGGCGCCCCCGCCGCC<br>UUCAAGUACUUCGACACCACCAUCGACCGGAAGCGGUACAC<br>CUCCACCAAGGAGGUGCUGGACGCCACCCUGAUCCACCAGU<br>CCAUCACCGGCCUGUACGAGACCCGGAUCGACCUGUCCCAG<br>CUGGGCGGCGACGGCGGCGGCUCCCCCAAGAAGAAGCGGA<br>AGGUGUCCGAGUCCGCCACCCCCGAGUCCGUGUCCGGCUGG<br>CGGCUGUUCAAGAAGAUCUCCUGACUAGCACCAGCCUCAA<br>GAACACCCGAAUGGAGUCUCUAAGCUACAUAAUACCAACU<br>UACACUUUACAAAAUGUUGUCCCCCAAAAUGUAGCCAUUC<br>GUAUCUGCUCCUAAUAAAAAGAAAGUUUCUUCACAUUCUC |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | UCGAGAAAAAAAAAAAAUGGAAAAAAAAAAAACGGAAAAA<br>AAAAAAAGGUAAAAAAAAAAAAUAUAAAAAAAAAAAAACAU<br>AAAAAAAAAAAACGAAAAAAAAAAAAACGUAAAAAAAAAAAA<br>ACUCAAAAAAAAAAAAGAUAAAAAAAAAAAACCUAAAAAA<br>AAAAAAUGUAAAAAAAAAAAAGGGAAAAAAAAAAAACGCA<br>AAAAAAAAAAACACAAAAAAAAAAAAUGCAAAAAAAAAAA<br>AUCGAAAAAAAAAAAAUCUAAAAAAAAAAAACGAAAAAAA<br>AAAAACCCAAAAAAAAAAAAGACAAAAAAAAAAAAUAGAA<br>AAAAAAAAAAGUUAAAAAAAAAAAACUGAAAAAAAAAAAA<br>UUUAAAAAAAAAAAAUCUAG |
| 編碼BC22之mRNA | 974 | GGGAGACCCAAGCUGGCUAGCGUUUAAACUUAAGCUUUCC<br>CGCAGUCGGCGUCCAGCGGCUCUGCUUGUUCGUGUGUGUG<br>UCGUUGCAGGCCUUAUUCGGAUCCGCCACCAUGGAAGCAA<br>GCCCGGCAAGCGGACCGAGACACCUGAUGGACCCGCACAUC<br>UUCACAAGCAACUUCAACAACGGAAUCGGAAGACACAAGA<br>CAUACCUGUGCUACGAAGUCGAAAGACUGGACAACGGAAC<br>AAGCGUCAAGAUGGACCAGCACAGAGGAUUCCUGCACAAC<br>CAGGCAAAGAACCUGCUGUGCGGAUUCUACGGAAGACACG<br>CAGAACUGAGAUUCCUGGACCUGGUCCCGAGCCUGCAGCU<br>GGACCCGGCACAGAUCUACAGAGUCACAUGGUUCAUCAGC<br>UGGAGCCCGUGCUUCAGCUGGGGAUGCGCAGGAGAAGUCA<br>GAGCAUUUCUGCAGGAAAACACACACGUCAGACUGAGAAU<br>CUUCGCAGCAAGAAUCUACGACUACGACCCGCUGUACAAG<br>GAAGCACUGCAGAUGCUGAGAGACGCAGGAGCACAGGUCA<br>GCAUCAUGACAUACGACGAAUUCAAGCACUGCUGGGACAC<br>AUUCGUCGACCACCAGGGAUGCCCGUUCCAGCCGUGGGACG<br>GACUGGACGAACACAGCCAGGCACUGAGCGGAAGACUGAG<br>AGCAAUCCUGCAGAACCAGGGAAACAGCGGAAGCGAAACA<br>CCGGGAACAAGCGAAAGCGCAACACCGGAAAGCGACAAGA<br>AGUACAGCAUCGGACUGGCCAUCGGAACAAACAGCGUCGG<br>AUGGGCAGUCAUCACAGACGAAUACAAGGUCCCGAGCAAG<br>AAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGACAGACACAGCAUCA<br>AGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAGCGGAGA<br>AACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGA<br>AGAUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGG<br>AAAUCUUCAGCAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUU<br>CUUCCACAGACUGGAAGAAAGCUUCCUGGUCGAAGAAGAC<br>AAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUUCGGAAACAUCGUCG<br>ACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAUCUACCAC<br>CUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACC<br>UGAGACUGAUCUACCUGGCACUGGCACACAUGAUCAAGUU<br>CAGAGGACACUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGAC |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | AACAGCGACGUCGACAAGCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGA<br>CAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAACCCGAUCAACGCAAG<br>CGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAGACUGAGC<br>AAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGG<br>GAGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACU<br>GAGCCUGGGACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGAC<br>CUGGCAGAAGACGCAAAGCUGCAGCUGAGCAAGGACACAU<br>ACGACGACGACCUGGACAACCUGCUGGCACAGAUCGGAGA<br>CCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAACCUGAGC<br>GACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAG<br>AAAUCACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAG<br>AUACGACGAACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCAC<br>UGGUCAGACAGCAGCUGCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUU<br>CUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUACGCAGGAUACAUCGAC<br>GGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUUCAUCAAGC<br>CGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGU<br>CAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACA<br>UUCGACAACGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUGGGAGA<br>ACUGCACGCAAUCCUGAGAAGACAGGAAGACUUCUACCCG<br>UUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAGAUCGAAAAGAUCCUGA<br>CAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUGGCAAGAGG<br>AAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAA<br>ACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGG<br>GAGCAAGCGCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUU<br>CGACAAGAACCUGCCGAACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCAC<br>AGCCUGCUGUACGAAUACUUCACAGUCUACAACGAACUGA<br>CAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAAUGAGAAAGCCGGC<br>AUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUG<br>CUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGA<br>AGGAAGACUACUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCGU<br>CGAAAUCAGCGGAGUCGAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUG<br>GGAACAUACCACGACCUGCUGAAGAUCAUCAAGGACAAGG<br>ACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUCCUGGAAGA<br>CAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUG<br>AUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACG<br>ACAAGGUCAUGAAGCAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGG<br>AUGGGGAAGACUGAGCAGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGA<br>GACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUCCUGGACUUCCUGAAGA<br>GCGACGGAUUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAGCUGAUCCA<br>CGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCA<br>CAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCG<br>CAAACCUGGCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCU |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | GCAGACAGUCAAGGUCGUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUG<br>GGAAGACACAAGCCGGAAAACAUCGUCAUCGAAAUGGCAA<br>GAGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACAGAAGAACAGCAG<br>AGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUG<br>GGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACAC<br>AGCUGCAGAACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAA<br>CGGAAGAGACAUGUACGUCGACCAGGAACUGGACAUCAAC<br>AGACUGAGCGACUACGACGUCGACCACAUCGUCCCGCAGAG<br>CUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAGGUCCUGACA<br>AGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCGA<br>GCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACA<br>GCUGCUGAACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGAC<br>AACCUGACAAAGGCAGAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGG<br>ACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGACAGCUGGUCGAAACAAG<br>ACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUGGACAGCAGA<br>AUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUGAUCAGAG<br>AAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAGCGA<br>CUUCAGAAAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUC<br>AACAACUACCACCACGCACACGACGCAUACCUGAACGCAGU<br>CGUCGGAACAGCACUGAUCAAGAAGUACCCGAAGCUGGAA<br>AGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUCUACGACGUCA<br>GAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAGGC<br>AACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUUC<br>UUCAAGACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAA<br>AGAGACCGCUGAUCGAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAU<br>CGUCUGGGACAAGGGAAGAGACUUCGCAACAGUCAGAAAG<br>GUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUCAAGAAGACAG<br>AAGUCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUGCC<br>GAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGAC<br>UGGGACCCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAG<br>UCGCAUACAGCGUCCUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGG<br>AAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGCGUCAAGGAACUGCUGGGA<br>AUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAAAAGAACCCGA<br>UCGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAGAA<br>GGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAA<br>CUGGAAAACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAG<br>AACUGCAGAAGGGAAACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUA<br>CGUCAACUUCCUGUACCUGGCAAGCCACUACGAAAAGCUG<br>AAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCUGUUCG<br>UCGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAACA<br>GAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCA<br>AACCUGGACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAG |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | ACAAGCCGAUCAGAGAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCU<br>GUUCACACUGACAAACCUGGGAGCACCGGCAGCAUUCAAG<br>UACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGAUACACAAGCA<br>CAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGCAU<br>CACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGAUCUGAGCCAGCUG<br>GGAGGAGACAGCGGAGGAAGCACAAACCUGAGCGACAUCA<br>UCGAAAAGGAAACAGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAAG<br>CAUCCUGAUGCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCGGA<br>AACAAGCCGGAAAGCGACAUCCUGGUCCACACAGCAUACG<br>ACGAAAGCACAGACGAAAACGUCAUGCUGCUGACAAGCGA<br>CGCACCGGAAUACAAGCCGUGGGCACUGGUCAUCCAGGAC<br>AGCAACGGAGAAAACAAGAUCAAGAUGCUGAGCGGAGGAA<br>GCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCUAAUAGUCUAGACAUCA<br>CAUUUAAAAGCAUCUCAGCCUACCAUGAGAAUAAGAGAAA<br>GAAAAUGAAGAUCAAUAGCUUAUUCAUCUCUUUUUCUUUU<br>UCGUUGGUGUAAAGCCAACACCCUGUCUAAAAAACAUAAA<br>UUUCUUUAAUCAUUUUGCCUCUUUUCUCUGUGCUUCAAUU<br>AAUAAAAAAUGGAAAGAACCUCGAGAAAAAAAAAAAAAAA<br>AAAAAAAAAAAAAAAAGCGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA<br>AAAAAAAACCGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA<br>AAAAAAAAAAU |
| 編碼UGI之mRNA | 975 | GGGAGACCCAAGCUGGCUAGCUCCCGCAGUCGGCGUCCAGC<br>GGCUCUGCUUGUUCGUGUGUGUCGUUGCAGGCCUUAUU<br>CGGAUCCGCCACCAUGGGACCGAAGAAGAAGAGAAAGGUC<br>GGAGGAGGAAGCACAAACCUGUCGGACAUCAUCGAAAAGG<br>AAACAGGAAAGCAGCUGGUCAUCCAGGAAUCGAUCCUGAU<br>GCUGCCGGAAGAAGUCGAAGAAGUCAUCGGAAACAAGCCG<br>GAAUCGGACAUCCUGGUCCACACAGCAUACGACGAAUCGA<br>CAGACGAAAACGUCAUGCUGCUGACAUCGGACGCACCGGA<br>AUACAAGCCGUGGGCACUGGUCAUCCAGGACUCGAACGGA<br>GAAAACAAGAUCAAGAUGCUGUGAUAGUCUAGACAUCACA<br>UUUAAAAGCAUCUCAGCCUACCAUGAGAAUAAGAGAAAGA<br>AAAUGAAGAUCAAUAGCUUAUUCAUCUCUUUUUCUUUUUC<br>GUUGGUGUAAAGCCAACACCCUGUCUAAAAAACAUAAAUU<br>UCUUUAAUCAUUUUGCCUCUUUUCUCUGUGCUUCAAUUAA<br>UAAAAAAUGGAAAGAACCUCGAGUCUAG |
| | 976-999 | 未使用 |
| 包括ITR之HD1 TCR插入 | 1000 | ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccgacgc<br>ccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactcca<br>tcactaggggttcctagatcttgccaacataccataaacctcccattctgctaatgcccagcctaagttg<br>gggagaccactccagattccaagatgtacagtttgctttgctgggccttttcccatgcctgcctttactct<br>gccagagttatattgctggggttttgaagaagatcctattaaataaaagaataagcagtattattaagtag |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | ccctgcatttcaggtttccttgagtggcaggccaggcctggccgtgaacgttcactgaaatcatggcct<br>cttggccaagattgatagcttgtgcctgtccctgagtcccagtccatcacgagcagctggtttctaagat<br>gctatttcccgtataaagcatgagaccgtgacttgccagccccacagagccccgcccttgtccatcact<br>ggcatctggactccagcctgggttggggcaaagagggaaatgagatcatgtcctaaccctgatcctct<br>tgtcccacagatatccagaaccctgaccctgccggctccggtgcccgtcagtgggcagagcgcacat<br>cgcccacagtccccgagaagttgggggggaggggtcggcaattgaaccggtgcctagagaaggtg<br>gcgcggggtaaactgggaaagtgatgtcgtgtactggctccgccttttcccgagggtgggggagaa<br>ccgtatataagtgcagtagtcgccgtgaacgttcttttcgcaacgggtttgccgccagaacacaggta<br>agtgccgtgtgtggttcccgcgggcctggcctctttacgggttatggcccttgcgtgccttgaattactt<br>ccacgcccctggctgcagtacgtgattcttgatcccgagcttcgggttggaagtgggtgggagagttc<br>gaggccttgcgcttaaggagccccttcgcctcgtgcttgagttgaggcctggcttgggcgctggggc<br>cgccgcgtgcgaatctggtggcaccttcgcgcctgtctcgctgctttcgataagtctctagccatttaaa<br>atttttgatgacctgctgcgacgctttttttctggcaagatagtcttgtaaatgcgggccaagatgtgcac<br>actggtatttcggttttgggggccgcgggcggcgacggggcccgtgcgtcccagcgcacatgttcgg<br>cgaggcggggcctgcgagcgcggccaccgagaatcggacgggggtagtctcaagctggccggc<br>ctgctctggtgcctggcctcgcgccgccgtgtatcgccccgccctgggcggcaaggctggcccggt<br>cggcaccagttgcgtgagcggaaagatggccgcttcccggccctgctgcagggagctcaaaatgg<br>aggacgcggcgctcgggagagcgggcgggtgagtcacccacacaaaggaaaagggcctttccgt<br>cctcagccgtcgcttcatgtgactccacggagtaccgggcgccgtccaggcacctcgattagttctcg<br>agcttttggagtacgtcgtctttaggttgggggggagggtttttatgcgatggagtttccccacactgagt<br>gggtggagactgaagttaggccagcttggcacttgatgtaattctccttggaatttgccctttttgagtttg<br>gatcttggttcattctcaagcctcagacagtggttcaaagtttttttcttccatttcaggtgtcgtgatgcgg<br>ccgccaccatgggatcttggacactgtgttgcgtgtccctgtgcatcctggtggccaagcacacagat<br>gccggcgtgatccagtctcctagacacgaagtgaccgagatgggccaagaagtgaccctgcgctgc<br>aagcctatcagcggccacgattacctgttctggtacagacagaccatgatgagaggcctggaactgct<br>gatctacttcaacaacaacgtgcccatcgacgacagcggcatgcccgaggatagattcagcgccaa<br>gatgcccaacgccagcttcagcaccctgaagatccagcctagcgagcccagagatagcgccgtgta<br>cttctgcgccagcagaaagacaggcggctacagcaatcagccccagcactttggagatggcacccg<br>gctgagcatcctggaagatctgaagaacgtgttcccacctgaggtggccgtgttcgagccttctgagg<br>ccgagatcagccacacacagaaagccacactcgtgtgtctggccaccggcttctatcccgatcacgt<br>ggaactgtcttggtgggtcaacggcaaagaggtgcacagcggcgtcagcaccgatcctcagcctct<br>gaaagagcagcccgctctgaacgacagcagatactgcctgagcagcagactgagagtgtccgcca<br>ccttctggcagaaccccagaaaccacttcagatgccaggtgcagttctacggcctgagcgagaacga<br>tgagtggacccaggatagagccaagcctgtgacacagatcgtgtctgccgaagcctggggcagag<br>ccgattgtggctttaccagcgagagctaccagcagggcgtgctgtctgccacaatcctgtacgagatc<br>ctgctgggcaaagccactctgtacgccgtgctggtgtctgccctggtgctgatggccatggtcaagcg<br>gaaggatagcaggggcggctccggtgccacaaacttctccctgctcaagcaggccggagatgtgg<br>aagagaaccctggccctatggaaaccctgctgaaggtgctgagcggcacactgctgtggcagctga<br>catgggtccgatctcagcagcctgtgcagtctcctcaggccgtgattctgagagaaggcgaggacgc<br>cgtgatcaactgcagcagctctaaggccctgtacagcgtgcactggtacagacagaagcacggcga<br>ggcccctgtgttcctgatgatcctgctgaaaggcggcgagcagaagggccacgagaagatcagcg<br>ccagcttcaacgagaagaagcagcagtccagcctgtacctgacagccagccagctgagctacagc |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | ggcacctacttttgtggcaccgcctggatcaacgactacaagctgtctttcggagccggcaccacagt<br>gacagtgcgggccaatattcagaaccccgatcctgccgtgtaccagctgagagacagcaagagcag<br>cgacaagagcgtgtgcctgttcaccgacttcgacagccagaccaacgtgtcccagagcaaggacag<br>cgacgtgtacatcaccgataagactgtgctggacatgcggagcatggacttcaagagcaacagcgc<br>cgtggcctggtccaacaagagcgatttcgcctgcgccaacgccttcaacaacagcattatccccgag<br>gacacattcttcccaagtcctgagagcagctgcgacgtgaagctggtggaaaagagcttcgagacag<br>acaccaacctgaacttccagaacctgagcgtgatcggcttcagaatcctgctgctcaaggtggccgg<br>cttcaacctgctgatgaccctgagactgtggtccagctaacctCGACTGTGCCTTCTAG<br>TTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTG<br>ACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAAT<br>GAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATT<br>CTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTG<br>GGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTA<br>TGGcttctgaggcggaaagaaccagctggggctctaggggtatccccactagtcgtgtaccagc<br>tgagagactctaaatccagtgacaagtctgtctgcctattcaccgattttgattctcaaacaaatgtgtca<br>caaagtaaggattctgatgtgtatatcacagacaaaactgtgctagacatgaggtctatggacttcaag<br>agcaacagtgctgtggcctggagcaacaaatctgactttgcatgtgcaaacgccttcaacaacagcat<br>tattccagaagacaccttcttccccagcccaggtaagggcagctttggtgccttcgcaggctgtttcctt<br>gcttcaggaatggccaggttctgcccagagctctggtcaatgatgtctaaaactcctctgattggtggtc<br>tcggccttatccattgccaccaaaaccctcttttactaagaaacagtgagccttgttctggcagtccaga<br>gaatgacacgggaaaaaagcagatgaagagaaggtggcaggagagggcacgtggcccagcctc<br>agtctctagatctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcact<br>gaggccgcccgggcaaagcccgggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagc<br>gagcgcgcagagagggagtggccaa |
| pAAV_CIITA-EF1a-mCherry-G13674 | 1001 | TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCC<br>GGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGC<br>GGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCA<br>ACTCCATCACTAGGGGTTCCT |
| pAAV_CIITA-EF1a-mCherry-G13675 | 1002 | TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCC<br>GGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGC<br>GGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCA<br>ACTCCATCACTAGGGGTTCCTAGATCTCTGAGAGCTGGCACA<br>CTGCCCGGCACAAAGTAGGGCTGTGGCTGTGACTGAGAAGA<br>AGTGGCCGGTCCCGGAGGAGCGTCAGGGCTCTGTCTTGGTGC<br>TCTGTCATCCCTGAGCTCTCAAAGTAGCGCATCACGTATGCC<br>TGGGCCTGCTCCATGGAGAAGCCGGACAGCTCAAATAGGGC<br>GTCGGCCTTGCTCAGGCTCTGGACCAGGCGGCCCCGGGGCCG<br>GGCTGTGAGGAGGAGGGTGCAACCTCGGAGCAGCTTCTTCTG<br>GAAAAGGCCGGCCAGCAGCCCCCGGAGGGAGCAGGGCTCCG<br>CCGGTGCCGGTCCGCACGTGCTGTGCAGGAAGCCATCTTGCG<br>CTTCCAGCTCCTCGAAGCCGTCTAGGATGAGCAGAACGCGGT<br>CAGGTCTCTTCAAGATGTGGCTGAAAACCTCATCGGCCGCCA |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | CGAGTGGCTGTGGGCCCAGGGAGAAGAGCAGATCCTGCAGG<br>CCATAGGCATCCCCCGGACGGTTCAAGGGGGATACCCCCTAG<br>AGCCCCAGCTGGTTCTTTCCGCCTCAGAAGCCATAGAGCCCA<br>CCGCATCCCCAGCATGCCTGCTATTGTCTTCCCAATCCTCCCC<br>CTTGCTGTCCTGCCCCACCCCACCCCCCAGAATAGAATGACA<br>CCTACTCAGACAATGCGATGCAATTTCCTCATTTTATTAGGA<br>AAGGACAGTGGGAGTGGCACCTTCCAGGGTCAAGGAAGGCA<br>CGGGGGAGGGGCAAACAACAGATGGCTGGCAACTAGAAGGC<br>ACAGTCGAGGACTAGTCTACTTGTACAGCTCGTCCATGCCGC<br>CGGTGGAGTGGCGGCCCTCGGCGCGTTCGTACTGTTCCACGA<br>TGGTGTAGTCCTCGTTGTGGGAGGTGATGTCCAACTTGATGT<br>TGACGTTGTAGGCGCCGGGCAGCTGCACGGGCTTCTTGGCCT<br>TGTAGGTGGTCTTGACCTCAGCGTCGTAGTGGCCGCCGTCCT<br>TCAGCTTCAGCCTCTGCTTGATCTCGCCCTTCAGGGCGCCGTC<br>CTCGGGGTACATCCGCTCGGAGGAGGCCTCCCAGCCCATGGT<br>CTTCTTCTGCATTACGGGGCCGTCGGAGGGGAAGTTGGTGCC<br>GCGCAGCTTCACCTTGTAGATGAACTCGCCGTCCTGGAGGGA<br>GGAGTCCTGGGTCACGGTCACCACGCCGCCGTCCTCGAAGTT<br>CATCACGCGCTCCCACTTGAAGCCCTCGGGGAAGGACAGCTT<br>CAAGTAGTCGGGGATGTCGGCGGGGTGCTTCACGTAGGCCTT<br>GGAGCCGTACATGAACTGAGGGGACAGGATGTCCCAGGCGA<br>AGGGCAGGGGGCCACCCTTGGTCACCTTCAGCTTGGCGGTCT<br>GGGTGCCCTCGTAGGGGCGGCCCTCGCCCTCGCCCTCGATCT<br>CGAACTCGTGGCCGTTCACGGAGCCCTCCATGTGCACCTTGA<br>AGCGCATGAACTCCTTGATGATGGCCATGTTATCCTCCTCGC<br>CCTTGCTCACCATGGTGGCGGCCGCATCACGACACCTGAAAT<br>GGAAGAAAAAAACTTTGAACCACTGTCTGAGGCTTGAGAAT<br>GAACCAAGATCCAAACTCAAAAAGGGCAAATTCCAAGGAGA<br>ATTACATCAAGTGCCAAGCTGGCCTAACTTCAGTCTCCACCC<br>ACTCAGTGTGGGGAAACTCCATCGCATAAAACCCCTCCCCCC<br>AACCTAAAGACGACGTACTCCAAAAGCTCGAGAACTAATCG<br>AGGTGCCTGGACGGCGCCCGGTACTCCGTGGAGTCACATGA<br>AGCGACGGCTGAGGACGGAAAGGCCCTTTTCCTTTGTGTGGG<br>TGACTCACCCGCCCGCTCTCCCGAGCGCCGCGTCCTCCATTTT<br>GAGCTCCCTGCAGCAGGGCCGGGAAGCGGCCATCTTTCCGCT<br>CACGCAACTGGTGCCGACCGGGCCAGCCTTGCCGCCCAGGG<br>CGGGGCGATACACGGCGGCGCGAGGCCAGGCACCAGAGCAG<br>GCCGGCCAGCTTGAGACTACCCCCGTCCGATTCTCGGTGGCC<br>GCGCTCGCAGGCCCCGCCTCGCCGAACATGTGCGCTGGGACG<br>CACGGGCCCCGTCGCCGCCCGCGGCCCCAAAAACCGAAATA<br>CCAGTGTGCACATCTTGGCCCGCATTTACAAGACTATCTTGC<br>CAGAAAAAAAGCGTCGCAGCAGGTCATCAAAAATTTTAAAT |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | GGCTAGAGACTTATCGAAAGCAGCGAGACAGGCGCGAAGGT<br>GCCACCAGATTCGCACGCGGCGGCCCCAGCGCCCAAGCCAG<br>GCCTCAACTCAAGCACGAGGCGAAGGGGCTCCTTAAGCGCA<br>AGGCCTCGAACTCTCCCACCCACTTCCAACCCGAAGCTCGGG<br>ATCAAGAATCACGTACTGCAGCCAGGGGCGTGGAAGTAATT<br>CAAGGCACGCAAGGGCCATAACCCGTAAAGAGGCCAGGCCC<br>GCGGGAACCACACACGGCACTTACCTGTGTTCTGGCGGCAAA<br>CCCGTTGCGAAAAAGAACGTTCACGGCGACTACTGCACTTAT<br>ATACGGTTCTCCCCCACCCTCGGGAAAAAGGCGGAGCCAGT<br>ACACGACATCACTTTCCCAGTTTACCCCGCGCCACCTTCTCTA<br>GGCACCGGTTCAATTGCCGACCCCTCCCCCCAACTTCTCGGG<br>GACTGTGGGCGATGTGCGCTCTGCCCACTGACGGGCACCGGA<br>GCCCAATGGCAGGGGACAGAGAAGACAAAGTCGTACTGGGG<br>AAGCCGGCCACAAGCCCAGGCCCGGCTCACTGCCCCAGCCC<br>AATAGCTCTTGCCCTGACCAGCTTTGCCCAGCACAGCAATCA<br>CTCGTGTCTCACGCGGCCGCCGGTGCTCCTTGGCAGCCAACA<br>GCACCTCAGCCAGGCCTCCTTGGGCCAGCTGCCGTTCTGCCC<br>AGTCCGGGGTGGCCAGTTCCCGCTCCAGGCTCTTGCTGCTGC<br>TCCTCTCCAGCCTGGCCTGCACCAGATCCACCTCCACTAGGA<br>TGCCATCCGGGCCTGCGGGCTCGGCACCATACGTGTCCTGCA<br>GTGAGCGGTAGAACTGCTCCACCGGCTCTGCAAAGGCCAGG<br>GGCGTGTCAGGGTGGGGGTATGTGAGAGGCAGGGCCAGGGC<br>CAGCCACCACAAGGCCAGCACTGCCACCATCATTTACATCTG<br>TTCCCCACACAGTTTTTTTGTTTGTTTGTTTTGTTTTGTTTTGA<br>GAGATCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCT<br>CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCC<br>GGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAG<br>CGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA |
| pAAV_CIITA-EF1a-mCherry-G13676 | 1003 | TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCC<br>GGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGC<br>GGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCA<br>ACTCCATCACTAGGGGTTCCTAGATCTGCATGAGCCCAGGAG<br>GTTGAGGTTGCAGCGAGCTGTGATCACACCACTGCATTCCAG<br>CCTGGGCAAAAAAGCCAGACCCTGTCTCAAAACAAAACAAA<br>ACAAACAAACAAAAAAACTGTGTGGGGAACAGATGTAAATG<br>ATGGTGGCAGTGCTGGCCTTGTGGTGGCTGGCCCTGGCCCTG<br>CCTCTCACATACCCCCACCCTGACACGCCCCTGGCCTTTGCA<br>GAGCCGGTGGAGCAGTTCTACCGCTCACTGCAGGACACGTAT<br>GGTGCCGAGCCCGCAGGCCCGGATGGCATCCTAGTGGAGGT<br>GGATCTGGTGCAGGCCAGGCTGGAGAGGAGCAGCAGCAAGA<br>GCCTGGAGCGGGAACTGGCCACCCCGGACTGGGCAGAACGG<br>CAGCTGGCCCAAGGAGGCCTGGCTGAGGTGCTGTTGGCTGCC |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | AAGGAGCACCGGCGGCCGCGTGAGACACGAGTGATTGCTGT<br>GCTGGGCAAAGCTGGTCAGGGCAAGAGCTGGCTCCGGTGCC<br>CGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCCACAGTCCCCGAGAA<br>GTTGGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGGTGCCTAGAGAA<br>GGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTGG<br>CTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGT<br>GCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCC<br>GCCAGAACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCT<br>GGCCTCTTTACGGGTTATGGCCCTTGCGTGCCTTGAATTACTT<br>CCACGCCCCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCGAGCTT<br>CGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCGCTTA<br>AGGAGCCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCTTGG<br>GCGCTGGGGCCGCCGCGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGC<br>CTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATTTT<br>TGATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTG<br>TAAATGCGGGCCAAGATGTGCACACTGGTATTTCGGTTTTTG<br>GGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCGTCCCAGCGCACA<br>TGTTCGGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAAT<br>CGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCC<br>TGGCCTCGCGCCGCCGTGTATCGCCCCGCCCTGGGCGGCAAG<br>GCTGGCCCGGTCGGCACCAGTTGCGTGAGCGGAAAGATGGC<br>CGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACG<br>CGGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAG<br>GAAAAGGGCCTTTCCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTC<br>CACGGAGTACCGGGCGCCGTCCAGGCACCTCGATTAGTTCTC<br>GAGCTTTTGGAGTACGTCGTCTTTAGGTTGGGGGGAGGGGTT<br>TTATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGA<br>AGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGAATTT<br>GCCCTTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAGCCTCAGA<br>CAGTGGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTGATG<br>CGGCCGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGGATAACATG<br>GCCATCATCAAGGAGTTCATGCGCTTCAAGGTGCACATGGAG<br>GGCTCCGTGAACGGCCACGAGTTCGAGATCGAGGGCGAGGG<br>CGAGGGCCGCCCCTACGAGGGCACCCAGACCGCCAAGCTGA<br>AGGTGACCAAGGGTGGCCCCCTGCCCTTCGCCTGGGACATCC<br>TGTCCCCTCAGTTCATGTACGGCTCCAAGGCCTACGTGAAGC<br>ACCCCGCCGACATCCCCGACTACTTGAAGCTGTCCTTCCCCG<br>AGGGCTTCAAGTGGGAGCGCGTGATGAACTTCGAGGACGGC<br>GGCGTGGTGACCGTGACCCAGGACTCCTCCCTCCAGGACGGC<br>GAGTTCATCTACAAGGTGAAGCTGCGCGGCACCAACTTCCCC<br>TCCGACGGCCCCGTAATGCAGAAGAAGACCATGGGCTGGGA<br>GGCCTCCTCCGAGCGGATGTACCCCGAGGACGGCGCCCTGA |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | AGGGCGAGATCAAGCAGAGGCTGAAGCTGAAGGACGGCGGC<br>CACTACGACGCTGAGGTCAAGACCACCTACAAGGCCAAGAA<br>GCCCGTGCAGCTGCCCGGCGCCTACAACGTCAACATCAAGTT<br>GGACATCACCTCCCACAACGAGGACTACACCATCGTGGAAC<br>AGTACGAACGCGCCGAGGGCCGCCACTCCACCGGCGGCATG<br>GACGAGCTGTACAAGTAGACTAGTCCTCGACTGTGCCTTCTA<br>GTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTT<br>GACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAA<br>TGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTAT<br>TCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATT<br>GGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCT<br>ATGGCTTCTGAGGCGGAAAGAACCAGCTGGGGCTCTAGGGG<br>GTATCCCCATTGGGCTGGGGCAGTGAGCCGGGCCTGGGCTTG<br>TGGCCGGCTTCCCCAGTACGACTTTGTCTTCTCTGTCCCCTGC<br>CATTGCTTGAACCGTCCGGGGGATGCCTATGGCCTGCAGGAT<br>CTGCTCTTCTCCCTGGGCCCACAGCCACTCGTGGCGGCCGAT<br>GAGGTTTTCAGCCACATCTTGAAGAGACCTGACCGCGTTCTG<br>CTCATCCTAGACGGCTTCGAGGAGCTGGAAGCGCAAGATGG<br>CTTCCTGCACAGCACGTGCGGACCGGCACCGGCGGAGCCCTG<br>CTCCCTCCGGGGGCTGCTGGCCGGCCTTTTCCAGAAGAAGCT<br>GCTCCGAGGTTGCACCCTCCTCCTCACAGCCCGGCCCCGGGG<br>CCGCCTGGTCCAGAGCCTGAGCAAGGCCGACGCCCTATTTGA<br>GCTGTCCGGCTTCTCCATGGAGCAGGCCCAGGCATACGTGAT<br>GCGCTACTTTGAGAGCTCAGGGATGACAGAGCACCAAGACA<br>GAGCCAGATCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCC<br>CTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAA<br>GCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAG<br>CGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA |
| 編碼由EF1a啟動子表現之HLA-E的慢病毒基因體 | 1004 | gcgatcgcagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatatatggagttccgcgttacataactta<br>cggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgt<br>tcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgccca<br>cttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcc<br>cgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtca<br>tcgctattaccatgGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTG<br>GATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCA<br>TTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGG<br>ACTTTCCAAAATGTCGTAACAACTCCGCCCCATTGACGCAAA<br>TGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGA<br>GCTcgtttagtgaaccggggtctctctggttagaccagatctgagcctgggagctctctggctaact<br>agggaacccactgcttaagcctcaataaagcttgccttgagtgcttcaagtagtgtgtgcccgtctgttg<br>tgtgactctggtaactagagatccctcagacccttttagtcagtgtggaaaatctctagcagtggcgccc<br>gaacagggacctgaaagcgaaagggaaaccagagctctctcgacgcaggactcggcttgctgaag |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | cgcgcacggcaagaggcgaggggcggcgactggtgagtacgccaaaaattttgactagcggagg<br>ctagaaggagagagatgggtgcgagagcgtcagtattaagcgggggagaattagatcgcgatggg<br>aaaaaattcggttaaggccaggggaaagaaaaaatataaattaaaacatatagtatgggcaagcag<br>ggagctagaacgattcgcagttaatcctggcctgttagaaacatcagaaggctgtagacaaatactgg<br>gacagctacaaccatcccttcagacaggatcagaagaacttagatcattatataatacagtagcaaccc<br>tctattgtgtgcatcaaaggatagagataaaagacaccaaggaagctttagacaagatagaggaaga<br>gcaaaacaaaagtaagaccaccgcacagcaagcggccgctgatcttcagacctggaggaggagat<br>atgagggacaattggagaagtgaattatataaatataaagtagtaaaaattgaaccattaggagtagca<br>cccaccaaggcaaagagaagagtggtgcagagagaaaaaagagcagtgggaataggagctttgtt<br>ccttgggttcttgggagcagcaggaagcactatgggcgcagcctcaatgacgctgacggtacaggc<br>cagacaattattgtctggtatagtgcagcagcagaacaatttgctgagggctattgaggcgcaacagc<br>atctgttgcaactcacagtctggggcatcaagcagctccaggcaagaatcctggctgtggaaagatac<br>ctaaaggatcaacagctcctggggatttggggttgctctggaaaactcatttgcaccactgctgtgcctt<br>ggaatgctagttggagtaataaatctctggaacagatttggaatcacacgacctggatggagtgggac<br>agagaaattaacaattacacaagcttaatacactccttaattgaagaatcgcaaaaccagcaagaaaa<br>gaatgaacaagaattattggaattagataaatgggcaagtttgtggaattggtttaacataacaaattgg<br>ctgtggtatataaaattattcataatgatagtaggaggcttggtaggtttaagaatagtttttgctgtactttc<br>tatagtgaatagagttaggcagggatattcaccattatcgtttcagacccacctcccaaccccgaggggg<br>acccgacaggcccgaaggaatagaagaagaaggtggagagagagacagagacagatccattcga<br>ttagtgaacggatctcgacggtatcggttaacttttaaaagaaaaggggggattgggggtacagtgc<br>aggggaaagaatagtagacataatagcaacagacatacaaactaaagaattacaaaaacaaattaca<br>aaaattcaaaattttggctcccgatcgttgcgttacacacacaattactgctgatcgagtgtagccttccc<br>acagtccccgagaagttgggggggaggggtcggcaattgaaccggtgcctagagaaggtggcgcg<br>gggtaaactgggaaagtgatgtcgtgtactggctccgccttttcccgagggtgggggagaaccgtat<br>ataagtgcagtagtcgccgtgaacgttcttttcgcaacgggtttgccgccagaacacaggtaagtgcc<br>gtgtgtggttcccgcgggcctggcctctttacgggttatggcccttgcgtgccttgaattacttccacgc<br>ccctggctgcagtacgtgattcttgatcccgagcttcgggttggaagtgggtgggagagttcgaggcc<br>ttgcgcttaaggagccccttcgcctcgtgcttgagttgaggcctggcttgggcgctggggccgccgc<br>gtgcgaatctggtggcaccttcgcgcctgtctcgctgctttcgataagtctctagccatttaaaatttttga<br>tgacctgctgcgacgctttttttctggcaagatagtcttgtaaatgcgggccaagatgtgcacactggta<br>tttcggttttggggccgcgggcggcgacggggcccgtgcgtcccagcgcacatgttcggcgaggc<br>ggggcctgcgagcgcggccaccgagaatcggacgggggtagtctcaagctggccggcctgctct<br>ggtgcctggcctcgcgccgccgtgtatcgccccgccctgggcggcaaggctggcccggtcggcac<br>cagttgcgtgagcggaaagatggccgcttcccggccctgctgcagggagctcaaaatggaggacg<br>cggcgctcgggagagcgggcgggtgagtcacccacacaaaggaaaagggcctttccgtcctcagc<br>cgtcgcttcatgtgactccacggagtaccgggcgccgtccaggcacctcgattagttctcgagcttttg<br>gagtacgtcgtctttaggttgggggggagggttttatgcgatggagtttccccacactgagtgggtgg<br>agactgaagttaggccagcttggcacttgatgtaattctccttggaatttgccctttttgagtttggatcttg<br>gttcattctcaagcctcagacagtggttcaaagtttttttCTTCCATTTCAGGTGTCGTG<br>Atctagacgccacc**ATG**TCTCGCTCCGTGGCCTTAGCTGTGCTCGCG<br>CTACTCTCTCTTTCTGGCCTAGAGGCTGTTATGGCTCCGCGGA<br>CTTTAATTTTAGGTGGTGGCGGATCCGGTGGAGGCGGTTCTG |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | GTGGAGGCGGCTCCATCCAGCGTACGCCAAAGATTCAGGTTT<br>ACTCACGTCATCCAGCAGAGAATGGAAAGTCAAATTTCCTGA<br>ATTGCTATGTGTCTGGGTTTCATCCATCCGACATTGAAGTTGA<br>CTTACTGAAGAATGGAGAGAGAATTGAAAAAGTGGAGCATT<br>CAGACTTGTCTTTCAGCAAGGACTGGTCTTTCTATCTCTTGTA<br>CTACACTGAATTCACCCCCACTGAAAAAGATGAGTATGCCTG<br>CCGTGTGAACCATGTGACTTTGTCACAGCCCAAGATAGTTAA<br>GTGGGATCGCGACATGGGTGGTGGCGGTTCTGGTGGTGGCG<br>GTAGTGGCGGCGGAGGAAGCGGTGGTGGCGGTTCCGGATCT<br>CACTCCTTGAAGTATTTCCACACTTCCGTGTCCCGGCCCGGCC<br>GCGGGGAGCCCCGCTTCATCTCTGTGGGCTACGTGGACGACA<br>CCCAGTTCGTGCGCTTCGACAACGACGCCGCGAGTCCGAGGA<br>TGGTGCCGCGGGCGCCGTGGATGGAGCAGGAGGGGTCAGAG<br>TATTGGGACCGGGAGACACGGAGCGCCAGGGACACCGCACA<br>GATTTTCCGAGTGAACCTGCGGACGCTGCGCGGCTACTACAA<br>TCAGAGCGAGGCCGGGTCTCACACCCTGCAGTGGATGCATG<br>GCTGCGAGCTGGGGCCCGACAGGCGCTTCCTCCGCGGGTATG<br>AACAGTTCGCCTACGACGGCAAGGATTATCTCACCCTGAATG<br>AGGACCTGCGCTCCTGGACCGCGGTGGACACGGCGGCTCAG<br>ATCTCCGAGCAAAAGTCAAATGATGCCTCTGAGGCGGAGCA<br>CCAGAGAGCCTACCTGGAAGACACATGCGTGGAGTGGCTCC<br>ACAAATACCTGGAGAAGGGGAAGGAGACGCTGCTTCACCTG<br>GAGCCCCCAAAGACACACGTGACTCACCACCCCATCTCTGAC<br>CATGAGGCCACCCTGAGGTGCTGGGCTCTGGGCTTCTACCCT<br>GCGGAGATCACACTGACCTGGCAGCAGGATGGGGAGGGCCA<br>TACCCAGGACACGGAGCTCGTGGAGACCAGGCCTGCTGGGG<br>ATGGAACCTTCCAGAAGTGGGCAGCTGTGGTGGTGCCTTCTG<br>GAGAGGAGCAGAGATACACGTGCCATGTGCAGCATGAGGGG<br>CTACCCGAGCCCGTCACCCTGAGATGGAAGCCGGCTTCCCAG<br>CCCACCATCCCCATCGTGGGCATCATTGCTGGCCTGGTTCTCC<br>TTGGATCTGTGGTCTCTGGAGCTGTGGTTGCTGCTGTGATATG<br>GAGGAAGAAGAGCTCAGGTGGAAAAGGAGGGAGCTACTATA<br>AGGCTGAGTGGAGCGACAGTGCCCAGGGGTCTGAGTCTCAC<br>AGCTTGTAAaagtagaagttgtctcctcctgcactgactgactgatacaatcgatttctggatcc<br>gcaggcctctgctagaagttgtctcctcctgcactgactgactgatacaatcgatttctggatccgcagg<br>cctctgctagcttgactgactgagtcgacAATCAACCTCTGGATTACAAAATTT<br>GTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTAC<br>GCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATT<br>GCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCT<br>GGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGC<br>AACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCA<br>CTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGA |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | CTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACTCATCGC<br>CGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGG<br>CACTGACAATTCCGTGGTGTTGTCGGGGAAGCTGACGTCCTT<br>TCCATGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGG<br>GACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGA<br>CCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCG<br>CGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGG<br>Ccgcctccccgcctggaattcgagctcggtacctttaagaccaatgacttacaaggcagctgtagatc<br>ttagccacttttttaaaagaaaaggggggactggaagggctaattcactcccaacgaagacaagatctg<br>ctttttgcttgtactgggtctctctggttagaccagatctgagcctgggagctctctggctaactagggaa<br>cccactgcttaagcctcaataaagcttgccttgagtgcttcaagtagtgtgtgcccgtctgttgtgtgact<br>ctggtaactagagatccctcagacccttttagtcagtgtggaaaatctctagcagtcctggccaacgtg<br>agcaccgtgctgacctccaaatatcgttaagctggagcctgggagccggcctggccctccgccccc<br>cccacccccgcagcccacccctggtctttgaataaagtctgagtgagtggccgacagtgcccgtgga<br>gttctcgtgacctgaggtgcagggccggcgctagggacacgtccgtgcacgtgccgaggcccccct<br>gtgcagctgcaagggacaggcctagccctgcaggcctaactccgcccatcccgcccctaactccgc<br>ccagttccgcccattctccgcctcatggctgactaatttttttatttatgcagaggccgaggccgcctcg<br>gcctctgagctattccagaagtagtgaggacgctttttggaggccgaggcttttgcaaagatcgaaca<br>agagacaggacctgcaggttaattaaatttaaatcatgtgagcaaaaggccagcaaaaggccaggaa<br>ccgtaaaaaggccgcgttgctggcgtttttccataggctccgccccccctgacgagcatcacaaaaatc<br>gacgctcaagtcagaggtggcgaaacccgacaggactataaagataccaggcgtttcccccctggaa<br>gctccctcgtgcgctctcctgttccgaccctgccgcttaccggatacctgtccgcctttctcccttcggg<br>aagcgtggcgctttctcatagctcacgctgtaggtatctcagttcggtgtaggtcgttcgctccaagctg<br>ggctgtgtgcacgaaccccccgttcagcccgaccgctgcgccttatccggtaactatcgtcttgagtc<br>caacccggtaagacacgacttatcgccactggcagcagccactggtaacaggattagcagagcgag<br>gtatgtaggcggtgctacagagttcttgaagtggtggcctaactacggctacactagaagaacagtatt<br>tggtatctgcgctctgctgaagccagttaccttcggaaaaagagttggtagctcttgatccggcaaaca<br>aaccaccgctggtagcggtggtttttttgtttgcaagcagcagattacgcgcagaaaaaaaggatctca<br>agaagatcctttgatcttttctacggggtctgacgctcagtggaacgaaaactcacgttaagggattttg<br>gtcatgagattatcaaaaaggatcttcacctagatccttttaaattaaaaatgaagttttaaatcaatctaaa<br>gtatatatgagtaaacttggtctgacagttaccaatgcttaatcagtgaggcacctatctcagcgatctgt<br>ctatttcgttcatccatagttgcatttaaatggccggcctggcgcgccgtttaaacctagatattgatagtc<br>tgatcggtcaacgtataatcgagtcctagcttttgcaaacatctatcaagagacaggatcagcaggag<br>gctttcgcatgagtattcaacatttccgtgtcgcccttattccctttttgcggcattttgccttcctgtttttgc<br>tcacccagaaacgctggtgaaagtaaaagatgctgaagatcagttgggtgcgcgagtgggttacatc<br>gaactggatctcaacagcggtaagatccttgagagttttcgccccgaagaacgctttccaatgatgag<br>cacttttaaagttctgctatgtggcgcggtattatcccgtattgacgccgggcaagagcaactcggtcg<br>ccgcatacactattctcagaatgacttggttgagtattcaccagtcacagaaaagcatcttacggatggc<br>atgacagtaagagaattatgcagtgctgccataaccatgagtgataacactgcggccaacttacttctg<br>acaacgattggaggaccgaaggagctaaccgcttttttgcacaacatgggggatcatgtaactcgcct<br>tgatcgttgggaaccggagctgaatgaagccataccaaacgacgagcgtgacaccacgatgcctgt<br>agcaatggcaacaaccttgcgtaaactattaactggcgaactacttactctagcttcccggcaacagtt |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | gatagactggatggaggcggataaagttgcaggaccacttctgcgctcggcccttccggctggctgg tttattgctgataaatctggagccggtgagcgtgggtctcgcggtatcattgcagcactggggccagat ggtaagccctcccgtatcgtagttatctacacgacggggagtcaggcaactatggatgaacgaaata gacagatcgctgagataggtgcctcactgattaagcattggtaaccgattctaggtgcattggcgcag aaaaaaatgcctgatgcgacgctgcgcgtcttatactcccacatatgccagattcagcaacggatacg gcttccccaacttgcccacttccatacgtgtcctccttaccagaaatttatccttaagatcccgaatcgttt aaac |
| 例示性經縮短SpyCas9引導RNA | 1005 | NNNNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACC GAGUCGGUGCU |
| 例示性經縮短SpyCas9經修飾引導RNA | 1006 | mN*mN*mN*NNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAmGmCmU mAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmUmGmC*mU |
| G023521例示性91聚體完整序列 | 1007 | CGCCCAGGUCCUCACGUCUGGUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACC GAGUCGGUGCU |
| G023521例示性91聚體經修飾序列 | 1008 | mC*mG*mC*CCAGGUCCUCACGUCUGGUUUUAGAmGmCmUm AmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmUmGmC*mU |
| 引導支架90聚體 | 1009 | GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGUGC |
| 具有修飾之引導支架90聚體 | 1010 | GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGG *mU*mG*mC |
| 具有修飾之引導支架90聚體 | 1011 | GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmCmGmAmAmAmGmGmC mAmCmCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC |
| 具有修飾之引導支架88聚體 | 1012 | GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGGCACCGAGUCGG*m U*mG*mC |
| 引導支架88聚體 | 1013 | GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGGUGC |
| 具有修飾之引導支架88聚體 | 1014 | GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAAAAUGGCACCGAGUCGG*m U*mG*mC |
| 具有修飾之引導支架88聚體 | 1015 | GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmAmAmUmGmGmCmAmC mCmGmAmGmUmCmGmG*mU*mG*mC |
| 引導支架 | 1016 | GUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA |

| 描述 | SEQ ID NO | 序列 |
|---|---|---|
| | | AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU |
| 引導支架 | 1017 | mN*mN*mN*NNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU |

(在上表中或本文中所描述之序列中之每一者中，經修飾序列可未經修飾或以替代性方式經修飾。)

## 實例

【0381】 提供以下實例以說明某些所揭示實施例且不應視為以任何方式限制本發明之範疇。

## 實例1.通用方法

### 1.1. 製備脂質奈米粒子

【0382】 一般而言，以各種莫耳比將脂質組分溶解於100%乙醇中。將RNA承載物(例如，Cas9 mRNA及sgRNA)溶解於25 mM檸檬酸鹽緩衝液、100 mM NaCl (pH 5.0)中，產生大致0.45 mg/mL之RNA承載物濃度。

【0383】 脂質核酸組裝體含有莫耳比分別為50:38:9:3之可離子化脂質(十八碳-9,12-二烯酸(9Z,12Z)-3-((4,4-雙(辛氧基)丁醯基)氧基)-2-((((3-(二乙胺基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙酯，亦稱為(9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯酸3-((4,4-雙(辛氧基)丁醯基)氧基)-2-((((3-(二乙胺基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙酯)、膽固醇、DSPC及PEG2k-DMG。脂質核酸組裝體以約6之脂質胺與RNA磷酸酯(N:P)莫耳比及按重量計1:1或1:2之gRNA與mRNA之比調配。

【0384】 使用交叉流技術，利用含脂質之乙醇與兩個體積之RNA溶液及一個體積之水的衝擊射流混合來製備LNP組合物。經由混合交叉使含脂質之乙醇與兩個體積之RNA溶液混合。經由線內T形管將第四水流與十字管之出口流混合(參見WO2016010840圖2)。將LNP組合物在室溫下保持1小時且進一步用水稀釋(大約1:1 v/v)。LNP組合物在平板濾筒(Sartorius，100 kD MWCO)上使用切向流過濾濃縮，且使用PD-10去鹽管柱(GE)將其緩衝液交換至50 mM Tris、45 mM NaCl、5% (w/v)蔗糖，pH 7.5 (TSS)中。替代地，視情況使用100 kDa Amicon旋轉過濾器濃縮LNP，且使用PD-10去鹽管柱(GE)將其緩衝液交換至TSS中。所得混合物接著使用0.2 μm無菌過濾器過濾。將最終LNP儲存於4℃或-80℃下直至進一步使用。

**1.2. mRNA之活體外轉錄(「IVT」)**

【0385】 含有N1-甲基假-U之加帽及聚腺苷酸化mRNA係藉由使用線性化質體DNA模板及T7 RNA聚合酶之活體外轉錄來產生。藉由在以下條件下與XbaI一起在37℃下培育2小時來線性化含有T7啟動子、轉錄序列及多腺苷酸化序列之質體DNA：200 ng/μL質體、2 U/μL XbaI (NEB)及1×反應緩衝液。藉由在65℃下加熱反應物20分鐘來使XbaI不活化。由酶及緩衝鹽純化經線性化質體。用於產生經修飾mRNA之IVT反應係藉由在37℃下在以下條件下培育1.5-4小時來進行：50 ng/μL線性化質體；各2-5 mM之GTP、ATP、CTP及N1-甲基假-UTP (Trilink)；10-25 mM ARCA (Trilink)；5 U/μL T7 RNA聚合酶(NEB)；1 U/μL鼠類核糖核酸酶抑制劑(NEB)；0.004 U/μL無機大腸桿菌焦磷酸酶(NEB)；及1×反應緩衝液。添加TURBO去氧核糖核酸酶(ThermoFisher)，至0.01 U/μL之最終濃度，且

將反應物再培育30分鐘以移除DNA模板。根據製造商之方案使用MegaClear Transcription Clean-up套組(ThermoFisher)或RNeasy Maxi套組(Qiagen)純化mRNA。或者，經由沈澱方案(在一些情況下，其繼之以基於HPLC之純化)來純化mRNA。簡言之，在去氧核糖核酸酶消化之後，使用LiCl沈澱、乙酸銨沈澱及乙酸鈉沈澱來純化mRNA。對於經HPLC純化之mRNA而言，在LiCl沈澱及復原之後，藉由RP-IP HPLC純化mRNA(參見例如Kariko等人, Nucleic Acids Research, 2011, 第39卷, 第21期 e142)。合併選擇用於彙集之溶離份且藉由如上文所描述之乙酸鈉/乙醇沈澱來去鹽。在另一替代方法中，mRNA用LiCl沈澱法純化，隨後藉由切向流過濾進一步純化。藉由量測260 nm處之吸光度(Nanodrop)測定RNA濃度，且藉由毛細電泳法用Bioanlayzer (Agilent)來分析轉錄本。

【0386】 自編碼根據SEQ ID NO：801-803之開讀框(參見**表4**中之序列)之質體DNA生成釀膿鏈球菌(「Spy」)Cas9 mRNA。自編碼根據SEQ ID NO：804-805之開讀框之質體DNA產生BC22n mRNA。自編碼根據SEQ ID NO：806之開讀框之質體DNA產生BC22 mRNA。自編碼根據SEQ ID NO:807-808之開讀框之質體DNA產生UGI mRNA。當關於RNA在下文提及SEQ ID NO：801-808時，應理解，T應經U置換(其為如上文所述之N1-甲基假尿苷)。實例中所用之信使RNA包括5'帽及3'多腺苷酸化區域，例如至多100 nt，且在**表4**中藉由SEQ ID NO：801-808鑑別。

**1.3. 用於中靶編輯效率之次世代定序(「NGS」)及分析**

【0387】 根據製造商之方案，使用QuickExtract™ DNA提取溶液(Lucigen，目錄號QE09050)提取基因體DNA。

【0388】 為了定量地測定基因體中之目標位置處之編輯效率，使用

深度定序來鑑別藉由基因編輯引入之插入及缺失的存在。圍繞所關注基因(例如，TRAC)內之目標位點設計PCR引子，且擴增所關注基因體區域。按本領域中之標準進行引子序列設計。

【0389】 根據製造商方案(Illumina)進行額外PCR以對於定序添加化學作用。在Illumina MiSeq儀器上對擴增子定序。在消除具有低品質評分之讀段之後，將讀段與人類參考基因體(例如，hg38)進行比對。將與所關注目標區重疊之讀段與局部基因體序列重新比對以改良該比對。接著計算野生型讀段之數目相對於含有C成為T之突變、C成為A/G之突變或插入/缺失之讀段之數目。在以所預測之Cas9裂解位點為中心的20 bp區中對插入及缺失進行評分。插入/缺失百分比定義為在20 bp評分區內插入或缺失一或多個鹼基之定序讀段之總數目除以定序讀段(包括野生型)之總數目。在包括20 bp sgRNA目標序列之上游10 bp及下游10 bp之40 bp區中對C成為T之突變或C成為A/G之突變進行評分。C成為T之編輯百分比定義為在40 bp區內具有一或多個C成為T之突變之定序讀段之總數目除以定序讀段(包括野生型)之總數目。類似地計算C成為A/G之突變之百分比。

**實例2. CIITA引導RNA之篩選1**

【0390】 藉由評定MHC II類細胞表面表現之損失，針對在T細胞中之功效篩選CIITA引導RNA。在CIITA編輯之後分析對MHC II類蛋白呈陰性之T細胞的百分比(「MHC II陰性%」)。

**2.1. 用核糖核蛋白編輯T細胞**

【0391】 使用Cas9核糖核蛋白(RNP)之電穿孔評定Cas9編輯活性。解凍後，將泛CD3+ T細胞以$0.5\times10^6$個細胞/毫升之密度在由RPMI 1640 (Invitrogen，目錄號22400-089)構成的T細胞RPMI培養基中塗鋪，該培

養基含有5% (v/v)之胎牛血清、1×Glutamax (Gibco，目錄號35050-061)、50 μM 2-巰基乙醇、100 μM非必需胺基酸(Invitrogen，目錄號11140-050)、1 mM丙酮酸鈉、10 mM HEPES緩衝液、1%青黴素-鏈黴素及100 U/mL重組人類介白素-2 (Peprotech，目錄號200-02)。用Dynabeads™人類T-Expander CD3/CD28 (3:1，Invitrogen)活化T細胞。細胞在RNP轉染之前在T細胞RPMI培養基中擴增72小時。

【0392】 RNP係藉由混合等量之試劑且在95℃下培育2分鐘且冷卻至室溫而對個別靶向CIITA之crRNA及trRNA(SEQ ID NO:215)進行預黏接來產生。將由經預退火之crRNA及trRNA組成之雙引導物(dgRNA)與重組Spy Cas9蛋白質(SEQ ID NO:800)一起培育以形成核糖核蛋白(RNP)複合物。製備50 μM dgRNA及50 μM Cas9-NLS蛋白質之RNP混合物且在25℃下培育10分鐘。將5 μL RNP混合物與100,000個細胞在20 μL P3電穿孔緩衝液(Lonza)中組合。將22 μL RNP/細胞混合物轉移至Lonza shuttle 96孔電穿孔板之對應孔中。用製造商之脈衝碼對細胞一式三份地電穿孔。電穿孔後立即將T細胞RPMI培養基添加至細胞中。隨後培養經電穿孔之T細胞。編輯後兩天，收集一部分經電穿孔之T細胞用於NGS定序。

**2.2. 流動式細胞測量術**

【0393】 編輯後第7天，藉由流動式細胞測量術對T細胞進行表型分型以測定MHC II類蛋白表現。簡言之，將T細胞在靶向HLA-DR之抗體(BioLegend®目錄號307622)及同型對照AF647(BioLegend®目錄號400234)中培育。隨後洗滌細胞，在Cytoflex流動式細胞儀(Beckman Coulter)上處理且使用FlowJo套裝軟體進行分析。基於大小、形狀、生存力及MHC II類表現對T細胞進行閘控。對DNA樣品進行PCR及後續NGS

分析。**表5**及**圖1A**顯示在CD3$^+$ T細胞中用各種引導物進行*CIITA*編輯後編輯百分比之結果。**表5**及**圖1A**顯示在T細胞中用各種引導物進行*CIITA*編輯之後，使用HLA-DR作為標記之MHC-II陰性細胞之百分比的結果。

**【0394】 表5-*CIITA*編輯後的編輯百分比及HLA-DR-細胞之百分比**

| | 編輯 | | | | MHC II類表現，HLA-DR | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 供體B | | 供體26 | | 供體B | | 供體26 | |
| 引導物 | 編輯% | SD | 編輯% | SD | 陰性% | SD | 陰性% | SD |
| CR002966 | 47.1 | 3.9 | 50.9 | 1.7 | 42.9 | 2.0 | 38.0 | 3.9 |
| CR002959 | 37.1 | 1.7 | 42.2 | 3.8 | 15.8 | 3.2 | 3.9 | 5.2 |
| CR002961 | 16.4 | 1.1 | 18.4 | 1.8 | 3.4 | 2.9 | 3.7 | 3.2 |
| CR002967 | 23.9 | 1.0 | 29.8 | 0.3 | 23.7 | 5.0 | 19.7 | 6.5 |
| CR002971 | 13.3 | 0.4 | 13.8 | 1.1 | 6.9 | 3.6 | 10.5 | 4.0 |
| CR002991 | 13.6 | 0.5 | 15.9 | 1.0 | 10.4 | 1.0 | 14.4 | 3.4 |
| CR002995 | 無資料 | 無資料 | 8.5 | 0.6 | 7.6 | 4.3 | -6.6 | 6.3 |
| CR003009 | 7.9 | 0.3 | 7.2 | 0.8 | 11.6 | 3.0 | 0.0 | 8.4 |
| CR003011 | 9.9 | 1.2 | 13.0 | 0.3 | 13.1 | 1.9 | 5.4 | 4.0 |
| CR003014 | 17.9 | 1.0 | 17.1 | 1.6 | 13.4 | 0.6 | 5.4 | 2.3 |
| CR007938 | 58.1 | 2.2 | 57.5 | 2.8 | 22.2 | 2.3 | 11.6 | 3.3 |
| CR007955 | 11.6 | 1.0 | 13.7 | 1.2 | 6.3 | 2.7 | -1.8 | 5.5 |
| CR007982 | 24.2 | 1.1 | 29.9 | 4.9 | 38.2 | 1.9 | 35.6 | 1.5 |
| CR007994 | 12.6 | 0.8 | 12.6 | 0.8 | 20.7 | 2.5 | 5.5 | 4.4 |
| CR007997 | 11.4 | 1.6 | 9.2 | 2.0 | 11.7 | 1.2 | 4.9 | 5.5 |
| CR009188 | 5.5 | 1.0 | 6.0 | 0.2 | -0.7 | 1.6 | -8.5 | 6.2 |
| CR009202 | 8.2 | 0.1 | 9.4 | 0.8 | 6.8 | 5.0 | 5.4 | 3.3 |
| CR009206 | 8.3 | 0.9 | 9.3 | 0.6 | 15.8 | 4.1 | 13.0 | 4.4 |
| CR009208 | 7.9 | 1.0 | 6.8 | 0.5 | 8.3 | 2.2 | 12.4 | 1.4 |
| CR009211 | 4.4 | 0.8 | 4.7 | 0.2 | 0.9 | 1.7 | -3.1 | 4.6 |
| CR009217 | 23.2 | 1.8 | 29.0 | 3.2 | 29.0 | 3.3 | 29.6 | 0.6 |
| CR009229 | 17.4 | 1.1 | 19.6 | 0.5 | 18.7 | 3.0 | 19.0 | 3.4 |
| CR009230 | 5.2 | 0.5 | 6.2 | 0.9 | 6.3 | 4.3 | 28.1 | 19.7 |
| CR009234 | 19.9 | 0.6 | 23.7 | 1.4 | 17.7 | 0.4 | 12.0 | 5.1 |
| CR009235 | 11.9 | 0.5 | 10.9 | 0.8 | 13.8 | 1.2 | 1.2 | 5.6 |
| CR009238 | 9.0 | 1.0 | 13.4 | 1.7 | 15.4 | 1.7 | 11.4 | 1.8 |

## 實例3-sgRNA劑量反應編輯

### 3.1 T細胞製備

【0395】健康人類供體血球分離術為自商品取得(Hemacare)，且細胞在LOVO裝置上經洗滌且再懸浮於CliniMACS® PBS/EDTA緩衝液(Miltenyi Biotec目錄號130-070-525)中。使用CliniMACS® Plus及CliniMACS® LS一次性套組，使用CD4及CD8磁珠(Miltenyi Biotec目錄號130-030-401/130-030-801)，經由陽性選擇分離T細胞。將T細胞等分至小瓶中且冷凍保存於Cryostor® CS10 (StemCell Technologies目錄號07930)及Plasmalyte A (Baxter目錄號2B2522X)之1:1調配物中以供將來使用。

【0396】解凍後，將T細胞以1.5×$10^6$個細胞/毫升之密度在基於OpTmizer之培養基中塗鋪，該培養基含有CTS OpTmizer T細胞擴增SFM(Gibco，目錄號A3705001)、5%人類AB血清(Gemini，目錄號100-512)、1%青黴素-鏈黴素、1× Glutamax、10 mM HEPES、200 U/mL重組人類介白素-2 (Peprotech，目錄號200-02)、5 ng/ml重組人類介白素7 (Peprotech，目錄號200-07)及5 ng/ml重組人類介白素15 (Peprotech，目錄號200-15)。T細胞在此培養基中用TransAct™(1：100稀釋，Miltenyi Biotec)活化48小時。

**3.2 T細胞編輯**

【0397】含有編碼Cas9(SEQ ID NO：802)之mRNA及靶向CIITA之sgRNA的LNP組合物如**實例1**中所描述調配。各LNP製劑在37℃下在補充有10 μg/ml重組人類ApoE3(Peprotech，目錄號350-02)的如上文所述具有細胞介素的基於OpTmizer之培養基中培育5分鐘。活化後48小時，T細胞經洗滌且懸浮於具有如所描述之細胞介素而無人類血清之OpTmizer培養基中。將預培育之LNP混合物添加至各孔中，產生如描述於**表6**中之最終

濃度。亦包括對照組，其包括未經編輯T細胞(無LNP)。24小時之後，收集、洗滌T細胞且在基於OpTmizer之培養基中培養7天，隨後收集以藉由NGS及流動式細胞測量術進行評估。所有組均以重複孔(n=2)進行。擴增T細胞經冷凍保存用於功能分析。如**實例1**中對單組重複樣品所述進行NGS分析。**表6**及**圖2A**顯示在T細胞中用各種引導物進行*CIITA*編輯後編輯百分比之結果。

**【0398】 表6-總T細胞中CIITA編輯後之插入/缺失百分比(n=1)**

| LNP劑量(μg/ml) | G013674 | G013675 | G013676 |
|---|---|---|---|
| 5 | 99.5 | 99.6 | 99.6 |
| 2.5 | 99.4 | 99.5 | 98.8 |
| 1.25 | 99.2 | 98.6 | 96.8 |
| 0.63 | 94.6 | 80 | 72.8 |
| 0.31 | 67.5 | 34.2 | 29.2 |
| 0.16 | 40 | 11.8 | 11 |
| 0.08 | 14.6 | 3.8 | 3.8 |
| 0.04 | 5.2 | 1.6 | 1.5 |

### 3.3 流動式細胞測量術

【0399】 編輯後第7天，藉由流動式細胞測量術對T細胞進行表型分型以測定MHC II類蛋白表現。簡言之，將T細胞與靶向HLA-DR DP-DQ之抗體(Biolegend，目錄號361706)一起培育，隨後洗滌且在Cytoflex流動式細胞儀(Beckman Coulter)上分析。使用FlowJo套裝軟體進行資料分析。基於大小、形狀、生存力及MHC II類(HLA-DRDP-DQ)表現對T細胞進行閘控。**表7**及**圖2B**顯示在CD4+、CD8+或總T細胞中用各種引導物進行CIITA編輯後MHC-II陰性細胞(HLA-DR-DP-DQ-)百分比之結果。

**【0400】 表7-CIITA編輯後MHC II類陰性細胞之平均百分比**

| 細胞類型 | LNP劑量 (μg/ml) | G013674 | | G013675 | | G013676 | | 未處理 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 陰性% | SD | 陰性% | SD | 陰性% | SD | 陰性% | SD |
| 總T細胞 | 0.04 | 21.8 | 0.1 | 20.8 | 0.4 | 19.5 | 0.5 | 17.2 | 0.3 |
| | 0.08 | 23.3 | 1.4 | 22.8 | 1.0 | 21.4 | 1.1 | 18.7 | 1.5 |

| 細胞類型 | LNP劑量 (μg/ml) | G013674 | | G013675 | | G013676 | | 未處理 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 陰性% | SD | 陰性% | SD | 陰性% | SD | 陰性% | SD |
| | 0.16 | 29.5 | 2.2 | 24.7 | 0.1 | 23.7 | 0.8 | 19.5 | 1.3 |
| | 0.31 | 44.7 | 1.6 | 37.8 | 1.9 | 30.4 | 3.8 | 19.4 | 0.7 |
| | 0.63 | 63.8 | 0.1 | 76.2 | 0.9 | 61.6 | 6.4 | 20.4 | 1.2 |
| | 1.25 | 67.1 | 0.6 | 93.4 | 0.7 | 91.8 | 0.1 | 20.6 | 1.2 |
| | 2.50 | 65.6 | 0.1 | 94.4 | 0.8 | 94.7 | 0.1 | 19.0 | 1.7 |
| | 5.00 | 63.3 | 1.0 | 92.6 | 0.6 | 94.0 | 0.4 | 19.4 | 0.5 |
| CD4+ | 0.04 | 31.5 | 0.4 | 30.5 | 1.1 | 30.0 | 0.9 | 27.6 | 2.1 |
| | 0.08 | 33.9 | 0.8 | 32.9 | 0.0 | 31.4 | 1.1 | 28.1 | 2.5 |
| | 0.16 | 39.1 | 2.4 | 34.6 | 0.8 | 33.8 | 0.4 | 29.4 | 2.4 |
| | 0.31 | 52.2 | 1.2 | 47.7 | 1.1 | 40.7 | 3.5 | 29.9 | 0.0 |
| | 0.63 | 70.5 | 0.6 | 80.1 | 0.1 | 68.5 | 5.0 | 31.1 | 1.9 |
| | 1.25 | 73.1 | 1.3 | 95.2 | 0.7 | 94.1 | 0.1 | 30.3 | 2.3 |
| | 2.50 | 72.4 | 0.7 | 96.1 | 0.6 | 96.3 | 0.4 | 29.5 | 3.2 |
| | 5.00 | 69.4 | 0.1 | 94.9 | 0.0 | 96.5 | 0.6 | 30.5 | 1.4 |
| CD8+ | 0.04 | 17.4 | 0.1 | 16.4 | 0.1 | 14.7 | 0.2 | 14.9 | 0.3 |
| | 0.08 | 17.7 | 1.6 | 17.5 | 1.6 | 16.2 | 1.2 | 14.4 | 1.3 |
| | 0.16 | 24.7 | 2.3 | 19.8 | 0.4 | 18.6 | 0.8 | 16.2 | 0.7 |
| | 0.31 | 41.1 | 2.0 | 32.8 | 2.5 | 25.2 | 4.0 | 15.4 | 1.1 |
| | 0.63 | 61.2 | 0.1 | 75.1 | 1.1 | 58.7 | 7.2 | 14.6 | 1.1 |
| | 1.25 | 64.8 | 0.4 | 93.2 | 0.6 | 91.4 | 0.3 | 15.0 | 0.8 |
| | 2.5 | 63.1 | 0.1 | 94.2 | 0.6 | 94.8 | 0.1 | 14.3 | 1.0 |
| | 5 | 61.8 | 1.1 | 92.4 | 0.8 | 93.7 | 0.4 | 13.2 | 0.4 |

**實例4-CIITA引導RNA**

**4.1 T細胞製備**

【0401】 健康人類供體血球分離術為自商品取得(Hemacare)，洗滌細胞且再懸浮於2% PBS/EDTA緩衝液中。使用StraightFrom® Leukopak® CD4/CD8微珠粒套組(Miltenyi Biotec目錄號130-122-352)，在MultiMACS(Miltenyi Biotec目錄號130-098-637)上經由陽性選擇分離T細胞。將T細胞等分至小瓶中且冷凍保存於Cryostor® CS10 (StemCell Technologies目錄號07930)中。

【0402】 解凍後，T細胞以$1.0\times10^6$個細胞/毫升之密度在由X-VIVO

15™無血清造血細胞培養基(Lonza Bioscience)構成之T細胞基礎培養基中塗鋪，該培養基含有5% (v/v)胎牛血清、55 μM 2-巰基乙醇、10 mM N-乙醯基-L-(+)-半胱胺酸、10 U/mL青黴素-鏈黴素，外加1×細胞介素(200 U/mL重組人類介白素-2、5 ng/mL重組人類介白素-7及5 ng/mL重組人類介白素-15)。用TransAct™ (1:100稀釋，Miltenyi Biotec)活化T細胞。細胞在電穿孔之前在含有TransAct™之T細胞基礎培養基中擴增48小時。

**4.2 用核糖核蛋白編輯T細胞**

【0403】 RNP係藉由混合等量之試劑且在95℃下培育2 min且快速冷卻使個別crRNA及trRNA預黏接而產生。將由經預退火之crRNA及trRNA組成之雙引導物(dgRNA)與Spy Cas9蛋白質(SEQ ID NO:800)以2:1 dgRNA/蛋白質莫耳比一起培育以形成核糖核蛋白(RNP)複合物。使用P3初生細胞96孔Nucleofector™套組(Lonza，目錄號V4SP-3960)及製造商脈衝碼以**表8**中所指示之濃度一式兩份地用RNP轉染$CD3^+$ T細胞。在核轉染之後緊接著將T細胞培養基添加至細胞中且培養2天或更多天。

【0404】 核轉染後四天，如實例1中所述製備基因體DNA且進行NGS分析。**表**8及**圖3A**顯示在$CD3^+$ T細胞中用各種引導物進行*CIITA*編輯後編輯百分比之結果。

**4.3. 流動式細胞測量術**

【0405】 編輯後第10天，藉由流動式細胞測量術對T細胞進行表型分型以測定MHC II類蛋白表現。簡言之，將T細胞在靶向HLA-DR-DP-DQ(Biolegend,目錄號361704)及CD3(BioLegend，目錄號300322)之抗體混合液中培育。隨後洗滌細胞，在Cytoflex流動式細胞儀(Beckman Coulter)上處理且使用FlowJo套裝軟體進行分析。基於大小、形狀、生存

力及MHC II類表現對T細胞進行閘控。**表8**及**圖3B**顯示在$CD3^+$ T細胞中用各種引導物進行*CIITA*編輯後MHC-II陰性細胞百分比之結果。

**【0406】 表8-CIITA編輯後之編輯百分比及MHC-II陰性細胞之百分比**

| 引導物 | RNP (μM) | 編輯% | SD | MHCII陰性% | SD |
|---|---|---|---|---|---|
| CR002961 | 0 | 0.2 | 0.1 | 6.7 | 0.7 |
| | 0.0625 | 5.0 | 0.2 | 13.2 | 0.9 |
| | 0.125 | 11.6 | 0.5 | 15.4 | 0.4 |
| | 0.25 | 23.3 | 2.1 | 14.6 | 0.6 |
| | 0.5 | 49.2 | 0.8 | 16.1 | 0.8 |
| | 0.75 | 65.9 | 1.9 | 21.2 | 0.4 |
| | 1 | 69.2 | 1.4 | 22.9 | 0.1 |
| | 1.5 | 81.9 | 0.3 | 25.4 | 0.1 |
| CR009217 | 0 | 0.3 | 0.1 | 8.6 | 0.2 |
| | 0.0625 | 9.6 | 0.4 | 16.4 | 0.1 |
| | 0.125 | 19.2 | 0.4 | 20.6 | 0.6 |
| | 0.25 | 37.9 | 0.8 | 28.0 | 2.2 |
| | 0.5 | 65.2 | 1.8 | 48.1 | 0.7 |
| | 0.75 | 80.3 | 2.0 | 58.4 | 1.6 |
| | 1 | 82.8 | 3.3 | 65.8 | 0.4 |
| | 1.5 | 91.8 | 1.3 | 73.7 | 0.9 |
| CR007982 | 0 | 0.1 | 0.0 | 7.4 | 0.0 |
| | 0.0625 | 8.9 | 0.1 | 15.0 | 2.8 |
| | 0.125 | 21.3 | 1.2 | 15.2 | 7.1 |
| | 0.25 | 39.3 | 3.0 | 25.5 | 0.2 |
| | 0.5 | 65.9 | 3.1 | 48.8 | 2.3 |
| | 0.75 | 80.0 | 1.8 | 59.3 | 1.3 |
| | 1 | 83.9 | 0.4 | 68.2 | 2.8 |
| | 1.5 | 92.3 | 0.5 | 71.3 | 5.2 |
| CR007994 | 0 | 0.2 | 0.1 | 5.6 | 1.1 |
| | 0.0625 | 5.1 | 1.0 | 13.8 | 0.8 |
| | 0.125 | 9.7 | 0.2 | 14.7 | 0.5 |
| | 0.25 | 20.7 | 0.6 | 12.2 | 1.3 |
| | 0.5 | 46.7 | 2.4 | 30.8 | 1.5 |
| | 0.75 | 61.8 | 1.1 | 41.6 | 1.5 |
| | 1 | 70.2 | 3.5 | 50.5 | 2.1 |
| | 1.5 | 83.4 | 1.2 | 56.4 | 2.3 |

**實例5 -T細胞編輯、CIITA引導RNA與Cas9及BC22**

**5.1 T細胞製備**

【0407】 在CIITA基因座處用反式UGI及BC22或Cas9編輯T細胞以評定編輯類型對MHC II類抗原之影響。

【0408】 遵循製造商方案，使用EasySep人類T細胞分離套組(Stem Cell Technology，目錄號17951)自白血球去除產物製備T細胞。將T細胞冷凍保存於Cryostor CS10冷凍培養基(目錄號07930)中以供將來使用。在解凍之後，T細胞以1.0 × $10^6$個細胞/毫升之密度在由RPMI 1640 (Corning，目錄號10-040-CV)構成之T細胞R10培養基中塗鋪，該培養基含有10% (v/v)胎牛血清、2 mM Glutamax (Gibco，目錄號35050-061)、22 μM of 2-巰基乙醇、100 μM非必需胺基酸(Corning，目錄號25-025-Cl)、1 mM丙酮酸鈉、10 mM HEPES緩衝液、1%青黴素-鏈黴素外加100 U/mL重組人類介白素-2 (Peprotech，目錄號200-02)。用Dynabeads®人類T-活化子CD3/CD28 (Gibco，目錄號11141D)活化T細胞。細胞在mRNA轉染之前在T細胞培養基中擴增72小時。

**5.2 用RNA電穿孔進行T細胞編輯**

【0409】 在無菌水中製備含有編碼Cas9蛋白質(SEQ ID NO：801), BC22 (SEQ ID NO：806)或UGI (SEQ ID NO 807)之mRNA的溶液。將50 μM靶向sgRNA之CIITA自其儲存板移除，且在95℃下變性2分鐘，隨後在冰上冷卻。活化後72小時，採集T細胞，離心，且以12.5×$10^6$個T細胞/毫升之濃度再懸浮於P3電穿孔緩衝液(Lonza)中。對於待電穿孔之各孔，如**表9**中所描述，將1 × $10^5$個T細胞與200 ng編輯mRNA、200 ng UGI mRNA及20 pmol sgRNA在P3電穿孔緩衝液中混合，最終體積為20 μL。

將此混合物一式兩份地轉移至96孔Nucleofector™板中且使用製造商之脈衝碼電穿孔。經電穿孔之T細胞在180 µl R10培養基外加100 U/mL重組人類介白素-2中靜置，隨後轉移至新平底96孔板中。所得板在37℃下培育4天。在編輯後第10天，收集細胞用於流動式細胞測量術分析及NGS定序。

**5.3 流動式細胞測量術及NGS定序**

【0410】 在編輯後第10天，藉由流動式細胞測量術對T細胞進行表型分型以如**實例4**中所描述使用靶向HLA-DR、DQ、DP-PE (BioLegend® 目錄號361704)及同型對照-PE (BioLegend®目錄號400234)之抗體測定MHC II類蛋白表現。如**實例1**中所述地對DNA樣品進行PCR及後續NGS分析。**表9**展示用BC22編輯之細胞的CIITA基因編輯及MHC II類陰性結果。**表10**展示用Cas9編輯之細胞的CIITA基因編輯及MHC II類陰性結果。

【0411】 **表9-用BC22進行*CIITA*編輯後的編輯百分比及MHC-II陰性細胞之百分比**

| | C成為T之% | | | A至G% | | | 插入/缺失% | | | MHC II類陰性% | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 引導物 | 平均值 | SD | n | 平均值 | SD | n | 平均值 | SD | n | 平均值 | SD | n |
| G016030 | 40.2 | 14.2 | 2 | 3.5 | 1.1 | 2 | 2.4 | 1.1 | 2 | 39.7 | 5.6 | 2 |
| G016031 | 58.8 | 0.0 | 1 | 3.4 | 3.2 | 2 | 0.6 | 0.8 | 2 | 41.5 | 3.0 | 2 |
| G016032 | 1.8 | 0.6 | 2 | 18.2 | 1.3 | 2 | 75.2 | 0.6 | 2 | 45.9 | 4.2 | 2 |
| G016033 | 1.6 | 0.1 | 2 | 30.7 | 2.2 | 2 | 18.0 | 5.2 | 2 | 38.5 | 1.5 | 2 |
| G016034 | 52.8 | 14.8 | 2 | 1.5 | 0.5 | 2 | 2.0 | 0.3 | 2 | 41.8 | 2.2 | 2 |
| G016035 | 50.3 | 14.5 | 2 | 1.6 | 0.6 | 2 | 1.4 | 0.4 | 2 | 40.8 | 2.5 | 2 |
| G016036 | 14.2 | 4.9 | 2 | 2.2 | 0.3 | 2 | 2.4 | 0.3 | 2 | 40.1 | 2.4 | 2 |
| G016037 | 10.1 | 4.5 | 2 | 1.3 | 0.4 | 2 | 0.3 | 0.1 | 2 | 38.2 | 0.8 | 2 |
| G016038 | 71.3 | 6.5 | 2 | 3.2 | 0.1 | 2 | 3.0 | 0.6 | 2 | 45.6 | 2.6 | 2 |
| G016039 | 66.0 | 5.9 | 2 | 5.0 | 0.1 | 2 | 10.5 | 2.9 | 2 | 38.6 | 0.5 | 2 |
| G016040 | 無資料 | | | 0.0 | 0.0 | 1 | 0.0 | 0.0 | 1 | 38.4 | 0.7 | 2 |
| G016041 | 無資料 | | | 3.1 | 4.3 | 2 | 3.3 | 1.2 | 2 | 40.4 | 2.1 | 2 |
| G016042 | 21.5 | 7.9 | 2 | 3.2 | 0.1 | 2 | 1.6 | 0.9 | 2 | 44.4 | 3.7 | 2 |
| G016043 | 44.7 | 11.5 | 2 | 2.3 | 0.1 | 2 | 3.2 | 0.5 | 2 | 40.5 | 1.6 | 2 |

| | C成為T之% | | | A至G% | | | 插入/缺失% | | | MHC II類陰性% | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 引導物 | 平均值 | SD | n | 平均值 | SD | n | 平均值 | SD | n | 平均值 | SD | n |
| G016044 | 93.4 | 2.3 | 2 | 1.8 | 0.4 | 2 | 4.9 | 0.7 | 2 | 39.9 | 0.9 | 2 |
| G016045 | 7.1 | 3.0 | 2 | 1.2 | 0.1 | 2 | 2.2 | 0.2 | 2 | 39.8 | 0.7 | 2 |
| G016046 | 63.7 | 11.5 | 2 | 2.9 | 0.1 | 2 | 3.3 | 0.1 | 2 | 46.4 | 1.4 | 2 |
| G016047 | 72.7 | 3.0 | 2 | 2.9 | 0.2 | 2 | 4.6 | 0.9 | 2 | 45.4 | 2.0 | 2 |
| G016048 | 6.2 | 2.4 | 2 | 2.4 | 0.1 | 2 | 0.2 | 0.1 | 2 | 38.4 | 0.5 | 2 |
| G016049 | 66.8 | 9.0 | 2 | 5.4 | 0.1 | 2 | 2.8 | 0.1 | 2 | 42.4 | 2.5 | 2 |
| G016050 | 45.4 | 9.0 | 2 | 2.3 | 0.3 | 2 | 3.0 | 0.6 | 2 | 39.1 | 2.8 | 2 |
| G016051 | 86.2 | 5.9 | 2 | 3.7 | 0.1 | 2 | 1.3 | 0.3 | 2 | 39.5 | 0.6 | 2 |
| G016052 | 53.7 | 13.7 | 2 | 4.2 | 0.9 | 2 | 7.4 | 0.4 | 2 | 42.1 | 1.8 | 2 |
| G016053 | 38.6 | 18.7 | 2 | 1.3 | 0.3 | 2 | 3.1 | 0.8 | 2 | 40.4 | 1.7 | 2 |
| G016054 | 42.0 | 10.7 | 2 | 1.9 | 0.1 | 2 | 2.1 | 0.4 | 2 | 42.1 | 4.2 | 2 |
| G016055 | 36.6 | 13.1 | 2 | 3.5 | 0.9 | 2 | 8.2 | 2.3 | 2 | 41.3 | 1.5 | 2 |
| G016056 | 78.0 | 9.1 | 2 | 3.4 | 0.1 | 2 | 2.0 | 0.1 | 2 | 39.8 | 3.4 | 2 |
| G016057 | 73.3 | 9.1 | 2 | 3.4 | 0.6 | 2 | 5.3 | 0.0 | 2 | 39.7 | 1.3 | 2 |
| G016058 | 75.0 | 9.1 | 2 | 1.7 | 0.1 | 2 | 4.2 | 0.0 | 2 | 46.0 | 2.3 | 2 |
| G016059 | 66.5 | 12.0 | 2 | 4.3 | 0.2 | 2 | 4.7 | 0.7 | 2 | 41.0 | 0.8 | 2 |
| G016060 | 55.6 | 5.2 | 2 | 3.5 | 0.4 | 2 | 10.7 | 1.0 | 2 | 44.2 | 1.6 | 2 |
| G016061 | 65.5 | 9.3 | 2 | 2.5 | 0.4 | 2 | 1.2 | 0.0 | 2 | 38.6 | 2.0 | 2 |
| G016062 | 65.8 | 9.1 | 2 | 3.0 | 0.2 | 2 | 4.3 | 0.3 | 2 | 39.8 | 0.1 | 2 |
| G016063 | 10.2 | 4.2 | 2 | 0.9 | 0.2 | 2 | 0.3 | 0.1 | 2 | 39.9 | 2.5 | 2 |
| G016064 | 66.8 | 12.2 | 2 | 3.5 | 0.0 | 2 | 4.4 | 1.1 | 2 | 59.2 | 2.2 | 2 |
| G016065 | 13.5 | 5.5 | 2 | 0.6 | 0.2 | 2 | 1.1 | 0.4 | 2 | 40.4 | 2.5 | 2 |
| G016066 | 0.1 | 0.0 | 2 | 0.7 | 0.1 | 2 | 0.3 | 0.0 | 2 | 35.4 | 1.5 | 2 |
| G016067 | 82.7 | 6.4 | 2 | 2.6 | 0.6 | 2 | 4.6 | 0.2 | 2 | 59.8 | 1.2 | 2 |
| G016068 | 60.1 | 8.9 | 2 | 2.5 | 0.8 | 2 | 1.1 | 0.1 | 2 | 54.0 | 0.7 | 2 |
| G016069 | 55.8 | 11.6 | 2 | 2.6 | 0.6 | 2 | 2.6 | 1.1 | 2 | 34.3 | 4.0 | 2 |
| G016070 | 76.5 | 9.6 | 2 | 3.5 | 1.0 | 2 | 4.4 | 0.3 | 2 | 53.3 | 1.7 | 2 |
| G016071 | 54.3 | 6.8 | 2 | 4.1 | 0.5 | 2 | 1.4 | 0.6 | 2 | 45.8 | 0.1 | 2 |
| G016072 | 82.0 | 0.0 | 1 | 4.1 | 0.0 | 1 | 5.1 | 0.0 | 1 | 25.1 | 1.1 | 2 |
| G016073 | 63.4 | 11.1 | 2 | 3.5 | 0.5 | 2 | 0.9 | 0.0 | 2 | 38.7 | 1.3 | 2 |
| G016074 | 62.7 | 13.0 | 2 | 3.9 | 0.2 | 2 | 4.2 | 0.7 | 2 | 53.3 | 2.0 | 2 |
| G016075 | 41.2 | 17.2 | 2 | 1.0 | 0.4 | 2 | 8.0 | 1.7 | 2 | 48.1 | 0.7 | 2 |
| G016076 | 42.8 | 14.3 | 2 | 0.9 | 0.1 | 2 | 10.2 | 2.8 | 2 | 55.6 | 2.9 | 2 |
| G016077 | 65.1 | 10.6 | 2 | 5.4 | 0.2 | 2 | 2.4 | 0.1 | 2 | 46.0 | 0.2 | 2 |
| G016078 | 44.1 | 15.1 | 2 | 2.0 | 0.6 | 2 | 6.6 | 2.0 | 2 | 41.6 | 0.1 | 2 |
| G016079 | 79.8 | 4.9 | 2 | 5.6 | 0.5 | 2 | 4.6 | 0.9 | 2 | 53.4 | 2.8 | 2 |
| G016080 | 39.0 | 12.2 | 2 | 4.3 | 0.6 | 2 | 13.1 | 3.1 | 2 | 49.5 | 3.1 | 2 |
| G016081 | 9.6 | 4.9 | 2 | 0.5 | 0.3 | 2 | 2.5 | 0.8 | 2 | 39.0 | 0.3 | 2 |

| | C成為T之% | | | A至G% | | | 插入/缺失% | | | MHC II類陰性% | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 引導物 | 平均值 | SD | n | 平均值 | SD | n | 平均值 | SD | n | 平均值 | SD | n |
| G016082 | 20.3 | 8.6 | 2 | 2.0 | 0.3 | 2 | 7.0 | 3.3 | 2 | 40.1 | 4.1 | 2 |
| G016083 | 74.5 | 9.8 | 2 | 3.6 | 0.1 | 2 | 8.0 | 0.6 | 2 | 48.6 | 2.3 | 2 |
| G016084 | 46.0 | 8.5 | 2 | 3.9 | 0.0 | 2 | 23.5 | 3.2 | 2 | 54.5 | 0.7 | 2 |
| G016085 | 35.6 | 6.7 | 2 | 1.4 | 0.1 | 2 | 1.6 | 0.1 | 2 | 41.9 | 3.0 | 2 |
| G016086 | 75.0 | 10.3 | 2 | 3.9 | 0.4 | 2 | 3.5 | 0.2 | 2 | 63.1 | 1.3 | 2 |
| G016087 | 45.3 | 9.9 | 2 | 1.2 | 0.1 | 2 | 3.4 | 0.5 | 2 | 40.3 | 3.7 | 2 |
| G016088 | 67.8 | 10.5 | 2 | 5.6 | 1.4 | 2 | 6.9 | 1.4 | 2 | 44.1 | 3.3 | 2 |
| G016089 | 64.4 | 10.5 | 2 | 4.5 | 0.1 | 2 | 1.5 | 0.3 | 2 | 38.3 | 1.8 | 2 |
| G016090 | 67.1 | 7.1 | 2 | 1.7 | 0.1 | 2 | 16.9 | 2.2 | 2 | 61.3 | 2.3 | 2 |
| G016091 | 47.4 | 12.0 | 2 | 2.1 | 0.9 | 2 | 2.9 | 2.2 | 2 | 54.0 | 3.9 | 2 |
| G016092 | 71.4 | 11.5 | 2 | 3.3 | 0.1 | 2 | 6.5 | 0.5 | 2 | 54.9 | 0.9 | 2 |
| G016093 | 76.6 | 8.3 | 2 | 3.3 | 0.2 | 2 | 3.7 | 0.1 | 2 | 52.2 | 2.5 | 2 |
| G016094 | 75.5 | 7.5 | 2 | 3.6 | 0.4 | 2 | 1.7 | 0.2 | 2 | 44.0 | 2.5 | 2 |
| G016095 | 76.1 | 7.2 | 2 | 7.6 | 0.4 | 2 | 2.8 | 0.4 | 2 | 44.1 | 0.4 | 2 |
| G016096 | 77.6 | 8.5 | 2 | 2.1 | 0.2 | 2 | 4.6 | 0.4 | 2 | 41.2 | 3.0 | 2 |
| G016097 | 44.7 | 15.0 | 2 | 2.2 | 0.1 | 2 | 0.7 | 0.1 | 2 | 38.6 | 3.2 | 2 |
| G016098 | 28.9 | 8.8 | 2 | 1.6 | 0.4 | 2 | 1.6 | 0.2 | 2 | 40.1 | 4.7 | 2 |
| G016099 | 68.8 | 11.9 | 2 | 2.2 | 0.1 | 2 | 3.9 | 0.7 | 2 | 44.8 | 1.0 | 2 |
| G016100 | 85.4 | 6.9 | 2 | 2.4 | 0.6 | 2 | 3.3 | 0.4 | 2 | 43.5 | 1.9 | 2 |
| G016101 | 4.8 | 1.1 | 2 | 0.8 | 0.1 | 2 | 0.2 | 0.0 | 2 | 38.0 | 3.3 | 2 |
| G016102 | 57.5 | 14.4 | 2 | 1.9 | 0.1 | 2 | 2.3 | 0.4 | 2 | 42.6 | 3.3 | 2 |
| G016103 | 69.4 | 12.8 | 2 | 2.4 | 0.0 | 2 | 5.6 | 0.5 | 2 | 39.1 | 2.7 | 2 |
| G016104 | 66.5 | 12.2 | 2 | 1.6 | 0.7 | 2 | 11.1 | 0.4 | 2 | 49.0 | 3.3 | 2 |
| G016105 | 58.4 | 14.3 | 2 | 4.4 | 0.6 | 2 | 8.3 | 0.7 | 2 | 38.4 | 3.0 | 2 |
| G016106 | 74.8 | 5.7 | 2 | 3.3 | 0.3 | 2 | 7.3 | 0.3 | 2 | 51.8 | 0.1 | 2 |
| G016107 | 45.2 | 12.2 | 2 | 5.8 | 1.1 | 2 | 5.4 | 0.8 | 2 | 39.6 | 1.0 | 2 |
| G016108 | 15.3 | 3.5 | 2 | 1.2 | 0.1 | 2 | 1.2 | 0.4 | 2 | 41.5 | 0.1 | 2 |
| G016109 | 77.5 | 3.7 | 2 | 4.5 | 0.4 | 2 | 3.4 | 0.6 | 2 | 48.3 | 2.5 | 2 |
| G016110 | 43.1 | 15.3 | 2 | 1.7 | 0.2 | 2 | 6.9 | 1.6 | 2 | 45.4 | 0.6 | 2 |
| G016111 | 89.2 | 1.3 | 2 | 4.2 | 0.1 | 2 | 5.6 | 0.8 | 2 | 40.6 | 4.4 | 2 |
| G016112 | 68.8 | 13.2 | 2 | 3.8 | 0.4 | 2 | 1.4 | 0.1 | 2 | 43.4 | 2.7 | 2 |
| G016113 | 65.2 | 9.8 | 2 | 3.6 | 0.2 | 2 | 6.9 | 1.1 | 2 | 58.3 | 2.5 | 2 |
| G016114 | 75.5 | 11.5 | 2 | 2.7 | 0.1 | 2 | 5.1 | 0.6 | 2 | 38.9 | 4.0 | 2 |
| G016115 | 72.1 | 8.6 | 2 | 1.2 | 0.1 | 2 | 7.9 | 0.3 | 2 | 60.2 | 0.9 | 2 |
| G016116 | 36.3 | 7.5 | 2 | 2.3 | 0.8 | 2 | 3.0 | 0.4 | 2 | 41.1 | 0.4 | 2 |
| G016117 | 75.4 | 7.7 | 2 | 3.5 | 0.4 | 2 | 5.9 | 0.4 | 2 | 37.1 | 2.8 | 2 |

【0412】 表10-用Cas9進行CIITA編輯後的編輯百分比及MHC-II陰

性細胞之百分比

| | C成為T之% | | | A至G% | | | 插入/缺失% | | | MHC II類陰性% | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 引導物 | 平均值 | SD | n | 平均值 | SD | N | 平均值 | SD | n | 平均值 | SD | n |
| G016030 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.4 | 0.0 | 2 | 30.1 | 8.3 | 2 | 42.7 | 0.4 | 2 |
| G016031 | 0.0 | 0.0 | 1 | 0.1 | 0.0 | 1 | 79.5 | 0.0 | 1 | 45.9 | 1.0 | 2 |
| G016032 | 0.1 | 0.1 | 2 | 14.8 | 2.6 | 2 | 77.7 | 4.8 | 2 | 43.6 | 0.1 | 2 |
| G016033 | 0.1 | 0.1 | 2 | 16.1 | 2.4 | 2 | 61.5 | 5.3 | 2 | 44.1 | 1.8 | 2 |
| G016034 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.1 | 0.0 | 2 | 49.7 | 6.2 | 2 | 46.1 | 2.7 | 2 |
| G016035 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.1 | 0.0 | 2 | 44.7 | 6.4 | 2 | 46.2 | 0.6 | 2 |
| G016036 | 0.0 | 0.0 | 2 | 1.8 | 0.3 | 2 | 5.6 | 0.1 | 2 | 38.3 | 1.8 | 2 |
| G016037 | 0.1 | 0.1 | 2 | 1.2 | 0.1 | 2 | 3.4 | 0.4 | 2 | 35.9 | 1.1 | 2 |
| G016038 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0.1 | 2 | 88.3 | 3.5 | 2 | 65.7 | 2.9 | 2 |
| G016039 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.1 | 0.0 | 2 | 91.9 | 2.6 | 2 | 62.9 | 2.5 | 2 |
| G016040 | 無資料 | | | | | | | | | 63.2 | 0.6 | 2 |
| G016041 | 無資料 | | | | | | | | | 62.3 | 0.6 | 2 |
| G016042 | 0.0 | 0.0 | 2 | 1.5 | 0.3 | 2 | 40.6 | 10.8 | 2 | 43.9 | 0.6 | 2 |
| G016043 | 0.0 | 0.0 | 2 | 1.3 | 0.1 | 2 | 26.7 | 4.9 | 2 | 42.9 | 0.4 | 2 |
| G016044 | 無資料 | | | 0.2 | 0.0 | 1 | 74.4 | 0.0 | 1 | 54.9 | 0.8 | 2 |
| G016045 | 0.1 | 0.1 | 2 | 0.8 | 0.0 | 2 | 13.9 | 4.3 | 2 | 40.6 | 0.8 | 2 |
| G016046 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.2 | 0.1 | 2 | 92.8 | 2.4 | 2 | 62.5 | 0.6 | 2 |
| G016047 | 0.1 | 0.1 | 2 | 0.2 | 0.0 | 2 | 80.0 | 2.0 | 2 | 59.8 | 0.9 | 2 |
| G016048 | 0.0 | 0.0 | 2 | 2.1 | 0.0 | 2 | 9.3 | 2.5 | 2 | 41.0 | 0.8 | 2 |
| G016049 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.1 | 0.0 | 2 | 85.8 | 3.0 | 2 | 56.9 | 0.3 | 2 |
| G016050 | 0.1 | 0.1 | 2 | 0.6 | 0.1 | 2 | 38.4 | 1.6 | 2 | 45.0 | 0.4 | 2 |
| G016051 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.4 | 0.0 | 2 | 82.6 | 3.6 | 2 | 58.8 | 1.4 | 2 |
| G016052 | 0.1 | 0.1 | 2 | 0.6 | 0.1 | 2 | 69.8 | 7.0 | 2 | 53.8 | 0.4 | 2 |
| G016053 | 無資料 | | | | | | | | | 43.4 | 1.2 | 2 |
| G016054 | 0.0 | 0.0 | 2 | 1.1 | 0.1 | 2 | 28.1 | 7.0 | 2 | 44.9 | 3.2 | 2 |
| G016055 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0.1 | 2 | 37.1 | 7.7 | 2 | 47.5 | 0.4 | 2 |
| G016056 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.1 | 0.0 | 2 | 89.5 | 5.3 | 2 | 63.8 | 0.6 | 2 |
| G016057 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.1 | 0.0 | 2 | 84.7 | 4.0 | 2 | 61.6 | 3.1 | 2 |
| G016058 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.2 | 0.1 | 2 | 82.3 | 5.9 | 2 | 60.4 | 2.2 | 2 |
| G016059 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.1 | 0.0 | 2 | 75.1 | 3.7 | 2 | 56.6 | 1.6 | 2 |
| G016060 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.2 | 0.0 | 2 | 84.3 | 3.8 | 2 | 61.5 | 1.8 | 2 |
| G016061 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.1 | 0.0 | 2 | 55.2 | 2.9 | 2 | 47.4 | 0.6 | 2 |
| G016062 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 0.1 | 2 | 71.1 | 5.9 | 2 | 46.4 | 0.7 | 2 |
| G016063 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0.0 | 2 | 5.1 | 1.4 | 2 | 36.1 | 1.4 | 2 |
| G016064 | 0.0 | 0.0 | 2 | 1.3 | 0.1 | 2 | 42.7 | 5.7 | 2 | 49.1 | 0.7 | 2 |
| G016065 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.1 | 0.0 | 2 | 11.0 | 2.0 | 2 | 40.0 | 0.9 | 2 |
| G016066 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0.0 | 2 | 0.4 | 0.1 | 2 | 36.8 | 0.6 | 2 |

| | C成為T之% | | | A至G% | | | 插入/缺失% | | | MHC II類陰性% | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 引導物 | 平均值 | SD | n | 平均值 | SD | N | 平均值 | SD | n | 平均值 | SD | n |
| G016067 | 0.1 | 0.0 | 2 | 0.1 | 0.0 | 2 | 85.4 | 3.3 | 2 | 59.7 | 3.3 | 2 |
| G016068 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.1 | 0.0 | 2 | 59.2 | 6.9 | 2 | 54.0 | 0.2 | 2 |
| G016069 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.4 | 0.0 | 2 | 39.5 | 3.7 | 2 | 40.7 | 0.0 | 2 |
| G016070 | 0.1 | 0.1 | 2 | 0.1 | 0.1 | 2 | 92.3 | 2.3 | 2 | 66.4 | 3.1 | 2 |
| G016071 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.2 | 0.0 | 2 | 73.1 | 2.2 | 2 | 55.6 | 3.0 | 2 |
| G016072 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.1 | 0.1 | 2 | 91.1 | 1.4 | 2 | 51.6 | 1.1 | 2 |
| G016073 | 0.0 | 0.0 | 2 | 1.5 | 0.1 | 2 | 38.3 | 4.2 | 2 | 43.5 | 0.8 | 2 |
| G016074 | 0.2 | 0.1 | 2 | 0.6 | 0.0 | 2 | 72.4 | 7.5 | 2 | 56.1 | 1.4 | 2 |
| G016075 | 0.1 | 0.1 | 2 | 0.3 | 0.1 | 2 | 72.9 | 10.3 | 2 | 57.8 | 4.4 | 2 |
| G016076 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.3 | 0.1 | 2 | 66.7 | 13.4 | 2 | 58.4 | 4.6 | 2 |
| G016077 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 0.1 | 2 | 80.0 | 5.2 | 2 | 62.5 | 1.5 | 2 |
| G016078 | 0.1 | 0.1 | 2 | 0.3 | 0.2 | 2 | 59.3 | 10.5 | 2 | 51.6 | 4.5 | 2 |
| G016079 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.7 | 0.1 | 2 | 81.9 | 4.0 | 2 | 58.4 | 1.0 | 2 |
| G016080 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 0.1 | 2 | 71.8 | 6.2 | 2 | 44.9 | 1.4 | 2 |
| G016081 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.4 | 0.0 | 2 | 8.1 | 1.3 | 2 | 39.1 | 0.7 | 2 |
| G016082 | 0.1 | 0.1 | 2 | 2.1 | 0.0 | 2 | 10.0 | 2.5 | 2 | 39.0 | 0.8 | 2 |
| G016083 | 0.1 | 0.1 | 2 | 0.2 | 0.1 | 2 | 92.2 | 1.5 | 2 | 63.6 | 0.7 | 2 |
| G016084 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.4 | 0.0 | 2 | 70.7 | 6.4 | 2 | 56.1 | 2.6 | 2 |
| G016085 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.3 | 0.1 | 2 | 17.5 | 0.7 | 2 | 42.3 | 0.4 | 2 |
| G016086 | 0.1 | 0.1 | 2 | 0.2 | 0.1 | 2 | 85.8 | 6.1 | 2 | 62.2 | 3.0 | 2 |
| G016087 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.2 | 0.0 | 2 | 89.5 | 2.1 | 2 | 56.1 | 0.1 | 2 |
| G016088 | 0.8 | 0.0 | 2 | 0.3 | 0.1 | 2 | 76.8 | 4.6 | 2 | 58.1 | 0.5 | 2 |
| G016089 | 0.1 | 0.1 | 2 | 0.3 | 0.1 | 2 | 73.3 | 6.4 | 2 | 54.2 | 0.0 | 2 |
| G016090 | 0.2 | 0.0 | 2 | 0.3 | 0.0 | 2 | 88.3 | 5.1 | 2 | 61.2 | 2.3 | 2 |
| G016091 | 0.0 | 0.0 | 1 | 0.7 | 0.0 | 1 | 42.0 | 0.0 | 1 | 49.5 | 3.8 | 2 |
| G016092 | 0.1 | 0.1 | 2 | 0.5 | 0.1 | 2 | 60.9 | 10.0 | 2 | 52.0 | 2.9 | 2 |
| G016093 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.5 | 0.1 | 2 | 68.8 | 8.1 | 2 | 50.6 | 2.5 | 2 |
| G016094 | 0.1 | 0.1 | 2 | 0.1 | 0.0 | 2 | 71.3 | 6.5 | 2 | 50.5 | 3.3 | 2 |
| G016095 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0.1 | 2 | 70.5 | 5.4 | 2 | 51.6 | 5.0 | 2 |
| G016096 | 0.2 | 0.1 | 2 | 0.1 | 0.0 | 2 | 94.9 | 2.0 | 2 | 51.2 | 0.1 | 2 |
| G016097 | 0.1 | 0.1 | 2 | 0.3 | 0.0 | 2 | 39.7 | 12.4 | 2 | 50.9 | 4.5 | 2 |
| G016098 | 0.1 | 0.1 | 2 | 0.2 | 0.0 | 2 | 23.4 | 7.5 | 2 | 47.2 | 0.5 | 2 |
| G016099 | 0.1 | 0.0 | 2 | 0.2 | 0.0 | 2 | 84.7 | 5.8 | 2 | 63.2 | 2.5 | 2 |
| G016100 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.3 | 0.1 | 2 | 79.8 | 7.1 | 2 | 60.3 | 0.6 | 2 |
| G016101 | 0.1 | 0.1 | 2 | 0.6 | 0.1 | 2 | 2.3 | 0.8 | 2 | 38.8 | 1.5 | 2 |
| G016102 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.4 | 0.1 | 2 | 75.7 | 8.9 | 2 | 59.9 | 7.1 | 2 |
| G016103 | 0.2 | 0.1 | 2 | 0.6 | 0.1 | 2 | 76.8 | 4.7 | 2 | 46.9 | 3.4 | 2 |
| G016104 | 1.4 | 0.0 | 1 | 1.1 | 0.0 | 1 | 66.8 | 0.0 | 1 | 56.1 | 3.1 | 2 |

| | C成為T之% | | | A至G% | | | 插入/缺失% | | | MHC II類陰性% | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 引導物 | 平均值 | SD | n | 平均值 | SD | N | 平均值 | SD | n | 平均值 | SD | n |
| G016105 | 0.1 | 0.1 | 2 | 0.7 | 0.3 | 2 | 90.7 | 5.1 | 2 | 58.0 | 3.0 | 2 |
| G016106 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.2 | 0.0 | 2 | 95.1 | 2.1 | 2 | 62.2 | 3.0 | 2 |
| G016107 | 0.1 | 0.1 | 2 | 0.2 | 0.0 | 2 | 84.9 | 2.6 | 2 | 59.5 | 1.1 | 2 |
| G016108 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0.1 | 2 | 19.1 | 4.8 | 2 | 43.3 | 0.8 | 2 |
| G016109 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.1 | 0.0 | 2 | 86.5 | 3.3 | 2 | 62.9 | 3.5 | 2 |
| G016110 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 0.1 | 2 | 34.9 | 10.0 | 2 | 48.0 | 4.2 | 2 |
| G016111 | 65.6* | 3.7 | 2 | 1.4 | 0.1 | 2 | 32.9 | 3.7 | 2 | 44.5 | 1.3 | 2 |
| G016112 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.8 | 0.1 | 2 | 60.7 | 6.7 | 2 | 54.1 | 5.3 | 2 |
| G016113 | 1.1 | 0.4 | 2 | 0.2 | 0.0 | 2 | 84.2 | 6.7 | 2 | 60.5 | 5.2 | 2 |
| G016114 | 0.1 | 0.1 | 2 | 0.4 | 0.0 | 2 | 87.6 | 3.5 | 2 | 50.2 | 2.5 | 2 |
| G016115 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.3 | 0.1 | 2 | 69.3 | 7.4 | 2 | 52.8 | 4.8 | 2 |
| G016116 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.4 | 0.0 | 2 | 16.6 | 5.0 | 2 | 38.7 | 0.4 | 2 |
| G016117 | 0.0 | 0.0 | 2 | 0.4 | 0.1 | 2 | 85.6 | 4.9 | 2 | 49.0 | 3.0 | 2 |

* G016111目標序列存在天然存在之C/T單核苷酸多形性。

**實例6-劑量反應及多重編輯**

【0413】 來自表**9**之三個引導物G016086、G016092及G016067進一步表徵隨著引導物之量增加及與靶向TRAC (G013009、G016016或G016017)及B2M (G015991、G015995或G015996)之引導物組合的編輯功效。一般而言，除非另外規定，否則在整個實例中使用之標識為「GXXXXXX」之引導RNA係指100 nt修飾之sgRNA型式，除非另外規定，諸如本文提供之表中所示彼等。

【0414】 如實例5中所描述在具有下列偏差的情況下，進行細胞製備、活化及電穿孔。使用兩種分別編碼BC22 (SEQ ID NO：806)及UGI (SEQ ID NO:807)之mRNA物種進行編輯。在多種濃度之sgRNA下評定編輯，如**表11**及**表12**中所指示。當在單一反應中使用多種引導物時，每一引導物表示總引導物濃度之四分之一。

【0415】 編輯後第10天，藉由流動式細胞測量術對T細胞進行表型分型以如實例6中所描述測定MHC II類蛋白表現。另外，藉由B2M-FITC

抗體(BioLegend，目錄號316304)進行B2M偵測且使用CD3-BV605抗體(BioLegend，目錄號317322)分析CD3表現。如**實例1**中所述地對DNA樣品進行PCR及後續NGS分析。**表11**提供用BC22及靶向CIITA之個別引導物編輯之細胞的MHC II類陰性流動式細胞測量術結果及NGS編輯，其中圖4A繪製C成為T之轉化百分比且**圖4B**繪製MHC II類陰性百分比。**表12**展示用CIITA、B2M、TRAC及TRBC引導物同時編輯之細胞的MHC II類陰性結果。

**【0416】 表11-*CIITA*編輯後的MHC-II陰性細胞之百分比及NGS結果(n=2)**

| 引導物濃度 | | 2 μM | | 1 μM | | 0.5 μM | | 0.25 μM | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 分析 | 引導物 | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD |
| MHC-II陰性 | G016086 | 80.2 | 12.0 | 72.2 | 19.7 | 60.5 | 14.3 | 49.7 | 16.1 |
| | G016092 | 64.5 | 11.4 | 59.3 | 11.8 | 49.0 | 5.7 | 42.6 | 15.1 |
| | G016067 | 77.3 | 4.4 | 76.8 | 2.1 | 64.5 | 6.3 | | |
| C成為T | G016086 | 75.4 | 12.7 | 66.1 | 25.0 | 53.9 | 20.1 | 38.3 | 28.3 |
| | G016092 | 71.5 | 18.5 | 62.5 | 25.5 | 45.2 | 13.0 | 36.0 | 28.1 |
| | G016067 | 83.1 | 6.8 | 82.9 | 5.7 | 66.9 | 8.8 | 50.1 | 28.1 |
| C成為A/G | G016086 | 1.8 | 0.1 | 1.6 | 0.1 | 1.7 | 0.1 | 1.1 | 0.6 |
| | G016092 | 1.6 | 0.1 | 1.3 | 0.2 | 1.2 | 0.0 | 1.2 | 0.5 |
| | G016067 | 1.0 | 0.3 | 1.2 | 0.1 | 1.5 | 0.5 | 0.9 | 0.5 |
| 插入/缺失 | G016086 | 2.5 | 1.4 | 1.4 | 0.5 | 1.5 | 0.3 | 1.2 | 0.5 |
| | G016092 | 2.9 | 0.3 | 3.0 | 0.6 | 3.1 | 0.5 | 2.5 | 1.7 |
| | G016067 | 3.3 | 0.1 | 2.4 | 0.0 | 3.4 | 1.4 | 2.1 | 1.2 |

**【0417】 表12-CIITA、TRAC、TRBC及B2M編輯後抗原陰性細胞之百分比**

| | 每個引導物之濃度： | 0.5 μM | | 0.25 μM | | 0.125 μM | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 分析 | 引導物 | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD |
| 三陰性 | G015995 G016086 G016017 | 62.1 | 9.3 | 51.9 | 9.4 | 26.1 | 13.6 |
| | G015991 G016092 G016016 | 43.8 | 15.6 | 20.2 | 7.4 | 8.2 | 7.6 |
| | G015996 G016067 G013009 | 35.3 | 17.7 | 15.4 | 12.3 | 6.8 | 7.3 |
| MHC II類陰性 | G015995 G016086 G016017 | 67.0 | 8.0 | 57.6 | 7.8 | 38.6 | 5.4 |
| | G015991 G016092 G016016 | 57.2 | 8.2 | 45.2 | 3.2 | 36.8 | 5.3 |

| | 每個引導物之濃度： | 0.5 μM | | 0.25 μM | | 0.125 μM | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 分析 | 引導物 | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD |
| | G015996 G016067 G013009 | 53.1 | 7.9 | 69.1 | 43.1 | 41.3 | 7.1 |
| CD3陰性 | G015995 G016086 G016017 | 92.5 | 2.3 | 90.5 | 3.2 | 77.3 | 15.1 |
| | G015991 G016092 G016016 | 88.1 | 6.2 | 87.6 | 3.2 | 74.2 | 14.0 |
| | G015996 G016067 G013009 | 92.8 | 2.0 | 89.5 | 4.8 | 79.3 | 14.4 |
| B2M陰性 | G015995 G016086 G016017 | 94.9 | 2.5 | 90.0 | 6.4 | 63.2 | 28.0 |
| | G015991 G016092 G016016 | 73.4 | 19.2 | 29.1 | 13.1 | 14.3 | 15.2 |
| | G015996 G016067 G013009 | 60.8 | 25.7 | 29.1 | 21.4 | 14.3 | 15.0 |

**實例7-T細胞中之sgRNA比較**

【0418】 在CIITA基因座Cas9處編輯T細胞以評定編輯類型對MHC II類抗原之影響。

**7.1 T細胞製備**

【0419】 獲得健康人類供體血球分離術(Hemacare)，且細胞在LOVO裝置上經洗滌且再懸浮於CliniMACS® PBS/EDTA緩衝液(Miltenyi Biotec目錄號130-070-525)中。使用CliniMACS® Plus及CliniMACS® LS一次性套組，使用CD4及CD8磁珠(Miltenyi Biotec目錄號130-030-401/130-030-801)，經由陽性選擇分離T細胞。將T細胞等分至小瓶中且冷凍保存於Cryostor® CS10 (StemCell Technologies目錄號07930)及Plasmalyte A (Baxter目錄號2B2522X)之1:1調配物中以供將來使用。解凍後，T細胞以$1.0\times10^6$個細胞/毫升之密度在由X-VIVO 15™無血清造血細胞培養基(Lonza Bioscience)構成之T細胞基礎培養基中塗鋪，該培養基含有5% (v/v)胎牛血清、50 μM 2-巰基乙醇、10 mM N-乙醯基-L-(+)-半胱胺酸、10 U/mL青黴素-鏈黴素，外加1×細胞介素(200 U/mL重組人類介白素-2、5 ng/mL重組人類介白素-7及5 μg/mL重組人類介白素-15)。用TransAct™ (1:100稀釋，Miltenyi Biotec)活化T細胞。細胞在電穿孔之前在含有TransAct™之T細胞基礎培養基中擴增72小時。

### 7.2 用RNA電穿孔進行T細胞編輯

【0420】 在無菌水中製備含有編碼Cas9之mRNA(SEQ ID NO：802)且編碼UGI之mRNA(SEQ ID NO：807)的溶液。使引導RNA在95℃下變性2分鐘，隨後在冰上冷卻。活化後72小時，採集T細胞，且以12.5×$10^6$個T細胞/毫升之濃度再懸浮於P3電穿孔緩衝液(Lonza)中。對於待電穿孔之各孔，如**表13**中所描述，將1 × $10^5$個T細胞與200 ng編輯mRNA、200 ng UGI mRNA及40 pmol sgRNA在P3電穿孔緩衝液中混合，最終體積為20 μL。將此混合物一式兩份地轉移至96孔Nucleofector™板中且使用製造商之脈衝碼電穿孔。經電穿孔之T細胞立即在無細胞介素之基於Optmizer之培養基中靜置。細胞在37℃下在具有細胞介素之基於Optmizer之培養基中培育4天。在96小時之後，採集一些細胞用於NGS分析且其餘T細胞1：3稀釋至具有細胞介素之新鮮基於OpTmizer之培養基中。隨後將經電穿孔之T細胞又培養11天且收集用於流動式細胞測量術分析。

### 7.3 流動式細胞測量術

【0421】 編輯後第11天，藉由流動式細胞測量術對T細胞進行表型分型以如**實例4**中所描述使用靶向HLA-DR、DQ、DP-FITC(BioLegend® 目錄號361706)之抗體測定MHC II類蛋白表現。**表13**顯示在用與Cas9組合之UGI mRNA電穿孔後的MHC II類蛋白表現。

【0422】 **表13-CIITA編輯後的MHC-II陰性細胞之百分比**

| 引導物 | MHC II類陰性% | SD |
|---|---|---|
| G013675 | 93.1 | 4.2 |
| G013676 | 79.3 | 6.4 |
| G015964 | 49.6 | 27.4 |
| G016030 | 62.5 | 2.5 |
| G016031 | 36.5 | 0.5 |

| 引導物 | MHC II類陰性% | SD |
|---|---|---|
| G016032 | 94.3 | 8.1 |
| G016033 | 69.7 | 2.1 |
| G016034 | 79.0 | 1.7 |
| G016035 | 86.3 | 3.0 |
| G016037 | 33.2 | 4.2 |
| G016038 | 93.1 | 7.1 |
| G016039 | 89.2 | 0.4 |
| G016040 | 80.1 | 1.6 |
| G016041 | 80.1 | 9.3 |
| G016042 | 62.2 | 4.2 |
| G016043 | 68.7 | 6.0 |
| G016044 | 88.3 | 11.1 |
| G016045 | 69.5 | 5.1 |
| G016046 | 88.2 | 12.9 |
| G016047 | 85.2 | 8.1 |
| G016048 | 46.5 | 0.1 |
| G016049 | 90.8 | 4.6 |
| G016050 | 84.3 | 0.4 |
| G016051 | 87.4 | 9.3 |
| G016052 | 67.7 | 0.4 |
| G016053 | 57.6 | 5.2 |
| G016054 | 75.8 | 4.2 |
| G016055 | 80.0 | 1.2 |
| G016056 | 92.8 | 2.1 |
| G016057 | 88.3 | 2.2 |
| G016058 | 87.1 | 11.6 |
| G016059 | 72.1 | 2.4 |
| G016060 | 93.1 | 2.0 |
| G016061 | 70.6 | 2.0 |
| G016062 | 58.9 | 25.1 |
| G016063 | 53.5 | 8.2 |
| G016064 | 82.8 | 1.6 |
| G016065 | 61.3 | 1.3 |
| G016066 | 52.1 | 11.8 |
| G016067* | 72.4 | 0.2 |
| G016068 | 84.8 | 3.7 |
| G016069 | 54.0 | 5.7 |
| G016070 | 96.0 | 1.1 |
| G016071 | 85.4 | 15.6 |

| 引導物 | MHC II類陰性% | SD |
|---|---|---|
| G016072 | 77.9 | 4.7 |
| G016073 | 78.3 | 3.0 |
| G016074 | 86.4 | 12.9 |
| G016075 | 78.7 | 2.1 |
| G016076 | 89.6 | 3.1 |
| G016077 | 81.1 | 7.7 |
| G016078 | 89.6 | 10.3 |
| G016079 | 97.1 | 0.2 |
| G016080 | 59.0 | 7.8 |
| G016081 | 64.7 | 9.1 |
| G016082 | 58.4 | 5.5 |
| G016083 | 34.7 | 4.2 |
| G016084 | 92.9 | 6.8 |
| G016085 | 66.8 | 0.6 |
| G016086* | 51.2 | 1.8 |
| G016087 | 77.4 | 2.2 |
| G016088 | 88.1 | 10.5 |
| G016089 | 91.8 | 2.9 |
| G016090 | 92.1 | 2.6 |
| G016091 | 95.9 | 0.6 |
| G016092* | 81.2 | 9.3 |
| G016093 | 85.7 | 2.9 |
| G016094 | 87.6 | 6.2 |
| G016095 | 83.3 | 12.7 |
| G016096 | 48.5 | 0.4 |
| G016097 | 74.1 | 7.7 |
| G016098 | 79.7 | 1.9 |
| G016099 | 86.2 | 17.2 |
| G016100 | 88.6 | 0.3 |
| G016101 | 38.5 | 3.3 |
| G016102 | 93.4 | 0.0 |
| G016103 | 60.8 | 9.2 |
| G016104 | 91.8 | 5.3 |
| G016105 | 71.2 | 3.0 |
| G016106 | 78.2 | 12.1 |
| G016107 | 62.6 | 5.8 |
| G016108 | 64.8 | 4.6 |
| G016109 | 93.1 | 1.0 |
| G016110 | 90.3 | 1.9 |

| 引導物 | MHC II類陰性% | SD |
|---|---|---|
| G016111 | 87.0 | 15.4 |
| G016112 | 51.3 | 32.7 |
| G016113 | 98.0 | 1.1 |
| G016114 | 44.9 | 9.7 |
| G016115 | 80.2 | 11.4 |
| G016116 | 80.1 | 12.9 |
| G016117 | 58.8 | 16.1 |
| G018081 | 94.5 | 0.8 |
| G018082 | 94.9 | 1.7 |

*濃度可能具有技術問題

**實例8-CIITA插入**

**8.1 T細胞製備**

【0423】健康人類供體血球分離術為自商品取得(Hemacare)，洗滌細胞且再懸浮於2% PBS/EDTA緩衝液中。使用StraightFrom® Leukopak® CD4/CD8微珠粒套組(Miltenyi Biotec目錄號130-122-352)，在MultiMACS(Miltenyi Biotec目錄號130-098-637)上經由陽性選擇分離T細胞。將T細胞等分至小瓶中且冷凍保存於Cryostor® CS10 (StemCell Technologies目錄號07930)中。

【0424】解凍後，T細胞以1.0×$10^6$個細胞/毫升之密度在由X-VIVO 15™無血清造血細胞培養基(Lonza Bioscience)構成之T細胞基礎培養基中塗鋪，該培養基含有5% (v/v)胎牛血清、55 μM 2-巯基乙醇、10 mM N-乙醯基-L-(+)-半胱胺酸、10 U/mL青黴素-鏈黴素，外加1×細胞介素(200 U/mL重組人類介白素-2、5 ng/mL重組人類介白素-7及5 ng/mL重組人類介白素-15)。第二天，T細胞用TransAct™活化(1：100稀釋，Miltenyi Biotec)。細胞在電穿孔之前在含有TransAct™之T細胞基礎培養基中擴增48小時。

**8.2 用核糖核蛋白及AAV進行T細胞編輯**

【0425】 選擇sgRNA與重組Sp.Cas9-NLS蛋白質(SEQ ID NO：800)一起培育以形成核糖核蛋白(RNP)複合物。靶向CIITA之sgRNA在95℃下變性2分鐘，隨後在室溫下冷卻。製備40 μM sgRNA及20 μM Cas9-NLS蛋白質之RNP混合物且在25℃下培育10分鐘。2.5 μL RNP混合物與20 μL P3電穿孔緩衝液(Lonza)中之1,000,000個CD3+ T細胞組合。將25 μL RNP/細胞混合物轉移至Lonza shuttle 96孔電穿孔板之對應孔中。用製造商之脈衝碼對細胞一式兩份地電穿孔。在核轉染後緊接著將T細胞基礎培養基添加至細胞中且將細胞轉移至含有T細胞培養基的24孔板中，該T細胞培養基含有細胞介素。AAV構築體經設計編碼由同源臂側接之mCherry報導基因，該等同源臂緊鄰各引導物的切割位點(SEQ ID NO.1001-1003)之5'及3'。以$3\times10^5$之感染複數(MOI)向相應孔中添加AAV。次日將細胞轉移至24孔Grex板(Wilson Wolf，目錄號80192)且根據製造商方案藉由更換培養基擴增10天。

**8.3 流動式細胞測量術**

【0426】 編輯後第10天，藉由流動式細胞測量術對T細胞進行表型分型以測定MHC II類蛋白表現及mCherry報導子之表現。簡言之，將T細胞在由CD4-BV605(BioLegend®目錄號317438)、CD8-AF700(BioLegend®目錄號344724)及HLA-DR、DQ、DP-FITC(BioLegend®目錄號361706)組成之抗體混合液中培育。隨後洗滌細胞，在Cytoflex流動式細胞儀(Beckman Coulter)上處理且使用FlowJo套裝軟體進行分析。基於大小、形狀對T細胞進行閘控，隨後進行CD4及CD8閘控。接著使用如**表14**及**圖5A**中所示之mCherry表現定量插入。亦分析MHC II類表現以定量編輯頻率，如**表15**及**圖5B**中所示。

【0427】 表14-編輯後對mCherry呈陽性之細胞之平均百分比。

| 插入 | 引導物 | CD4 | | CD8 | | N |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | mCherry+% | SD | mCherry+% | SD | |
| 具有AAV | G013676 | 12.9 | 0.8 | 17.2 | 3.2 | 2 |
| | G013675 | 24.9 | 0.1 | 27.8 | 0.7 | 2 |
| | G015535 | 13.7 | 0.1 | 17.4 | 1.8 | 2 |
| 無AAV | G013676 | 0.0 | NA | 0.0 | NA | 1 |
| | G013675 | 0.0 | NA | 0.0 | NA | 1 |
| | G015535 | 0.1 | NA | 0.0 | NA | 1 |

【0428】 表15-編輯後MHC II類陰性細胞之平均百分比

| 插入 | 引導物 | MHC II類陰性% | SD | n |
|---|---|---|---|---|
| 具有AAV | G013676 | 86.9 | 1.1 | 2 |
| | G013675 | 89.6 | 0.2 | 2 |
| | G015535 | 57.1 | 0.7 | 2 |
| 無AAV | G013676 | 87.5 | n/a | 1 |
| | G013675 | 86.3 | n/a | 1 |
| | G015535 | 51.5 | n/a | 1 |
| 未處理 | | 34 | n/a | 1 |

**實例9-BC22n:UGI之比率固定之T細胞中之LNP滴定**

【0429】 使用LNP遞送至活化人類T細胞，用Cas9或BC22n評定單目標位點編輯之效力。

**9.1. T細胞製備。**

【0430】 健康人類供體血球分離術為自商品取得(Hemacare)，且細胞在LOVO裝置上經洗滌且再懸浮於CliniMACS® PBS/EDTA緩衝液(Miltenyi Biotec目錄號130-070-525)中。使用CliniMACS® Plus及CliniMACS® LS一次性套組，使用CD4及CD8磁珠(Miltenyi Biotec目錄號130-030-401/130-030-801)，經由陽性選擇分離T細胞。將T細胞等分至小瓶中且冷凍保存於Cryostor® CS10 (StemCell Technologies目錄號07930)及Plasmalyte A (Baxter目錄號2B2522X)之1:1調配物中以供將來使用。解凍後，T細胞以$1.0\times10^6$個細胞/毫升之密度在由X-VIVO 15™無血

清造血細胞培養基(Lonza Bioscience)構成之T細胞基礎培養基中塗鋪，該培養基含有5% (v/v)胎牛血清、50 μM 2-巯基乙醇、10 mM N-乙醯基-L-(+)-半胱胺酸、10 U/mL青黴素-鏈黴素，外加1×細胞介素(200 U/mL重組人類介白素-2、5 ng/mL重組人類介白素-7及5 ng/mL重組人類介白素-15)。用TransAct™ (1:100稀釋，Miltenyi Biotec)活化T細胞。細胞在LNP轉染之前在T細胞基礎培養基中擴增72小時。

**9.2 T細胞編輯**

【0431】如實例1中所描述，每一RNA物種，亦即UGI mRNA、sgRNA或編輯mRNA分別在LNP中調配。編輯mRNA編碼BC22n (SEQ ID NO：805)或Cas9 (SEQ ID NO：803)。使用靶向CIITA(G016086)之sgRNA (SEQ ID NO：395)。UGI mRNA (SEQ ID NO：807)係在實驗之Cas9及BC22n組中遞送以標準化脂質的量。先前實驗已確立，UGI mRNA在與Cas9 mRNA一起使用時不影響總編輯或編輯概況。將LNP組合物混合至編輯mRNA、引導RNA及UGI mRNA分別為6:3:2之固定總mRNA重量比，如**表16**中所述。將LNP混合物在37℃下在用6%食蟹獼猴血清(Bioreclamation IVT，目錄號CYN220760)替代胎牛血清之T細胞基礎培養基中培育5分鐘。

【0432】活化後72小時，T細胞經洗滌且懸浮於基礎T細胞培養基中。將預培育LNP混合物以$1\times10^5$個T細胞/孔添加至每一孔中。在實驗期間，在37℃下將T細胞與5% $CO_2$一起培育。在活化後第6天及第8天及活化後第十天更換T細胞培養基，採集細胞以藉由NGS及流動式細胞測量術進行分析。如**實例1**中所述地進行NGS分析。**表16**及**圖6A**描述T細胞之編輯。在所有測試之引導物中，總編輯及C成為T之編輯展示與BC22n

mRNA、UGI mRNA及引導物之量增加的直接、劑量反應性關係。插入/缺失及C轉化為A或G與劑量逆相關，其中較低劑量導致較高百分比之此等突變。在經Cas9編輯之樣品中，總編輯及插入/缺失活性隨總RNA劑量而增加。

【0433】 **表16-編輯為總讀段之百分比-單引導物遞送(n=2)**

| 引導物 | 編輯劑 | 總RNA (ng) | C成為T之% | | C成為A/G之% | | 插入/缺失% | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD |
| G016086 | BC22n | 0.0 | 0.2 | 0.0 | 1.0 | 0.1 | 0.1 | 0.0 |
| | | 8.6 | 23.5 | 1.8 | 3.2 | 0.1 | 3.7 | 0.1 |
| | | 17.2 | 40.9 | 1.1 | 4.4 | 0.7 | 4.6 | 1.0 |
| | | 34.4 | 58.0 | 0.5 | 4.6 | 0.3 | 3.8 | 0.6 |
| | | 68.8 | 73.5 | 0.7 | 3.7 | 0.0 | 2.8 | 0.5 |
| | | 137.5 | 83.8 | 1.1 | 3.7 | 0.5 | 2.0 | 0.7 |
| | | 275.0 | 90.1 | 2.4 | 3.1 | 0.1 | 1.9 | 0.8 |
| | | 550.0 | 93.4 | 0.9 | 3.0 | 0.2 | 1.2 | 0.3 |
| | Cas9 | 0.0 | 0.2 | 0.0 | 1.0 | 0.1 | 0.1 | 0.0 |
| | | 8.6 | 0.2 | 0.0 | 1.1 | 0.2 | 7.4 | 0.7 |
| | | 17.2 | 0.2 | 0.0 | 1.1 | 0.3 | 17.7 | 1.0 |
| | | 34.4 | 0.2 | 0.0 | 0.8 | 0.1 | 32.1 | 0.1 |
| | | 68.8 | 0.2 | 0.0 | 0.7 | 0.2 | 51.5 | 0.8 |
| | | 137.5 | 0.2 | 0.0 | 0.4 | 0.0 | 69.3 | 0.1 |
| | | 275.0 | 0.3 | 0.1 | 0.3 | 0.1 | 84.2 | 0.1 |
| | | 550.0 | 0.3 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 90.0 | 0.7 |

【0434】 活化後第10天，藉由流式細胞量測術對T細胞進行表型分型以如實例5中所描述使用靶向HLA DR DQ DP-PE(BioLegend，目錄號361704)及DAPI(BioLegend,目錄號422801)之抗體來量測細胞表面蛋白質之損失。將一子組未經編輯之細胞與同型對照-PE (BioLegend®目錄號400234)一起培育。

【0435】 表17及圖6B將表型分型結果報導為對抗體結合呈陰性之細胞的百分比。BC22n及Cas9樣品兩者之抗原陰性細胞的百分比隨著總RNA增加而以劑量反應性方式增加。對於所有測試之引導物，與用Cas9

編輯之細胞相比，用BC22n編輯之細胞展示類似或更高的蛋白質基因剔除。

**【0436】 表17-流動式細胞測量術資料-MHC II類陰性細胞百分比(n=2)**

| 引導物 | 表型 | 總 RNA(ng) | BC22n | | Cas9 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 平均值 % | SD | 平均值 % | SD |
| G016086 CIITA | HLA DR DP DQ陰性 | 550.0 | 96.0 | 0.1 | 90.9 | 0.7 |
| | | 275.0 | 93.7 | 0.1 | 87.4 | 0.3 |
| | | 137.5 | 88.4 | 0.5 | 76.3 | 0.6 |
| | | 68.8 | 80.0 | 0.7 | 66.1 | 1.8 |
| | | 34.4 | 69.2 | 1.5 | 53.4 | 1.1 |
| | | 17.2 | 56.4 | 0.4 | 41.9 | 0.8 |
| | | 8.6 | 45.2 | 2.9 | 37.3 | 0.1 |
| | | 0.0 | 30.1 | 0.9 | 36.8 | 0.4 |

## 實例10-脫靶分析

### 10.1 生物化學脫靶分析

【0437】 生物化學方法(參見例如Cameron等人, *Nature Methods.* 6, 600-606; 2017)用於使用靶向*CIITA*之特定引導物來確定由Cas9裂解之潛在脫靶基因體位點。在此實驗中，使用自淋巴母細胞細胞株NA24385 (Coriell Institute)純化之基因體DNA以及具有已知脫靶概況之三個對照引導物篩選了兩種靶向人類CIITA之sgRNA。在生物化學分析中使用192 nM及64 nM Cas9蛋白之引導物濃度偵測到的潛在脫靶位點數目展示於**表18**中。

**【0438】 表18：生物化學脫靶分析**

| SEQ ID NO: | 引導物ID | 目標 | 位點數目 |
|---|---|---|---|
| 27 | G013675 | CIITA | 16 |
| 28 | G013676 | CIITA | 124 |
| 200 | G000644 | EMX1 | 276 |
| 201 | G000645 | VEGFA | 3259 |
| 202 | G000646 | RAG1B | 32 |

**10.2 用於驗證潛在脫靶位點之靶向定序**

【0439】 藉由偵測分析，諸如上文所用之生物化學方法預測到之潛在脫靶位點可使用鑑別到之潛在脫靶位點的靶向定序來評定，以確定是否偵測到該位點處之脫靶裂解。

【0440】 在一種方法中，將所關注之Cas9及sgRNA (例如用於評估之具有潛在脫靶位點之sgRNA)引入至初生T細胞中。接著將T細胞溶解且使用側接潛在脫靶位點之引子產生用於NGS分析之擴增子。某一水準之插入/缺失之鑑別可驗證潛在脫靶位點，而在潛在脫靶位點發現之插入/缺失之缺乏可表明所用脫靶預測分析之假陽性。

**實例11-藉由依序LNP遞送來多重編輯T細胞**

【0441】 T細胞經一系列基因破壞及插入進行工程化。健康供體細胞依序用四種LNP組合物處理，各LNP以編碼Cas9(SEQ ID NO.802)之mRNA及 靶 向TRAC(G013006)、TRBC(G016239)、CIITA(G013676)或HLA-A(G018995)之sgRNA共同調配。LNP組合物以莫耳比分別為50:38.5:10:1.5之脂質A、膽固醇、DSPC及PEG2k-DMG調配。脂質核酸組裝體以約6之脂質胺與RNA磷酸酯(N:P)莫耳比及按重量計1:2之gRNA與mRNA之比調配。靶向威爾姆氏腫瘤抗原之轉殖基因T細胞受體(WT1 TCR) (SEQ ID NO：1000)係藉由使用AAV遞送同源定向修復模板而整合至TRAC切割位點中。

**11.1. T細胞製備**

【0442】 T細胞係自三個健康HLA-A2+供體之白細胞去除術產物(STEMCELL Technologies)分離得到。使用EasySep人類T細胞分離套組(STEMCELL Technologies，目錄號17951)遵循製造商之方案分離T細胞

且使用Cryostor CS10 (STEMCELL Technologies，目錄號07930)冷凍保存。在開始T細胞編輯之前一天，細胞經解凍且在T細胞活化培養基(TCAM)：CTS OpTmizer (Thermofisher，目錄號A3705001)中靜置隔夜，該培養基補充有2.5%人類AB血清(Gemini，目錄號100-512)、1× GlutaMAX (Thermofisher，目錄號35050061)、10 mM HEPES (Thermofisher，目錄號15630080)、200 U/mL IL-2 (Peprotech，目錄號200-02)、IL-7 (Peprotech，目錄號200-07)、IL-15 (Peprotech，目錄號200-15)。

**11.2. T細胞之LNP處理及擴增**

【0443】 每日在含ApoE之培養基中製備LNP組合物且遞送至T細胞中，如**表19**及下文中所述。

【0444】 **表19：-T細胞工程化之編輯次序**

| 組 | 第1天 | 第2天 | 第3天 | 第4天 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 未經編輯 | 未經編輯 | 未經編輯 | 未經編輯 |
| 2 | TRBC | CIITA | TRAC | HLA-A |
| 3 | TRBC | HLA-A | TRAC | CIITA |
| 4 | TRBC | | TRAC | |

【0445】 在第1天，如**表19**中所指示之LNP組合物在含有5 μg/mL rhApoE3 (Peprotech，目錄號350-02)之TCAM中以5 μg/mL之濃度培育。同時，T細胞經採集，洗滌，且以$2\times10^6$個細胞/毫升之密度再懸浮於具有1:50稀釋之T細胞TransAct，人類試劑(Miltenyi，目錄號130-111-160)的TCAM中。T細胞及LNP-ApoE培養基以1:1比率混合且在培養瓶中塗鋪T細胞隔夜。

【0446】 在第2天，如**表19**中所指示之LNP組合物在含有20 μg/mL rhApoE3 (Peprotech，目錄號350-02)之TCAM中以25 μg/mL之濃度培

育。接著將LNP-ApoE溶液以1:10比率添加至適當培養物中。

【0447】 在第3天，TRAC-LNP組合物在含有10 μg/mL rhApoE3 (Peprotech，目錄號350-02)之TCAM中以5 μg/mL之濃度培育。T細胞經採集，洗滌，且以$1\times10^6$個細胞/毫升之密度再懸浮於TCAM中。T細胞及LNP-ApoE培養基以1:1比率混合且在培養瓶中塗鋪T細胞。接著將WT1 AAV (SEQ ID NO：1000)以$3\times10^5$個基因體複本/細胞之MOI添加至各組。

【0448】 在第4天，如**表19**中所指示之LNP組合物在含有5 μg/mL rhApoE3 (Peprotech，目錄號350-02)之TCAM中以5 μg/mL之濃度培育。接著將LNP-ApoE溶液以1:1比率添加至適當培養物中。

【0449】 在第5-11天：將T細胞轉移至24孔GREX板(Wilson Wolf，目錄號80192)之T細胞擴增培養基(TCEM)：CTS OpTmizer (Thermofisher，目錄號A3705001)，該培養基補充有5% CTS免疫細胞血清替代物(Thermofisher，目錄號A2596101)、1× GlutaMAX (Thermofisher，目錄號35050061)、10 mM HEPES (Thermofisher，目錄號15630080)、200 U/mL IL-2 (Peprotech，目錄號200-02)、IL-7 (Peprotech，目錄號200-07)及IL-15 (Peprotech，目錄號200-15)。根據製造商之方案擴增細胞。將T細胞擴增6天，每隔一天更換培養基。細胞係使用Vi-CELL細胞計數器(Beckman Coulter)來計數且藉由細胞產率除以起始物質來計算擴增倍數，如**表20**中所示。

【0450】 **表20-多重編輯T細胞工程化之後的擴增倍數**

| 組 | 供體A | 供體B | 供體C | 平均值 | SD |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 331.40 | 362.24 | 533.18 | 408.94 | 108.69 |
| 2 | 61.82 | 72.15 | 116.13 | 83.37 | 28.84 |
| 3 | 64.08 | 76.29 | 157.75 | 99.37 | 50.92 |
| 4 | 無資料 | 146.78 | 331.67 | 239.22 | 130.74 |

**11.3. 藉由流動式細胞測量術及NGS定量T細胞編輯**

【0451】擴增後，藉由流動式細胞測量術分析經編輯T細胞以測定HLA-A2表現(HLA-$A^+$)、減弱CIITA之後的HLA-DR-DP-DQ表現(MHC $II^+$)、WT1-TCR表現($CD3^+$ $Vb8^+$)及殘餘內源性TCR表現($CD3^+$ $Vb8^-$)或錯配TCR表現($CD3^+$ $Vb8^{低}$)。將T細胞與靶向以下分子之抗體混合液一起培育：CD4 (Biolegend，目錄號300524)、CD8 (Biolegend，目錄號301045)、Vb8 (Biolegend，目錄號348106)、CD3 (Biolegend，目錄號300327)、HLA-A2 (Biolegend，目錄號343306)、HLA-DRDPDQ (Biolegend、Cat 361706)、CD62L (Biolegend，目錄號304844)、CD45RO (Biolegend，目錄號304230)。隨後洗滌細胞，在Cytoflex LX儀器(Beckman Coulter)上使用FlowJo套裝軟體進行分析。根據大小及CD4/CD8狀態對T細胞進行閘控，隨後測定編輯及插入標記之表現。依序T細胞工程化之後表現相關細胞表面蛋白之細胞的百分比展示於**表21**及**圖7A-F**中(針對$CD8^+$ T細胞)以及**表22**及**圖8A-F**中(針對$CD4^+$ T細胞)。經完全編輯$CD4^+$或$CD8^+$ T細胞之百分比閘控為$CD3^+$ $Vb8^+$ HLA-$A^-$ MHC $II^-$%。在經編輯樣品中觀測到高含量之HLA-A及MHC II減弱，以及WT1-TCR插入及內源性TCR KO。除流動式細胞測量術分析以外，如**實例1**中所述地製備基因體DNA且進行NGS分析，以測定各目標位點處之編輯率。**表23**及**圖9A-D**展示CIITA、HLA-A及TRBC1/2基因座處編輯百分比的結果，其中跨組之模式與藉由流動式細胞測量術所鑑別的一致。在所有組中，TRBC1/2基因座經編輯至>90-95%。

【0452】 表21:在依序T細胞工程化之後具有細胞表面表型之CD8+細胞的百分比

| 供體 | 組 | HLA-A +% | MHC II+% | WT1 TCR% | 錯配 TCR% | 殘餘內源性TCR% | 經完全編輯% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | HLA-A2+ | HLA-DR-DP-DQ+ | CD3+ Vb8+ | CD3+ Vb8低 | CD3+ Vb8- | CD3+ Vb8+ HLA-A2- HLA-DR-DP-DQ- |
| A | 1未經編輯 | 100.0 | 60.9 | 6.7 | 0.8 | 93.2 | 0.0 |
| B | | 99.7 | 71.0 | 3.4 | 0.6 | 96.1 | 0.2 |
| C | | 99.7 | 52.2 | 5.7 | 0.8 | 94.0 | 0.0 |
| A | 2 | 2.7 | 1.2 | 68.9 | 1.3 | 0.4 | 66.7 |
| B | | 1.3 | 21.0 | 50.4 | 3.1 | 4.5 | 43.3 |
| C | | 1.8 | 2.9 | 62.2 | 2.6 | 2.7 | 60.3 |
| A | 3 | 1.3 | 0.8 | 66.0 | 1.4 | 0.3 | 64.4 |
| B | | 1.4 | 2.2 | 56.8 | 2.2 | 2.0 | 55.1 |
| C | | 1.2 | 5.7 | 63.3 | 1.0 | 0.9 | 60.6 |
| B | 4 | 99.8 | 64.8 | 62.3 | 2.0 | 2.5 | 0.1 |
| C | | 99.0 | 51.5 | 71.0 | 1.0 | 0.5 | 0.4 |

【0453】 表22：在依序T細胞工程化之後具有細胞表面表型之CD4+細胞的百分比

| 供體 | 組 | HLA-A +% | MHC II+% | WT1 TCR% | 錯配 TCR% | 殘餘內源性TCR% | 經完全編輯% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | HLA-A2+ | HLA-DR-DP-DQ+ | CD3+ Vb8+ | CD3+ Vb8低 | CD3+ Vb8- | CD3+ Vb8+ HLA-A2- HLA-DR-DP-DQ- |
| A | 1 未經編輯 | 100.0 | 36.3 | 5.4 | 0.4 | 94.5 | 0.0 |
| B | | 98.7 | 27.6 | 5.6 | 0.4 | 94.3 | 0.0 |
| C | | 99.3 | 32.3 | 6.2 | 0.3 | 93.6 | 0.1 |
| A | 2 | 2.6 | 0.7 | 62.4 | 2.4 | 1.1 | 60.9 |
| B | | 1.8 | 0.5 | 59.7 | 2.2 | 1.0 | 58.5 |
| C | | 1.7 | 3.2 | 58.6 | 1.6 | 1.8 | 55.8 |
| A | 3 | 1.3 | 0.8 | 63.0 | 3.4 | 0.8 | 61.7 |
| B | | 1.1 | 1.1 | 61.8 | 2.6 | 0.9 | 60.6 |
| C | | 1.1 | 0.4 | 60.9 | 1.7 | 1.0 | 59.9 |
| B | 4 | 99.5 | 25.1 | 61.9 | 1.9 | 5.2 | 0.1 |
| C | | 97.9 | 40.1 | 69.5 | 4.7 | 1.9 | 0.8 |

【0454】 **表23：在依序T細胞編輯之後CIITA、HLA-A、TRBC1及TRBC2處之插入/缺失百分比**

| | **CIITA (G013676)** | | | **HLA-A (G018995)** | | | **TRBC1** (G016239) | | | **TRBC2** (G016239) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **組** | **供體A** | **供體B** | **供體C** | **供體A** | **供體B** | **供體C** | **供體A** | **供體B** | **供體C** | **供體A** | **供體B** | **供體C** |
| 1 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 6.9 | 3.3 | 2.3 | 0.1 | 0.3 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| 2 | 98.2 | 81.8 | 93.8 | 94.1 | 90.2 | 90.6 | 97.6 | 89.9 | 91.4 | 98.7 | 86.8 | 94.9 |
| 3 | 98.9 | 98.1 | 98.9 | 97.2 | 86.4 | 93.1 | 98.6 | 94.4 | 94.7 | 98.6 | 94.2 | 96.6 |
| 4 | 0.1 | 0.2 | 0.6 | 7.6 | 2.7 | 3.2 | 98.9 | 94 | 95 | 98.6 | 93.2 | 97.4 |

**實例12.NK細胞功能性殺死分析**

【0455】 測試以各種組合編輯以破壞CIITA、HLA-A或B2M或過度表現HLA-E之T細胞的抵抗自然殺手(NK)細胞介導之殺死的能力。

**12.1. 工程化T細胞及純化**

【0456】 在解凍之後，泛CD3+ T細胞(StemCell，HLA-A*02.01/A*03.01)以0.5 × $10^6$個細胞/毫升之密度在由RPMI 1640 (Invitrogen，目錄號22400-089)構成之T細胞RPMI培養基中塗鋪，該培養基含有5% (v/v)胎牛血清、1× Gluatmax (Gibco，目錄號35050-061)、50 μM 2-巰基乙醇、100 μM非必需胺基酸(Invitrogen，目錄號11140-050)、1 mM丙酮酸鈉、10 mM HEPES緩衝液、1%之青黴素-鏈黴素及100 U/mL重組人類介白素-2 (Peprotech，目錄號200-02)。用TransAct™ (1:100稀釋，Miltenyi Biotec)活化T細胞。

【0457】 如**表24**中所描述，活化後一天，T細胞經編輯以破壞B2M基因。簡言之，如**實例1**中所述調配含有Cas9 mRNA及靶向B2M之sgRNA G000529(SEQ ID NO：216)的LNP組合物。LNP組合物在37℃下在補充有1 μg/ml重組人類ApoE3(Peprotech，目錄號350-02)之如上文所述具有細胞介素的基於RPMI之培養基中一起培育15分鐘。將LNP混合物添加至

兩百萬經活化T細胞中，得到2.5 μg總LNP/mL之最終濃度。

【0458】 表24-依序編輯及病毒轉導之次序

| 條件 | 第1天 | 第2天 | 第3天 |
|---|---|---|---|
| 未經編輯 | | | |
| $B2M^-$ | B2M LNP | | |
| $B2M^-$ + HLA-E | B2M LNP | | HLA-E慢病毒 |
| $HLA\text{-}A^-$ $MHC\ II^-$ | | CIITA LNP | HLA-A LNP |
| $HLA\text{-}A^-$ | | | HLA-A LNP |

【0459】 活化後兩天，用LNP組合物編輯額外T細胞以破壞CIITA基因。如對於B2M編輯所述，使用含有Cas9 mRNA及靶向CIITA之sgRNA G013675(包含SEQ ID NO：27之sgRNA，如表2中所示)的LNP組合物進行此編輯。用於此步驟之LNP組合物以莫耳比分別為50:38.5:10:1.5之脂質A、膽固醇、DSPC及PEG2k-DMG調配。脂質核酸組裝體以約6之脂質胺與RNA磷酸酯(N:P)莫耳比及按重量計1:2之gRNA與mRNA之比調配。

【0460】 活化後三天，將所有經編輯及未經編輯之細胞再懸浮於無TransAct之新鮮培養基中。藉由在37℃下在1000 g下離心1小時以自EF1a啟動子(SEQ ID No. 1004)表現HLA-E之慢病毒來轉導B2M編輯之T細胞樣品，MOI為10。CIITA編輯之T細胞樣品進一步用LNP組合物編輯以破壞HLA-A基因。如上文針對B2M編輯所述使用含有Cas9 mRNA及靶向HLA-A之sgRNA G019000之LNP組合物進行編輯，該等LNP組合物分別以50：38.5：10：1.5的莫耳比用脂質A、膽固醇、DSPC及PEG2k-DMG調配。脂質核酸組裝體以約6之脂質胺與RNA磷酸酯(N:P)莫耳比及按重量計1:2之gRNA與mRNA之比調配。活化後四天，將所有細胞轉移至GREX板中(Wilson Wolf，目錄號80240M)用於擴增。

【0461】 活化後七天，根據製造商的方案，使用生物素化抗HLA-E抗體(Biolegend)及抗生物素微珠(Miltenyi Biotec，目錄號130-090-485)

及磁性LS管柱(Miltenyi Biotec，目錄號130-042-401)針對HLA-E表現選擇經HLA-E感染之T細胞。

【0462】 類似地，活化後九天，根據製造商的方案使用生物素化抗HLA II類抗體(Miltenyi，目錄號130-104-823)、抗生物素微珠(Miltenyi Biotec,目錄號130-090-485)及磁性LS管柱(Miltenyi Biotec，目錄號130-042-401)，CIITA編輯之T細胞因缺乏MHC II表現而陰性選擇。

**12.2 流動式細胞測量術**

【0463】 分析NK細胞介導之針對工程化T細胞的細胞毒性。為此，T細胞與HLA-B/C匹配的CTV標記NK細胞以10：1、5：1、2.5：1、1.25：1及0.625：1之效應物:目標比率(E：T)共培養21小時。細胞用7AAD(Pharmingen，目錄號559925)染色，在Cytoflex流動式細胞儀(Beckman Coulter)上處理且使用FlowJo套裝軟體分析。基於CTV陰性、大小、及形狀與生存力對T細胞進行閘控。**表25**及**圖10**展示在NK細胞攻擊之後T細胞溶解之百分比。

**【0464】 表25-NK細胞攻擊工程化T細胞後之T細胞溶解百分比**

| Log(E:T) | 未經編輯 | | HLA-A$^-$ | | HLA-A$^-$ MHC II$^-$ | | B2M$^-$ | | B2M$^-$ + HLA-E | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD | n |
| 基線 | 12.0 | 1.9 | 15.5 | 0.2 | 8.2 | 0.4 | 11.1 | 0.1 | 18.1 | 2.5 | 2 |
| -0.20 | 15.1 | 0.0 | 16.0 | 0.5 | 11.2 | 0.8 | 32.6 | 1.6 | 25.0 | 0.9 | 2 |
| 0.10 | 14.5 | 0.2 | 15.6 | 0.4 | 10.6 | 0.1 | 44.7 | 2.3 | 29.4 | 0.1 | 2 |
| 0.40 | 12.8 | 0.6 | 13.6 | 0.4 | 9.3 | 0.1 | 66.0 | 1.8 | 39.3 | 0.1 | 2 |
| 0.70 | 10.4 | 0.4 | 11.9 | 0.2 | 9.2 | 0.4 | 71.2 | 1.3 | 51.9 | 1.6 | 2 |
| 1.00 | 8.4 | 0.1 | 9.4 | 0.6 | 7.6 | 0.1 | 62.8 | 0.6 | 51.7 | 2.8 | 2 |

**實例13：NK細胞活體內殺死小鼠模型中之HLA-A及CIITA部分匹配**

【0465】 給雌性NOG-hIL-15小鼠植入1.5×10$^6$個初生NK細胞，隨後在4週後注射含有螢光素酶+/-HLA-A、CIITA或HLA-A/CIITA KO之工程化T

細胞，以確定1)植入之NK細胞是否可容易溶解對照T細胞($B2M^{-/-}$)，及2)添加部分匹配編輯(HLA-A或CIITA)是否為NK細胞活體內溶解T細胞提供保護效應。

**13.1. 製備含有螢光素酶+/-HLA-A、CIITA或HLA-A/CIITA KO之T細胞**

【0466】 T細胞自具有以下MHC I表型之健康人類供體的周邊血液分離：HLA-A*02：01：01G、03：01：01G、HLA-B*07：02：01G、HLA-C*07：02：01G。簡言之，在氯化銨RBC溶解緩衝液(Stemcell Technologies；目錄號07800)中處理白細胞去除包(Stemcell Technologies)15分鐘以溶解紅血球。外周血單核細胞(PBMC)計數在溶解後測定，且根據製造商之方案使用EasySep人類T細胞分離套組(Stemcell Technologies，目錄號17951)進行T細胞分離。將分離之CD3+ T細胞再懸浮於Cryostor CS10培養基(Stemcell Technologies，目錄號07930)中且在液氮中冷凍，直至進一步使用。

【0467】 冷凍的T細胞以$1\times10^6$個細胞/毫升之細胞濃度解凍於由OpTmizer TCGM構成的T細胞生長培養基(TCGM)中，該培養基如實例3中所描述且進一步補充有100 U/mL重組人類介白素-2 (Peprotech，目錄號200-02)、5 ng/mL IL-7 (Peprotech，目錄號200-07)、5 ng/mL IL-15 (Peprotech，目錄號200-15)。在37℃下使用1：100稀釋之T細胞TransAct™(Miltenyi Biotec，目錄號130-111-160)將細胞活化24小時。

【0468】 活化後24小時，500 µl無細胞介素之新鮮TCGM中的$1\times10^6$個T細胞在37℃下藉由150 µl螢光素酶慢病毒(Imanis Life Sciences，目錄號LV050L)在1000xG下離心60分鐘而轉導。經轉導細胞在37℃下在24孔GRex板(Wilson Wolf，目錄號80192M)中具有細胞介素之TCGM中擴增持

續24小時。

【0469】活化後48小時，編輯經螢光素酶LV感染之T細胞以破壞B2M或HLA-A基因。簡言之，分別以50：38.5：10：1.5莫耳比用脂質A、膽固醇、DSPC及PEG2k-DMG調配含有編碼cas9之mRNA(SEQ ID NO：802)及靶向HLA-A之sgRNA G019000(SEQ ID NO：217)的LNP組合物。脂質核酸組裝體以約6之脂質胺與RNA磷酸酯(N:P)莫耳比及按重量計1:2之gRNA與mRNA之比調配。如**實例**1中所述調配含有Cas9 mRNA及靶向B2M之sgRNA G000529(SEQ ID NO：216)的LNP組合物。LNP組合物在37℃下在進一步補充有1 μg/ml重組人類ApoE3(Peprotech，目錄號350-02)的無血清或細胞介素之Optmizer TCGM中培育15分鐘。T細胞經洗滌且懸浮於具有細胞介素之TCGM中。將經預培育之LNP及T細胞混合以在具有5%人類AB血清、100 U/mL重組人類介白素-2(Peprotech，目錄號200-02)，5 ng/ml IL-7(Peprotech，目錄號200-07)，5 ng/ml IL-15(Peprotech，目錄號200-15)的TCGM中產生0.5e6個T細胞/毫升及2.5 μg總RNA/毫升之LNP的最終濃度。用含有ApoE3但無LNP組合物之培養基模擬編輯另一組細胞。所有細胞在37℃下培育24小時。

【0470】活化後72小時，細胞經編輯以破壞CIITA，且在螢光素酶及HLA-A編輯之細胞或單獨的螢光素酶細胞上投與LNP。簡言之，細胞用如針對HLA-A編輯所述之含有Cas9 mRNA及sgRNA G013675(包含SEQ ID NO：27之sgRNA，如表2中所示)之LNP組合物轉導。活化後96小時，洗滌細胞且轉移至24孔G-Rex。每2天更換具有新鮮細胞介素之培養基。活化後第15天，使用BD FACS Aria Flow Sorter在$GFP^+$細胞上分選經編輯T細胞以富集表現螢光素酶之細胞。對於B2M KO螢光素酶組，在

GFP+及MHC-I-上分選細胞。經分選細胞在具有細胞介素之TCGM培養基中在37℃培育箱中靜置隔夜。次日，T細胞用1：100稀釋之T細胞TransAct™再刺激24小時。再刺激後24小時，洗掉TransAct且將T細胞在G-Rex板中培養且保持15天，其中培養基及細胞介素定期更換。

【0471】 再刺激後15天，如**實例12**中活體外分析NK細胞介導之針對工程化T細胞之細胞毒性，但有以下例外。使用具有100 µl /ml IL-2之OpTmizer TCGM進行分析。T細胞與HLA-B/C匹配的CTV標記之NK細胞以10：1、5：1、2.5：1、1.25：1及0.625：1之效應物:目標比率(E：T)共培養隔夜。細胞與BrightGlo螢光素酶試劑(普洛麥格，目錄號E2620)一起培育且在ClarioStar中在CellTiter Glo程式上進行處理以基於螢光素酶信號測定NK細胞對T細胞之溶解。**表26**展示在NK細胞攻擊之後T細胞溶解之百分比。活體外，B2M編輯細胞展示對NK殺死之敏感性，而HLA-A編輯、CIITA編輯及HLA-A,CIITA雙重編輯細胞展示對NK介導之溶解的保護作用。

【0472】 **表26-在NK細胞攻擊之後經螢光素酶轉導之T細胞之溶解百分比**

| | 無編輯 | | HLA-A KO | | CIITA KO | | HLA-A KO, CIITA KO | | B2M KO | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| E:T | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD | n |
| 10 | 19.22 | 3.16 | 28.55 | 1.02 | 22.96 | 3.59 | 22.22 | 3.15 | 68.09 | 0.11 | 2 |
| 5 | 13.04 | 1.71 | 27.18 | 4.35 | 22.85 | 6.93 | 13.78 | 4.55 | 53.87 | 3.30 | 2 |
| 2.5 | 1.56 | 1.35 | 26.56 | 3.75 | 26.59 | 2.44 | 21.32 | 0.72 | 39.46 | 7.05 | 2 |
| 1.25 | -0.26 | 1.94 | 19.78 | 3.24 | 19.91 | 5.38 | 12.86 | 0.54 | 25.79 | 7.96 | 2 |
| 0.625 | 8.67 | 6.81 | 25.44 | 0.23 | 18.32 | 4.28 | 19.80 | 7.20 | 29.31 | 2.67 | 2 |
| 0.3125 | 2.96 | 7.66 | 22.40 | 0.83 | 19.13 | 1.34 | 13.34 | 2.48 | 9.32 | 0.84 | 2 |

## 13.2. 保護HLA-A及CIITA雙重基因剔除T細胞免於NK殺死

【0473】 對於活體內研究，藉由此項技術中已知之方法自白血球採

集物分離之NK細胞用HBSS(Gibco，目錄號14025-092)洗滌且以$10\times10^6$個細胞/毫升再懸浮，用於注射到150 μL HBSS中。22隻雌性NOG-hIL-15小鼠(Taconic)藉由尾部靜脈注射1.5e6個分離之NK細胞給藥。另外27隻雌性NOG-hIL-15充當未NK注射之對照。

【0474】 NK細胞注射之後28天，小鼠注射如**表26**中所描述之未經編輯或工程化T細胞。簡言之，在第二次活化後16天，在於PBS中洗滌且以$6\times10^6$個細胞/150 μL之濃度再懸浮於HBSS溶液中之後，注射工程化T細胞。

【0475】 進行活小鼠之IVIS成像以藉由IVIS光譜鑑別螢光素酶陽性T細胞。在T細胞注射之後6小時、24小時、48小時、8天、13天、18天及27天進行IVIS成像。根據製造商之建議，藉由以10 μL/g體重，每隻動物約150 μL腹膜內注射D-螢光素使小鼠準備進行成像。動物經麻醉且接著置於IVIS成像單元中。可視化係在曝光時間設定為自動、視野D、中等分格及F/stop設定為1之情況下進行。**表27**及**圖11A**展示在注射後不同時間點存在之表現螢光素酶之T細胞的輻射輝度(光子/s/cm2/sr)。**圖11B**展示27天後存在於不同小鼠組中之表現螢光素酶之T細胞的輻射輝度(光子/s/cm2/sr)。活體內，B2M編輯細胞展示對NK殺死之敏感性，而HLA-A編輯、CIITA編輯及HLA-A,CIITA雙重編輯細胞展示對NK介導之溶解作用的保護。出乎意料地，即使在三種高度多形性MHC I類蛋白之一(HLA-A)減少之後，細胞仍受保護免於NK介導之排斥。

**【0476】 表27-在T細胞注射之後，每隔一段時間來自在經處理小鼠中表現螢光素酶之T細胞的輻射輝度(光子/s/cm2/sr)。**

| T細胞注射 | 時間點(天) | 無NK細胞注射 | | | NK細胞注射 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 平均值 | SD | n | 平均值 | SD | n |
| 無T細胞 | 0.25 | 5,065 | 474 | 2 | 6,010 | 651 | 2 |

| T細胞注射 | 時間點 (天) | 無NK細胞注射 | | | NK細胞注射 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 平均值 | SD | n | 平均值 | SD | n |
| | 1 | 5,225 | 431 | 2 | 5,150 | 467 | 2 |
| | 4 | 4,715 | 403 | 2 | 4,860 | 57 | 2 |
| | 6 | 5,145 | 884 | 2 | 5,110 | 226 | 2 |
| | 11 | 5,230 | 382 | 2 | 4,700 | 99 | 2 |
| | 13 | 6,920 | 948 | 2 | 6,735 | 35 | 2 |
| | 18 | 5,055 | 148 | 2 | 5,570 | 28 | 2 |
| | 27 | 4,740 | 311 | 2 | 5,185 | 290 | 2 |
| 無編輯 | 0.25 | 477,200 | 51,237 | 5 | 464,000 | 112,493 | 4 |
| | 1 | 547,600 | 59,315 | 5 | 517,500 | 95,710 | 4 |
| | 4 | 285,600 | 43,328 | 5 | 219,750 | 77,298 | 4 |
| | 6 | 249,400 | 58,748 | 5 | 137,000 | 69,190 | 4 |
| | 11 | 131,500 | 28,671 | 5 | 111,150 | 36,287 | 4 |
| | 13 | 147,000 | 15,732 | 5 | 43,168 | 52,128 | 4 |
| | 18 | 112,100 | 20,768 | 5 | 55,825 | 47,391 | 4 |
| | 27 | 53,960 | 13,546 | 5 | 59,700 | 31,479 | 4 |
| B2M KO | 0.25 | 662,600 | 193,865 | 5 | 261,850 | 135,636 | 4 |
| | 1 | 555,200 | 122,508 | 5 | 89,400 | 41,151 | 4 |
| | 4 | 266,200 | 68,845 | 5 | 25,175 | 11,072 | 4 |
| | 6 | 202,600 | 41,825 | 5 | 18,500 | 7,048 | 4 |
| | 11 | 106,320 | 14,377 | 5 | 17,100 | 9,440 | 4 |
| | 13 | 57,714 | 45,535 | 5 | 7,048 | 2,735 | 4 |
| | 18 | 77,080 | 7,792 | 5 | 9,453 | 4,592 | 4 |
| | 27 | 55,240 | 12,780 | 5 | 6,860 | 1,207 | 4 |
| HLA-A KO | 0.25 | 160,000 | 30,315 | 5 | 111,500 | 30,533 | 4 |
| | 1 | 206,800 | 38,493 | 5 | 153,000 | 24,427 | 4 |
| | 4 | 120,200 | 23,488 | 5 | 91,025 | 69,091 | 4 |
| | 6 | 81,100 | 16,903 | 5 | 91,408 | 106,141 | 4 |
| | 11 | 55,520 | 6,843 | 5 | 53,367 | 21,985 | 3 |
| | 13 | 30,716 | 23,658 | 5 | 33,233 | 13,615 | 3 |
| | 18 | 21,802 | 10,911 | 5 | 35,667 | 5,601 | 3 |
| | 27 | 20,600 | 808 | 4 | 46,900 | 4,937 | 3 |
| CIITA KO | 0.25 | 121,400 | 19,680 | 5 | 116,350 | 82,606 | 4 |
| | 1 | 168,200 | 32,760 | 5 | 120,225 | 43,535 | 4 |
| | 4 | 93,600 | 23,187 | 5 | 76,450 | 31,056 | 4 |
| | 6 | 71,298 | 40,161 | 5 | 52,500 | 35,590 | 4 |
| | 11 | 59,100 | 13,805 | 5 | 73,500 | 77,242 | 4 |
| | 13 | 43,870 | 22,810 | 5 | 31,760 | 30,831 | 4 |
| | 18 | 28,422 | 14,019 | 5 | 35,000 | 7,902 | 3 |

| T細胞注射 | 時間點(天) | 無NK細胞注射 | | | NK細胞注射 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 平均值 | SD | n | 平均值 | SD | n |
| | 27 | 18,780 | 3,505 | 5 | 69,067 | 31,194 | 3 |
| HLA-A KO CIITA KO | 0.25 | 259,250 | 59,824 | 4 | 363,000 | 113,731 | 4 |
| | 1 | 456,750 | 69,188 | 4 | 481,500 | 142,778 | 4 |
| | 4 | 170,500 | 26,665 | 4 | 200,750 | 70,415 | 4 |
| | 6 | 108,950 | 11,046 | 4 | 98,633 | 27,450 | 3 |
| | 11 | 97,350 | 19,982 | 4 | 93,867 | 32,173 | 3 |
| | 13 | 85,708 | 58,720 | 4 | 68,357 | 54,428 | 3 |
| | 18 | 20,923 | 22,172 | 4 | 98,633 | 27,450 | 3 |
| | 27 | 37,375 | 10,602 | 4 | 31,733 | 2,593 | 3 |

**實例14：NK細胞活體內殺死小鼠模型中之HLA-A及CIITA部分匹配**

【0477】給雌性NOG-hIL-15小鼠植入$1.5\times10^6$個初生NK細胞，隨後在4週後注射含有螢光素酶+/-HLA-A、CIITA KO與HD1 TCR之工程化T細胞，以確定1)植入之NK細胞是否可容易溶解對照T細胞($B2M^{-/-}$)，及2)添加部分匹配編輯(HLA-A&CIITA)是否為NK細胞活體內溶解具有外源HD1 TCR之T細胞提供保護效應。

**14.1. 製備含有螢光素酶+/-HLA-A/CIITA KO及HD1 TCR之T細胞**

【0478】T細胞自具有以下MHC I表型之健康人類供體的周邊血液分離：HLA-A*02：01：01G、03：01：01G、HLA-B*07：02：01G、HLA-C*07：02：01G。簡言之，在氯化銨紅血球溶解緩衝液(Stemcell Technologies；目錄號07800)中處理白細胞去除包(Stemcell Technologies)15分鐘以溶解紅血球。外周血單核細胞(PBMC)計數在溶解後測定，且根據製造商之方案使用EasySep人類T細胞分離套組(Stemcell Technologies，目錄號17951)進行T細胞分離。將分離之CD3+ T細胞再懸浮於Cryostor CS10培養基(Stemcell Technologies，目錄號07930)中且在液氮中冷凍，直至進一步使用。

【0479】冷凍的T細胞以$1.5\times10^6$個細胞/毫升之細胞濃度解凍於由

OpTmizer TCGM構成的T細胞活化培養基(TCAM)中，該培養基如**實例3**中所描述且進一步補充有100 U/mL重組人類介白素-2 (Peprotech，目錄號200-02)、5 ng/mL IL-7 (Peprotech，目錄號200-07)、5 ng/mL IL-15 (Peprotech，目錄號200-15)。將細胞在37℃下靜置24小時。

【0480】 解凍後24小時，對T細胞進行計數且以2×10$^6$個細胞/毫升再懸浮於TCAM培養基中，且添加1：50之Transact。混合細胞且在37℃下培育20至30分鐘。分別以50：38.5：10：1.5莫耳比用脂質A、膽固醇、DSPC及PEG2k-DMG調配含有編碼Cas9之mRNA(SEQ ID NO：802)及靶向CIITA之sgRNA G013675(包含SEQ ID NO：27之sgRNA，如表2中所示)的LNP組合物。脂質核酸組裝體以約6之脂質胺與RNA磷酸酯(N:P)莫耳比及按重量計1:2之gRNA與mRNA之比調配。5 μg/ml之LNP組合物在37℃下在進一步補充有5 μg/ml重組人類ApoE3(Peprotech，目錄號350-02)的OpTmizer TCAM中培育15分鐘。將經預培育之LNP組合物及T細胞與Transact混合以在具有2.5%人類AB血清、100 U/mL重組人類介白素-2(Peprotech，目錄號200-02)，5 ng/ml IL-7(Peprotech，目錄號200-07)，及5 ng/ml IL-15(Peprotech，目錄號200-15)的TCAM培養基中產生1×10$^6$個T細胞/毫升及2.5 μg總RNA/毫升之LNP的最終濃度。用含有ApoE3但無LNP組合物之培養基模擬編輯另一組細胞。所有細胞在37℃下培育24小時。

【0481】 活化後48小時之後，所有組經EF1α-GFP-Luc慢病毒轉導。慢病毒自-80℃移出且在冰上解凍。按照組收集細胞且在500×g下離心5 min以洗去LNP組合物及培養基。細胞根據其組單獨地以2×10$^6$個細胞/毫升再懸浮TCAM培養基中。隨後將500 μl細胞懸浮液轉移至無菌埃彭道

夫管(總共1×10⁶個細胞)中，且添加100 μl慢病毒。細胞在37℃下以1000×G離心60分鐘。在離心之後，細胞根據其組來組合且以1×10⁶個細胞/毫升TCAM培養基再懸浮，該培養基含有最終濃度2.5%之人類AB血清、100 U/mL重組人類介白素-2(Peprotech，目錄號200-02)、5 ng/ml IL-7(Peprotech，目錄號200-07)及5 ng/ml IL-15(Peprotech，目錄號200-15)，接著在37℃下培育24小時。

【0482】 活化後72小時，經螢光素酶轉導之T細胞用LNP組合物處理以破壞TRAC基因且進一步用HD1 AAV處理以將HD1 TCR在TRAC基因座插入。按照組收集細胞且在500×g下離心5 min以洗去慢病毒及培養基。接著將細胞以1×10⁶個細胞/毫升再懸浮於TCAM培養基中。分別以50：38.5：10：1.5莫耳比用脂質A、膽固醇、DSPC及PEG2k-DMG調配含有編碼Cas9之mRNA(SEQ ID NO：802)及靶向TRAC之sgRNA G013006(SEQ ID NO：203)的LNP組合物。脂質核酸組裝體以約6之脂質胺與RNA磷酸酯(N:P)莫耳比及按重量計1:2之gRNA與mRNA之比調配。5 μg/ml之LNP組合物在37℃下在進一步補充有5 μg/ml重組人類ApoE3(Peprotech，目錄號350-02)的OpTmizer TCAM中培育15分鐘。將經預培育之LNP組合物及T細胞與Transact混合以在具有2.5%人類AB血清、100 U/mL重組人類介白素-2(Peprotech，目錄號200-02)，5 ng/ml IL-7(Peprotech，目錄號200-07)，及5 ng/ml IL-15(Peprotech，目錄號200-15)的TCAM中產生1×10⁶個T細胞/毫升及2.5 μg總RNA/毫升之LNP的最終濃度。在實驗台上將EF1α-HD1 AAV之小瓶解凍且以3×10⁵ GC/細胞添加至經TRAC LNP處理之細胞中。細胞接著在37℃下培育24小時。

【0483】 隨後在活化後96小時處理細胞，用單獨TRBC LNP或與

HLA-A LNP組合進行最後一輪編輯。B2M KO組用B2M LNP處理。按照組收集細胞且在500×g下離心5 min以洗去LNP組合物及培養基。接著將細胞以1×10$^6$個細胞/毫升再懸浮於TCAM培養基中。簡言之，如**實例1**中所述調配含有編碼Cas9之mRNA(SEQ ID NO:802)及靶向HLA-A之sgRNA G018995(SEQ ID NO：214)的LNP組合物。含有Cas9 mRNA及靶向B2M之sgRNA G000529 (SEQ ID NO:216)之LNP組合物及含有Cas9 mRNA及靶向TRBC之sgRNA G016239(SEQ ID NO：211)的LNP組合物分別以50：38.5：10：1.5莫耳比用脂質A、膽固醇、DSPC及PEG2k-DMG調配。脂質核酸組裝體以約6之脂質胺與RNA磷酸酯(N:P)莫耳比及按重量計1:2之gRNA與mRNA之比調配。5 μg/ml之LNP組合物在37℃下在進一步補充有5 μg/ml重組人類ApoE3(Peprotech，目錄號350-02)的OpTmizer TCAM中培育15分鐘。將經預培育之LNP組合物及T細胞與Transact混合以在具有2.5%人類AB血清、100 U/mL重組人類介白素-2(Peprotech，目錄號200-02)，5 ng/ml IL-7(Peprotech，目錄號200-07)，及5 ng/ml IL-15(Peprotech，目錄號200-15)的TCAM中產生1×10$^6$個T細胞/毫升及2.5 μg總RNA/毫升之LNP的最終濃度。對於同時TRBC及HLA-A編輯，以4×最終濃度調配LNP及ApoE3，隨後首先添加TRBC LNP至T細胞且在37℃下培育15分鐘。在培育之後，添加預調配之HLA-A LNP組合物，將細胞培育24小時。

【0484】 在最後一輪編輯之後，細胞藉由在500×G下旋轉5 min來洗滌且再懸浮於含有5%人類AB血清、100 U/mL重組人類介白素-2(Peprotech，目錄號200-02)、5 ng/ml IL-7(Peprotech，目錄號200-07)及5 ng/ml IL-15(Peprotech，目錄號200-15)之TCGM培養基中。

【0485】 活化後第5天，使用BD FACS Aria Flow Sorter在$GFP^+$細胞上分選經編輯T細胞以富集表現螢光素酶之細胞。經分選細胞在具有細胞介素之TCGM培養基中在37℃培育箱中靜置隔夜。次日，T細胞用1：100稀釋之T細胞TransAct™再刺激24小時。再刺激後24小時，洗掉TransAct™且將T細胞在G-Rex板中培養且保持15天，其中培養基及細胞介素定期更換。

【0486】 首次再刺激之後15天，經由流動式細胞測量術確認編輯水準，且洗滌細胞且再懸浮於HBSS緩衝液中用於注射。

**14.2. HLA-A及CIITA雙重基因剔除T細胞展示對NK殺死之保護作用**

【0487】 對於活體內研究，藉由此項技術中已知之方法自白血球採集物分離之NK細胞用HBSS(Gibco，目錄號14025-092)洗滌且以$10\times10^6$個細胞/毫升再懸浮，用於注射到150 μL HBSS中。30隻雌性NOG-hIL-15小鼠(Taconic)藉由尾部靜脈注射$1.5\times10^6$個分離之NK細胞給藥。另外25隻雌性NOG-hIL-15充當未NK注射之對照。

【0488】 NK細胞注射之後28天，小鼠如**表28**中所描述注射未經編輯或工程化T細胞。簡言之，在第二次活化後16天，在於PBS中洗滌且以$6.0\times10^6$個細胞/150 μL之濃度再懸浮於HBSS溶液中之後，注射$0.2\times10^6$工程化T細胞。

【0489】 進行活小鼠之IVIS成像以藉由IVIS光譜鑑別螢光素酶陽性T細胞。在T細胞注射之後24小時、48小時、72小時、6天、10天、13天、17天、20天、24天、27天、31天、34天、38天、42天、44天、48天、55天、63天、72天、77天、85天及91天時進行IVIS成像。根據製造商之建議，藉由以10 μL/g體重，每隻動物約150 μL腹膜內注射D-螢光素

使小鼠準備進行成像。動物經麻醉且接著置於IVIS成像單元中。可視化係在曝光時間設定為自動、視野D、中等分格及F/stop設定為1之情況下進行。**表29**及**圖12A**展示在注射後不同時間點至91天存在之表現螢光素酶之T細胞的輻射輝度(光子/s/cm2/sr)。**圖12B**展示31天後存在於不同小鼠組中之表現螢光素酶之T細胞的輻射輝度(光子/s/cm2/sr)。活體內，B2M編輯細胞展示對NK殺死之敏感性，而HLA-A,CIITA雙重編輯細胞展示對NK介導之溶解的保護作用。

【0490】 **表28-T**細胞工程化

| 組 | 第0天 | 第1天 | 第2天 | 第3天 | 第4天 | 第6天 | 第7天 | 第8天 | 第16天 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HLA-A CIITA KO | 解凍 | CIITA | GFP-Luc LV | TRAC+AAV | TRBC, HLA-A | 流動&分選 | 再刺激 | G-Rex中擴增 | 洗滌&注射 |
| B2M對照 | 解凍 | B2M | GFP-Luc LV | TRAC+AAV | TRBC | 流動&分選 | 再刺激 | G-Rex中擴增 | 洗滌&注射 |
| 無編輯 | 解凍 | - | GFP-Luc LV | - | - | 流動&分選 | 再刺激 | G-Rex中擴增 | 洗滌&注射 |

【0491】**表29-在T細胞注射之後，每隔一段時間來自在經處理小鼠中表現螢光素酶之T細胞的總通量(光子/s)。**

| T細胞注射 | 時間點(天) | 無NK細胞注射 | | | NK細胞注射 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 平均值 | SD | n | 平均值 | SD | n |
| 無T細胞 | 1 | 1170000 | 0 | 1 | 1060000 | 0 | 1 |
| | 2 | 884000 | 0 | 1 | 728000 | 0 | 1 |
| | 3 | 1090000 | 0 | 1 | 771000 | 0 | 1 |
| | 6 | 1040000 | 0 | 1 | 888000 | 0 | 1 |
| | 10 | 741000 | 0 | 1 | 799000 | 0 | 1 |
| | 13 | 1350000 | 0 | 1 | 751000 | 0 | 1 |
| | 17 | 1210000 | 0 | 1 | 709000 | 0 | 1 |
| | 20 | 1530000 | 0 | 1 | 1190000 | 0 | 1 |
| | 24 | 1280000 | 0 | 1 | 823000 | 0 | 1 |
| | 27 | 1430000 | 0 | 1 | 577000 | 0 | 1 |
| | 31 | 1310000 | 0 | 1 | 970000 | 0 | 1 |
| | 34 | 1840000 | 0 | 1 | 800000 | 0 | 1 |
| | 38 | 937000 | 0 | 1 | 750000 | 0 | 1 |
| | 42 | 1450000 | 0 | 1 | 757000 | 0 | 1 |

| T細胞注射 | 時間點(天) | 無NK細胞注射 | | | NK細胞注射 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 平均值 | SD | n | 平均值 | SD | n |
| | 44 | 1770000 | 0 | 1 | 797000 | 0 | 1 |
| | 48 | 1850000 | 0 | 1 | 666000 | 0 | 1 |
| | 55 | 1170000 | 0 | 1 | 723000 | 0 | 1 |
| | 63 | 1680000 | 0 | 1 | 799000 | 0 | 1 |
| | 72 | 1400000 | 0 | 1 | 840000 | 0 | 1 |
| | 77 | 1570000 | 0 | 1 | 801000 | 0 | 1 |
| | 85 | 1220000 | 0 | 1 | 770000 | 0 | 1 |
| | 91 | 1580000 | 0 | 1 | 905000 | 0 | 1 |
| 無編輯 | 1 | 37560000 | 34014482.9 | 5 | 27882000 | 27141262.31 | 5 |
| | 2 | 40698000 | 22307084.5 | 5 | 28640000 | 14568047.23 | 5 |
| | 3 | 34210000 | 18847559.5 | 5 | 25692000 | 14362636.25 | 5 |
| | 6 | 51440000 | 10855551.6 | 5 | 37700000 | 34510288.32 | 5 |
| | 10 | 29460000 | 5028220.36 | 5 | 34060000 | 24420544.63 | 5 |
| | 13 | 17350000 | 8731122.49 | 5 | 42864000 | 47552123.82 | 5 |
| | 17 | 17380000 | 4065956.22 | 5 | 124180000 | 217126534.5 | 5 |
| | 20 | 35860000 | 9912012.91 | 5 | 329720000 | 644006666.9 | 5 |
| | 24 | 41400000 | 6393355.93 | 5 | 1784780000 | 3583692731 | 5 |
| | 27 | 70500000 | 28116809.9 | 5 | 9112600000 | 19172106869 | 5 |
| | 31 | 124260000 | 57196923 | 5 | 14383000000 | 27254468202 | 5 |
| | 34 | 313000000 | 256943574 | 5 | 17450000000 | 24859612829 | 5 |
| | 38 | 667800000 | 614512978 | 5 | 25316000000 | 26111305597 | 5 |
| | 42 | 1727400000 | 1703225998 | 5 | 21084000000 | 16956611690 | 5 |
| | 44 | 2101400000 | 2213844349 | 5 | 16975000000 | 13721121188 | 4 |
| | 48 | 5068000000 | 4995313854 | 5 | 15106666667 | 11613532337 | 3 |
| | 55 | 6386750000 | 5350377767 | 4 | 16303333333 | 11913187371 | 3 |
| | 63 | 8105750000 | 6722716632 | 4 | | | |
| | 72 | | | | | | |
| | 77 | | | | | | |
| | 85 | | | | | | |
| | 91 | | | | | | |
| B2M KO | 1 | 96334000 | 62882587.3 | 5 | 7192000 | 6901425.215 | 5 |
| | 2 | 138300000 | 57619007.3 | 5 | 7296000 | 2213194.524 | 5 |
| | 3 | 117980000 | 43943736.8 | 5 | 7342000 | 2837475.991 | 5 |
| | 6 | 104240000 | 34772230.3 | 5 | 7276000 | 2743998.907 | 5 |
| | 10 | 81120000 | 19876921.3 | 5 | 6124000 | 1967035.841 | 5 |
| | 13 | 45386000 | 24729233.3 | 5 | 5748000 | 3248448.861 | 5 |
| | 17 | 50600000 | 19718899.6 | 5 | 4390000 | 902607.3343 | 5 |
| | 20 | 38200000 | 12211470 | 5 | 2772000 | 947507.2559 | 5 |

| T細胞注射 | 時間點(天) | 無NK細胞注射 | | | NK細胞注射 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 平均值 | SD | n | 平均值 | SD | n |
| | 24 | 32180000 | 17561520.4 | 5 | 4566000 | 1182742.576 | 5 |
| | 27 | 35840000 | 15497354.6 | 5 | 3626000 | 1995903.304 | 5 |
| | 31 | 41380000 | 12243243 | 5 | 3344000 | 1295812.486 | 5 |
| | 34 | 40740000 | 13481394.6 | 5 | 3864000 | 506635.964 | 5 |
| | 38 | 33980000 | 15116117.2 | 5 | 3468000 | 1330139.09 | 5 |
| | 42 | 38840000 | 15452605 | 5 | 3504000 | 688534.676 | 5 |
| | 44 | 35280000 | 19116929.7 | 5 | 3266000 | 910291.1622 | 5 |
| | 48 | 31600000 | 17624982.3 | 5 | 3196000 | 726691.1311 | 5 |
| | 55 | 38920000 | 30824779 | 5 | 2654000 | 475794.0731 | 5 |
| | 63 | 29300000 | 22330584.4 | 5 | 2530000 | 274135.0032 | 5 |
| | 72 | 19070000 | 13309188.6 | 5 | 2522000 | 437344.258 | 5 |
| | 77 | 30680000 | 24960508.8 | 5 | 2650000 | 531554.3246 | 5 |
| | 85 | 24738000 | 22937833.8 | 5 | 1816000 | 410524.0553 | 5 |
| | 91 | 18234000 | 10913394.5 | 5 | 1736000 | 297707.9105 | 5 |
| HLA-A KO CIITA KO | 1 | 63960000 | 33085918.5 | 5 | 59320000 | 32265414.92 | 5 |
| | 2 | 55412000 | 31461432.3 | 5 | 49560000 | 9862707.539 | 5 |
| | 3 | 64686000 | 39918742.2 | 5 | 41264000 | 22521777.9 | 5 |
| | 6 | 88440000 | 22053865.9 | 5 | 33442000 | 18099663.53 | 5 |
| | 10 | 68320000 | 18250397.3 | 5 | 42040000 | 4585084.514 | 5 |
| | 13 | 57880000 | 8452041.17 | 5 | 37028000 | 20443236.53 | 5 |
| | 17 | 39320000 | 11283040.4 | 5 | 41400000 | 10968135.67 | 5 |
| | 20 | 40480000 | 12259363.8 | 5 | 37540000 | 8371260.359 | 5 |
| | 24 | 39900000 | 18287017.3 | 5 | 37740000 | 9070446.516 | 5 |
| | 27 | 37800000 | 14406422.2 | 5 | 31840000 | 11387185.78 | 5 |
| | 31 | 46160000 | 13751836.2 | 5 | 25020000 | 11377477.75 | 5 |
| | 34 | 39820000 | 8990383.75 | 5 | 28980000 | 5348551.206 | 5 |
| | 38 | 42620000 | 8249363.61 | 5 | 31000000 | 7146677.55 | 5 |
| | 42 | 30740000 | 10083798.9 | 5 | 16928000 | 9138868.639 | 5 |
| | 44 | 31740000 | 9619667.35 | 5 | 26580000 | 7343500.528 | 5 |
| | 48 | 30740000 | 9147021.37 | 5 | 28620000 | 3141178.123 | 5 |
| | 55 | 27600000 | 5482244.07 | 5 | 21340000 | 3673281.911 | 5 |
| | 63 | 24820000 | 6599015.08 | 5 | 12428000 | 3646082.83 | 5 |
| | 72 | 10918000 | 3813609.84 | 5 | 13094000 | 3349355.162 | 5 |
| | 77 | 24840000 | 4728953.37 | 5 | 14200000 | 3801973.172 | 5 |
| | 85 | 15520000 | 4283923.44 | 5 | 14580000 | 2920102.738 | 5 |
| | 91 | 17260000 | 5452797.45 | 5 | 11256000 | 2456141.283 | 5 |

## 實例15：HD1 T細胞之MHCI及MHCII KO活體內功效

【0492】 給雌性NOG-hIL-15小鼠植入0.2×$10^6$個人類急性淋巴母細胞白血病細胞株697-Luc2，接著注射10×$10^6$個具有各種編輯的工程化T細胞以判定該等編輯是否提供特異性抗腫瘤效應。所研究的T細胞組包括：無編輯之T細胞對照組(僅697)；TRAC及TRBC具有編輯之T細胞(TCR KO)；TRAC及TRBC具有編輯且插入HD1之T細胞(TCR KO/WT1插入)；TRAC及TRBC具有編輯、插入HD1且破壞HLA-A之T細胞(HLA-A KO)；TRAC及TRBC具有編輯、插入HD1且HLA-A及CIITA具有編輯之T細胞(AlloWT1)；及TRAC及TRBC具有編輯且在DNA PKi化合物存在下插入HD1且HLA-A及CIITA具有編輯之T細胞(AlloWT1+PKi化合物1)。

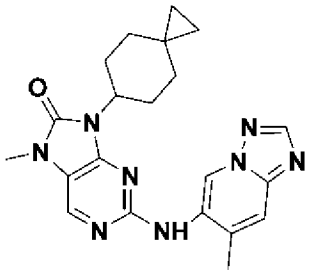
**15.1. T細胞製備**

【0493】 HLA-A2$^+$供體(110046967)之T細胞係自健康供體之白細胞去除術產物(STEMCELL Technologies)分離得到。使用EasySep人類T細胞分離套組(STEMCELL Technologies，目錄號17951)遵循製造商之方案分離T細胞且使用Cryostor CS10 (STEMCELL Technologies，目錄號07930)冷凍保存。在開始T細胞編輯之前一天，細胞經解凍且在T細胞活化培養基(TCAM)：CTS OpTmizer (Thermofisher，#A3705001)中靜置隔夜，該培養基補充有2.5%人類AB血清(Gemini，#100-512)、1× GlutaMAX (Thermofisher，#35050061)、10 mM HEPES (Thermofisher，#15630080)、200 U/mL IL-2 (Peprotech，#200-02)、IL-7 (Peprotech，#200-07)、IL-15 (Peprotech，#200-15)。

**15.2. 藉由依序LNP遞送來多重編輯T細胞**

【0494】 T細胞藉由依序用四種LNP組合物處理健康供體細胞來製備，各LNP組合物與Cas9 mRNA及靶向TRAC、TRBC、CIITA及HLA-A

之sgRNA共同調配。LNP組合物之脂質部分包括莫耳比分別為50:38.5:10:1.5之脂質A、膽固醇、DSPC及PEG2k-DMG。脂質核酸組裝體以約6之脂質胺與RNA磷酸酯(N:P)莫耳比及按重量計1:2之gRNA與mRNA之比調配。藉由使用**表30**中所示的AAV遞送同源定向修復模板，結合DNA依賴性蛋白激酶之小分子抑制劑，將靶向WT1之轉殖基因TCR位點特異性整合到TRAC切割位點，以提高tgTCR插入率。下文稱作「DNAPKI化合物1」之抑制劑為9-(4,4-二氟環己基)-7-甲基-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)胺基)-7,9-二氫-8H-嘌呤-8-酮，亦描繪為：



。

【0495】 DNAPKI化合物1製備如下：

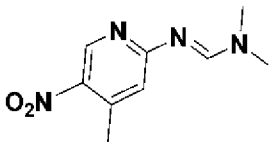
一般資訊

【0496】 所有試劑及溶劑係自商業供應商購買且按原樣使用或根據所引用之程序合成。所有中間物及最終化合物均使用矽膠急驟管柱層析來純化。將NMR光譜記錄在Bruker或Varian 400 MHz光譜儀上，且收集在環境溫度下CDCl3中之NMR資料。相對於CDCl3(7.26)以百萬分率(ppm)報告化學位移。1H NMR的資料報導如下：化學位移、多重性(br=寬峰，s=單重峰，d=二重峰，t=三重峰，q=四重峰，dd=二重峰之二重峰，dt=三重峰之二重峰，m=多重峰)、偶合常數及積分。MS資料記錄在具有電噴霧電離(ESI)來源之Waters SQD2質譜儀上。最終化合物之純度係由UPLC-MS-ELS，使用配備有SQD2質譜儀之Waters Acquity H-Class液相

層析儀器測定，該SQD2質譜儀具有光電二極體陣列(PDA)及蒸發光散射(ELS)偵測器。

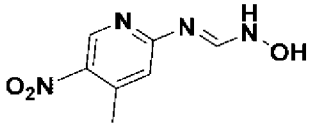
【0497】 實例1-化合物1

中間物1a：(E)-N,N-二甲基-N'-(4-甲基-5-硝基吡啶-2-基)甲脒



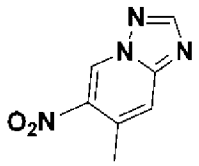
【0498】 向4-甲基-5-硝基-吡啶-2-胺(5 g，1.0當量)於甲苯(0.3 M)中之溶液中添加DMF-DMA(3.0當量)。在110℃下攪拌混合物2 h。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物且藉由管柱層析純化，得到呈黃色固體狀之產物(59%)。$^1$H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 8.82 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.21 (m, 6H)。

中間物1b：(E)-N-羥基-N'-(4-甲基-5-硝基吡啶-2-基)甲脒



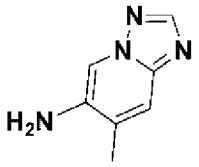
【0499】 向中間物1a(4 g，1.0當量)於MeOH (0.2 M)中之溶液中添加$NH_2OH{\cdot}HCl$ (2.0當量)。在80℃下攪拌反應混合物1小時。過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。將殘餘物分配於$H_2O$與EtOAc之間，接著用EtOAc萃取2次。在減壓下濃縮有機相，得到殘餘物且藉由管柱層析純化，得到呈白色固體狀之產物(66%)。1H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 10.52 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 10.08 (dd, J = 9.9, 3.7 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 9.7, 3.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.36 (s, 3 H)。

中間物1c：7-甲基-6-硝基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



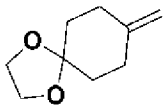
【0500】 在0℃下向中間物1b (2.5 g，1.0當量)於THF (0.4 M)中之溶液中添加三氟乙酸酐(1.0當量)。在25℃下攪拌混合物18小時。過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之產物(44%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.53 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 2.78 (d, J = 1.0 Hz, 3H)。

中間物1d：7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-胺



【0501】 向Pd/C (10% w/w，0.2當量)於EtOH (0.1 M)中之混合物中添加中間物1c (1.0當量)及甲酸銨(5.0當量)。在105℃下加熱混合物2小時。過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈淡棕色固體狀之產物。$^1$H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 8.41 (s, 2H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 2.22 (s, 3H)。

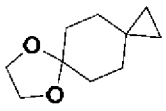
中間物1e：8-亞甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷



【0502】 在-78℃下向溴化甲基(三苯基)鏻(1.15當量)於THF(0.6 M)中之溶液中逐滴添加n-BuLi(1.1當量)，且在0℃下攪拌混合物1小時。隨後，將1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮(50 g，1.0當量)添加至反應混合物。在25℃下攪拌混合物12小時。在0℃下將反應混合物倒入$NH_4Cl$水溶液中，用$H_2O$稀釋且用EtOAc萃取3次。在減壓下濃縮合併之有機層，得到殘餘

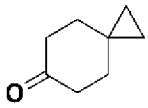
物，且藉由管柱層析純化，得到呈無色油狀之產物(51%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.67 (s, 1H), 3.96 (s, 4 H), 2.82 (t, J = 6.4 Hz, 4 H), 1.70 (t, J = 6.4 Hz, 4 H)。

中間物1f：7,10-二氧雜二螺[2.2.4$^6$.2$^3$]十二烷



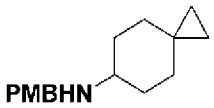
【0503】 在-40℃下向中間物4a (5 g，1.0當量)於甲苯(3 M)中之溶液中逐滴添加$ZnEt_2$ (2.57當量)且在-40℃下攪拌混合物1小時。隨後在-40℃下在$N_2$下將二碘甲烷(6.0當量)逐滴添加至混合物中。混合物接著在-20℃下在$N_2$氛圍下攪拌17小時。在0℃下將反應混合物倒入$NH_4Cl$水溶液中且用EtOAc萃取2次。合併之有機相用鹽水(20 mL)洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且真空濃縮濾液。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀之產物(73%)。

中間物1g：螺[2.5]辛-6-酮



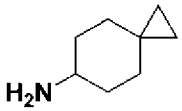
【0504】 向中間物4b(4 g，1.0當量)於1：1 THF/$H_2O$(1.0 M)中之溶液中添加TFA(3.0當量)。在20℃下在$N_2$氛圍下攪拌混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除THF，且用2 M NaOH (水溶液)將殘餘物調節至pH 7。將混合物倒入水中且用EtOAc萃取3次。合併之有機相用鹽水洗滌，經無水$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且真空濃縮濾液。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀之產物(68%)。$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.35 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 1.62 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 0.42 (s, 4H)。

中間物1h：N-(4-甲氧基苯甲基)螺[2.5]辛-6-胺



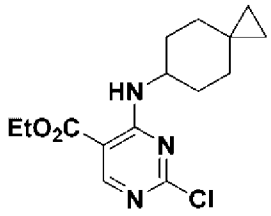

【0505】向中間物4c (2 g，1.0當量)及(4-甲氧基苯基)甲胺(1.1當量)於DCM (0.3 M)中之混合物中添加AcOH (1.3當量)。在20℃下在$N_2$氛圍下攪拌混合物1小時。接著，在0℃下向混合物中添加$NaBH(OAc)_3$ (3.3當量)，且在20℃下在$N_2$氛圍下攪拌混合物17小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除DCM，且將所得殘餘物用$H_2O$稀釋且用EtOAc萃取3次。經合併之有機層用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈灰色固體狀之產物(51%)。$^1H$ NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 7.15 – 7.07 (m, 2H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.30 (ddt, J = 10.1, 7.3, 3.7 Hz, 1H), 1.69 – 1.62 (m, 2H), 1.37 (td, J = 12.6, 3.5 Hz, 2H), 1.12 – 1.02 (m, 2H), 0.87 – 0.78 (m, 2H), 0.13 – 0.04 (m, 2H)。

中間物1i：螺[2.5]辛-6-胺



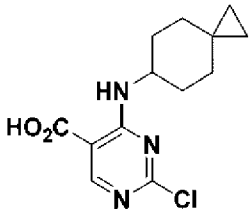

【0506】向Pd/C (10% w/w，1.0當量)於MeOH (0.25 M)中之懸浮液中添加中間物4d (2 g，1.0當量)且在80℃下在50 Psi下在$H_2$氛圍中攪拌混合物24小時。過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物，其藉由管柱層析進行純化，得到呈白色固體狀之產物。$^1H$ NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 2.61 (tt, J = 10.8, 3.9 Hz, 1H), 1.63 (ddd, J = 9.6, 5.1, 2.2 Hz, 2H), 1.47 (td, J = 12.8, 3.5 Hz, 2H), 1.21 – 1.06 (m, 2H), 0.82 – 0.72 (m, 2H), 0.14 – 0.05 (m, 2H)。

中間物1j：2-氯-4-(螺[2.5]辛-6-基胺基)嘧啶-5-甲酸乙酯



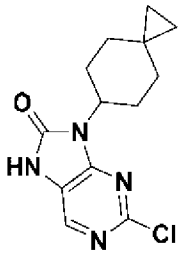
【0507】 在$N_2$下一次性向2,4-二氯嘧啶-5-甲酸乙酯(2.7 g，1.0當量)及中間物1i(1.0當量)於ACN(0.5-0.6 M)中之混合物中添加$K_2CO_3$(2.5當量)。在20℃下攪拌混合物12小時。過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之產物(54%)。$^1$H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 8.64 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.90 (dd, J = 12.7, 4.8 Hz, 2H), 1.64 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 1.52 (q, J = 10.7, 9.1 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 0.40 – 0.21 (m, 4H)。

中間物1k：2-氯-4-(螺[2.5]辛-6-基胺基)嘧啶-5-甲酸



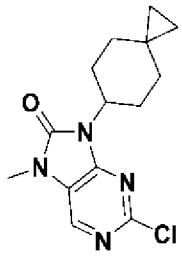
【0508】 向中間物1j(2 g，1.0當量)於1：1 THF/$H_2O$(0.3 M)中之溶液中添加LiOH(2.0當量)。在20℃下攪拌混合物12小時。過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，得到殘餘物。藉由2 M HCl將殘餘物調節至pH 2，且藉由過濾收集沈澱物，用水洗滌，且在真空中乾燥。產物未經另外純化即直接用於下一步驟中(82%)。$^1$H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 13.54 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 3.82 (qt, J = 8.2, 3.7 Hz, 1H), 1.66 (dq, J = 12.8, 4.1 Hz, 2H), 1.47 – 1.34 (m, 2H), 1.33 – 1.20 (m, 2H), 0.86 (dt, J = 13.6, 4.2 Hz, 2H), 0.08 (dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 4H)。

中間物11：2-氯-9-(螺[2.5]辛-6-基) -7,9-二氫-8H-嘌呤-8-酮



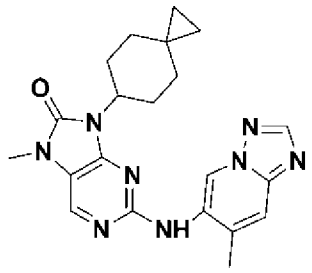
【0509】向中間物1k(1.5 g，1.0當量)及$Et_3N$(1.0當量)於DMF(0.3 M)中之混合物中添加DPPA(1.0當量)。在$N_2$氛圍下在120℃下攪拌混合物8小時。將反應混合物傾入水中。沈澱物係藉由過濾收集，用水洗滌，且在真空下乾燥，得到殘餘物，其未經另外純化即直接用於下一步驟中(67%)。$^1H$ NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 11.68 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 4.26 (ddt, J = 12.3, 7.5, 3.7 Hz, 1H), 2.42 (qd, J = 12.6, 3.7 Hz, 2H), 1.95 (td, J = 13.3, 3.5 Hz, 2H), 1.82 – 1.69 (m, 2H), 1.08 – 0.95 (m, 2H), 0.39 (tdq, J = 11.6, 8.7, 4.2, 3.5 Hz, 4H)。

中間物1m：2-氯-7-甲基-9-(螺[2.5]辛-6-基)-7,9-二氫-8H-嘌呤-8-酮



【0510】向中間物1l(1.0 g，1.0當量)及NaOH(5.0當量)於1：1 THF/$H_2O$(0.3-0.5 M)中之混合物中添加MeI(2.0當量)。在$N_2$氛圍下在20℃下攪拌混合物12小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘餘物，藉由管柱層析對其進行純化，得到呈淡黃色固體狀之產物(67%)。$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (s, 1H), 4.03 (tt, J = 12.5, 3.9 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.17 (qd, J = 12.6, 3.8 Hz, 2H), 1.60 (td, J = 13.4, 3.6 Hz, 2H), 1.47 – 1.34 (m, 2H), 1.07 (s, 1H), 0.63 (dp, J = 14.0, 2.5 Hz, 2H), -0.05 (s, 4H)。

化合物1：7-甲基-2-((7-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)胺基)-9-(螺[2.5]辛-6-基)-7,9-二氫-8H-嘌呤-8-酮



【0511】 將中間物1m (1.0當量)及中間物1d (1.0當量)、Pd(dppf)$Cl_2$ (0.2當量)、XantPhos (0.4當量)及$Cs_2CO_3$ (2.0當量)於DMF (0.2-0.3 M)中之混合物脫氣且用$N_2$吹掃3次且在130℃下在$N_2$氛圍下攪拌混合物12小時。隨後將混合物倒入水中且用DCM萃取3次。合併之有機相用鹽水洗滌，經$Na_2SO_4$乾燥，過濾，且真空濃縮濾液。藉由管柱層析純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之產物。$^1$H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9.09 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.21 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (dt, J = 13.0, 6.5 Hz, 2H), 1.93 – 1.77 (m, 2H), 1.77 – 1.62 (m, 2H), 0.91 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 0.31 (t, J = 7.1 Hz, 2H). MS：405.5 m/z [M+H]。

【0512】 如**表30**中所說明，對各組進行依序編輯。

【0513】 表30　T細胞工程化

| 組名 | 第1天 | 第2天 | 第3天 | 第4天 |
|---|---|---|---|---|
| TCR KO | TRBC | | TRAC | |
| TCR KO/WT1插入 | TRBC | | TRAC/AAV | |
| WT1/HLA-A | | HLA-A | TRAC/AAV | TRBC |
| AlloWT1 | CIITA | HLA-A | TRAC/AAV | TRBC |
| AlloWT1+DNA PKi化合物1 | CIITA | HLA-A | TRAC/AAV +化合物1 (0.25 M) | TRBC |

## 15.3. T細胞之LNP處理及擴增

【0514】 LNP組合物調配於含ApoE之培養基中且如下遞送至T細

胞：在第1天，如**表30**中所指示之LNP組合物在含有5 μg/mL rhApoE3(Peprotech 350-02)之TCAM中以5 μg/mL之濃度培育。同時，T細胞經採集，洗滌，且以$2\times10^6$個細胞/毫升之密度再懸浮於具有1:50稀釋之T細胞TransAct，人類試劑(Miltenyi，130-111-160)的TCAM中。T細胞及LNP-ApoE培養基以1:1比率混合且在培養瓶中塗鋪T細胞隔夜。

【0515】在第2天，如**表30**中所指示之LNP組合物在含有20 μg/mL rhApoE3 (Peprotech，350-02)之TCAM中以25 μg/mL之濃度培育。接著將LNP-ApoE溶液以1:10比率添加至適當培養物中。

【0516】在第3天，TRAC-LNP組合物(**表30**)在含有10 μg/mL rhApoE3 (Peprotech 350-02)之TCAM中以5 μg/mL之濃度培育。同時，T細胞經採集，洗滌，且以$1\times10^6$個細胞/毫升之密度再懸浮於TCAM中。T細胞及LNP-ApoE培養基以1:1比率混合且在培養瓶中塗鋪T細胞。接著以$3\times10^5$個GC/細胞的MOI將WT1 AAV添加至相關組中。將化合物1添加至相關組中，最終濃度為0.25 μM。

【0517】在第4天，如**表30**中所指示之LNP組合物在含有5 μg/mL rhApoE3 (Peprotech 350-02)之TCAM中以5 μg/mL之濃度培育。藉由離心洗滌T細胞且以$1\times10^6$個細胞/毫升LNP-ApoE溶液之密度再懸浮，隨後以1：1比率添加至適當培養物中。

【0518】在第5天至第11天，將T細胞轉移至GREX板(Wilson Wolf)之T細胞擴增培養基(TCEM：CTS OpTmizer(Thermofisher #A3705001)中且擴增，該培養基補充有5%CTS免疫細胞血清替代物(Thermofisher #A2596101)、1×GlutaMAX(Thermofisher #35050061)、10 mM HEPES(Thermofisher #15630080)、200 U / mL IL-2(Peprotech #200-

02)、IL-7(Peprotech #200-07)、IL-15(Peprotech #200-15)。簡言之，T細胞擴增6天，每隔一天補充新鮮細胞介素。細胞係使用Vi-CELL細胞計數器(Beckman Coulter)來計數且藉由細胞產率除以起始物質來計算擴增倍數。

**15.4. 藉由流動式細胞測量術及NGS定量T細胞編輯**

【0519】 擴增後，經編輯T細胞在抗體混合液中染色以測定HLA-A2基因剔除(HLA-A2$^-$)、經由CIITA基因剔除之HLA-DR-DP-DQ減弱(HLA-DRDPDQ$^-$)、WT1-TCR插入(CD3$^+$Vb8$^+$)及表現殘餘內源性(CD3$^+$Vb8$^-$)之細胞的百分比。隨後洗滌細胞，在Cytoflex LX儀器(Beckman Coulter)上使用FlowJo套裝軟體進行分析。根據大小及CD8+狀態對T細胞進行閘控，隨後測定編輯及插入率。編輯及插入率可見於**表31**及**圖14A-14F**中。表現WT1-TCR且基因剔除HLA-A及CIITA之經完全編輯之AlloWT1-T細胞的百分比閘控為CD3$^+$Vb8$^+$HLA-A-HLA-DRDPDQ-%。在經編輯樣品中觀測到高含量之HLA-A及CIITA基因剔除，以及WT1-TCR插入及內源性TCR KO。值得注意的是，接受DNA PK抑制劑化合物1之T細胞顯示改良之編輯效率。

【0520】 進行活小鼠之IVIS成像以藉由IVIS光譜鑑別螢光素酶陽性腫瘤細胞。在T細胞注射之後2天、6天、9天、13天、16天及18天進行IVIS成像。根據製造商之建議，藉由以10 μL/g體重，每隻動物約150 μL腹膜內注射D-螢光素使小鼠準備進行成像。動物經麻醉且接著置於IVIS成像單元中。可視化係在曝光時間設定為自動、視野D、中等分格及F/stop設定為1之情況下進行。**表32**及**圖15**展示來自在注射後不同時間點至18天存在之表現螢光素酶之T細胞的輻射輝度(光子/s/cm2/sr)。

【0521】 表31-T細胞編輯效率

| | CD8+ | 內源性 TCR+ | WT1 TCR+ | HLA-A2- | HLA-DRDPDQ- | AlloWT1+ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 未經編輯 | 26.9 | 95.4 | 4.39 | 0.66 | 35.7 | 0.00292 |
| TCR KO | 31.1 | 5.12 | 0.5 | 0.62 | 30.8 | 0.23 |
| WT1 | 34.2 | 1.2 | 78.5 | 0.47 | 49.7 | 0.03 |
| WT1/HLA-A | 24.8 | 0.93 | 63.3 | 99.1 | 56.4 | 40.5 |
| AlloWT1 | 28.8 | 0.51 | 69.3 | 98.7 | 96.2 | 66.1 |
| AlloWT1 + 化合物1 | 29.2 | 0.23 | 89.8 | 99 | 96.5 | 86 |

【0522】 表32-在T細胞注射之後，每隔一段時間來自在經處理小鼠中表現螢光素酶之目標細胞的總通量(光子/s)。

| | | 平均值 | SD | n |
|---|---|---|---|---|
| **IR對照** | 2 | 668000 | 0 | 1 |
| | 6 | 662000 | 0 | 1 |
| | 9 | 802000 | 0 | 1 |
| | 13 | 834000 | 0 | 1 |
| | 16 | 799000 | 0 | 1 |
| | 18 | 727000 | 0 | 1 |
| **僅697** | 2 | 11695000 | 6766940.65 | 8 |
| | 6 | 11756250 | 6759771.63 | 8 |
| | 9 | 6542375000 | 4097940177 | 8 |
| | 13 | 34156125000 | 19588932739 | 8 |
| | 16 | 56000000000 | 14890936841 | 8 |
| | 18 | | | |
| **TCR KO** | 2 | 8696250 | 3615004.20 | 8 |
| | 6 | 8755000 | 3659211.47 | 8 |
| | 9 | 1985750000 | 1311102671 | 8 |
| | 13 | 39295000000 | 18556359711 | 8 |
| | 16 | 50442857143 | 12082474518 | 7 |
| | 18 | 35000000000 | 0 | 1 |
| **TCR KO/WT1插入** | 2 | 1395750 | 651356.99 | 8 |
| | 6 | 1418625 | 660585.66 | 8 |
| | 9 | 13293750 | 10040193.42 | 8 |
| | 13 | 416762500 | 340405656.90 | 8 |
| | 16 | 987625000 | 637380114.80 | 8 |
| | 18 | 2523750000 | 1518542699 | 8 |
| **HLA-A KO** | 2 | 1306375 | 514478.92 | 8 |
| | 6 | 1323750 | 504219.55 | 8 |

| | | 平均值 | SD | n |
|---|---|---|---|---|
| | 9 | 1785000 | 691416.77 | 8 |
| | 13 | 9851428.57 | 13794971.82 | 7 |
| | 16 | 35832857.14 | 53937852.11 | 7 |
| | 18 | 53608571.43 | 65167479.22 | 7 |
| **AlloWT1** | 2 | 1085625 | 137185.94 | 8 |
| | 6 | 1100250 | 136031.25 | 8 |
| | 9 | 12085000 | 20455051.77 | 8 |
| | 13 | 43676250 | 87426018.67 | 8 |
| | 16 | 146917500 | 310795920.60 | 8 |
| | 18 | 31418750 | 33596200.65 | 8 |
| **AlloWT1 + DNAPki** | 2 | 1138000 | 429877.06 | 8 |
| | 6 | 1152750 | 420860.26 | 8 |
| | 9 | 1720000 | 654391.77 | 8 |
| | 13 | 3976250 | 5828721.83 | 8 |
| | 16 | 39420000 | 97704137.36 | 8 |
| | 18 | 80597500 | 162813409.10 | 8 |

### 15.5. 工程化T細胞細胞介素釋放

【0523】 分析如實例10.1及10.2中所描述製備之工程化T細胞之細胞介素釋放概況。活體外OCI-AML3腫瘤細胞殺死分析係使用工程化T細胞分別進行(資料未示出)。使用來自腫瘤細胞殺死分析之上清液評估每種工程化T細胞之細胞介素釋放概況。

【0524】 簡言之，將TCR KO T細胞、自體WT1 T細胞(TCR KO+ WT1 TCR插入)及同種異體WT1 T細胞(如**表33**中所指示)解凍且在補充有IL-2、IL-7及IL-15之TCGM中靜置隔夜。第二天，建立共培養分析，其中每一組工程化T細胞與OCI-AML3目標腫瘤共培養。首先，用不同濃度(500、50、5、0.5、0.05及0.005 nM)之VLD肽脈衝OCI-AML3目標腫瘤細胞1小時。接著，對來自各組之T細胞進行計數且再懸浮於無細胞介素之TCGM培養基中且與1：1 E：T比率之脈衝OCI-AML3共培養。共培養物中之T細胞數標準化為插入率以保持不同組之間的E：T一致。在共培養

24小時之後，將來自各共培養物樣品之上清液在來自U-PLEX免疫-腫瘤學第1組(hu)分析套組(MSD,目錄號K151AEL-2)之稀釋劑2中5倍稀釋。將來自各組之50 μL經稀釋樣品裝載於meso scale discovery(MSD)板上且培育1小時。

【0525】 **表33-T細胞工程化.**

| | CD8+ | 內源性 TCR+ | WT1 TCR+ | HLA-$A2^-$ | HLA-DRDPDQ- | AlloWT1+ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 未經編輯 | 26.9 | 95.4 | 4.39 | 0.66 | 35.7 | 0.00292 |
| TCR KO | 31.1 | 5.12 | 0.5 | 0.62 | 30.8 | 0.23 |
| WT1 | 34.2 | 1.2 | 78.5 | 0.47 | 49.7 | 0.03 |
| WT1/HLA-A | 24.8 | 0.93 | 63.3 | 99.1 | 56.4 | 40.5 |
| AlloWT1 | 28.8 | 0.51 | 69.3 | 98.7 | 96.2 | 66.1 |
| AlloWT1 + 化合物1 | 29.2 | 0.23 | 89.8 | 99 | 96.5 | 86 |

【0526】 對於所量測之各細胞介素，根據套組之方案將來自U-PLEX免疫-腫瘤學第1組(hu)分析(MSD，目錄號K151AEL-2)之生物素化捕捉抗體添加至指定連接子。使抗體-連接子混合物渦旋且在室溫下培育30分鐘。培育後，洗滌、密封該板且儲存隔夜。

【0527】 第二天，根據製造商說明書復原含有每一待分析細胞介素(IL-2及IFN-γ)之標準品的校準劑且稀釋以產生4倍標準曲線。

【0528】 洗滌板，且將50 μL偵測抗體溶液(根據套組說明書製備)添加至MSD板之各孔中。將板培育1小時。

【0529】 在培育之後，洗滌該板且立即在MSD儀器上讀取。細胞介素釋放展示於**表34-35**及**圖16A-16B**中。

【0530】 **表34：IFN-γ**

| IFN-γ | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Log[肽(nM)] | TCR KO | | AutoWT1 | | AlloWT1 | |
| 2.70 | 122.55 | 25.96 | 93417.51 | 7094.06 | 147620.65 | 9709.50 |
| 1.70 | 134.20 | 16.97 | 60680.24 | 2770.37 | 104018.15 | 10358.48 |
| 0.70 | 144.94 | 24.90 | 41863.52 | 1759.74 | 99896.25 | 7700.60 |

| IFN-γ | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| -0.30 | 146.14 | 58.09 | 4812.67 | 175.51 | 31820.97 | 1331.50 |
| -1.30 | 155.20 | 11.49 | 77.72 | 23.65 | 1592.76 | 131.04 |
| -2.30 | 110.63 | 22.03 | 69.41 | 3.27 | 351.29 | 23.17 |

【0531】 **表35：IL-2**

| IL-2 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Log[肽(nM)] | TCR KO | | AutoWT1 | | AlloWT1 | |
| 2.70 | 4.21 | 0.63 | 6031.67 | 373.56 | 7525.26 | 1116.85 |
| 1.70 | 4.17 | 0.76 | 3419.94 | 97.86 | 4450.71 | 861.82 |
| 0.70 | 5.28 | 0.25 | 1882.55 | 204.86 | 3780.66 | 381.75 |
| -0.30 | 6.62 | 2.96 | 69.51 | 6.86 | 452.94 | 20.13 |
| -1.30 | 5.87 | 1.47 | 4.88 | 1.07 | 10.91 | 2.80 |
| -2.30 | 6.55 | 2.18 | 5.19 | 1.32 | 4.94 | 2.17 |

**實例16：HLA-A+ CIITA DKO T細胞在混合淋巴球反應分析中不會引發宿主CD4或CD8增殖**

【0532】 T細胞自具有以下MHC I表型之健康人類供體的周邊血液分離：HLA-A*02：01：01G、03：01：01G、HLA-B*07：02：01G、HLA-C*07：02：01G。簡言之，在氯化銨RBC溶解緩衝液(Stemcell Technologies；目錄號07800)中處理白細胞去除包(Stemcell Technologies)15分鐘以溶解紅血球。外周血單核細胞(PBMC)計數在溶解後測定，且根據製造商之方案使用EasySep人類T細胞分離套組(Stemcell Technologies，目錄號17951)進行T細胞分離。將分離之CD3+ T細胞再懸浮於Cryostor CS10培養基(Stemcell Technologies，目錄號07930)中且在液氮中冷凍，直至進一步使用。

【0533】 冷凍的T細胞以1.5×$10^6$個細胞/毫升之細胞濃度解凍於由OpTmizer TCGM構成的T細胞活化培養基(TCAM)中，該培養基如實例3中所描述且進一步補充有100 U/mL重組人類介白素-2 (Peprotech，目錄號200-02)、5 ng/mL IL-7 (Peprotech，目錄號200-07)、5 ng/mL IL-15

(Peprotech，目錄號200-15)。細胞在37℃下靜置24小時。

【0534】 在解凍後24小時，對T細胞進行計數且以2×10$^6$個細胞/毫升再懸浮於TCAM培養基中且添加1：50 v/v之TransAct(Miltenyi Biotec目錄號30-111-160)。將1×10$^6$個細胞添加至24孔組織培養板之各孔中，各組保持2個孔進行工程化及2個孔作為未經編輯之對照(工程化組：未經編輯或WT、B2M KO(亦指示為HLA-I或HLA I類)、CIITA(亦指示為HLA II類或HLA-II) KO、B2M+ CIITA DKO、HLA-A KO、HLA-A+ CIITA DKO)。將該板轉移至37℃培育箱。分別以50：38.5：10：1.5莫耳比用脂質A、膽固醇、DSPC及PEG2k-DMG調配含有編碼cas9之mRNA(SEQ ID NO：802)及靶向CIITA之sgRNA G013675(SEQ ID NO：27)的LNP組合物。脂質核酸組裝體以約6之脂質胺與RNA磷酸酯(N:P)莫耳比及按重量計1:2之gRNA與mRNA之比調配。5 μg/mL之LNP組合物在37℃下在進一步補充有5 μg/ml重組人類ApoE3(Peprotech，目錄號350-02)的OpTmizer TCAM中培育15分鐘。在12個孔之6個孔中，將經預培育之LNP及T細胞與Transact混合，以在具有2.5%人類AB血清、100 U/mL重組人類介白素-2(Peprotech，目錄號200-02)，5 ng/ml IL-7(Peprotech，目錄號200-07)、5 ng/ml IL-15(Peprotech，目錄號200-15)的TCAM培養基中產生1×10$^6$個T細胞/毫升及2.5 μg總RNA/毫升之LNP的最終濃度(CIITA KO組之2個孔，HLA-A+ CIITA DKO組之2個孔及B2M+ CIITA DKO組之2個孔)。用含有ApoE3但無LNP組合物之培養基模擬編輯所有額外孔。所有細胞在37℃下培育24小時。

【0535】 活化後24小時，2個預先未處理之孔及2個含有CIITA LNP之孔用B2M之LNP組合物處理(對於B2M KO及B2M+ CIITA DKO組)；且

2個預先未處理之孔及2個含有CIITA LNP之孔用HLA-A之LNP組合物處理(對於HLA-A KO及HLA-A+ CIITA DKO組)。含有Cas9 mRNA及靶向B2M之sgRNA G000529(SEQ ID NO：216)的LNP組合物及含有編碼cas9之mRNA(SEQ ID NO：802)及靶向HLA-A之sgRNA G018995(包含SEQ ID NO：214之sgRNA，如表4中所示)的LNP組合物調配莫耳比分別為50：38.5：10：1.5之脂質A、膽固醇l、DSPC及PEG2k-DMG。脂質核酸組裝體以約6之脂質胺與RNA磷酸酯(N:P)莫耳比及按重量計1:2之gRNA與mRNA之比調配。25 μg/mL之LNP組合物在37℃下在進一步補充有20 μg/ml重組人類ApoE3(Peprotech，目錄號350-02)的OpTmizer TCAM中培育15分鐘。如上所述，將B2M及HLA-A LNP組合物添加至24孔板之合適孔中，在具有2.5%人類AB血清、100 U/mL重組人類介白素-2(Peprotech，目錄號200-02)，5 ng/ml IL-7(Peprotech，目錄號200-07)，5 ng/ml IL-15(Peprotech，目錄號200-15)的TCAM培養基中產生2.5 μg總RNA/毫升之LNP的最終濃度。用含有ApoE3但無LNP組合物之培養基模擬編輯另一組細胞，以充當未經編輯或WT對照。所有細胞在37℃下培育24小時。

【0536】 在第二輪編輯之後24小時，細胞藉由在500×G下旋轉5 min來洗滌且再懸浮於含有5% CTS™免疫細胞SR(Gibco目錄號A2596101)、100 U/mL重組人類介白素-2(Peprotech，目錄號200-02)、5 ng/ml IL-7(Peprotech，目錄號200-07)及5 ng/ml IL-15(Peprotech，目錄號200-15)之TCEM培養基中。細胞在培養基及細胞介素定期更換的G-Rex板中培養及保持7天，之後將其再懸浮於Cryostor CS10培養基(Stemcell Technologies，目錄號07930)中且在液氮中冷凍直至進一步使用。

【0537】 對於MLR分析，將六組供體T細胞(野生型未經編輯，B2M KO，HLA-A KO，CIITA KO，HLA-A+ CIITA DKO，B2M+ CIITA DKO)解凍且以1×10$^6$個/mL再懸浮於TCGM+100 U/ml IL2，0.5 ng/mL IL-7 & IL-15(供體及宿主HLA基因型如下**表36**中所示)中。將來自3個宿主(自體宿主、同種異體宿主(HLA-B及C匹配宿主)及陽性對照宿主(HLA-A、HLA-B及HLA-C錯配)之外周血液單核細胞(PBMC)解凍，以1×10$^6$個/mL再懸浮於TCGM + 100 U/ml IL2，0.5 ng/mL IL-7 & IL-15中。供體及宿主細胞在37℃培育箱中靜置隔夜。第二天，供體細胞燒瓶以4000 rad照射且短暫離心，且各組以1×10$^6$個/mL再懸浮於無細胞介素之TCGM中。使用CD56微珠(Miltenyi Biotec，目錄號130-050-401)使來自兩個宿主之宿主PBMC耗盡CD56$^+$細胞。將約1×10$^6$個來自各宿主之細胞保存於15 mL用於未標記之流動對照的試管中。為標記各宿主之18×10$^6$個細胞，使一瓶Cell Trace Violet(Thermo Fisher，目錄號C34571)達到室溫且使用20 μL DMSO復原以產生5 mM CTV儲備液。宿主細胞以約1×10$^6$個/mL再懸浮於磷酸鹽緩衝鹽水(Corning，目錄號21-040-CV)中且轉移至另一50 mL錐形管。在添加18 μL CTV至管中以染色宿主細胞之後，將管轉移至37℃培育箱中15分鐘。在此之後，管用無細胞介素之TCGM注滿至40 mL以吸收任何未結合染料。經標記之宿主細胞接著在500×g下短暫離心5分鐘且以1×10$^6$個/mL再懸浮於無細胞介素之TCGM中。每孔塗鋪來自適當宿主之50,000個細胞/50 μL/孔宿主PBMC。在需要4倍宿主細胞之孔(對照樣品以標準化資料)中，每200 μL/孔塗鋪200,000個宿主細胞。在標記為「宿主+TransAct」(增殖陽性對照)宿主細胞中，接種50,000個細胞/50 μL/孔宿主PBMC，隨後添加1 μL之T細胞TransAct™，人類(Miltenyi Biotec，目

錄號130-111-160)，且此等孔之體積用無細胞介素之TCGM補足至200 μL。經照射之供體細胞係根據板佈局以150,000個細胞/150 μL/孔塗鋪。對於流動對照，將來自一個供體及宿主之50,000個細胞一起塗鋪。所有孔中之體積用無細胞介素之TCGM填充至200 μL。

【0538】 在共培養後第5天，來自各孔之一半培養基(約100 μL)用新鮮培養基(無細胞介素之TCGM)替換。

【0539】 共培養後第8天，將分析板染色且藉由流動式細胞測量術分析。出於染色之目的，該板在600×g下旋轉3分鐘，輕擊以移除培養基，且將100 μL之Fc阻斷劑(Biolegend，目錄號422302)在FACS緩衝液中的1：100 v/v溶液添加至各孔中。將細胞再懸浮於Fc阻斷劑中，且在室溫下培育板5分鐘。製備抗體混合液以使得各抗體以1：100 v/v稀釋度存在，且將100 μL此抗體混合物添加至各樣品孔中。藉由用鋁箔覆蓋來使該板避光，且在2至8℃下培育20至30分鐘。染色後，該板以600×g旋轉3分鐘，輕擊以移除培養基且用200 μL FACS緩衝液洗滌。再次洗滌該板，且使細胞集結粒再懸浮於70 μL生存力染料7-AAD(BD Pharmingen，目錄號51-68981E)之1：200 v/v溶液中。未染色孔再懸浮於70 μL FACS緩衝液中。該板在Cytoflex流動式細胞儀上以快速模式(60秒/孔)運行。展示於**表37A及37B**及**圖13A及13B**(圖展示野生型、B2M KO及HLA-A+ CIITA DKO之資料子集)中之結果證實，HLA-A+ CIITA DKO細胞在同種異體宿主(HLA-B及C匹配)中引發最少CD4及CD8反應，其與B2M+ CIITA DKO細胞所引發之反應類似。對於相應宿主，各組之結果已標準化為4倍宿主組的增殖之結果。

【0540】 **表36-T細胞供體及PBMC宿主之基因型**

| | HLA-A | HLA-B | HLA-C | HLA-DR | HLA-DQ | HLA-DP |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **T細胞供體及自體宿主** | A*02:01:01G, 03:01:01G | B*07:02:01G | C*07:02:01G | DRB1*15:01:01G, DRB5*01:01:01G | DQA1*01:02:01G, DQB1*06:02:01G | DPA1*01:03:01G, 02:07:01G, DPB1*04:01:01G, 19:01:01G |
| **B、C匹配宿主** | A*02:01:01G | B*07:02:01G, 44:02:01G | C*05:01:01G, 07:02:01G | DRB1*13:01:01G, 15:01:01G, DRB3*01:01:02G, DRB5*01:01:01 | DQB1*06:02:01G, 06:03:01G, DQA1*01:02:01G, 01:03:01G | DPB1*02:01:02G, 04:02:01G, DPA1*01:03:01G |
| **HLA錯配宿主** | A*11:01:01G, 24:02:01G | B*40:01:01G | C*03:04:01G | DRB1*08:01:01G, 13:02:01G, DRB3*03:01:01G | DQB1*04:02:01G, 06:04:01G | DPB1*03:01:01G, 05:01:01G |

**【0541】 表37A-宿主CD4+ T細胞之增殖**

| 組 | 自體宿主 | | 同種異體宿主 | | 陽性對照宿主 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 標準化增殖%平均值 | 標準化增殖%SD | 標準化增殖%平均值 | 標準化增殖%SD | 標準化增殖%平均值 | 標準化增殖%SD |
| WT | -13.76 | 3.05 | 5.93 | 1.72 | 39.07 | 3.68 |
| B2M KO | -13.50 | 2.66 | -3.22 | 5.10 | 42.47 | 3.20 |
| CIITA KO | -12.62 | 4.27 | -7.00 | 5.54 | -8.83 | 14.93 |
| B2M + CIITA KO | -11.98 | 2.76 | -5.15 | 5.21 | -14.20 | 4.64 |
| HLA-A KO | -9.14 | 7.96 | 7.67 | 12.41 | 41.83 | 5.01 |
| HLA-A + CIITA KO | -11.33 | 2.03 | -3.00 | 4.47 | -3.97 | 6.57 |

**【0542】 表37B-宿主CD8+ T細胞之增殖**

| 組 | 自體宿主 | | 同種異體宿主 | | 陽性對照宿主 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 標準化增殖%平均值 | 標準化增殖%SD | 標準化增殖%平均值 | 標準化增殖%SD | 標準化增殖%平均值 | 標準化增殖%SD |
| WT | 7.53 | 6.95 | 35.71 | 12.28 | 74.00 | 1.42 |
| B2M KO | -8.87 | 3.75 | 20.41 | 0.95 | 31.97 | 11.70 |
| CIITA KO | 1.43 | 5.24 | 6.17 | 4.89 | 56.07 | 8.53 |
| B2M + CIITA KO | 9.63 | 14.50 | -0.05 | 4.59 | 0.47 | 5.23 |
| HLA-A KO | 22.40 | 23.65 | 25.31 | 16.59 | 71.83 | 2.25 |
| HLA-A + CIITA KO | 17.57 | 12.00 | 5.14 | 2.88 | 58.13 | 7.02 |

**實例17：用於多種基因破壞及插入之多種LNP組合物之依序遞送**

【0543】T細胞經一系列基因破壞及插入進行工程化。健康供體細胞依序用四種LNP組合物處理，各LNP組合物用編碼Cas9(SEQ ID NO：802)之mRNA及靶向TRAC(G013006) (SEQ ID NO：203)、TRBC(G016239) (SEQ ID NO：211)、CIITA(G013675) (SEQ ID NO：27)或HLA-A(G018995)之sgRNA (包含表ID NO：214之sgRNA，如表4中所示)共同調配。根據**表38**中所指示之組用指定劑量分別為35：47.5：15：2.5莫耳比之脂質A、膽固醇、DSPC及PEG2k-DMG(第1組及第2組)或分別為50：35.5：10：1.5莫耳比之脂質A、膽固醇、DSPC及PEG2k-DMG(第3組)調配LNP組合物。第1組及第2組在LNP濃度方面不同。脂質核酸組裝體以約6之脂質胺與RNA磷酸酯(N:P)莫耳比及按重量計1:2之gRNA與mRNA之比調配。藉由使用AAV遞送同源定向修復模板將靶向TCR之轉殖基因WT1位點特異性整合至TRAC切割位點中。每天製備LNP組合物且遞送至如**表38**中所述之T細胞。

**17.1. T細胞製備**

【0544】來自三個HLA-A*02:01+血清型之T細胞係自兩個健康供體之白細胞去除術產物(STEMCELL Technologies)分離得到。使用EasySep人類T細胞分離套組(STEMCELL Technologies，目錄號17951)遵循製造商之方案分離T細胞且使用Cryostor CS10 (STEMCELL Technologies，目錄號07930)冷凍保存。在開始T細胞編輯之前一天，細胞經解凍且在T細胞活化培養基(TCAM：CTS OpTmizer，Thermofisher，#A3705001)中靜置隔夜，該培養基補充有2.5%人類AB血清(Gemini，#100-512)、1× GlutaMAX (Thermofisher，#35050061)、10

mM HEPES (Thermofisher，#15630080)、200 U/mL IL-2 (Peprotech，#200-02)、IL-7 (Peprotech，#200-07)及IL-15 (Peprotech，#200-15)。

**17.2. T細胞之LNP處理及擴增**

【0545】 LNP組合物每日在含ApoE之培養基中解凍且稀釋，且如下遞送至T細胞。

【0546】 **表38-**用於**T細胞工程化之編輯順序**

| **組** | **第1天編輯 (LNP調配物&最終濃度)** | **第2天編輯 (LNP調配物&最終濃度)** | **第3天編輯 (LNP調配物&最終濃度)** | **第4天編輯 (LNP調配物&最終濃度)** |
|---|---|---|---|---|
| 第1組 | CIITA KO (脂質A：35:47.5:15:2.5, 0.65 μg/mL) | HLA-A KO (脂質A：35:47.5:15:2.5, 0.65 μg/mL) | TRAC KI (脂質A：35:47.5:15:2.5, 0.65 μg/mL) | TRBC KO (脂質A：35:47.5:15:2.5, 0.65 μg/mL) |
| 第2組 | CIITA KO (脂質A：35:47.5:15:2.5, 2.5 μg/mL) | HLA-A KO (脂質A：35:47.5:15:2.5, 2.5 μg/mL) | TRAC KI (脂質A：35:47.5:15:2.5, 2.5 μg/mL) | TRBC KO (脂質A：35:47.5:15:2.5, 2.5 μg/mL) |
| 第3組 | CIITA KO (脂質A：50:35.5:10:1.5, 2.5 μg/mL) | HLA-A KO (脂質A：50:35.5:10:1.5, 2.5 μg/mL) | TRAC KI (脂質A：50:35.5:10:1.5, 2.5 μg/mL) | TRBC KO (脂質A：50:35.5:10:1.5, 2.5 μg/mL) |
| 未經編輯 | 無 | 無 | 無 | 無 |

【0547】 在第1天，如**表38**中所指示之LNP組合物在含有5 μg /ml rhApoE3(Peprotech 350-02)的TCAM中培育。同時，T細胞經採集，洗滌，且以2×$10^6$個細胞/毫升之密度再懸浮於具有1:50稀釋之T細胞TransAct，人類試劑(Miltenyi，130-111-160)的TCAM中。T細胞及LNP-ApoE培養基以1:1比率混合且在培養瓶中塗鋪T細胞隔夜。

【0548】 在第2天，如**表38**中所指示之LNP組合物在含有20 μg/mL rhApoE3 (Peprotech，350-02)之TCAM中以25 μg/mL之濃度培育。接著將LNP-ApoE溶液以10:1比率添加至適當培養物中。

【0549】 在第3天，如**表38**中所指示之TRAC-LNP組合物在含有5 μg/ml rhApoE3(Peprotech 350-02)的TCAM中培育。同時，T細胞經採集，洗滌，且以$1\times10^6$個細胞/毫升之密度再懸浮於TCAM中。T細胞及LNP-ApoE培養基以1:1比率混合且在培養瓶中塗鋪T細胞。接著以$3\times10^5$個GC/細胞的MOI將WT1 AAV添加至各組中。DNA-PK抑制劑「化合物1」以0.25 μM之濃度添加至各組。

【0550】 在第4天，如**表38**中所指示之LNP組合物在含有5 μg/ml rhApoE3(Peprotech 350-02)的TCAM中培育。同時，T細胞經採集，洗滌，且以$1\times10^6$個細胞/毫升之密度再懸浮於TCAM中。T細胞及LNP-ApoE培養基以1:1比率混合且在培養瓶中塗鋪T細胞。

【0551】 在第5天至第13天，根據製造商的方案將T細胞轉移至24孔GREX板(Wilson Wolf，80192)之T細胞擴增培養基(TCEM：CTS OpTmizer(Thermofisher #A3705001)中，該培養基補充有5%人類AB血清(Gemini #100-512)、1×GlutaMAX(Thermofisher #35050061)、10 mM HEPES(Thermofisher #15630080)、200 U/mL IL-2(Peprotech #200-02)、IL-7(Peprotech #200-07)、IL-15(Peprotech #200-15)並且擴增。簡言之，T細胞擴增8天，每2至3天更換培養基。

【0552】 擴增後，藉由流動式細胞測量術分析經編輯T細胞以測定HLA-A*02：01基因剔除，經由CIITA基因剔除之HLA-DR-DP-DQ減弱，WT1-TCR插入($CD3^+Vb8^+$)，及表現殘餘內源性($CD3^+Vb8^-$)之細胞的百分比。將T細胞與靶向以下分子之抗體混合液一起培育：Vb8(Biolegend，目錄號348104)、HLA-A2(Biolegend，目錄號343320)、HLA-DRDPDQ(Biolegend，目錄號361712)、

CD4(Biolegend，目錄號300538)、CD8(Biolegend，目錄號301046)、CD3(Biolegend，目錄號317336)、CCR7(Biolegend，目錄號353214)、CD62L(Biolegend，目錄號304820)、CD45RA(Biolegend，目錄號304134)、CD45RO(Biolegend，目錄號304230)、CD56(Biolegend，目錄號318328)、Viakrome(Beckman Coulter，目錄號C36628)。隨後洗滌細胞，在Cytoflex LX儀器(Beckman Coulter)上處理且使用FlowJo套裝軟體進行分析。根據大小及CD4/CD8狀態對T細胞進行閘控，隨後測定編輯及插入率。對於CD8+ T細胞，在依序T細胞工程化之後表現相關細胞表面蛋白之細胞的百分比分別展示於**表39**及**圖17**A中。具有所有預期編輯(插入WT1-TCR，結合HLA-A及CIITA之基因剔除)之T細胞的百分比閘控為$CD3^{+}Vb8^{+}$ $HLA\text{-}A^{-}HLA\text{-}DRDPDQ^{-}$%且展示於**圖17B**中。在所有組之經編輯樣品中觀察到高含量之HLA-A及CIITA基因剔除，以及WT1-TCR插入，產生>75%之經完全編輯之CD8+ T細胞。與脂質A 35：15：47.5：2.5組合物一起使用之較低劑量(0.65 μg/mL)在編輯跨所有目標之T細胞方面展示出與較高劑量(2.5 μg/mL)之脂質A 50：10：35.5：1.5調配物類似的效力。

**【0553】 表39. CD8+ T細胞中之編輯率**

| | 第1組 | | | 第2組 | | | 第3組 | | | 未經編輯 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 編輯 | 平均值 | SD | N | 平均值 | SD | N | 平均值 | SD | N | 平均值 | SD | N |
| 經完全編輯 (Vb8+、CD3+、HLA-DRPDPDQ-、HLA-A*02:01-) | 79.6 | 4.7 | 3.0 | 80.5 | 4.2 | 3.0 | 76.8 | 1.9 | 3.0 | 0.2 | 0.2 | 3.0 |
| HLA-A KO (HLA-A*02:01-) | 97.1 | 3.6 | 3.0 | 96.4 | 4.7 | 3.0 | 96.4 | 4.4 | 3.0 | 3.6 | 3.8 | 3.0 |
| CIITA KO (HLA-DRDPDQ-) | 99.3 | 0.4 | 3.0 | 97.7 | 2.1 | 3.0 | 98.7 | 0.9 | 3.0 | na | na | na |
| TCR KO (CD3-) | 99.3 | 0.1 | 3.0 | 99.7 | 0.1 | 3.0 | 98.7 | 1.1 | 3.0 | 1.8 | 1.4 | 3.0 |
| WT1 TCR插入(Vb8+) | 82.6 | 2.0 | 3.0 | 85.6 | 0.8 | 3.0 | 81.1 | 2.1 | 3.0 | 0.2 | 0.2 | 3.0 |

**實例18:BC22n在T細胞中之CIITA引導RNA篩選**

【0554】 使用C成為T之鹼基編輯篩選不同sgRNA在人類T細胞中剔除CIITA基因之效力。在用mRNA及不同sgRNA電穿孔之後的CIITA編輯後，分析了對MHC II類及/或CD74蛋白表現呈陰性之T細胞的百分比。

**18.1 T細胞製備**

【0555】 健康人類供體血球分離術為自商品取得(Hemacare)，且細胞經洗滌且再懸浮於CliniMACS® PBS/EDTA緩衝液(Miltenyi Biotec目錄號130-070-525)中且在MultiMACS™ Cell 24 Separator Plus裝置(Miltenyi Biotec)中進行處理。使用Straight from Leukopak® CD4/CD8 MicroBead套組，人類(Miltenyi Biotec目錄號130-122-352)經由陽性選擇分離T細胞。將T細胞等分且冷凍保存於Cryostor® CS10 (StemCell Technologies目錄號07930)中供將來使用。

【0556】 解凍後，將T細胞以1.0×$10^6$個細胞/毫升之密度在T細胞生長培養基(TCGM)中塗鋪，該培養基由CTS OpTmizer T細胞擴增SFM及T細胞擴增補充物(ThermoFisher目錄號A1048501)、5%人類AB血清(Gemini，目錄號100-512)、1×青黴素-鏈黴素、1× Glutamax、10 mM HEPES、200 U/mL重組人類介白素-2 (Peprotech，目錄號200-02)、5 ng/ml重組人類介白素7 (Peprotech，目錄號200-07)及5 ng/ml重組人類介白素15 (Peprotech，目錄號200-15)構成。T細胞在此培養基中靜置24小時，此時其經以1:100體積比添加之T Cell TransAct™人類試劑(Miltenyi，目錄號130-111-160)活化。T細胞在電穿孔之前活化48小時。

**18.2 用RNA電穿孔進行T細胞編輯**

【0557】 在P3緩衝液中製備含有編碼BC22n (SEQ ID NO：972)及

UGI (SEQ ID NO：815)之mRNA的溶液。將100 μM靶向CIITA之sgRNA自其儲存板中取出，且在95℃下變性2分鐘，且在室溫下培育5分鐘。活化後48小時，採集T細胞，離心，且以12.5×$10^6$個T細胞/毫升之濃度再懸浮於P3電穿孔緩衝液(Lonza)中。對於電穿孔，將1×$10^5$個T細胞與20 ng/μL BC22n mRNA、20 ng/μL UGI mRNA及20 pmol sgRNA在最終體積為20 μL之P3電穿孔緩衝液中混合。將此混合物一式兩份地轉移至96孔Nucleofector™板中且使用製造商之脈衝碼電穿孔。經電穿孔之T細胞緊接著在不含細胞介素之80 μL CTS Optimizer T細胞生長培養基中靜置15分鐘，隨後轉移至含有額外80 μL補充有2倍細胞介素之CTS Optimizer T細胞生長培養基的新平底96孔板中。將所得板在37℃下培育10天。在電穿孔後第4天，細胞在2個U形底板中以1:2分裂。收集一個板用於NGS定序，而另一板補給含1倍細胞介素之CTS Optimizer新鮮培養基。此板在第7天用於流動式細胞測量術。

**18.3 流動式細胞測量術及NGS定序**

【0558】 編輯後第7天，藉由流動式細胞測量術分析T細胞以測定CD74及HLA-DR、DP、DQ之表面表現。結果如**表40**所示。簡言之，將T細胞與在細胞染色緩衝液(BioLegend，目錄號420201)中稀釋之抗體的混合物一起在4℃下培育30分鐘。抗CD3 (BioLegend，目錄號317336)、CD4 (BioLegend，目錄號317434)、CD8 (BioLegend，目錄號301046)及Viakrome (Beckman Coulter，目錄號C36628)之抗體以1:100稀釋，且抗HLA II-DR (BioLegend，目錄號327018)、HLA II-DP (BD Biosciences，目錄號750872)、HLA II-DQ (BioLegend，目錄號561504)及CD74 (BioLegend，目錄號326808)之抗體以1:50稀釋。隨後洗滌細胞，再懸浮

於100 μL細胞染色緩衝液中且在Cytoflex流動式細胞儀(Beckman Coulter)上進行處理。使用FlowJo套裝軟體分析流動式細胞測量術資料。基於大小、形狀、生存力、CD8、HLA II-DP、HLA II-DQ、HLA II-DR及CD74表現對T細胞進行閘控。

**【0559】 表40.用BC22n對*CIITA*進行基因體編輯後對表面蛋白呈陰性之細胞的百分比。(n=2)**

| 引導物ID | HLA II-DP-% | | HLA II-DQ-% | | HLA II-DR-% | | CD74-% | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD |
| G000502 | 68.70 | 3.54 | 76.30 | 4.24 | 76.70 | 3.96 | 66.25 | 5.87 |
| G016788 | 62.95 | 1.91 | 73.40 | 3.11 | 73.50 | 4.38 | 61.35 | 4.60 |
| G016053 | 70.25 | 6.72 | 71.50 | 4.95 | 73.90 | 4.10 | 60.20 | 6.08 |
| G016103 | 63.05 | 6.29 | 73.95 | 1.20 | 75.30 | 0.71 | 63.25 | 1.63 |
| G016114 | 65.80 | 1.98 | 74.70 | 4.38 | 75.85 | 5.30 | 65.25 | 5.87 |
| G016117 | 63.70 | 0.57 | 74.60 | 3.25 | 76.00 | 3.11 | 63.45 | 5.30 |
| G016034 | 85.55 | 2.19 | 86.30 | 1.13 | 87.95 | 0.07 | 80.30 | 0.14 |
| G016035 | 85.35 | 3.75 | 83.55 | 1.06 | 84.05 | 0.35 | 75.25 | 1.20 |
| G016039 | 74.95 | 0.35 | 78.20 | 0.71 | 78.50 | 0.28 | 68.90 | 1.27 |
| G016040 | 61.90 | 0.85 | 76.30 | 2.26 | 77.80 | 1.56 | 64.10 | 2.55 |
| G016041 | 68.60 | 1.84 | 77.30 | 0.85 | 76.75 | 0.35 | 64.20 | 0.00 |
| G016043 | 79.95 | 1.48 | 82.55 | 0.35 | 82.50 | 0.71 | 73.80 | 0.00 |
| G016044 | 87.84 | 3.17 | 87.80 | 1.56 | 88.65 | 1.34 | 83.75 | 1.91 |
| G016045 | 82.25 | 2.90 | 88.70 | 0.99 | 88.35 | 0.78 | 83.40 | 0.99 |
| G016047 | 76.85 | 0.21 | 85.40 | 0.28 | 85.05 | 0.21 | 79.20 | 0.00 |
| G016050 | 59.05 | 1.91 | 86.80 | 0.71 | 83.40 | 0.57 | 79.00 | 0.99 |
| G016052 | 76.85 | 0.21 | 79.25 | 0.78 | 80.55 | 0.92 | 70.85 | 1.34 |
| G016054 | 70.30 | 1.70 | 79.85 | 1.20 | 79.30 | 0.42 | 70.35 | 0.35 |
| G016055 | 73.35 | 1.34 | 82.15 | 2.19 | 82.15 | 1.77 | 73.10 | 1.56 |
| G016056 | 75.80 | 1.41 | 86.05 | 1.20 | 86.35 | 1.34 | 79.05 | 1.91 |
| G016057 | 77.90 | 0.71 | 83.95 | 0.35 | 84.45 | 0.21 | 75.30 | 0.99 |
| G016058 | 83.65 | 2.19 | 87.25 | 1.06 | 88.20 | 0.99 | 81.20 | 1.41 |
| G016060 | 72.55 | 0.78 | 82.70 | 1.84 | 83.05 | 2.47 | 73.55 | 2.76 |
| G016061 | 73.15 | 6.29 | 83.10 | 0.57 | 82.55 | 0.21 | 74.50 | 0.42 |
| G016063 | 74.60 | 7.35 | 83.75 | 0.64 | 83.50 | 0.71 | 75.45 | 0.35 |
| G016064 | 97.98 | 0.17 | 97.80 | 0.18 | 96.83 | 0.13 | 98.58 | 0.04 |
| G016065 | 77.80 | 0.28 | 77.70 | 1.98 | 80.00 | 1.56 | 69.35 | 3.18 |
| G016068 | 97.73 | 0.26 | 98.07 | 0.81 | 97.59 | 0.66 | 98.55 | 0.66 |

| 引導物ID | HLA II-DP-% | | HLA II-DQ-% | | HLA II-DR-% | | CD74-% | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD |
| G016071 | 87.05 | 4.31 | 88.55 | 0.49 | 89.45 | 0.49 | 84.80 | 0.85 |
| G016074 | 96.88 | 0.19 | 96.34 | 0.04 | 95.85 | 0.57 | 96.56 | 0.23 |
| G016075 | 86.05 | 0.92 | 88.20 | 0.85 | 88.50 | 0.14 | 83.50 | 1.27 |
| G016076 | 96.69 | 0.64 | 96.67 | 0.01 | 96.38 | 0.02 | 96.34 | 0.18 |
| G016077 | 92.27 | 2.50 | 91.20 | 1.22 | 91.40 | 1.44 | 89.39 | 1.68 |
| G016078 | 71.20 | 0.28 | 79.55 | 1.48 | 80.65 | 1.48 | 70.40 | 0.85 |
| G016079 | 89.31 | 1.57 | 91.24 | 0.55 | 90.24 | 0.00 | 88.40 | 0.14 |
| G016081 | 74.35 | 0.07 | 83.05 | 1.06 | 83.00 | 0.42 | 73.20 | 1.41 |
| G016082 | 82.30 | 5.09 | 87.50 | 0.71 | 88.80 | 0.14 | 82.25 | 0.07 |
| G016083 | 74.95 | 4.88 | 82.90 | 0.57 | 83.95 | 0.21 | 74.65 | 1.06 |
| G016085 | 79.90 | 2.97 | 85.40 | 0.71 | 87.45 | 0.07 | 79.45 | 0.49 |
| G016086 | 97.71 | 0.33 | 98.06 | 0.44 | 96.63 | 0.08 | 98.89 | 0.18 |
| G016087 | 70.25 | 9.12 | 78.55 | 3.61 | 78.30 | 3.39 | 69.30 | 4.24 |
| G016088 | 82.25 | 5.16 | 87.40 | 0.57 | 88.30 | 0.42 | 81.75 | 1.06 |
| G016089 | 69.00 | 1.27 | 76.65 | 1.34 | 79.00 | 1.70 | 67.35 | 1.06 |
| G016091 | 95.35 | 0.95 | 96.81 | 0.24 | 96.64 | 0.25 | 97.15 | 0.28 |
| G016092 | 94.89 | 0.61 | 94.87 | 0.45 | 95.35 | 0.83 | 94.65 | 0.37 |
| G016093 | 91.33 | 0.31 | 92.35 | 0.26 | 93.94 | 0.23 | 90.51 | 0.37 |
| G016094 | 79.70 | 4.24 | 84.85 | 2.05 | 85.70 | 2.69 | 78.75 | 2.90 |
| G016095 | 83.00 | 2.12 | 90.55 | 0.23 | 90.54 | 0.24 | 85.25 | 0.49 |
| G016097 | 71.85 | 6.86 | 82.80 | 1.56 | 82.40 | 1.27 | 73.00 | 1.70 |
| G016098 | 74.40 | 5.66 | 82.35 | 3.32 | 83.50 | 2.69 | 74.55 | 4.45 |
| G016099 | 86.30 | 2.69 | 89.71 | 1.00 | 90.57 | 0.35 | 86.25 | 1.06 |
| G016100 | 76.65 | 1.34 | 83.90 | 2.69 | 86.25 | 2.19 | 77.25 | 3.04 |
| G016101 | 69.30 | 0.71 | 77.55 | 1.48 | 78.55 | 1.77 | 68.65 | 1.77 |
| G016102 | 71.00 | 1.84 | 80.70 | 0.99 | 80.60 | 1.56 | 70.10 | 0.99 |
| G016106 | 82.00 | 1.27 | 87.55 | 0.64 | 88.80 | 0.71 | 81.30 | 1.41 |
| G016108 | 88.24 | 3.73 | 91.49 | 0.02 | 91.42 | 0.66 | 87.00 | 0.85 |
| G016109 | 88.05 | 0.92 | 90.20 | 1.27 | 90.41 | 1.85 | 86.85 | 2.05 |
| G016110 | 88.50 | 3.25 | 91.12 | 0.99 | 90.14 | 1.05 | 87.35 | 1.20 |
| G016111 | 78.15 | 0.92 | 84.45 | 0.78 | 85.80 | 0.85 | 78.45 | 1.20 |
| G016112 | 72.20 | 3.82 | 79.85 | 2.33 | 81.70 | 2.26 | 73.05 | 2.47 |
| G016115 | 95.58 | 1.10 | 98.36 | 0.73 | 97.69 | 0.48 | 98.54 | 0.40 |
| G016116 | 88.95 | 0.35 | 91.15 | 2.47 | 92.29 | 1.79 | 88.08 | 2.94 |
| G016066 | 68.90 | 0.57 | 73.20 | 1.70 | 74.20 | 0.99 | 62.25 | 2.76 |
| G016113 | 93.60 | 1.15 | 93.02 | 0.98 | 93.75 | 0.66 | 92.13 | 1.20 |
| G016084 | 96.42 | 0.83 | 98.38 | 0.33 | 97.32 | 0.69 | 98.77 | 0.17 |
| G016104 | 84.95 | 1.77 | 89.69 | 1.53 | 91.20 | 0.97 | 86.00 | 1.41 |

| 引導物ID | HLA II-DP-% | | HLA II-DQ-% | | HLA II-DR-% | | CD74-% | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD |
| G016070 | 90.52 | 0.16 | 92.10 | 0.50 | 92.49 | 0.64 | 89.75 | 0.91 |
| G016090 | 96.41 | 1.27 | 98.06 | 0.08 | 97.43 | 0.15 | 98.66 | 0.10 |
| G016048 | 76.80 | 1.56 | 80.60 | 0.99 | 81.70 | 1.41 | 72.25 | 2.19 |
| G016051 | 65.85 | 20.44 | 83.15 | 1.63 | 84.45 | 1.34 | 75.20 | 2.40 |
| G016073 | 82.00 | 1.98 | 82.65 | 1.20 | 83.15 | 2.76 | 75.90 | 0.14 |
| G016037 | 80.55 | 1.91 | 78.05 | 0.35 | 80.15 | 0.07 | 70.20 | 0.57 |
| G016038 | 85.45 | 0.49 | 82.45 | 0.35 | 84.90 | 0.28 | 76.10 | 1.13 |
| G016046 | 90.10 | 0.05 | 90.75 | 0.47 | 91.09 | 0.86 | 87.45 | 0.78 |
| G016049 | 84.50 | 0.00 | 84.90 | 0.42 | 86.75 | 0.07 | 78.75 | 0.21 |
| G016036 | 85.05 | 1.06 | 83.15 | 1.48 | 85.00 | 0.99 | 76.45 | 2.47 |
| G016080 | 91.13 | 2.02 | 92.11 | 1.07 | 92.99 | 0.97 | 89.72 | 1.16 |
| G016096 | 75.00 | 4.38 | 82.90 | 3.82 | 83.45 | 3.61 | 75.65 | 4.31 |
| G016032 | 97.50 | 0.09 | 97.42 | 0.65 | 96.30 | 0.33 | 98.19 | 0.36 |
| G016033 | 91.32 | 0.88 | 87.75 | 0.49 | 88.20 | 0.28 | 84.10 | 0.14 |
| G016030 | 93.42 | 0.08 | 88.10 | 0.71 | 88.40 | 0.42 | 85.10 | 0.28 |
| G016067 | 96.69 | 0.25 | 95.82 | 0.69 | 95.14 | 0.64 | 96.30 | 0.48 |
| G016031 | 80.45 | 1.20 | 82.10 | 0.99 | 83.95 | 0.07 | 74.80 | 0.57 |
| G016062 | 74.80 | 11.17 | 86.60 | 0.28 | 86.75 | 0.35 | 80.15 | 0.35 |
| G016059 | 77.05 | 3.75 | 83.05 | 0.92 | 83.85 | 0.92 | 75.00 | 1.41 |
| G016105 | 66.55 | 5.87 | 74.90 | 3.68 | 76.50 | 3.68 | 65.25 | 3.75 |
| G016107 | 71.80 | 4.10 | 80.70 | 0.28 | 80.75 | 0.49 | 71.00 | 0.57 |
| G016042 | 95.06 | 0.02 | 95.90 | 0.30 | 94.17 | 0.35 | 94.89 | 1.02 |
| G016069 | 52.65 | 3.18 | 76.35 | 0.21 | 75.90 | 0.28 | 62.35 | 0.21 |
| G016072 | 46.45 | 4.45 | 73.50 | 0.57 | 71.35 | 0.92 | 56.55 | 0.64 |

【0560】 在編輯後第4天，如實例1中所描述對DNA樣品進行PCR及後續NGS分析。**表41**展示用BC22n編輯之T細胞中之CIITA編輯結果。

**【0561】 表41.在CIITA基因座處用BC22n編輯之平均百分比。(n=2)**

| 引導物ID | C成為T之% | | C至A/G% | | 插入/缺失% | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD |
| G000502 | 84.63 | 2.39 | 0.82 | 0.19 | 1.26 | 0.37 |
| G016788 | 95.63 | 0.06 | 0.99 | 0.39 | 0.72 | 0.15 |
| G016053 | 94.77 | 1.07 | 1.66 | 0.43 | 0.71 | 0.02 |
| G016103 | 95.60 | 0.97 | 0.63 | 0.23 | 0.75 | 0.29 |
| G016114 | 96.42 | 0.23 | 0.66 | 0.59 | 0.65 | 0.09 |

| 引導物ID | C成為T之% | | C至A/G% | | 插入/缺失% | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD |
| G016117 | 96.23 | 0.70 | 0.82 | 0.28 | 0.90 | 0.17 |
| G016034 | 93.11 | 1.07 | 0.61 | 0.21 | 1.49 | 0.52 |
| G016035 | 95.41 | 0.59 | 0.52 | 0.31 | 0.62 | 0.24 |
| G016039 | 88.20 | 1.33 | 1.51 | 0.42 | 7.99 | 1.32 |
| G016043 | 88.51 | 2.91 | 1.27 | 0.11 | 2.23 | 0.46 |
| G016044 | 0.13 | 0.03 | 90.04 | 0.38 | 9.83 | 0.41 |
| G016045 | 61.66 | 0.51 | 1.73 | 0.90 | 7.12 | 0.22 |
| G016047 | 92.74 | 0.48 | 0.80 | 0.06 | 3.00 | 0.13 |
| G016050 | 90.63 | 0.04 | 1.35 | 0.38 | 1.87 | 0.56 |
| G016052 | 92.68 | 1.74 | 0.83 | 0.44 | 3.26 | 1.66 |
| G016054 | 90.82 | 2.94 | 1.03 | 0.89 | 4.38 | 4.28 |
| G016055 | 83.61 | 1.98 | 0.46 | 0.21 | 10.63 | 1.04 |
| G016056 | 96.69 | 0.65 | 0.30 | 0.03 | 0.64 | 0.35 |
| G016057 | 93.83 | 0.35 | 0.98 | 0.18 | 0.99 | 0.47 |
| G016058 | 95.49 | 0.06 | 0.35 | 0.14 | 0.41 | 0.31 |
| G016060 | 85.95 | 0.54 | 0.49 | 0.16 | 7.63 | 1.63 |
| G016061 | 92.81 | 2.51 | 0.59 | 0.34 | 0.75 | 0.19 |
| G016063 | 70.60 | 1.87 | 0.31 | 0.15 | 0.25 | 0.07 |
| G016064 | 94.14 | 2.28 | 0.81 | 0.41 | 0.97 | 0.33 |
| G016065 | 57.50 | 1.68 | 0.61 | 0.37 | 1.15 | 0.32 |
| G016068 | 94.26 | 0.97 | 0.34 | 0.16 | 0.52 | 0.21 |
| G016071 | 93.78 | 0.73 | 0.84 | 0.14 | 2.17 | 0.40 |
| G016074 | 93.88 | 1.20 | 0.92 | 0.19 | 2.41 | 0.28 |
| G016075 | 91.72 | 0.73 | 0.58 | 0.15 | 2.89 | 0.52 |
| G016076 | 91.24 | 1.10 | 0.28 | 0.20 | 3.02 | 1.02 |
| G016077 | 94.94 | 1.07 | 1.08 | 0.53 | 1.50 | 0.46 |
| G016078 | 93.52 | 1.78 | 0.41 | 0.15 | 3.30 | 1.54 |
| G016079 | 96.29 | 0.05 | 0.51 | 0.08 | 0.81 | 0.13 |
| G016081 | 75.32 | 7.28 | 1.33 | 1.44 | 7.61 | 7.04 |
| G016082 | 31.35 | 5.20 | 0.07 | 0.14 | 34.39 | 6.24 |
| G016083 | 0.24 | 0.08 | 99.63 | 0.11 | 0.08 | 0.06 |
| G016085 | 80.16 | 3.07 | 0.74 | 0.37 | 0.36 | 0.12 |
| G016086 | 96.02 | 1.68 | 1.45 | 0.46 | 0.84 | 0.38 |
| G016087 | 90.30 | 1.43 | 0.32 | 0.20 | 5.11 | 0.54 |
| G016088 | 92.14 | 0.51 | 1.05 | 0.33 | 2.24 | 0.86 |
| G016089 | 94.49 | 0.39 | 0.61 | 0.30 | 1.14 | 0.30 |
| G016091 | 95.93 | 0.99 | 1.03 | 0.23 | 0.37 | 0.09 |
| G016092 | 95.62 | 0.79 | 1.17 | 0.40 | 0.71 | 0.28 |

| 引導物ID | C成為T之% | | C至A/G% | | 插入/缺失% | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD |
| G016093 | 95.74 | 0.81 | 0.94 | 0.43 | 0.43 | 0.18 |
| G016094 | 95.85 | 1.03 | 0.58 | 0.39 | 0.99 | 0.48 |
| G016095 | 94.77 | 0.52 | 1.32 | 0.31 | 0.72 | 0.37 |
| G016097 | 94.90 | 1.64 | 0.55 | 0.19 | 1.40 | 0.51 |
| G016098 | 91.71 | 1.11 | 0.48 | 0.18 | 0.50 | 0.36 |
| G016099 | 93.42 | 1.55 | 0.56 | 0.05 | 3.64 | 1.06 |
| G016100 | 96.54 | 0.93 | 0.46 | 0.22 | 0.46 | 0.36 |
| G016101 | 41.21 | 1.15 | 0.77 | 0.07 | 0.22 | 0.04 |
| G016102 | 96.06 | 1.23 | 0.46 | 0.05 | 0.69 | 0.25 |
| G016106 | 90.41 | 1.16 | 3.33 | 0.54 | 2.66 | 0.49 |
| G016108 | 76.19 | 0.74 | 0.42 | 0.28 | 0.69 | 0.38 |
| G016109 | 94.93 | 0.35 | 0.46 | 0.21 | 1.86 | 0.59 |
| G016110 | 87.64 | 1.01 | 0.55 | 0.20 | 7.63 | 0.72 |
| G016111 | 92.93 | 1.09 | 1.17 | 0.58 | 2.11 | 1.08 |
| G016112 | 1.56 | 0.46 | 1.79 | 0.90 | 0.03 | 0.05 |
| G016115 | 89.86 | 1.01 | 0.67 | 0.29 | 7.30 | 0.50 |
| G016116 | 91.37 | 0.33 | 0.54 | 0.27 | 0.59 | 0.09 |
| G016066 | 1.02 | 0.16 | 0.32 | 0.07 | 0.40 | 0.21 |
| G016113 | 93.23 | 0.98 | 1.10 | 0.16 | 2.40 | 0.57 |
| G016084 | 74.10 | 1.35 | 0.87 | 0.16 | 21.41 | 0.94 |
| G016104 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| G016070 | 94.80 | 0.30 | 0.54 | 0.04 | 1.66 | 0.17 |
| G016090 | 84.09 | 0.00 | 0.51 | 0.00 | 12.29 | 0.00 |
| G016048 | 48.81 | 1.82 | 0.78 | 0.07 | 0.54 | 0.18 |
| G016051 | 95.69 | 0.45 | 1.06 | 0.09 | 0.91 | 0.25 |
| G016073 | 94.11 | 0.83 | 0.76 | 0.18 | 1.37 | 0.29 |
| G016037 | 64.35 | 3.31 | 1.61 | 0.81 | 3.46 | 4.94 |
| G016038 | 94.99 | 2.01 | 1.80 | 0.64 | 1.25 | 0.88 |
| G016046 | 82.29 | 2.89 | 0.88 | 0.54 | 14.28 | 2.86 |
| G016049 | 95.33 | 0.15 | 1.41 | 0.87 | 0.46 | 0.66 |
| G016036 | 71.71 | 3.82 | 0.63 | 0.14 | 1.94 | 0.40 |
| G016080 | 81.09 | 1.58 | 1.33 | 0.47 | 5.64 | 0.94 |
| G016096 | 94.79 | 0.33 | 0.45 | 0.10 | 1.81 | 0.37 |
| G016032 | 90.27 | 1.53 | 2.25 | 2.37 | 2.97 | 0.38 |
| G016033 | 83.90 | 0.89 | 1.79 | 1.63 | 5.03 | 0.94 |
| G016030 | 96.66 | 1.35 | 0.65 | 0.39 | 0.31 | 0.14 |
| G016067 | 95.79 | 0.26 | 0.61 | 0.17 | 1.37 | 0.26 |
| G016031 | 94.51 | 0.24 | 0.75 | 0.07 | 2.35 | 0.68 |

| 引導物ID | C成為T之% | | C至A/G% | | 插入/缺失% | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD |
| G016062 | 93.37 | 0.45 | 1.17 | 0.13 | 1.91 | 0.33 |
| G016059 | 90.26 | 0.93 | 0.80 | 0.30 | 5.62 | 0.33 |
| G016105 | 95.81 | 1.17 | 0.53 | 0.24 | 0.47 | 0.45 |
| G016107 | 91.94 | 2.74 | 0.66 | 0.36 | 3.18 | 2.72 |
| G016042 | 90.07 | 0.00 | 0.97 | 0.00 | 2.51 | 0.00 |
| G016069 | 93.31 | 0.96 | 0.96 | 0.31 | 1.03 | 0.33 |
| G016072 | 84.94 | 7.39 | 0.39 | 0.08 | 11.91 | 8.00 |

**實例19：在T細胞中篩選與BC22n呈劑量-反應之CIITA sgRNA**

【0562】 進一步分析實例18中鑑別出之高效CIITA sgRNA在T細胞中在多個引導物濃度下之鹼基編輯功效。藉由NGS或藉由流動式細胞測量術破壞HLA-DR、DP、DQ之表面蛋白表現針對基因體編輯功效分析每一者之效力。

**19.1 T細胞製備**

【0563】 健康人類供體血球分離術為自商品取得(Hemacare)，且細胞經洗滌且再懸浮於CliniMACS® PBS/EDTA緩衝液(Miltenyi Biotec目錄號130-070-525)中且在MultiMACS™ Cell 24 Separator Plus裝置(Miltenyi Biotec)中進行處理。使用Straight from Leukopak® CD4/CD8 MicroBead套組，人類(Miltenyi Biotec目錄號130-122-352)經由陽性選擇分離T細胞。將T細胞等分且冷凍保存於Cryostor® CS10 (StemCell Technologies目錄號07930)中供將來使用。

【0564】 解凍後，將T細胞以1.0×10$^6$個細胞/毫升之密度在T細胞生長培養基(TCGM)中塗鋪，該培養基由CTS OpTmizer T細胞擴增SFM及T細胞擴增補充物(ThermoFisher目錄號A1048501)、5%人類AB血清(Gemini，目錄號100-512)、1×青黴素-鏈黴素、1× Glutamax、10 mM HEPES、200 U/mL重組人類介白素-2 (Peprotech，目錄號200-02)、5

ng/ml重組人類介白素7 (Peprotech，目錄號200-07)及5 ng/ml重組人類介白素15 (Peprotech，目錄號200-15)構成。T細胞在此培養基中靜置24小時，此時其經以1:100體積比添加之T Cell TransAct™人類試劑(Miltenyi，目錄號130-111-160)活化。T細胞在電穿孔之前活化48小時。

**19.2 用RNA電穿孔進行T細胞編輯**

【0565】 在P3緩衝液中製備含有編碼BC22n (SEQ ID NO：972)及UGI (SEQ ID NO：815)之mRNA的溶液。將100 μM靶向CIITA之sgRNA自其儲存板中取出，且在95℃下變性2分鐘，且在室溫下培育5分鐘。活化後48小時，採集T細胞，離心，且以12.5×$10^6$個T細胞/毫升之濃度再懸浮於P3電穿孔緩衝液(Lonza)中。在96孔PCR板中自60 pmol開始，一式兩份地在P3電穿孔緩衝液中以1:2比率連續稀釋各sgRNA。稀釋之後，將1 × $10^5$個T細胞、20 ng/μL BC22n mRNA及20 ng/μL UGI mRNA與sgRNA板混合以製備最終體積為20 μL之P3電穿孔緩衝液。將此混合物轉移至4塊對應96孔Nucleofector™板中且使用製造商之脈衝碼電穿孔。經電穿孔之T細胞緊接著在不含細胞介素之80 μL CTS Optimizer T細胞生長培養基中靜置15分鐘，隨後轉移至含有額外80 μL補充有2倍細胞介素之CTS OpTmizer T細胞生長培養基的新平底96孔板中。將所得板在37℃下培育7天。在電穿孔後第4天，細胞在兩個U形底板中以1:2分裂，且收集一個板用於NGS定序，而另一個板補給含1倍細胞介素之CTS Optimizer新鮮培養基。此板在第7天用於流動式細胞測量術。

**19.3 流動式細胞測量術及NGS定序**

【0566】 編輯後第7天，藉由流動式細胞測量術分析T細胞以測定HLA-DR、DP、DQ之表面表現。簡言之，將T細胞與在細胞染色緩衝液

(BioLegend，目錄號420201)中稀釋之抗體的混合物一起在4℃下培育30分鐘。抗CD3 (BioLegend，目錄號317336)、CD4 (BioLegend，目錄號317434)、CD8 (BioLegend，目錄號301046)及Viakrome (Beckman Coulter，目錄號C36628)之抗體以1:100稀釋，且抗HLA II-DR、DP、DQ (BioLegend，目錄號361714)之抗體以1:50稀釋。隨後洗滌細胞，再懸浮於100 μL細胞染色緩衝液中且在Cytoflex流動式細胞儀(Beckman Coulter)上進行處理。使用FlowJo套裝軟體分析流動式細胞測量術資料。基於大小、形狀、生存力、CD8及HLA-DR、DP、DQ對T細胞進行閘控。

【0567】 **表42**展示CIITA編輯結果及在用BC22n進行鹼基編輯之後T細胞中對於HLA-DR、DP、DQ呈陰性之T細胞的百分比。

**【0568】 表42.編輯百分比及在用BC22n鹼基編輯劑進行CIITA編輯之後的HLA II-DP、DQ、DR陰性細胞百分比**

| | | C>T | | | HLA II-DR, DP, DQ% | | | CD74% | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | sgRNA (pmol) | 平均值 | SD | N | 平均值 | SD | N | 平均值 | SD | N |
| G016064 | 60 | 96.20% | 0.69% | 2 | 99.65 | 0.07 | 2 | 96.2 | 0.14 | 2 |
| | 30 | 94.85% | 0.69% | 2 | 99.15 | 0.35 | 2 | 92.65 | 0.21 | 2 |
| | 15 | 90.26% | 0.03% | 2 | 96.70 | 0.28 | 2 | 90.15 | 2.19 | 2 |
| | 7.5 | 72.95% | 1.76% | 2 | 87.45 | 1.20 | 2 | 80.95 | 3.32 | 2 |
| | 3.75 | 49.55% | 2.09% | 2 | 73.05 | 0.64 | 2 | 66.35 | 4.31 | 2 |
| | 1.88 | 28.63% | 1.34% | 2 | 59.40 | 1.70 | 2 | 55.2 | 5.8 | 2 |
| | 0.94 | 14.98% | 0.01% | 2 | 54.60 | 2.40 | 2 | 46.9 | 1.84 | 2 |
| | 0 | 0.26% | 0.02% | 2 | 46.70 | 5.52 | 2 | 45.15 | 0.49 | 2 |
| G016068 | 60 | 97.40% | 0.87% | 2 | 99.70 | 0.00 | 2 | 94.25 | 1.2 | 2 |
| | 30 | 90.31% | 0.83% | 2 | 93.15 | 0.07 | 2 | 85.15 | 1.2 | 2 |
| | 15 | 75.08% | 0.17% | 2 | 82.45 | 0.21 | 2 | 74.65 | 1.48 | 2 |
| | 7.5 | 49.64% | 2.08% | 2 | 68.65 | 1.91 | 2 | 57 | 1.27 | 2 |
| | 3.75 | 28.95% | 1.51% | 2 | 57.85 | 1.63 | 2 | 43.9 | 1.27 | 2 |
| | 1.88 | 14.90% | 0.58% | 2 | 51.10 | 2.26 | 2 | 35.85 | 3.75 | 2 |
| | 0.94 | 7.11% | 0.22% | 2 | 49.50 | 4.67 | 2 | 38.2 | 4.1 | 2 |
| | 0 | 0.21% | 0.02% | 2 | 51.50 | 1.13 | 2 | 44.8 | 1.56 | 2 |

| | | C>T | | | HLA II-DR, DP, DQ% | | | CD74% | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| G016074 | 60 | 96.62% | | 2 | 96.95 | 0.21 | 2 | 90.6 | 0.28 | 2 |
| | 30 | 94.89% | 0.58% | 2 | 93.50 | 1.27 | 2 | 85.45 | 1.06 | 2 |
| | 15 | 89.79% | 3.18% | 2 | 88.50 | 0.28 | 2 | 80.35 | 0.64 | 2 |
| | 7.5 | 72.00% | 1.61% | 2 | 77.75 | 0.35 | 2 | 68.35 | 1.77 | 2 |
| | 3.75 | 47.99% | 0.39% | 2 | 65.30 | 1.84 | 2 | 53.05 | 1.91 | 2 |
| | 1.88 | 27.92% | 0.44% | 2 | 57.60 | 0.14 | 2 | 45 | 0.42 | 2 |
| | 0.94 | 13.11% | 1.79% | 2 | 54.30 | 0.71 | 2 | 37.9 | 0 | 2 |
| | 0 | 0.41% | 0.13% | 2 | 49.15 | 2.05 | 2 | 44.05 | 1.91 | 2 |
| G016076 | 60 | 96.03% | 0.07% | 2 | 94.30 | 0.14 | 2 | 90 | 0.71 | 2 |
| | 30 | 93.29% | ND | 2 | 89.10 | 0.99 | 2 | 81.65 | 1.48 | 2 |
| | 15 | 80.74% | 0.41% | 2 | 83.55 | 0.35 | 2 | 74.1 | 0.85 | 2 |
| | 7.5 | 51.33% | 1.82% | 2 | 69.05 | 1.91 | 2 | 57.7 | 2.97 | 2 |
| | 3.75 | 28.40% | 2.41% | 2 | 58.90 | 2.26 | 2 | 43.15 | 0.64 | 2 |
| | 1.88 | 15.12% | 1.91% | 2 | 56.05 | 0.78 | 2 | 38.45 | 1.77 | 2 |
| | 0.94 | 7.23% | 0.26% | 2 | 52.80 | 0.71 | 2 | 38.2 | 0.28 | 2 |
| | 0 | 0.27% | 0.00% | 2 | 47.70 | 1.70 | 2 | 43.5 | 3.68 | 2 |
| G016086 | 60 | 97.81% | 0.16% | 2 | 99.25 | 0.35 | 2 | 94.35 | 0.92 | 2 |
| | 30 | ND | ND | 2 | 98.65 | 0.07 | 2 | 90.25 | 1.2 | 2 |
| | 15 | ND | ND | 2 | 98.20 | 0.28 | 2 | 88.8 | 1.98 | 2 |
| | 7.5 | 97.19% | 1.91% | 2 | 95.85 | 0.07 | 2 | 87.5 | 0.14 | 2 |
| | 3.75 | ND | ND | 2 | 87.10 | 0.28 | 2 | 74.95 | 2.47 | 2 |
| | 1.88 | ND | ND | 2 | 72.45 | 0.07 | 2 | 60.75 | 2.76 | 2 |
| | 0.94 | ND | ND | 2 | 59.10 | 0.85 | 2 | 48.05 | 3.89 | 2 |
| | 0 | ND | ND | 2 | 50.65 | 2.76 | 2 | 46.15 | 2.19 | 2 |
| G016091 | 60 | ND | ND | 2 | 98.05 | 0.07 | 2 | 89.85 | 0.21 | 2 |
| | 30 | ND | ND | 2 | 96.95 | 0.07 | 2 | 87.9 | 0.85 | 2 |
| | 15 | ND | ND | 2 | 91.40 | 1.84 | 2 | 83.65 | 2.76 | 2 |
| | 7.5 | ND | ND | 2 | 82.00 | 1.27 | 2 | 74 | 3.11 | 2 |
| | 3.75 | ND | ND | 2 | 69.70 | 0.99 | 2 | 62.75 | 2.33 | 2 |
| | 1.88 | ND | ND | 2 | 59.40 | 1.41 | 2 | 54.4 | 3.54 | 2 |
| | 0.94 | ND | ND | 2 | 54.25 | 2.05 | 2 | 46.3 | 5.09 | 2 |
| | 0 | ND | ND | 2 | 46.30 | 2.26 | 2 | 48.3 | 4.67 | 2 |
| G016115 | 60 | 93.33% | 0.70% | 2 | 96.80 | 0.14 | 2 | 92.55 | 0.07 | 2 |
| | 30 | 94.46% | 0.23% | 2 | 92.70 | 1.41 | 2 | 87.8 | 1.98 | 2 |
| | 15 | 93.51% | 0.70% | 2 | 89.85 | 0.35 | 2 | 82.75 | 3.75 | 2 |
| | 7.5 | 90.13% | 0.37% | 2 | 83.35 | 0.35 | 2 | 78.35 | 2.47 | 2 |
| | 3.75 | 75.18% | 1.51% | 2 | 71.40 | 1.27 | 2 | 65.5 | 2.4 | 2 |
| | 1.88 | 51.65% | 1.64% | 2 | 64.20 | 4.95 | 2 | 56.1 | 1.84 | 2 |

| | | C>T | | | HLA II-DR, DP, DQ% | | | CD74% | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0.94 | 30.19% | 2.14% | 2 | 55.25 | 3.04 | 2 | 49.15 | 4.88 | 2 |
| | 0 | 0.26% | 0.03% | 2 | 46.85 | 7.57 | 2 | 47.1 | 3.25 | 2 |
| G016084 | 60 | 73.43% | 0.13% | 2 | 97.00 | 0.14 | 2 | 91.35 | 1.06 | 2 |
| | 30 | 73.70% | 0.38% | 2 | 94.80 | 0.42 | 2 | 84.9 | 0.42 | 2 |
| | 15 | 67.30% | 1.19% | 2 | 91.60 | 0.71 | 2 | 80.6 | 0.57 | 2 |
| | 7.5 | 48.91% | 0.27% | 2 | 80.20 | 0.00 | 2 | 67.5 | 0.42 | 2 |
| | 3.75 | 28.24% | 0.35% | 2 | 67.50 | 0.57 | 2 | 51.85 | 3.18 | 2 |
| | 1.88 | 16.89% | 0.30% | 2 | 59.05 | 2.76 | 2 | 42.7 | 0.14 | 2 |
| | 0.94 | 7.42% | 0.06% | 2 | 54.65 | 0.92 | 2 | 40.05 | 0.78 | 2 |
| | 0 | 1.06% | 0.06% | 2 | 49.25 | 2.47 | 2 | 46.9 | 1.98 | 2 |
| G016090 | 60 | 87.05% | 2.52% | 2 | 98.70 | 1.27 | 2 | 93.25 | 2.19 | 2 |
| | 30 | 88.93% | 0.06% | 2 | 98.90 | 0.14 | 2 | 91 | 0.99 | 2 |
| | 15 | 89.51% | 0.24% | 2 | 98.70 | 0.28 | 2 | 90.45 | 0.21 | 2 |
| | 7.5 | 83.78% | 0.02% | 2 | 93.80 | 0.57 | 2 | 85.05 | 0.07 | 2 |
| | 3.75 | 66.23% | 0.40% | 2 | 83.35 | 1.06 | 2 | 72.35 | 0.35 | 2 |
| | 1.88 | 44.49% | 0.27% | 2 | 69.50 | 0.57 | 2 | 57.75 | 1.34 | 2 |
| | 0.94 | 22.90% | 1.49% | 2 | 57.25 | 1.77 | 2 | 45.15 | 2.47 | 2 |
| | 0 | 0.61% | 0.14% | 2 | 49.55 | 1.63 | 2 | 47.5 | 4.1 | 2 |
| G016032 | 60 | 91.66% | 0.76% | 2 | 99.35 | 0.07 | 2 | 93.65 | 2.05 | 2 |
| | 30 | 86.77% | 2.13% | 2 | 94.25 | 1.06 | 2 | 87.45 | 1.63 | 2 |
| | 15 | 75.23% | 1.22% | 2 | 86.10 | 2.26 | 2 | 74.65 | 0.78 | 2 |
| | 7.5 | 54.08% | 0.63% | 2 | 74.10 | 0.85 | 2 | 60.65 | 1.34 | 2 |
| | 3.75 | 33.34% | 2.39% | 2 | 63.20 | 3.82 | 2 | 45.95 | 3.75 | 2 |
| | 1.88 | 16.30% | 1.21% | 2 | 57.20 | 0.57 | 2 | 39.7 | 0.28 | 2 |
| | 0.94 | 7.33% | 0.38% | 2 | 53.10 | 0.85 | 2 | 37.6 | 1.13 | 2 |
| | 0 | 0.33% | 0.00% | 2 | 52.65 | 4.31 | 2 | 47.75 | 2.62 | 2 |
| G016067 | 60 | 97.37% | 0.56% | 2 | 93.10 | 0.14 | 2 | 85.95 | 2.19 | 2 |
| | 30 | 97.47% | 0.36% | 2 | 93.00 | 0.28 | 2 | 81.8 | 3.54 | 2 |
| | 15 | 95.78% | 0.13% | 2 | 89.30 | 1.41 | 2 | 79.45 | 0.49 | 2 |
| | 7.5 | 86.53% | 0.24% | 2 | 81.05 | 2.19 | 2 | 71 | 2.26 | 2 |
| | 3.75 | 68.12% | 1.27% | 2 | 69.35 | 1.20 | 2 | 58.3 | 2.4 | 2 |
| | 1.88 | 43.82% | 0.48% | 2 | 57.70 | 1.98 | 2 | 48.2 | 0.99 | 2 |
| | 0.94 | 22.80% | 1.26% | 2 | 54.95 | 0.35 | 2 | 42.55 | 1.34 | 2 |
| | 0 | 0.14% | 0.06% | 2 | 49.55 | 1.63 | 2 | 43.7 | 1.98 | 2 |

## 實例20：用BC22n、UGI及91聚體sgRNA編輯人類T細胞

【0569】 將藉由NGS及受體基因剔除評定之91聚體sgRNA之鹼基編

輯功效與具有相同引導序列之100聚體sgRNA格式之鹼基編輯功效進行比較。

【0570】 所測試之91聚體sgRNA包括20個核苷酸引導序列(如由N表示)及如下之引導物支架：mN*mN*mN*NNNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCACGAAAGGGCACCGAGUCGGmUmGmC*mU (SEQ ID NO：1006)，除非另外指示，否則其中A、C、G、U及N分別為腺嘌呤、胞嘧啶、鳥嘌呤、尿嘧啶及任何核糖核苷酸。m指示2'O-甲基修飾，且*指示核苷酸之間的硫代磷酸酯鍵聯。引導物之未經修飾及經修飾型式提供於表4(序列表)中。

**實例20.1. T細胞製備**

【0571】 健康人類供體血球分離術為自商品取得(Hemacare)，且細胞經洗滌、再懸浮於CliniMACS® PBS/EDTA緩衝液(Miltenyi Biotec目錄號130-070-525)中且在MultiMACS™ Cell 24 Separator Plus裝置(Miltenyi Biotec)中進行處理。使用Straight from Leukopak® CD4/CD8 MicroBead套組，人類(Miltenyi Biotec目錄號130-122-352)經由陽性選擇分離T細胞。將T細胞等分且冷凍保存於Cryostor® CS10 (StemCell Technologies目錄號07930)中供將來使用。

【0572】 解凍後，將T細胞以1.0×$10^6$個細胞/毫升之密度塗鋪在T細胞生長培養基(TCGM)中，該培養基由CTS OpTmizer T細胞擴增SFM及T細胞擴增補充物(ThermoFisher目錄號A1048501)、5%人類AB血清(Gemini，目錄號100-512)、1×青黴素-鏈黴素、1×Glutamax、10 mM

HEPES、200 U/mL重組人類介白素-2 (Peprotech，目錄號200-02)、5 ng/ml重組人類介白素7 (Peprotech，目錄號200-07)及5 ng/ml重組人類介白素15 (Peprotech，目錄號200-15)構成。T細胞在此培養基中靜置24小時，此時其經過以1:100體積比添加之T Cell TransAct™人類試劑(Miltenyi，目錄號130-111-160)活化。T細胞在LNP處理之前活化48小時。

**實例20.2. T細胞LNP處理及擴增**

【0573】活化後48小時，採集T細胞，在500 g下離心5分鐘，且以$1\times10^6$個T細胞/毫升之濃度再懸浮於T細胞塗鋪培養基(TCPM)中，該培養基為一種無血清型式之TCGM，含有400 U/mL重組人類介白素-2 (Peprotech，目錄號200-02)、10 ng/ml重組人類介白素7 (Peprotech，目錄號200-07)及10 ng/ml重組人類介白素15 (Peprotech，目錄號200-15)。每孔添加50 µL存於TCPM中之T細胞($5\times10^4$個T細胞)，在平底96孔板中進行處理。

【0574】如實例1中所描述以35:47.5:15:2.5 (脂質A/膽固醇/DSPC/PEG2k-DMG)之比率製備LNP。用約6之脂質胺與RNA磷酸酯(N:P)莫耳比來調配LNP。LNP封裝單一RNA物種，即如**表43**中所描述之sgRNA、BC22n mRNA (SEQ ID No：972)或UGI mRNA (SEQ ID No. 815)。

**表43-100聚體及91聚體sgRNA。**

| 基因目標 | 100聚體 | 91聚體 |
|---|---|---|
| CIITA | G016086<br>(SEQ ID NO：395) | G023521<br>(SEQ ID NO：1008) |

【0575】在T細胞處理之前，封裝sgRNA之LNP在T細胞處理培養基(TCTM)中稀釋至6.64 µg/mL，該培養基為一種含有20 µg/mL rhApoE3，

不存在介白素2、5或7的TCGM型式。此等LNP在37℃下培育15分鐘且使用TCTM以1:4連續稀釋，此產生6.64 μg/mL至零範圍內之8點稀釋系列。類似地，將具有BC22n mRNA (SEQ ID NO：972)或UGI mRNA (SEQ ID NO：815)之單承載物LNP在TCTM中分別稀釋至3.32及1.67 μg/mL，在37℃下培育15分鐘，且按體積計以1:1與先前步驟中連續稀釋之sgRNA LNP混合。最後，將來自所得混合物之50 μL以1:1體積比添加至96孔板中之T細胞中。將T細胞在37℃下培育24小時，此時進行採集，在500 g下離心5分鐘，再懸浮於200 μL TCGM中，且返回至培育箱。

**實例20.3.藉由次世代定序(NGS)評估編輯結果**

【0576】 LNP處理後四天，對T細胞進行溶解、每一靶向基因座之PCR擴增及後續NGS分析，如實例1中所描述。**表44**及**圖18**展示出經質量減少之靶向CIITA之100聚體或91聚體sgRNA處理之T細胞中之編輯水準及C成為T之編輯純度。

【0577】 當與100聚體型式進行比較時，91聚體sgRNA在相同濃度下遞送時產生較高編輯頻率。在100聚體與91聚體sgRNA之間未觀測到C成為T之編輯純度之差異。

**表44** -用100聚體(G016086)或91聚體格式(G023521)之sgRNA處理之T細胞中之CIITA基因座處的平均編輯百分比。

| | CIITA | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 100聚體 | | | | | | 91聚體 | | | | | |
| | C成為T | | C成為A/G | | 插入/缺失 | | C成為T | | C成為A/G | | 插入/缺失 | |
| sgRNA (ng) | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD |
| 166.00 | 98.1 | 0.2 | 0.7 | 0.1 | 0.6 | 0.1 | 96.9 | 0.3 | 1.3 | 0.0 | 1.4 | 0.2 |
| 41.50 | 97.3 | 0.2 | 0.4 | 0.1 | 0.3 | 0.1 | 98.1 | 0.2 | 0.6 | 0.1 | 0.8 | 0.1 |
| 10.38 | 82.9 | 0.3 | 0.3 | 0.0 | 0.2 | 0.1 | 97.5 | 0.4 | 0.5 | 0.2 | 0.4 | 0.1 |
| 2.59 | 43.3 | 0.5 | 0.3 | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 88.0 | 1.1 | 0.4 | 0.1 | 0.3 | 0.1 |
| 0.65 | 14.5 | 0.9 | 0.3 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 50.4 | 1.9 | 0.3 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |

| sgRNA (ng) | CIITA | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 100聚體 | | | | | | 91聚體 | | | | | |
| | C成為T | | C成為A/G | | 插入/缺失 | | C成為T | | C成為A/G | | 插入/缺失 | |
| | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD | 平均值 | SD |
| 0.16 | 4.3 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 17.7 | 0.5 | 0.3 | 0.0 | 0.1 | 0.1 |
| 0.04 | 1.8 | 0.2 | 0.3 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 5.7 | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 |
| 0.00 | 0.6 | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.8 | 0.0 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 |

**實例20.4.藉由流動式細胞測量術評估受體基因剔除**

【0578】 LNP處理後七天，藉由流動式細胞測量術分析T細胞以評估受體基因剔除。將T細胞與可固定生存力染料(Beckman Coulter，目錄號C36628)及靶向HLA-DR、DP、DQ之抗體混合液(Biolegend，目錄號361714)一起培育。隨後洗滌細胞，在Cytoflex LX儀器(Beckman Coulter)上使用FlowJo套裝軟體進行分析。在測定任何標記表現之前，根據大小、生存力及CD8陽性對T細胞進行閘控。所得資料繪製在GraphPad Prism v. 9.0.2上且使用可變斜率(四個參數)非線性回歸進行分析。

【0579】 如**表45-46**及**圖19**中所示，所測試之91聚體sgRNA勝過100聚體型式。100聚體格式(CIITA)效力較低(亦即較高EC50)之目標似乎自使用91聚體sgRNA中獲益最多。

**表45-在分別100聚體或91聚體格式之靶向CIITA之sgRNA處理之後對於HLA-DR、DP、DQ表面受體呈陰性之CD8+ T細胞之平均百分比。**

| sgRA (ng) | CIITA (HLA-DR、DP、DQ-) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 100聚體 | | 91聚體 | |
| | 平均值 | SD | 平均值 | SD |
| 166.00 | 98.3 | 0.2 | 98.7 | 0.2 |
| 41.50 | 96.9 | 0.7 | 98.4 | 0.3 |
| 10.38 | 85.2 | 0.7 | 97.7 | 0.3 |
| 2.59 | 58.7 | 0.2 | 89.4 | 1.3 |
| 0.65 | 44.8 | 1.1 | 63.4 | 0.5 |
| 0.16 | 38.2 | 1.6 | 45.2 | 2.6 |
| 0.04 | 37.8 | 1.0 | 38.2 | 0.5 |
| 0.00 | 35.1 | 2.5 | 37.6 | 1.7 |

**表46-導致CD8+ T細胞表面中受體表現之50%損失之sgRNA的量(pmol) (EC50)。最右行展示當與具有相同引導序列之100聚體相比時，由91聚體sgRNA達成之效力的增加倍數。**

| 基因目標 | 100聚體 | | 91聚體 | | EC50移位 (100聚體/91聚體) |
|---|---|---|---|---|---|
| | sgRNA ID | EC50 (pmol) | sgRNA ID | EC50 (pmol) | |
| CIITA | G016086 | 0.123 | G023521 | 0.027 | 4.60 |

**實例21.額外實施例**

【0580】 本發明進一步包括以下實施例。

【0581】 實施例1為一種工程化細胞，其相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10902662-chr16:10923285內之外顯子的至少一個核苷酸。

【0582】 實施例2為如實施例1之工程化細胞，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10902662-chr16:10923285內之至少5個連續核苷酸。

【0583】 實施例3為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10902662-chr16:10923285內的至少6、7、8、9或10個連續核苷酸。

【0584】 實施例4為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10902662-chr16:10923285內的至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。

【0585】 實施例5為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10906542-chr16:10923285內之外顯子的至少一個核苷酸。

【0586】 實施例6為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10906542-chr16:10908121內之外顯子的

至少一個核苷酸。

【0587】 實施例7為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10906907-10906927、chr16:10895702-10895722、chr16:10907757-10907777、chr16:10907623-10907643、chr16:10915626-10915646、chr16:10906756-10906776、chr16:10907476-10907496、chr16:10907385-10907405及chr16:10923265-10923285。

【0588】 實施例8為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10916432-10916452、chr16:10922444-10922464、chr16:10907924-10907944、chr16:10906985-10907005、chr16:10908073-10908093、chr16:10907433-10907453、chr16:10907979-10907999、chr16:10907139-10907159、chr16:10922435-10922455、chr16:10907384-10907404、chr16:10907434-10907454、chr16:10907119-10907139、chr16:10907539-10907559、chr16:10907810-10907830、chr16:10907315-10907335、chr16:10916426-10916446、chr16:10909138-10909158、chr16:10908101-10908121、chr16:10907790-10907810、chr16:10907787-10907807、chr16:10907454-10907474、chr16:10895702-10895722、chr16:10902729-10902749、chr16:10918492-10918512、

chr16:10907932-10907952、chr16:10907623-10907643、

chr16:10907461-10907481、chr16:10902723-10902743、

chr16:10907622-10907642、chr16:10922441-10922461、

chr16:10902662-10902682、chr16:10915626-10915646、

chr16:10915592-10915612、chr16:10907385-10907405、

chr16:10907030-10907050、chr16:10907935-10907955、

chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、

chr16:10907730-10907750及chr16:10895302-10895322。

【0589】 實施例9為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：

chr16:10906853-10906873、chr16:10922444-10922464、

chr16:10907924-10907944、chr16:10907315-10907335、

chr16:10916432-10916452、chr16:10907932-10907952、

chr16:10915626-10915646、chr16:10907586-10907606、

chr16:10916426-10916446、chr16:10907476-10907496、

chr16:10907787-10907807、chr16:10907979-10907999、

chr16:10906904-10906924及chr16:10909138-10909158。

【0590】 實施例10為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：

chr16:10895702-10895722、chr16:10916432-10916452、

chr16:10907623-10907643、chr16:10907932-10907952、

chr16:10906985-10907005、chr16:10915626-10915646、

chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、

chr16:10907476-10907496、chr16:10907119-10907139、chr16:10907979-10907999及chr16:10909138-10909158。

【0591】 實施例11為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、chr16:10895302-10895322、chr16:10907539-10907559、chr16:10907730-10907750、chr16:10895702-10895722。

【0592】 實施例12為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10906853-10906873、chr16:10922444-10922464及chr16:10916432-10916452。

【0593】 實施例13為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10906853-10906873內之外顯子的至少一個核苷酸。

【0594】 實施例14為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10922444-10922464內之外顯子的至少一個核苷酸。

【0595】 實施例15為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10916432-10916452內之外顯子的至少一個核苷酸。

【0596】 實施例16為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10906757-10906777內之外顯子的至少一個核苷酸。

【0597】 實施例17為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10895302-10895322內之外顯子的至少一個核苷酸。

【0598】 實施例18為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10907539-10907559內之外顯子的至少一個核苷酸。

【0599】 實施例19為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10907730-10907750內之外顯子的至少一個核苷酸。

【0600】 實施例20為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10895702-10895722內之外顯子的至少一個核苷酸。

【0601】 實施例21為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10907932-10907952內之外顯子的至少一個核苷酸。

【0602】 實施例22為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10907476-10907496內之外顯子的至少一個核苷酸。

【0603】 實施例23為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10909138-10909158內之外顯子的至少一個核苷酸。

【0604】 實施例24為一種工程化細胞，其相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中

該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代：chr16:10902662-10902682、chr16:10902723-10902743、chr16:10902729-10902749、chr16:10903747-10903767、chr16:10903824-10903844、chr16:10903824-10903844、chr16:10903848-10903868、chr16:10904761-10904781、chr16:10904764-10904784、chr16:10904765-10904785、chr16:10904785-10904805、chr16:10906542-10906562、chr16:10906556-10906576、chr16:10906609-10906629、chr16:10906610-10906630、chr16:10906616-10906636、chr16:10906682-10906702、chr16:10906756-10906776、chr16:10906757-10906777、chr16:10906757-10906777、chr16:10906821-10906841、chr16:10906823-10906843、chr16:10906847-10906867、chr16:10906848-10906868、chr16:10906853-10906873、chr16:10906904-10906924、chr16:10906907-10906927、chr16:10906913-10906933、chr16:10906968-10906988、chr16:10906970-10906990、chr16:10906985-10907005、chr16:10907030-10907050、chr16:10907058-10907078、chr16:10907119-10907139、chr16:10907139-10907159、chr16:10907172-10907192、chr16:10907272-10907292、chr16:10907288-10907308、chr16:10907314-10907334、chr16:10907315-10907335、chr16:10907325-10907345、chr16:10907363-10907383、chr16:10907384-10907404、chr16:10907385-10907405、

chr16:10907433-10907453、chr16:10907434-10907454、

chr16:10907435-10907455、chr16:10907441-10907461、

chr16:10907454-10907474、chr16:10907461-10907481、

chr16:10907476-10907496、chr16:10907539-10907559、

chr16:10907586-10907606、chr16:10907589-10907609、

chr16:10907621-10907641、chr16:10907622-10907642、

chr16:10907623-10907643、chr16:10907730-10907750、

chr16:10907731-10907751、chr16:10907757-10907777、

chr16:10907781-10907801、chr16:10907787-10907807、

chr16:10907790-10907810、chr16:10907810-10907830、

chr16:10907820-10907840、chr16:10907870-10907890、

chr16:10907886-10907906、chr16:10907924-10907944、

chr16:10907928-10907948、chr16:10907932-10907952、

chr16:10907935-10907955、chr16:10907978-10907998、

chr16:10907979-10907999、chr16:10908069-10908089、

chr16:10908073-10908093、chr16:10908101-10908121、

chr16:10909056-10909076、chr16:10909138-10909158、

chr16:10910195-10910215、chr16:10910196-10910216、

chr16:10915592-10915612、chr16:10915626-10915646、

chr16:10916375-10916395、chr16:10916382-10916402、

chr16:10916426-10916446、chr16:10916432-10916452、

chr16:10918486-10918506、chr16:10918492-10918512、

chr16:10918493-10918513、chr16:10922435-10922455、

chr16:10922441-10922461、chr16:10922441-10922461、chr16:10922444-10922464、chr16:10922460-10922480、chr16:10923257-10923277及chr16:10923265-10923285。

【0605】實施例25為如實施例24之工程化細胞，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10916432-10916452、chr16:10922444-10922464、chr16:10907924-10907944、chr16:10906985-10907005、chr16:10908073-10908093、chr16:10907433-10907453、chr16:10907979-10907999、chr16:10907139-10907159、chr16:10922435-10922455、chr16:10907384-10907404、chr16:10907434-10907454、chr16:10907119-10907139、chr16:10907539-10907559、chr16:10907810-10907830、chr16:10907315-10907335、chr16:10916426-10916446、chr16:10909138-10909158、chr16:10908101-10908121、chr16:10907790-10907810、chr16:10907787-10907807、chr16:10907454-10907474、chr16:10895702-10895722、chr16:10902729-10902749、chr16:10918492-10918512、chr16:10907932-10907952、chr16:10907623-10907643、chr16:10907461-10907481、chr16:10902723-10902743、chr16:10907622-10907642、chr16:10922441-10922461、chr16:10902662-10902682、chr16:10915626-10915646、chr16:10915592-10915612、chr16:10907385-10907405、chr16:10907030-10907050、chr16:10907935-10907955、chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、chr16:10907730-10907750、chr16:10907586-10907606、chr16:10907476-10907496、chr16:10906904-10906924及chr16:10895302-10895322。

【0606】 實施例26為如實施例24或25之工程化細胞，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10906907-10906927、chr16:10895702-10895722、chr16:10907757-10907777、chr16:10907623-10907643、chr16:10915626-10915646、chr16:10906756-10906776、chr16:10907476-10907496、chr16:10907385-10907405及chr16:10923265-10923285。

【0607】 實施例27為如實施例24或25之工程化細胞，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10906853-10906873、chr16:10922444-10922464、chr16:10907924-10907944、chr16:10907315-10907335、chr16:10916432-10916452、chr16:10907932-10907952、chr16:10915626-10915646、chr16:10907586-10907606、chr16:10916426-10916446、chr16:10907476-10907496、chr16:10907787-10907807、chr16:10907979-10907999、chr16:10906904-10906924及chr16:10909138-10909158。

【0608】 實施例28為如實施例24或25之工程化細胞，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10895702-10895722、chr16:10916432-10916452、chr16:10907623-10907643、chr16:10907932-10907952、chr16:10906985-10907005、chr16:10915626-10915646、chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、

chr16:10907476-10907496、chr16:10907119-10907139、chr16:10907979-10907999及chr16:10909138-10909158。

【0609】實施例29為如實施例24或25之工程化細胞，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、chr16:10895302-10895322、chr16:10907539-10907559、chr16:10907730-10907750、chr16:10895702-10895722。

【0610】實施例30為如實施例24或25之工程化細胞，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10906853-10906873、chr16:10922444-10922464及chr16:10916432-10916452。

【0611】實施例31為如實施例24至30中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含基因體座標內之至少5個連續核苷酸。

【0612】實施例32為如實施例24至31中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含基因體座標內之至少6、7、8、9或10個連續核苷酸。

【0613】實施例33為如實施例24至32中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含基因體座標內的至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。

【0614】實施例34為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由基因編輯系統降低或消除，該基因編輯系統結合至包含基因體座標內之至少5個連續核苷酸的CIITA基因體目標序列，該等基因體座標選自：chr16:10902662-10902682、chr16:10902723-10902743、chr16:10902729-10902749、chr16:10903747-10903767、

chr16:10903824-10903844、chr16:10903824-10903844、

chr16:10903848-10903868、chr16:10904761-10904781、

chr16:10904764-10904784、chr16:10904765-10904785、

chr16:10904785-10904805、chr16:10906542-10906562、

chr16:10906556-10906576、chr16:10906609-10906629、

chr16:10906610-10906630、chr16:10906616-10906636、

chr16:10906682-10906702、chr16:10906756-10906776、

chr16:10906757-10906777、chr16:10906757-10906777、

chr16:10906821-10906841、chr16:10906823-10906843、

chr16:10906847-10906867、chr16:10906848-10906868、

chr16:10906853-10906873、chr16:10906853-10906873、

chr16:10906904-10906924、chr16:10906907-10906927、

chr16:10906913-10906933、chr16:10906968-10906988、

chr16:10906970-10906990、chr16:10906985-10907005、

chr16:10907030-10907050、chr16:10907058-10907078、

chr16:10907119-10907139、chr16:10907139-10907159、

chr16:10907172-10907192、chr16:10907272-10907292、

chr16:10907288-10907308、chr16:10907314-10907334、

chr16:10907315-10907335、chr16:10907325-10907345、

chr16:10907363-10907383、chr16:10907384-10907404、

chr16:10907385-10907405、chr16:10907433-10907453、

chr16:10907434-10907454、chr16:10907435-10907455、

chr16:10907441-10907461、chr16:10907454-10907474、

chr16:10907461-10907481、chr16:10907476-10907496、

chr16:10907539-10907559、chr16:10907586-10907606、

chr16:10907589-10907609、chr16:10907621-10907641、

chr16:10907622-10907642、chr16:10907623-10907643、

chr16:10907730-10907750、chr16:10907731-10907751、

chr16:10907757-10907777、chr16:10907781-10907801、

chr16:10907787-10907807、chr16:10907790-10907810、

chr16:10907810-10907830、chr16:10907820-10907840、

chr16:10907870-10907890、chr16:10907886-10907906、

chr16:10907924-10907944、chr16:10907928-10907948、

chr16:10907932-10907952、chr16:10907935-10907955、

chr16:10907978-10907998、chr16:10907979-10907999、

chr16:10908069-10908089、chr16:10908073-10908093、

chr16:10908101-10908121、chr16:10909056-10909076、

chr16:10909138-10909158、chr16:10910195-10910215、

chr16:10910196-10910216、chr16:10915592-10915612、

chr16:10915626-10915646、chr16:10916375-10916395、

chr16:10916382-10916402、chr16:10916426-10916446、

chr16:10916432-10916452、chr16:10918486-10918506、

chr16:10918492-10918512、chr16:10918493-10918513、

chr16:10922435-10922455、chr16:10922441-10922461、

chr16:10922441-10922461、chr16:10922444-10922464、

chr16:10922460-10922480、chr16:10923257-10923277及

chr16:10923265-10923285。

【0615】實施例35為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由基因編輯系統降低或消除，該基因編輯系統結合至包含基因體座標內之至少5個連續核苷酸的CIITA基因體目標序列，該等基因體座標選自：chr16:10906542-10906562、chr16:10906556-10906576、chr16:10906609-10906629、chr16:10906610-10906630、chr16:10906616-10906636、chr16:10906682-10906702、chr16:10906756-10906776、chr16:10906757-10906777、chr16:10906757-10906777、chr16:10906821-10906841、chr16:10906823-10906843、chr16:10906847-10906867、chr16:10906848-10906868、chr16:10906853-10906873、chr16:10906853-10906873、chr16:10906904-10906924、chr16:10906907-10906927、chr16:10906913-10906933、chr16:10906968-10906988、chr16:10906970-10906990、chr16:10906985-10907005、chr16:10907030-10907050、chr16:10907058-10907078、chr16:10907119-10907139、chr16:10907139-10907159、chr16:10907172-10907192、chr16:10907272-10907292、chr16:10907288-10907308、chr16:10907314-10907334、chr16:10907315-10907335、chr16:10907325-10907345、chr16:10907363-10907383、chr16:10907384-10907404、chr16:10907385-10907405、chr16:10907433-10907453、chr16:10907434-10907454、chr16:10907435-10907455、chr16:10907441-10907461、

chr16:10907454-10907474、chr16:10907461-10907481、

chr16:10907476-10907496、chr16:10907539-10907559、

chr16:10907586-10907606、chr16:10907589-10907609、

chr16:10907621-10907641、chr16:10907622-10907642、

chr16:10907623-10907643、chr16:10907730-10907750、

chr16:10907731-10907751、chr16:10907757-10907777、

chr16:10907781-10907801、chr16:10907787-10907807、

chr16:10907790-10907810、chr16:10907810-10907830、

chr16:10907820-10907840、chr16:10907870-10907890、

chr16:10907886-10907906、chr16:10907924-10907944、

chr16:10907928-10907948、chr16:10907932-10907952、

chr16:10907935-10907955、chr16:10907978-10907998、

chr16:10907979-10907999、chr16:10908069-10908089、

chr16:10908073-10908093、chr16:10908101-10908121、

chr16:10909056-10909076、chr16:10909138-10909158、

chr16:10910195-10910215、chr16:10910196-10910216、

chr16:10915592-10915612、chr16:10915626-10915646、

chr16:10916375-10916395、chr16:10916382-10916402、

chr16:10916426-10916446、chr16:10916432-10916452、

chr16:10918486-10918506、chr16:10918492-10918512、

chr16:10918493-10918513、chr16:10922435-10922455、

chr16:10922441-10922461、chr16:10922441-10922461、

chr16:10922444-10922464、chr16:10922460-10922480、

chr16:10923257-10923277及chr16:10923265-10923285。

【0616】實施例36為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由基因編輯系統降低或消除，該基因編輯系統結合至包含基因體座標內之至少5個連續核苷酸的CIITA基因體目標序列，該等基因體座標選自：chr16:10906542-10906562、chr16:10906556-10906576、chr16:10906609-10906629、chr16:10906610-10906630、chr16:10906616-10906636、chr16:10906682-10906702、chr16:10906756-10906776、chr16:10906757-10906777、chr16:10906757-10906777、chr16:10906821-10906841、chr16:10906823-10906843、chr16:10906847-10906867、chr16:10906848-10906868、chr16:10906853-10906873、chr16:10906853-10906873、chr16:10906904-10906924、chr16:10906907-10906927、chr16:10906913-10906933、chr16:10906968-10906988、chr16:10906970-10906990、chr16:10906985-10907005、chr16:10907030-10907050、chr16:10907058-10907078、chr16:10907119-10907139、chr16:10907139-10907159、chr16:10907172-10907192、chr16:10907272-10907292、chr16:10907288-10907308、chr16:10907314-10907334、chr16:10907315-10907335、chr16:10907325-10907345、chr16:10907363-10907383、chr16:10907384-10907404、chr16:10907385-10907405、chr16:10907433-10907453、chr16:10907434-10907454、chr16:10907435-10907455、chr16:10907441-10907461、

chr16:10907454-10907474、chr16:10907461-10907481、chr16:10907476-10907496、chr16:10907539-10907559、chr16:10907586-10907606、chr16:10907589-10907609、chr16:10907621-10907641、chr16:10907622-10907642、chr16:10907623-10907643、chr16:10907730-10907750、chr16:10907731-10907751、chr16:10907757-10907777、chr16:10907781-10907801、chr16:10907787-10907807、chr16:10907790-10907810、chr16:10907810-10907830、chr16:10907820-10907840、chr16:10907870-10907890、chr16:10907886-10907906、chr16:10907924-10907944、chr16:10907928-10907948、chr16:10907932-10907952、chr16:10907935-10907955、chr16:10907978-10907998、chr16:10907979-10907999、chr16:10908069-10908089、chr16:10908073-10908093及chr16:10908101-10908121。

【0617】實施例37為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由基因編輯系統降低或消除，該基因編輯系統結合至包含基因體座標內之至少5個連續核苷酸的CIITA基因體目標序列，該等基因體座標選自：chr16:10916432-10916452、chr16:10922444-10922464、chr16:10907924-10907944、chr16:10906985-10907005、chr16:10908073-10908093、chr16:10907433-10907453、chr16:10907979-10907999、chr16:10907139-10907159、chr16:10922435-10922455、chr16:10907384-10907404、chr16:10907434-10907454、chr16:10907119-10907139、chr16:10907539-10907559、chr16:10907810-10907830、

chr16:10907315-10907335、chr16:10916426-10916446、chr16:10909138-10909158、chr16:10908101-10908121、chr16:10907790-10907810、chr16:10907787-10907807、chr16:10907454-10907474、chr16:10895702-10895722、chr16:10902729-10902749、chr16:10918492-10918512、chr16:10907932-10907952、chr16:10907623-10907643、chr16:10907461-10907481、chr16:10902723-10902743、chr16:10907622-10907642、chr16:10922441-10922461、chr16:10902662-10902682、chr16:10915626-10915646、chr16:10915592-10915612、chr16:10907385-10907405、chr16:10907030-10907050、chr16:10907935-10907955、chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、chr16:10907730-10907750及chr16:10895302-10895322。

【0618】實施例38為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由基因編輯系統降低或消除，該基因編輯系統結合至包含基因體座標內之至少5個連續核苷酸的CIITA基因體目標序列，該等基因體座標選自：chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10906907-10906927、chr16:10895702-10895722、chr16:10907757-10907777、chr16:10907623-10907643、chr16:10915626-10915646、chr16:10906756-10906776、chr16:10907476-10907496、chr16:10907385-10907405及chr16:10923265-10923285。

【0619】實施例39為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由基因編輯系統降低或消除，該基因編輯系統結合至包含基因體座標內之至少5個連續核苷酸的CIITA基因體目標序列，該等

基因體座標選自：chr16:10906853-10906873、chr16:10922444-10922464、chr16:10907924-10907944、chr16:10907315-10907335、chr16:10916432-10916452、chr16:10907932-10907952、chr16:10915626-10915646、chr16:10907586-10907606、chr16:10916426-10916446、chr16:10907476-10907496、chr16:10907787-10907807、chr16:10907979-10907999、chr16:10906904-10906924及chr16:10909138-10909158。

【0620】實施例40為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由基因編輯系統降低或消除，該基因編輯系統結合至包含基因體座標內之至少5個連續核苷酸的CIITA基因體目標序列，該等基因體座標選自：chr16:10895702-10895722、chr16:10916432-10916452、chr16:10907623-10907643、chr16:10907932-10907952、chr16:10906985-10907005、chr16:10915626-10915646、chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10907476-10907496、chr16:10907119-10907139、chr16:10907979-10907999及chr16:10909138-10909158。

【0621】實施例41為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由基因編輯系統降低或消除，該基因編輯系統結合至包含基因體座標內之至少5個連續核苷酸的CIITA基因體目標序列，該等基因體座標選自：chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、chr16:10895302-10895322、chr16:10907539-10907559、chr16:10907730-10907750及chr16:10895702-10895722。

【0622】實施例42為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該

MHC II類表現係藉由基因編輯系統降低或消除，該基因編輯系統結合至包含基因體座標內之至少5個連續核苷酸的CIITA基因體目標序列，該等基因體座標選自：chr16:10906853-10906873、chr16:10922444-10922464及chr16:10916432-10916452。

【0623】實施例43為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16：10916426-10916446內之至少5個連續核苷酸。

【0624】實施例44為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16：10906907-10906927內之至少5個連續核苷酸。

【0625】實施例45為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16：10907757-10907777內之至少5個連續核苷酸。

【0626】實施例46為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16:10907623-10907643內之至少5個連續核苷酸。

【0627】實施例47為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16：10915626-

10915646內之至少5個連續核苷酸。

【0628】 實施例48為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16：10906756-10906776內之至少5個連續核苷酸。

【0629】 實施例49為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16:10907385-10907405內之至少5個連續核苷酸。

【0630】 實施例50為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16：10923265-10923285內之至少5個連續核苷酸。

【0631】 實施例51為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16:10906853-10906873內之至少5個連續核苷酸。

【0632】 實施例52為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16:10922444-10922464內之至少5個連續核苷酸。

【0633】 實施例53為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或

消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16:10916432-10916452內之至少5個連續核苷酸。

【0634】實施例54為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16:10906757-10906777內之至少5個連續核苷酸。

【0635】實施例55為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16:10895302-10895322內之至少5個連續核苷酸。

【0636】實施例56為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16:10907539-10907559內之至少5個連續核苷酸。

【0637】實施例57為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16:10907730-10907750內之至少5個連續核苷酸。

【0638】實施例58為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16:10895702-10895722內之至少5個連續核苷酸。

【0639】實施例59為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該

MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16:10907932-10907952內之至少5個連續核苷酸。

【0640】 實施例60為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16:10907476-10907496內之至少5個連續核苷酸。

【0641】 實施例61為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由結合至CIITA基因體目標序列之基因編輯系統降低或消除，該CIITA基因體目標序列包含基因體座標chr16:10909138-10909158內之至少5個連續核苷酸。

【0642】 實施例62為如實施例34至61中任一項之工程化細胞，其中該CIITA基因體目標序列包含基因體座標內之至少10個連續核苷酸。

【0643】 實施例63為如實施例34至62中任一項之工程化細胞，其中該CIITA基因體目標序列包含基因體座標內之至少15個連續核苷酸。

【0644】 實施例64為如實施例34至63中任一項之工程化細胞，其中該基因編輯系統包含經RNA引導之DNA結合劑。

【0645】 實施例65為如實施例64之工程化細胞，其中該經RNA引導之DNA結合劑包含Cas9蛋白，諸如釀膿鏈球菌Cas9。

【0646】 實施例66為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中工程化細胞進一步具有降低或消除之MHC I類的表面表現。

【0647】 實施例67為如實施例66之工程化細胞，其中該工程化細胞包含β-2-微球蛋白(B2M)基因中之基因修飾。

【0648】 實施例68為如實施例66之工程化細胞，其中該工程化細胞包含HLA-A基因中之基因修飾。

【0649】 實施例69為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該工程化細胞進一步包含外源核酸。

【0650】 實施例70為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該工程化細胞包含編碼在該工程化細胞之表面上表現之靶向受體的外源核酸。

【0651】 實施例71為如實施例70之工程化細胞，其中該靶向受體為CAR。

【0652】 實施例72為如實施例70之工程化細胞，其中該靶向受體為TCR。

【0653】 實施例73為如實施例70之工程化細胞，其中該靶向受體為WT1 TCR。

【0654】 實施例74為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該工程化細胞進一步包含編碼藉由該工程化細胞分泌之多肽的外源核酸。

【0655】 實施例75為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該工程化細胞為免疫細胞。

【0656】 實施例76為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該工程化細胞為單核球、巨噬細胞、肥大細胞、樹突狀細胞或粒細胞。

【0657】 實施例77為如前述實施例中任一項之工程化細胞，其中該工程化細胞為淋巴球。

【0658】 實施例78為如實施例77之工程化細胞，其中該工程化細胞為T細胞。

【0659】 實施例79為如實施例78之工程化細胞，其中該工程化細胞相對於未經修飾細胞進一步具有降低或消除之內源性T細胞受體(TCR)蛋白的表現。

【0660】 實施例80為如實施例78至79中任一項之工程化細胞，其中該細胞相對於未經修飾細胞具有降低或消除之TRAC蛋白的表現。

【0661】 實施例81為如實施例78至80中任一者之工程化細胞，其中該細胞相對於未經修飾細胞降低了TRBC蛋白的表現。

【0662】 實施例82為一種醫藥組合物，其包含如前述實施例中任一項之工程化細胞。

【0663】 實施例83為一種細胞群體，其包含如前述實施例中任一項之工程化細胞。

【0664】 實施例84為一種包含細胞群體之醫藥組合物，其中該細胞群體包含如前述實施例中任一項之工程化細胞。

【0665】 實施例85為如實施例83之細胞群體或如實施例84之醫藥組合物，其中如藉由流動式細胞測量術所量測，該細胞群體為至少65% MHC II類陰性。

【0666】 實施例86為如實施例83之細胞群體或如實施例84之醫藥組合物，其中如藉由流動式細胞測量術所量測，該細胞群體為至少70% MHC II類陰性。

【0667】 實施例87為如實施例83之細胞群體或如實施例84之醫藥組合物，其中如藉由流動式細胞測量術所量測，該細胞群體為至少80% MHC II類陰性。

【0668】 實施例88為如實施例83之細胞群體或如實施例84之醫藥組

合物，其中如藉由流動式細胞測量術所量測，該細胞群體為至少90% MHC II類陰性。

【0669】 實施例89為如實施例83之細胞群體或如實施例84之醫藥組合物，其中如藉由流動式細胞測量術所量測，該細胞群體為至少92% MHC II類陰性。

【0670】 實施例90為如實施例83之細胞群體或如實施例84之醫藥組合物，其中如藉由流動式細胞測量術所量測，該細胞群體為至少93% MHC II類陰性。

【0671】 實施例91為如實施例83之細胞群體或如實施例84之醫藥組合物，其中如藉由流動式細胞測量術所量測，該細胞群體為至少94% MHC II類陰性。

【0672】 實施例92為如實施例83之細胞群體或如實施例84之醫藥組合物，其中如藉由流動式細胞測量術所量測，該細胞群體為至少95% MHC II類陰性。

【0673】 實施例93為如實施例83之細胞群體或如實施例84之醫藥組合物，其中如藉由流動式細胞測量術所量測，該細胞群體為至少96% MHC II類陰性。

【0674】 實施例94為如實施例83之細胞群體或如實施例84之醫藥組合物，其中如藉由流動式細胞測量術所量測，該細胞群體為至少97% MHC II類陰性。

【0675】 實施例95為如實施例83之細胞群體或如實施例84之醫藥組合物，其中如藉由流動式細胞測量術所量測，該細胞群體為至少98% MHC II類陰性。

【0676】 實施例96為如實施例83之細胞群體或如實施例84之醫藥組合物，其中如藉由流動式細胞測量術所量測，該細胞群體為至少99% MHC II類陰性。

【0677】 實施例97為如實施例83至96中任一項之細胞群體或醫藥組合物，其中如藉由流動式細胞測量術所量測，該細胞群體為至少95%內源性TCR蛋白陰性。

【0678】 實施例98為如實施例83至96中任一項之細胞群體或醫藥組合物，其中如藉由流動式細胞測量術所量測，該細胞群體為至少97%內源性TCR蛋白陰性。

【0679】 實施例99為如實施例83至96中任一項之細胞群體或醫藥組合物，其中如藉由流動式細胞測量術所量測，該細胞群體為至少98%內源性TCR蛋白陰性。

【0680】 實施例100為如實施例83至96中任一項之細胞群體或醫藥組合物，其中如藉由流動式細胞測量術所量測，該細胞群體為至少99%內源性TCR蛋白陰性。

【0681】 實施例101為一種向有需要之個體投與如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體或醫藥組合物的方法。

【0682】 實施例102為一種作為過繼細胞轉移(ACT)療法向個體投與如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體或醫藥組合物的方法。

【0683】 實施例103為一種製造工程化細胞之方法，該工程化細胞相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類蛋白的表面表現，該方法包含使細胞與包含以下之組合物接觸：(a) CIITA引導RNA，其包含(i)選自SEQ ID NO：1-117之引導序列；(ii)選自SEQ ID NO：1-117之序列

的至少17、18、19或20個連續核苷酸；(iii)與選自SEQ ID NO：1-117之序列至少95%、90%或85%一致的引導序列；(iv)包含表2中所列之基因體座標之10個連續核苷酸±10個核苷酸的序列；(v)來自(iv)之序列的至少17、18、19或20個連續核苷酸；或(vi)與選自(v)之序列至少95%、90%或85%一致的引導序列；及(b)視情況存在之經RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑的核酸。

【0684】 實施例104為一種相對於未經修飾細胞降低或消除工程化細胞中之MHC II類蛋白之表面表現的方法，其包含使細胞與包含以下之組合物接觸：(a) CIITA引導RNA，其包含(i)選自SEQ ID NO：1-117之引導序列；(ii)選自SEQ ID NO：1-117之序列的至少17、18、19或20個連續核苷酸；(iii)與選自SEQ ID NO：1-117之序列至少95%、90%或85%一致的引導序列；(iv)包含表2中所列之基因體座標之10個連續核苷酸±10個核苷酸的序列；(v)來自(iv)之序列的至少17、18、19或20個連續核苷酸；或(vi)與選自(v)之序列至少95%、90%或85%一致的引導序列；及(b)視情況存在之經RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑的核酸。

【0685】 實施例105為如實施例103或104之方法，其中CIITA引導RNA包含(i)選自SEQ ID NO：32、64、67、68、74、76、84、86、90、91及115之引導序列；(ii)選自SEQ ID NO：32、64、67、68、74、76、84、86、90、91及115之序列的至少17、18、19或20個連續核苷酸；或(iii)與選自SEQ ID NO：32、64、67、68、74、76、84、86、90、91及115之序列至少95%、90%或85%一致之引導序列。

【0686】 實施例106為如實施例103至105中任一項之方法，其進一

步包含相對於未經修飾細胞降低或消除MHC I類蛋白在細胞中之表面表現。

【0687】 實施例107為如實施例103至106中任一項之方法，其進一步包含相對於未經修飾細胞降低或消除B2M蛋白在細胞中之表面表現。

【0688】 實施例108為如實施例103至107中任一項之方法，其進一步包含相對於未經修飾細胞降低或消除HLA-A蛋白在細胞中之表面表現。

【0689】 實施例109為如實施例103至108中任一項之方法，其進一步包含相對於未經修飾細胞降低或消除該細胞中TCR蛋白之表面表現。

【0690】 實施例110為如實施例103至109中任一項之方法，其進一步包含使細胞與外源核酸接觸。

【0691】 實施例111為如實施例103至110中任一項之方法，其進一步包含使該細胞與DNA依賴性蛋白激酶抑制劑(DNAPKi)接觸。

【0692】 實施例112為如實施例111之方法，其中該DNAPKi為化合物1。

【0693】 實施例113為如實施例110之方法，其進一步包含使該細胞與編碼靶向受體之外源核酸接觸。

【0694】 實施例114為如實施例110之方法，其進一步包含使該細胞與編碼由該細胞分泌之多肽的外源核酸接觸。

【0695】 實施例115為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該細胞為同種異體細胞。

【0696】 實施例116如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該細胞為人類細胞。

【0697】 實施例117為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該細胞為初生細胞。

【0698】 實施例118為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該細胞為CD4+ T細胞。

【0699】 實施例119為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該細胞為CD8+ T細胞。

【0700】 實施例120為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該細胞為記憶T細胞。

【0701】 實施例121為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該細胞為B細胞。

【0702】 實施例122為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該細胞為漿B細胞。

【0703】 實施例123為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該細胞為記憶B細胞。

【0704】 實施例124為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該細胞為造血幹細胞(HSC)。

【0705】 實施例125為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該細胞為活化細胞。

【0706】 實施例126為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該細胞為非活化細胞。

【0707】 實施例127為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含外源核酸或使細胞與外源核酸接觸，其中該外源核酸編碼NK細胞抑制劑分子。

【0708】 實施例128為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含外源核酸或使細胞與外源核酸接觸，其中該外源核酸編碼NK細胞抑制劑分子，其中該NK細胞抑制劑分子結合至NK細胞上之抑制性受體。

【0709】 實施例129為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含外源核酸或使細胞與外源核酸接觸，其中該外源核酸編碼NK細胞抑制劑分子，其中該NK細胞抑制劑分子結合至NK細胞上之NKG2A。

【0710】 實施例130為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含外源核酸或使細胞與外源核酸接觸，其中該外源核酸編碼NK細胞抑制劑分子，其中NK細胞抑制劑分子為非經典MHC I類分子。

【0711】 實施例131為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含外源核酸或使細胞與外源核酸接觸，其中該外源核酸編碼NK細胞抑制劑分子，其中該NK細胞抑制劑分子為HLA-E。

【0712】 實施例132為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含外源核酸或使細胞與外源核酸接觸，其中該外源核酸編碼NK細胞抑制劑分子，其中該NK細胞抑制劑分子為融合蛋白。

【0713】 實施例133為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含外源核酸或使細胞與外源核酸接觸，其中該外源核酸編碼NK細胞抑制劑分子，其中該NK細胞抑制劑分子為包含

HLA-E及B2M之融合蛋白。

【0714】 實施例134為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含編碼由細胞分泌之多肽的外源核酸或使細胞與該外源核酸接觸，其中該經分泌多肽為抗體或抗體片段。

【0715】 實施例135為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含編碼由細胞分泌之多肽的外源核酸或使細胞與該外源核酸接觸，其中該經分泌多肽為全長IgG抗體。

【0716】 實施例136為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含編碼由細胞分泌之多肽的外源核酸或使細胞與該外源核酸接觸，其中該經分泌多肽為單鏈抗體。

【0717】 實施例137為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含編碼由細胞分泌之多肽的外源核酸或使細胞與該外源核酸接觸，其中該經分泌多肽為中和抗體。

【0718】 實施例138為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含編碼由細胞分泌之多肽的外源核酸或使細胞與該外源核酸接觸，其中該經分泌多肽為酶。

【0719】 實施例139為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含編碼由細胞分泌之多肽的外源核酸或使細胞與該外源核酸接觸，其中該經分泌多肽為細胞介素。

【0720】 實施例140為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含編碼由細胞分泌之多肽的外源核酸或使細胞與該外源核酸接觸，其中該經分泌多肽為融合蛋白。

【0721】 實施例141為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞

群體、醫藥組合物或方法，其包含編碼由細胞分泌之多肽的外源核酸或使細胞與該外源核酸接觸，其中該經分泌多肽包含可溶性受體。如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含編碼靶向受體之外源核酸或使細胞與編碼靶向受體之外源核酸接觸，其中該靶向受體為T細胞受體(TCR)。

【0722】 實施例142為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含編碼靶向受體之外源性核酸或使細胞與編碼靶向受體之外源性核酸接觸，其中靶向受體為經基因修飾之TCR。

【0723】 實施例143為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含編碼靶向受體之外源核酸或使細胞與編碼靶向受體之外源核酸接觸，其中該靶向受體為WT1 TCR。

【0724】 實施例144為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含編碼靶向受體之外源核酸或使細胞與編碼靶向受體之外源核酸接觸，其中該靶向受體為CAR。

【0725】 實施例145為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA在載體中提供至該細胞。

【0726】 實施例146為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA經RNA引導之DNA結合劑在載體中提供至該細胞，視情況在與CIITA引導RNA相同之載體中。

【0727】 實施例147為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該外源核酸在載體中提供至該細胞。

【0728】 實施例148為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該載體為病毒載體。

【0729】 實施例149為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該載體為慢病毒載體。

【0730】 實施例150為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該載體為AAV。

【0731】 實施例151為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該載體為非病毒載體。

【0732】 實施例152為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中基因編輯系統組分在脂質核酸組裝組合物中提供至細胞。

【0733】 實施例153為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中引導RNA在脂質核酸組裝組合物中，視情況在與經RNA引導之DNA結合劑相同的脂質核酸組裝組合物中提供至細胞。

【0734】 實施例154為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該外源核酸在脂質核酸組裝組合物中提供至該細胞。

【0735】 實施例155為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中脂質核酸組裝組合物為脂質奈米粒子(LNP)。

【0736】 實施例156為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中外源核酸係整合至細胞之基因體中。

【0737】 實施例157為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該外源核酸係藉由同源重組(HR)整合至

該細胞之基因體中。

【0738】 實施例158為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中外源核酸係整合至細胞基因體中之安全港基因座中。

【0739】 實施例159為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：1。

【0740】 實施例160為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：2。

【0741】 實施例161為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：3。

【0742】 實施例162為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：4。

【0743】 實施例163為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：5。

【0744】 實施例164為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：6。

【0745】 實施例165為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：7。

【0746】 實施例166為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：8。

【0747】 實施例167為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：9。

【0748】 實施例168為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞

群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：10。

【0749】 實施例169為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：11。

【0750】 實施例170為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：12。

【0751】 實施例171為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：13。

【0752】 實施例172為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：14。

【0753】 實施例173為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：15。

【0754】 實施例174為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：16。

【0755】 實施例175為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：17。

【0756】 實施例176為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：18。

【0757】 實施例177為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：19。

【0758】 實施例178為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：20。

【0759】 實施例179為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：21。

【0760】 實施例180為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：22。

【0761】 實施例181為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：23。

【0762】 實施例182為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：24。

【0763】 實施例183為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：25。

【0764】 實施例184為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：26。

【0765】 實施例185為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：27。

【0766】 實施例186為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：28。

【0767】 實施例187為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：29。

【0768】 實施例188為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：30。

【0769】 實施例189為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：31。

【0770】 實施例190為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：32。

【0771】 實施例191為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞

群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：33。

【0772】 實施例192為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：34。

【0773】 實施例193為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：35。

【0774】 實施例194為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：36。

【0775】 實施例195為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：37。

【0776】 實施例196為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：38。

【0777】 實施例197為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：39。

【0778】 實施例198為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：40。

【0779】 實施例199為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：41。

【0780】 實施例200為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：42。

【0781】 實施例201為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：43。

【0782】 實施例202為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：44。

【0783】 實施例203為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：45。

【0784】 實施例204為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：46。

【0785】 實施例205為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：47。

【0786】 實施例206為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：48。

【0787】 實施例207為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：49。

【0788】 實施例208為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：50。

【0789】 實施例209為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：51。

【0790】 實施例210為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：52。

【0791】 實施例211為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：53。

【0792】 實施例212為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：54。

【0793】 實施例213為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：55。

【0794】 實施例214為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞

群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：56。

【0795】 實施例215為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：57。

【0796】 實施例216為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：58。

【0797】 實施例217為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：59。

【0798】 實施例218為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：60。

【0799】 實施例219為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：61。

【0800】 實施例220為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：62。

【0801】 實施例221為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：63。

【0802】 實施例222為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：64。

【0803】 實施例223為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：65。

【0804】 實施例224為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：66。

【0805】 實施例225為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：67。

【0806】 實施例226為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：68。

【0807】 實施例227為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：69。

【0808】 實施例228為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：70。

【0809】 實施例229為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：71。

【0810】 實施例230為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：72。

【0811】 實施例231為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：73。

【0812】 實施例232為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：74。

【0813】 實施例233為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：75。

【0814】 實施例234為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：76。

【0815】 實施例235為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：77。

【0816】 實施例236為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：78。

【0817】 實施例237為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞

群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：79。

【0818】 實施例238為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：80。

【0819】 實施例239為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：81。

【0820】 實施例240為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：82。

【0821】 實施例241為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：83。

【0822】 實施例242為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：84。

【0823】 實施例243為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：85。

【0824】 實施例244為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：86。

【0825】 實施例245為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：87。

【0826】 實施例246為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：88。

【0827】 實施例247為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：89。

【0828】 實施例248為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：90。

【0829】 實施例249為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：91。

【0830】 實施例250為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：92。

【0831】 實施例251為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：93。

【0832】 實施例252為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：94。

【0833】 實施例253為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：95。

【0834】 實施例254為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：96。

【0835】 實施例255為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：97。

【0836】 實施例256為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：98。

【0837】 實施例257為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：99。

【0838】 實施例258為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：100。

【0839】 實施例259為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：101。

【0840】 實施例260為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞

群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：102。

【0841】 實施例261為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：103。

【0842】 實施例262為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：104。

【0843】 實施例263為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：105。

【0844】 實施例264為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：106。

【0845】 實施例265為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：107。

【0846】 實施例266為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：108。

【0847】 實施例267為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：109。

【0848】 實施例268為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：110。

【0849】 實施例269為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：111。

【0850】 實施例270為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：112。

【0851】 實施例271為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：113。

【0852】 實施例272為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：114。

【0853】 實施例273為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：115。

【0854】 實施例274為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：116。

【0855】 實施例275為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含SEQ ID NO：117。

【0856】 實施例276為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含至少一個修飾。

【0857】 實施例277為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含至少一個修飾，其中該至少一個修飾包括經2'-O-甲基(2'-O-Me)修飾之核苷酸。

【0858】 實施例278為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含至少一個修飾，其包含核苷酸之間的硫代磷酸酯(PS)鍵。

【0859】 實施例279為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含至少一個修飾，其包含經2'-氟(2'-F)修飾之核苷酸。

【0860】 實施例280為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含至少一個修飾，其包含在引導RNA之5'端前五個核苷酸中之一或多處的修飾。

【0861】 實施例281為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞

群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含至少一個修飾，其包含在引導RNA之3'端後五個核苷酸中之一或多處的修飾。

【0862】 實施例282為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含至少一個修飾，其包含引導RNA之最前面四個核苷酸之間的PS鍵。

【0863】 實施例283為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含至少一個修飾，其包含引導RNA之最後面四個核苷酸之間的PS鍵。

【0864】 實施例284為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含至少一個修飾，其包含在引導RNA之5'端最前面三個核苷酸處的經2'-O-Me修飾之核苷酸。

【0865】 實施例285為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中CIITA引導RNA包含至少一種修飾，其包含在引導RNA之3'端最後面三個核苷酸處的經2'-O-Me修飾之核苷酸。

【0866】 實施例286為如前述實施例中任一項之工程化細胞或細胞群體，其包含基因修飾，包括在CIITA引導RNA所靶向之基因體區域內之插入/缺失。

【0867】 實施例287為如前述實施例中任一項之工程化細胞或細胞群體，其包含基因修飾，包括在CIITA引導RNA所靶向之基因體區域內之C成為T之取代或A成為G之取代。

【0868】 實施例288為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其用於表現對由癌細胞表現之多肽具有特異性的TCR。

【0869】 實施例289為如前述實施例中任一者之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其用於作為過繼細胞轉移(ACT)療法向個體投與。

【0870】 實施例290為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其用於治療患有癌症之個體。

【0871】 實施例291為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其用於治療患有傳染病之個體。

【0872】 實施例292為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其用於治療患有自體免疫疾病之個體。

【0873】 實施例293為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該基因修飾包含插入/缺失。

【0874】 實施例294為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該基因修飾包含C成為T之取代。

【0875】 實施例295為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該基因修飾包含A成為G之取代。

【0876】 實施例296為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的。

【0877】 實施例297為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該細胞進一步包含HLA-A基因中之基因修飾，其中該細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內的至少一個核苷酸：(a) chr6:29942854至chr6:29942913及(b)chr6:29943518至

chr6:29943619。

【0878】 實施例298為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該細胞進一步包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內的至少一個核苷酸：chr6：29942864至chr6：29942903。

【0879】 實施例299為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該細胞進一步包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內的至少一個核苷酸：chr6：29943528至chr6：29943609。

【0880】 實施例300為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該細胞進一步包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含選自以下之基因體座標內的至少一個核苷酸：chr6:29942864-29942884；chr6:29942868-29942888；chr6:29942876-29942896；chr6:29942877-29942897；chr6:29942883-29942903；chr6:29943126-29943146；chr6:29943528-29943548；chr6:29943529-29943549；chr6:29943530-29943550；chr6:29943537-29943557；chr6:29943549-29943569；chr6:29943589-29943609；及chr6:29944026-29944046。

【0881】 實施例301為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該細胞進一步包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中HLA-A基因中之基因修飾包含在選自以下之基因體座標內的插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代：chr6:29942864-29942884；chr6:29942868-29942888；chr6:29942876-29942896；

chr6:29942877-29942897；chr6:29942883-29942903；chr6:29943126-29943146；chr6:29943528-29943548；chr6:29943529-29943549；chr6:29943530-29943550；chr6:29943537-29943557；chr6:29943549-29943569；chr6:29943589-29943609；及chr6:29944026-29944046。

【0882】實施例302為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該細胞之HLA-A表現係藉由基因編輯系統降低或消除，該基因編輯系統結合至包含選自以下之基因體座標內之至少5個連續核苷酸的HLA-A基因體目標序列：chr6:29942864-29942884；chr6:29942868-29942888；chr6:29942876-29942896；chr6:29942877-29942897；chr6:29942883-29942903；chr6:29943126-29943146；chr6:29943528-29943548；chr6:29943529-29943549；chr6:29943530-29943550；chr6:29943537-29943557；chr6:29943549-29943569；chr6:29943589-29943609；及chr6:29944026-29944046。

【0883】實施例303為一種製造工程化細胞之方法，該工程化細胞相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類蛋白及HLA-A蛋白的表面表現，該方法包含：(a)使該細胞與CIITA引導RNA接觸，其中該引導RNA包含選自SEQ ID NO：1-117之引導序列；(b)使該細胞與HLA-A引導RNA接觸，其中HLA-A引導RNA包含選自SEQ ID NO：2001-2095中之任一者的引導序列；及(c)視情況使該細胞與經RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑的核酸接觸；藉此相對於未經修飾細胞降低或消除MHC II類蛋白及HLA-A蛋白在細胞中的表面表現。

【0884】實施例304為如實施例303之方法，其中CIITA引導RNA包含選自SEQ ID NO：32、64、67、68、74、76、84、86、90、91及115

之序列。

【0885】實施例305為如實施例303或304之方法，其包含使細胞與經RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑的核酸接觸，視情況其中該經RNA引導之DNA結合劑包含釀膿鏈球菌Cas9。

【0886】實施例306為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中HLA-B係選自以下HLA-B等位基因中之任一者：HLA-B*07:02；HLA-B*08:01；HLA-B*44:02；HLA-B*35:01；HLA-B*40:01；HLA-B*57:01；HLA-B*14:02；HLA-B*15:01；HLA-B*13:02；HLA-B*44:03；HLA-B*38:01；HLA-B*18:01；HLA-B*44:03；HLA-B*51:01；HLA-B*49:01；HLA-B*15:01；HLA-B*18:01；HLA-B*27:05；HLA-B*35:03；HLA-B*18:01；HLA-B*52:01；HLA-B*51:01；HLA-B*37:01；HLA-B*53:01；HLA-B*55:01；HLA-B*44:02；HLA-B*44:03；HLA-B*35:02；HLA-B*15:01；及HLA-B*40:02。

【0887】實施例307為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中HLA-C選自以下HLA-C等位基因中之任一者：HLA-C*07:02；HLA-C*07:01；HLA-C*05:01；HLA-C*04:01 HLA-C*03:04；HLA-C*06:02；HLA-C*08:02；HLA-C*03:03；HLA-C*06:02；HLA-C*16:01；HLA-C*12:03；HLA-C*07:01；HLA-C*04:01；HLA-C*15:02；HLA-C*07:01；HLA-C*03:04；HLA-C*12:03；HLA-C*02:02；HLA-C*04:01；HLA-C*05:01；HLA-C*12:02；HLA-C*14:02；HLA-C*06:02；HLA-C*04:01；HLA-C*03:03；HLA-C*07:04；HLA-C*07:01；HLA-C*04:01；HLA-

C*04:01；及HLA-C*02:02。

【0888】實施例308為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中HLA-B等位基因係選自以下HLA-B等位基因中之任一者：HLA-B*07:02；HLA-B*08:01；HLA-B*44:02；HLA-B*35:01；HLA-B*40:01；HLA-B*57:01；HLA-B*14:02；HLA-B*15:01；HLA-B*13:02；HLA-B*44:03；HLA-B*38:01；HLA-B*18:01；HLA-B*44:03；HLA-B*51:01；HLA-B*49:01；HLA-B*15:01；HLA-B*18:01；HLA-B*27:05；HLA-B*35:03；HLA-B*18:01；HLA-B*52:01；HLA-B*51:01；HLA-B*37:01；HLA-B*53:01；HLA-B*55:01；HLA-B*44:02；HLA-B*44:03；HLA-B*35:02；HLA-B*15:01；及HLA-B*40:02；且HLA-C等位基因係選自以下HLA-C等位基因中之任一者：HLA-C*07:02；HLA-C*07:01；HLA-C*05:01；HLA-C*04:01 HLA-C*03:04；HLA-C*06:02；HLA-C*08:02；HLA-C*03:03；HLA-C*06:02；HLA-C*16:01；HLA-C*12:03；HLA-C*07:01；HLA-C*04:01；HLA-C*15:02；HLA-C*07:01；HLA-C*03:04；HLA-C*12:03；HLA-C*02:02；HLA-C*04:01；HLA-C*05:01；HLA-C*12:02；HLA-C*14:02；HLA-C*06:02；HLA-C*04:01；HLA-C*03:03；HLA-C*07:04；HLA-C*07:01；HLA-C*04:01；HLA-C*04:01；及HLA-C*02:02。

【0889】實施例309為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中HLA-B及HLA-C等位基因係選自以下HLA-B及HLA-C等位基因中之任一者：HLA-B*07:02及HLA-C*07:02；HLA-B*08:01及HLA-C*07:01；HLA-B*44:02及HLA-C*05:01；HLA-

B*35:01及HLA-C*04:01；HLA-B*40:01及HLA-C*03:04；HLA-B*57:01及HLA-C*06:02；HLA-B*14:02及HLA-C*08:02；HLA-B*15:01及HLA-C*03:03；HLA-B*13:02及HLA-C*06:02；HLA-B*44:03及HLA-C*16:01；HLA-B*38:01及HLA-C*12:03；HLA-B*18:01及HLA-C*07:01；HLA-B*44:03及HLA-C*04:01；HLA-B*51:01及HLA-C*15:02；HLA-B*49:01及HLA-C*07:01；HLA-B*15:01及HLA-C*03:04；HLA-B*18:01及HLA-C*12:03；HLA-B*27:05及HLA-C*02:02；HLA-B*35:03及HLA-C*04:01；HLA-B*18:01及HLA-C*05:01；HLA-B*52:01及HLA-C*12:02；HLA-B*51:01及HLA-C*14:02；HLA-B*37:01及HLA-C*06:02；HLA-B*53:01及HLA-C*04:01；HLA-B*55:01及HLA-C*03:03；HLA-B*44:02及HLA-C*07:04；HLA-B*44:03及HLA-C*07:01；HLA-B*35:02及HLA-C*04:01；HLA-B*15:01及HLA-C*04:01； 以 及HLA-B*40:02及HLA-C*02:02。

【0890】 實施例310為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中HLA-B及HLA-C等位基因為HLA-B*07：02及HLA-C*07：02。

【0891】 實施例311為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中HLA-B及HLA-C等位基因為HLA-B*08：01及HLA-C*07：01。

【0892】 實施例312為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中HLA-B及HLA-C等位基因為HLA-B*44：02及HLA-C*05：01。

【0893】實施例313為如前述實施例中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中HLA-B及HLA-C等位基因為HLA-B*35：01及HLA-C*04：01。

【序列表】

<110> 美商英特利亞醫療公司(INTELLIA THERAPEUTICS, INC.)

<120> 用於細胞中基因修飾CIITA之組合物及方法

<130> 01155-0038-00PCT

<140> TW 110148207
<141> 2021-12-22

<150> US 63/130,098
<151> 2020-12-23

<150> US 63/251,002
<151> 2021-09-30

<150> US 63/254,971
<151> 2021-10-12

<150> US 63/288,502
<151> 2021-12-10

<160> 2095

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1
cagcucacag ugugccacca 20

<210> 2
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2
uucuaggggc cccaacucca 20

<210> 3
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 3
auggaguugg ggccccuaga 20

<210> 4
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 4
cuccagguag ccaccuucua 20

<210> 5
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 5
aggcuguugu gugacaugga 20

<210> 6
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 6
gauauuggca uaagccuccc 20

<210> 7
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 7
ugaagugauc ggugagagua 20

<210> 8
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 8
uggagaugcc agcagaaguu 20

<210> 9
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 9
ggucugccgg aagcuccucu 20

<210> 10
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 10
uuuuaccuug gggcucugac 20

<210> 11
<211> 20

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 11
uccaagcccc cuaacauacu 20

<210> 12
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 12
cccccggacg guucaagcaa 20

<210> 13
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 13
ggacgguuca agcaauggca 20

<210> 14
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 14
cccggauggc auccuagugg 20

<210> 15
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 15
caguggcuga uggagcgaag 20

<210> 16
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 16
gagaagacaa agucguacug 20

<210> 17
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 17
cgucuaggau gagcagaacg 20

<210> 18
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 18
gacgguucaa gcaauggcag 20

<210> 19
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 19
ugagaagaag uggccggucc 20

<210> 20
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 20
uggucagggc aagagcuauu 20

<210> 21
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 21
guuccucgga agacacagcu 20

<210> 22
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 22
uuccucggaa gacacagcug 20

<210> 23
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 23
gcugagugag aacaagaucg 20

<210> 24
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 24
gagaacaaga ucggggacga 20

<210> 25
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 25
ccacaugagg acaccuccga 20

<210> 26
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 26
uucuaggggc cccaacucca 20

<210> 27
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 27
cccccggacg guucaagcaa 20

<210> 28
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 28
uggucagggc aagagcuauu 20

<210> 29
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 29
uucuaggggc cccaacucca 20

<210> 30
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 30
ucaacugcga ccaguucagc 20

<210> 31
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 31
agcgcaggca guggcaggca 20

<210> 32
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 32
accugcaaca acaggauuca 20

<210> 33
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 33
ccaggaacac cugcaacaac 20

<210> 34
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 34
cagcagcaag agccuggagc 20

<210> 35
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 35
gcagcagcaa gagccuggag 20

<210> 36
<211> 20

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 36
caaucucuuc uucuccagcc 20

<210> 37
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 37
agcagcucgc ugccagccuu 20

<210> 38
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 38
agcucgcugc cagccuucgg 20

<210> 39
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 39
cucuggacca ggcggccccg 20

<210> 40
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 40
gcagcccucg acagcccccc 20

<210> 41
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 41
cagcccucga cagccccccc 20

<210> 42
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 42
agccaaguac ccccucccag 20

<210> 43
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 43
cagccaacag caccucagcc 20

<210> 44
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 44
ugccgcgccc gcaguguccc 20

<210> 45
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 45
cgacagcccc cccggggccc 20

<210> 46
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 46
ggcagcgagc ugcugggccc 20

<210> 47
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 47
gccagcucug ccagggcccc 20

<210> 48
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 48
agcgagcgaa ggcagggccu 20

<210> 49
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 49
aaggcuggca gcgagcugcu 20

<210> 50
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 50
agcccucgac agccccccg 20

<210> 51
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 51
ggaugcagcg agcgaaggca 20

<210> 52
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 52
uccaccgagg cagccgccga 20

<210> 53
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 53
ucuccaacaa gcuuccaaaa 20

<210> 54
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 54
agcagccccc ggagggagca 20

<210> 55
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 55
gccacagccc uacuuugugc 20

<210> 56
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 56
cugcgcccac gaggccgagg 20

<210> 57
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 57
cagccgccga uggcccgagu 20

<210> 58
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 58
cgaggcuccc caauccagag 20

<210> 59
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 59
cucaacgagg aacuggagaa 20

<210> 60
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 60
ccacagcccu acuuugugcc 20

<210> 61
<211> 20

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 61
caagagccug gagcgggaac 20

<210> 62
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 62
gacugccagu caccacagug 20

<210> 63
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 63
gcccacgagg ccgaggaggc 20

<210> 64
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 64
aucagcccag ccagaaagcg 20

<210> 65
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 65
cagagaagac aaagucguac 20

<210> 66
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 66
ugggaguccc ugcagcagca 20

<210> 67
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 67
cagcaggcug uugugugaca 20

<210> 68
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 68
cuggucaggg caagagcuau 20

<210> 69
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 69
cagguucagg caugcugggc 20

<210> 70
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 70
uuuccaagga cuucagcugg 20

<210> 71
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 71
aggccgagga ggcuggaauu 20

<210> 72
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 72
caguggcuga uggagcgaag 20

<210> 73
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 73
gggaugcagc gagcgaaggc 20

<210> 74
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 74
aagcugcccu ccacgcucac 20

<210> 75
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 75
uuccuccugc aaugcuuccu 20

<210> 76
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 76
uccuccugca augcuuccug 20

<210> 77
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 77
caagcugccc uccacgcuca 20

<210> 78
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 78
ucccuggacc uccgcagcac 20

<210> 79
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 79
uccagccucc ucggccucgu 20

<210> 80
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 80
cuucuccagc cagguccauc 20

<210> 81
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 81
cuuccuccug caaugcuucc 20

<210> 82
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 82
cguccucccc aagcuccagc 20

<210> 83
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 83
ccagcuccuc gaagccgucu 20

<210> 84
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 84
cuuuuccucc cugcagcauc 20

<210> 85
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 85
cggccgccac gaguggcugu 20

<210> 86
<211> 20

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 86
cgcccagguc cucacgucug 20

<210> 87
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 87
cacgugcgga ccggcaccgg 20

<210> 88
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 88
cagcuuggcc agcucugcca 20

<210> 89
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 89
ucggacucug cggcccgcgg 20

<210> 90
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 90
cuucccccag cugaaguccu 20

<210> 91
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 91
gcccagcucc caggccagcu 20

<210> 92
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 92
cccuccagcc aguugucaua 20

<210> 93
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 93
gcccuccagc caguugucau 20

<210> 94
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 94
cccugacgcu ccuccgggac 20

<210> 95
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 95
cacacugccc ggcacaaagu 20

<210> 96
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 96
cagcucacag ugugccacca 20

<210> 97
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 97
agcucggacu cugcggcccg 20

<210> 98
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 98
gacgcccuau uugagcuguc 20

<210> 99
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 99
gccagugcug cggaggucca 20

<210> 100
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 100
agggcuccca ggcagcgggc 20

<210> 101
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 101
gccgagcccg caggcccgga 20

<210> 102
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 102
gcucccaggc agcgggcggg 20

<210> 103
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 103
ccucuccagc ugccgggcau 20

<210> 104
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 104
aggcuuuccc caaacuggug 20

<210> 105
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 105
ccaucuccac ucugccccau 20

<210> 106
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 106
uccuccucac agcccggccc 20

<210> 107
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 107
ccacucugcc ccaugggcuc 20

<210> 108
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 108
cagccucccg cccgcugccu 20

<210> 109
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 109
cccggccgcc ucucuuuucu 20

<210> 110
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 110
ccugggccca cagccacucg 20

<210> 111
<211> 20

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 111
uccccggcug cagccgcuuc 20

<210> 112
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 112
cgcguucugc ucauccuaga 20

<210> 113
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 113
uuccacaucc uucagggacu 20

<210> 114
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 114
cucuccagcu gccgggcauu 20

<210> 115
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 115
gggcccacag ccacucgugg 20

<210> 116
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 116
ccccggccgc cucucuuuuc 20

<210> 117
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 117
uccagcugcc gggcauuggg 20

<210> 118

<400> 118
000

<210> 119

<400> 119
000

<210> 120

<400> 120
000

<210> 121

<400> 121

000

<210> 122

<400> 122
000

<210> 123

<400> 123
000

<210> 124

<400> 124
000

<210> 125

<400> 125
000

<210> 126

<400> 126
000

<210> 127

<400> 127
000

<210> 128

<400> 128
000

<210> 129

<400> 129
000

<210> 130

<400> 130
000

<210> 131

<400> 131

000

<210> 132

<400> 132
000

<210> 133

<400> 133
000

<210> 134

<400> 134
000

<210> 135

<400> 135
000

<210> 136

<400> 136
000

<210> 137

<400> 137
000

<210> 138

<400> 138
000

<210> 139

<400> 139
000

<210> 140

<400> 140
000

<210> 141

<400> 141

000

<210> 142

<400> 142
000

<210> 143

<400> 143
000

<210> 144

<400> 144
000

<210> 145

<400> 145
000

<210> 146

<400> 146
000

<210> 147

<400> 147
000

<210> 148

<400> 148
000

<210> 149

<400> 149
000

<210> 150

<400> 150
000

<210> 151

<400> 151

000

<210> 152

<400> 152
000

<210> 153

<400> 153
000

<210> 154

<400> 154
000

<210> 155

<400> 155
000

<210> 156

<400> 156
000

<210> 157

<400> 157
000

<210> 158

<400> 158
000

<210> 159

<400> 159
000

<210> 160

<400> 160
000

<210> 161

<400> 161

000

<210> 162

<400> 162
000

<210> 163

<400> 163
000

<210> 164

<400> 164
000

<210> 165

<400> 165
000

<210> 166

<400> 166
000

<210> 167

<400> 167
000

<210> 168

<400> 168
000

<210> 169

<400> 169
000

<210> 170
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 170
guuuuagagc uaugcuguuu ug 22

<210> 171
<211> 80
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 171
guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60

ggcaccgagu cggugcuuuu 80

<210> 172
<211> 76
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 172
guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60

ggcaccgagu cggugc 76

<210> 173
<211> 68
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 173
guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uuggcaccga 60

gucggugc 68

<210> 174

<400> 174
000

<210> 175

<400> 175
000

<210> 176

<400> 176
000

<210> 177

<400> 177
000

<210> 178

<400> 178
000

<210> 179

<400> 179
000

<210> 180

<400> 180
000

<210> 181

<400> 181
000

<210> 182

<400> 182
000

<210> 183

<400> 183
000

<210> 184

<400> 184
000

<210> 185

<400> 185
000

<210> 186

<400> 186
000

<210> 187

<400> 187
000

<210> 188

<400> 188
000

<210> 189

<400> 189
000

<210> 190

<400> 190
000

<210> 191

<400> 191
000

<210> 192

<400> 192
000

<210> 193

<400> 193
000

<210> 194

<400> 194
000

<210> 195

<400> 195
000

<210> 196

<400> 196
000

<210> 197

<400> 197
000

<210> 198

<400> 198
000

<210> 199

<400> 199
000

<210> 200
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 200
gaguccgagc agaagaagaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 201
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 201
gacccccucc accccgccuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 202
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 202
gacuuguuuu cauuguucuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 203
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 203
cucucagcug guacacggca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 204
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 204
uaggcagaca gacuugucac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 205
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 205
ccccccgccg uguuuguggg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 206
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>

<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 206
acucacgcug gauagccucc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 207
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 207
uuaccccacu uaacuaucuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 208
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 208
cuuaccccac uuaacuaucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 209
<211> 100
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 209
uuucaaaacc ugucagugau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 210
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 210
uucaaaaccu gucagugauu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 211
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 211
ggccucggcg cugacgaucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 212
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 212
cugugucacc cguuucaggu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 213
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 213
ugugucaccc guuucaggug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 214
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 214
acagcgacgc cgcgagccag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 215
<211> 74
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 215
aacagcauag caaguuaaaa uaaggcuagu ccguuaucaa cuugaaaaag uggcaccgag 60

ucggugcuuu uuuu 74

<210> 216
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 216
ggccacggag cgagacaucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 217
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 217
gcgcccgcgg cuccauccuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 218
<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 218
cagcucacag ugugccacca guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 219
<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 219
uucuaggggc cccaacucca guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 220
<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 220
auggaguugg ggccccuaga guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 221

<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 221
cuccagguag ccaccuucua guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 222
<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 222
aggcuguugu gugacaugga guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 223
<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 223
gauauuggca uaagccuccc guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 224
<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 224
ugaagugauc ggugagagua guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 225
<211> 42
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 225
uggagaugcc agcagaaguu guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 226
<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 226
ggucugccgg aagcuccucu guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 227
<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 227
uuuuaccuug gggcucugac guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 228
<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 228
uccaagcccc cuaacauacu guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 229
<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 229
ccccccggacg guucaagcaa guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 230
<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 230
ggacgguuca agcaauggca guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 231
<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 231
cccggauggc auccuagugg guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 232
<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 232
caguggcuga uggagcgaag guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 233
<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 233
gagaagacaa agucguacug guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 234
<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 234
cgucuaggau gagcagaacg guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 235
<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 235
gacgguucaa gcaauggcag guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 236
<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 236
ugagaagaag uggccggucc guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 237
<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 237

uggucagggc aagagcuauu guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 238
<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 238
guuccucgga agacacagcu guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 239
<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 239
uuccucggaa gacacagcug guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 240
<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 240
gcugagugag aacaagaucg guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 241
<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 241
gagaacaaga ucggggacga guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 242
<211> 42
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 242
ccacaugagg acaccuccga guuuuagagc uaugcuguuu ug 42

<210> 243
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 243
uucuaggggc cccaacucca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 244
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 244
cccccggacg guucaagcaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 245
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 245

uggucagggc aagagcuauu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 246
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 246
uucuaggggc cccaacucca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 247
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 247
ucaacugcga ccaguucagc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 248
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 248
agcgcaggca guggcaggca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 249
<211> 100
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 249
accugcaaca acaggauuca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 250
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 250
ccaggaacac cugcaacaac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 251
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 251
cagcagcaag agccuggagc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 252
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 252
gcagcagcaa gagccuggag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 253
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 253
caaucucuuc uucuccagcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 254
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 254
agcagcucgc ugccagccuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 255
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 255
agcucgcugc cagccuucgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 256
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 256
cucuggacca ggcggccccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 257
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 257
gcagcccucg acagcccccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 258
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 258
cagcccucga cagccccccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 259
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 259
agccaaguac ccccucccag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 260
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 260
cagccaacag caccucagcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 261
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 261
ugccgcgccc gcaguguccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 262
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 262
cgacagcccc cccggggccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 263
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 263
ggcagcgagc ugcugggccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 264
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 264
gccagcucug ccagggcccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 265
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 265
agcgagcgaa ggcagggccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 266
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 266
aaggcuggca gcgagcugcu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 267

<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 267
agcccucgac agccccccccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 268
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 268
ggaugcagcg agcgaaggca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 269
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 269
uccaccgagg cagccgccga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 270
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 270

ucuccaacaa gcuuccaaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 271
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 271
agcagccccc ggagggagca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 272
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 272
gccacagccc uacuuugugc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 273
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 273
cugcgcccac gaggccgagg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 274
<211> 100
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 274
cagccgccga uggcccgagu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 275
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 275
cgaggcuccc caauccagag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 276
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 276
cucaacgagg aacuggagaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 277
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 277
ccacagcccu acuuugugcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 278
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 278
caagagccug gagcgggaac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 279
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 279
gacugccagu caccacagug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 280
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 280
gcccacgagg ccgaggaggc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 281
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 281
aucagcccag ccagaaagcg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 282
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 282
cagagaagac aaagucguac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 283
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 283
ugggaguccc ugcagcagca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 284
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 284
cagcaggcug uugugugaca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 285
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 285
cuggucaggg caagagcuau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 286
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 286
cagguucagg caugcuggggc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 287
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 287
uuuccaagga cuucagcugg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 288
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 288
aggccgagga ggcuggaauu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 289
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 289
caguggcuga uggagcgaag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 290
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 290
gggaugcagc gagcgaaggc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 291
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 291
aagcugcccu ccacgcucac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 292

<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 292
uuccuccugc aaugcuuccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 293
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 293
uccuccugca augcuuccug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 294
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 294
caagcugccc uccacgcuca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 295
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 295

ucccuggacc uccgcagcac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 296
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 296
uccagccucc ucggccucgu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 297
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 297
cuucuccagc cagguccauc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 298
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 298
cuuccuccug caaugcuucc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 299
<211> 100
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 299
cguccucccc aagcuccagc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 300
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 300
ccagcuccuc gaagccgucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 301
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 301
cuuuuccucc cugcagcauc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 302
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 302
cggccgccac gaguggcugu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 303
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 303
cgcccagguc cucacgucug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 304
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 304
cacgugcgga ccggcaccgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 305
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 305
cagcuuggcc agcucugcca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 306
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 306
ucggacucug cggcccgcgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 307
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 307
cuucccccag cugaaguccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 308
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 308
gcccagcucc caggccagcu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 309
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 309
cccuccagcc aguugucaua guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 310
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 310
gcccuccagc caguugucau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 311
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 311
cccugacgcu ccuccgggac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 312
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 312
cacacugccc ggcacaaagu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 313
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 313
cagcucacag ugugccacca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 314
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 314
agcucggacu cugcggcccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 315
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 315
gacgcccuau uugagcuguc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 316
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 316
gccagugcug cggaggucca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 317

<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 317
agggcuccca ggcagcgggc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 318
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 318
gccgagcccg caggcccgga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 319
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 319
gcucccaggc agcgggcggg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 320
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 320

ccucuccagc ugccgggcau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 321
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 321
aggcuuuccc caaacuggug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 322
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 322
ccaucuccac ucugccccau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 323
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 323
uccuccucac agcccggccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 324
<211> 100
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 324
ccacucugcc ccaugggcuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 325
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 325
cagccucccg cccgcugccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 326
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 326
cccggccgcc ucucuuuucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 327
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 327
ccugggccca cagccacucg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 328
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 328
uccccggcug cagccgcuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 329
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 329
cgcguucugc ucauccuaga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 330
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 330
uuccacaucc uucagggacu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 331
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 331
cucuccagcu gccgggcauu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 332
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 332
gggcccacag ccacucgugg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 333
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 333
ccccggccgc cucucuuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 334
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 334
uccagcugcc gggcauuggg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 335
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 335
uucuaggggc cccaacucca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 336
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 336
cccccggacg guucaagcaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 337
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature

<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 337
uggucagggc aagagcuauu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 338
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 338
uucuaggggc cccaacucca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 339
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 339
ucaacugcga ccaguucagc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 340
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 340
agcgcaggca guggcaggca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 341
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 341
accugcaaca acaggauuca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 342
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 342
ccaggaacac cugcaacaac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 343
<211> 100

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 343
cagcagcaag agccuggagc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 344
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 344
gcagcagcaa gagccuggag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 345
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 345

caaucucuuc uucuccagcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 346
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 346
agcagcucgc ugccagccuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 347
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 347
agcucgcugc cagccuucgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 348
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 348
cucuggacca ggcggccccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 349
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 349
gcagcccucg acagcccccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 350
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 350
cagcccucga cagccccccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 351
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 351
agccaaguac ccccucccag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 352
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 352
cagccaacag caccucagcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 353
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 353
ugccgcgccc gcagugcccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 354
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 354
cgacagcccc cccggggccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 355
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 355
ggcagcgagc ugcugggccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 356
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 356
gccagcucug ccagggcccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 357
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 357
agcgagcgaa ggcagggccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 358
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 358
aaggcuggca gcgagcugcu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 359
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 359
agcccucgac agccccccccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 360
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 360
ggaugcagcg agcgaaggca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 361
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>

<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 361
uccaccgagg cagccgccga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 362
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 362
ucuccaacaa gcuuccaaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 363
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 363
agcagccccc ggagggagca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 364
<211> 100
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 364
gccacagccc uacuuugugc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 365
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 365
cugcgcccac gaggccgagg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 366
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 366
cagccgccga uggcccgagu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 367
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 367
cgaggcuccc caauccagag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 368
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 368
cucaacgagg aacuggagaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 369
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 369
ccacagcccu acuuugugcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 370
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 370
caagagccug gagcgggaac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 371
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 371
gacugccagu caccacagug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 372

<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 372
gcccacgagg ccgaggaggc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 373
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 373
aucagcccag ccagaaagcg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 374
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 374
cagagaagac aaagucguac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 375
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 375
ugggaguccc ugcagcagca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 376
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 376
cagcaggcug uugugugaca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 377
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 377
cuggucaggg caagagcuau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 378
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 378
cagguucagg caugcugggc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 379
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 379
uuuccaagga cuucagcugg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 380
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 380
aggccgagga ggcuggaauu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 381
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 381
caguggcuga uggagcgaag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 382
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature

<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 382
gggaugcagc gagcgaaggc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 383
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 383
aagcugcccu ccacgcucac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 384
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 384
uuccuccugc aaugcuuccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 385
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 385
uccuccugca augcuuccug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 386
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 386
caagcugccc uccacgcuca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 387
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 387
ucccuggacc uccgcagcac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 388
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 388
uccagccucc ucggccucgu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 389
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 389
cuucuccagc cagguccauc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 390
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 390
cuuccuccug caaugcuucc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 391
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 391
cguccucccc aagcuccagc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 392
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 392
ccagcuccuc gaagccgucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 393
<211> 100

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 393
cuuuuccucc cugcagcauc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 394
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 394
cggccgccac gaguggcugu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 395
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 395

cgcccagguc cucacgucug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 396
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 396
cacgugcgga ccggcaccgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 397
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 397
cagcuuggcc agcucugcca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 398
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 398
ucggacucug cggcccgcgg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 399
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 399
cuucccccag cugaaguccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 400
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 400
gcccagcucc caggccagcu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 401
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 401
cccuccagcc aguugucaua guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 402
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 402
gcccuccagc caguugucau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 403
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 403
cccugacgcu ccuccgggac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 404
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 404
cacacugccc ggcacaaagu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 405
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 405
cagcucacag ugugccacca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 406
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 406
agcucggacu cugcggcccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 407
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 407
gacgcccuau uugagcuguc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 408
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 408
gccagugcug cggaggucca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 409
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 409
agggcuccca ggcagcgggc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 410
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 410
gccgagcccg caggcccgga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 411
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>

<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 411
gcucccaggc agcgggcggg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 412
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 412
ccucuccagc ugccgggcau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 413
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 413
aggcuuuccc caaacuggug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 414
<211> 100
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 414
ccaucuccac ucugccccau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 415
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 415
uccuccucac agcccggccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 416
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 416
ccacucugcc ccaugggcuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 417
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 417
cagccucccg cccgcugccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 418
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 418
cccggccgcc ucucuuuucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 419
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 419
ccugggccca cagccacucg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 420
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 420
uccccggcug cagccgcuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 421
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 421
cgcguucugc ucauccuaga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 422

<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 422
uuccacaucc uucagggacu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 423
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 423
cucuccagcu gccgggcauu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 424
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 424
gggcccacag ccacucgugg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 425
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 425
ccccggccgc cucucuuuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 426
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 426
uccagcugcc gggcauuggg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 427
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 427
uggagggccu gauguguguu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 428
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 428
gccugaugug uguugggugu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 429
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 429
ccugaugugu guuggguguu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 430
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 430
cccaacaccc aacacacauc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 431
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 431
ucaggaaaca ugaagaaagc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 432
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 432
aggcgccugg gccucucccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 433
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 433
cgggcuggcc ucccacaagg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 434
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 434
acggccaucc ucggcgucug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 435
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 435
gacggccauc cucggcgucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 436
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 436
gacgccgagg auggccguca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 437
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 437
ugacggccau ccucggcguc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 438
<211> 100

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 438
ggcgccauga cggccauccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 439
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 439
acagcgacgc cgcgagccag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 440
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 440
cgacgccgcg agccagagga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 441
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 441
cgagccagag gauggagccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 442
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 442
cggcuccauc cucuggcucg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 443
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 443
gagccagagg auggagccgc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 444
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 444
gcgcccgcgg cuccauccuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 445
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 445
gcccguccgu gggggaugag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 446
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 446
ucaucccccа cggacgggcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 447
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 447
aucucggacc cggagacugu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 448
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 448
ggggucccgc ggcuucgggg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 449
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 449
cucggggucc cgcggcuucg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 450
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 450
ucucgggguc ccgcggcuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 451
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 451
gucucggggu cccgcggcuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 452
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 452
gcaagggucu cgggguccccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 453
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 453
ggaccccgag acccuugccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 454
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 454
gaccccgaga cccuugcccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 455
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 455
cgagacccuu gccccgggag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 456
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 456
cucccggggc aagggucucg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 457
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 457
ucucccgggg caagggucuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 458
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 458
cucucccggg gcaagggucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 459
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 459
ccuugccccg ggagaggccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 460
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 460
cugggccucu cccggggcaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 461
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 461
ccugggccuc ucccggggca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 462
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 462
uuuaggccaa aaaucccccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 463
<211> 100

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 463
cgcugcagcg cacggguacc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 464
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 464
gcugcagcgc acggguacca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 465
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 465
cugcagcgca cggguaccag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 466
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 466
cgcacgggua ccaggggcca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 467
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 467
gcacggguac caggggccac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 468
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 468
cacggguacc aggggccacg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 469
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 469
gggaggcgcc ccguggcccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 470
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 470
gcgaucaggg aggcgccccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 471
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 471
uccuuguggg aggccagccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 472
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 472
cuccuugugg gaggccagcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 473
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 473
ggcuggccuc ccacaaggag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 474
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 474
uugucucccc uccuuguggg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 475
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 475
ccacaaggag gggagacaau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 476
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 476
cacaaggagg ggagacaauu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 477
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 477
caauugucuc cccuccuugu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 478
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 478
ccaauugucu ccccuccuug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 479
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 479
aucccucgaa uacugaugag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 480
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 480
aaccacucau caguauucga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 481
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 481
gaaccacuca ucaguauucg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 482
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 482
gaggaaaagu cacgggccca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 483
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 483
ggcccgugac uuuuccucuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 484
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 484
ugcuucacac ucaaugugug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 485
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 485
gcuucacacu caaugugugu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 486
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 486
cuucacacuc aaugugugug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 487
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 487
uucacacuca augugugugg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 488
<211> 100

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 488
uugagaaugg acaggacacc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 489
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 489
aggcauuuug caucugucau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 490
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 490
caggcauuuu gcaucuguca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 491
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 491
aggggcccug acccugcuaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 492
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 492
ugggaaaaga ggggaaggug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 493
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 493
uggaggagga agagcucagg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 494
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 494
ugagauuucu ugucucacug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 495
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 495
gagauuucuu gucucacuga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 496
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 496
uaaagcaccu guuaaaauga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 497
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 497
aaucuguccu ucauuuuaac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 498
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 498
gucacagggg aaggucccug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 499
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 499
aaacaugaag aaagcaggug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 500
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 500
uguccuguga gauaccagaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 501
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 501
augaaggagg cugaugccug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 502
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 502
aggcugaugc cugagguccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 503
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 503
ggcugaugcc ugagguccuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 504
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 504
cacaauaucc caaggaccuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 505
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 505
gguccuuggg auauuguguu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 506
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 506
guccuuggga uauuguguuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 507
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 507
cucccaaaca caauauccca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 508
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 508
uccucuagcc acaucuucug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 509
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 509
acagaagaug uggcuagagg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 510
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 510
ccucuagcca caucuucugu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 511
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 511
cccacagaag auguggcuag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 512
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 512
gucagauccc acagaagaug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 513
<211> 100

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 513
aucuucugug ggaucugacc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 514
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 514
cccaggcagu gacagugccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 515
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 515
cugggcacug ucacugccug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 516
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 516
ccugggcacu gucacugccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 517
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 517
cccugggcac ugucacugcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 518
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 518
uuggguguug ggcggaacag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 519
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 519
uggauguauu gagcaugcga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 520
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 520
ggauguauug agcaugcgau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 521
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 521
aacaugaaga aagcaggugu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 522

<400> 522
000

<210> 523

<400> 523
000

<210> 524

<400> 524
000

<210> 525

<400> 525
000

<210> 526

<400> 526
000

<210> 527

<400> 527
000

<210> 528

<400> 528
000

<210> 529

<400> 529
000

<210> 530

<400> 530
000

<210> 531

<400> 531
000

<210> 532

<400> 532
000

<210> 533

<400> 533
000

<210> 534

<400> 534
000

<210> 535

<400> 535
000

<210> 536

<400> 536
000

<210> 537

<400> 537
000

<210> 538

<400> 538
000

<210> 539

<400> 539
000

<210> 540

<400> 540
000

<210> 541

<400> 541
000

<210> 542

<400> 542
000

<210> 543

<400> 543
000

<210> 544

<400> 544
000

<210> 545

<400> 545
000

<210> 546

<400> 546
000

<210> 547

<400> 547
000

<210> 548

<400> 548
000

<210> 549

<400> 549
000

<210> 550

<400> 550
000

<210> 551

<400> 551
000

<210> 552

<400> 552
000

<210> 553

<400> 553
000

<210> 554

<400> 554
000

<210> 555

<400> 555
000

<210> 556

<400> 556
000

<210> 557

<400> 557
000

<210> 558

<400> 558
000

<210> 559

<400> 559
000

<210> 560

<400> 560
000

<210> 561

<400> 561
000

<210> 562

<400> 562
000

<210> 563

<400> 563
000

<210> 564

<400> 564
000

<210> 565

<400> 565
000

<210> 566

<400> 566
000

<210> 567

<400> 567
000

<210> 568

<400> 568
000

<210> 569

<400> 569
000

<210> 570

<400> 570
000

<210> 571

<400> 571
000

<210> 572

<400> 572
000

<210> 573

<400> 573
000

<210> 574

<400> 574
000

<210> 575

<400> 575
000

<210> 576

<400> 576
000

<210> 577

<400> 577
000

<210> 578

<400> 578
000

<210> 579

<400> 579
000

<210> 580

<400> 580
000

<210> 581

<400> 581
000

<210> 582

<400> 582
000

<210> 583

<400> 583
000

<210> 584

<400> 584
000

<210> 585

<400> 585
000

<210> 586

<400> 586
000

<210> 587

<400> 587
000

<210> 588

<400> 588
000

<210> 589

<400> 589
000

<210> 590

<400> 590
000

<210> 591

<400> 591
000

<210> 592

<400> 592
000

<210> 593

<400> 593
000

<210> 594

<400> 594
000

<210> 595

<400> 595
000

<210> 596

<400> 596
000

<210> 597

<400> 597
000

<210> 598

<400> 598
000

<210> 599

<400> 599
000

<210> 600
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 600

Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
1 5

<210> 601
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 601

Pro Lys Lys Lys Arg Arg Val
1 5

<210> 602
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 602

Lys Arg Pro Ala Ala Thr Lys Lys Ala Gly Gln Ala Lys Lys Lys Lys
1 5 10 15

<210> 603
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 603
uggagggccu gauguguguu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 604
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 604
gccugaugug uguugggugu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 605
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 605
ccugaugugu guugggguguu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 606
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 606
cccaacaccc aacacacauc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 607
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 607
ucaggaaaca ugaagaaagc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 608
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 608
aggcgccugg gccucucccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 609
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 609
cgggcuggcc ucccacaagg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 610
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature

<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 610
acggccaucc ucggcgucug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 611
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 611
gacggccauc cucggcgucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 612
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 612
gacgccgagg auggccguca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 613
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 613
ugacggccau ccucggcguc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 614
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 614
ggcgccauga cggccauccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 615
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 615
acagcgacgc cgcgagccag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 616
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 616
cgacgccgcg agccagagga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 617
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 617
cgagccagag gauggagccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 618
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 618
cggcuccauc cucuggcucg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 619
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 619
gagccagagg auggagccgc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 620
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 620
gcgcccgcgg cuccauccuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 621
<211> 100

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 621
gcccguccgu gggggaugag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 622
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 622
ucaucccccа cggacgggcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 623
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 623

aucucggacc cggagacugu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 624
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 624
ggggucccgc ggcuucgggg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 625
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 625
cucggggucc cgcggcuucg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 626
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 626
ucucgggguc ccgcggcuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 627
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 627
gucucggggu cccgcggcuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 628
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 628
gcaagggucu cggggucccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 629
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 629
ggaccccgag acccuugccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 630
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 630
gaccccgaga cccuugcccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 631
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 631
cgagacccuu gccccgggag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 632
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 632
cucccggggc aagggucucg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 633
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 633
ucucccgggg caagggucuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 634
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 634
cucucccggg gcaagggucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 635
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 635
ccuugccccg ggagaggccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 636
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 636
cugggccucu cccggggcaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 637
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 637
ccugggccuc ucccggggca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 638
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 638
uuuaggccaa aaauccccccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 639
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>

<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 639
cgcugcagcg cacggguacc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 640
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 640
gcugcagcgc acggguacca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 641
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 641
cugcagcgca cggguaccag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 642
<211> 100
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 642
cgcacgggua ccaggggcca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 643
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 643
gcacggguac caggggccac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 644
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 644
cacggguacc aggggccacg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 645
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 645
gggaggcgcc ccguggcccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 646
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 646
gcgaucaggg aggcgccccg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 647
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 647
uccuuguggg aggccagccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 648
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 648
cuccuugugg gaggccagcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 649
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 649
ggcuggccuc ccacaaggag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 650

<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 650
uugucucccc uccuuguggg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 651
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 651
ccacaaggag gggagacaau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 652
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 652
cacaaggagg ggagacaauu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 653
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 653
caauugucuc cccuccuugu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 654
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 654
ccaauugucu ccccuccuug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 655
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 655
aucccucgaa uacugaugag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 656
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 656
aaccacucau caguauucga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 657
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 657
gaaccacuca ucaguauucg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 658
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 658
gaggaaaagu cacgggccca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 659
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 659
ggcccgugac uuuuccucuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 660
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature

<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 660
ugcuucacac ucaaugugug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 661
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 661
gcuucacacu caaugugugu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 662
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 662
cuucacacuc aaugugugug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 663
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 663
uucacacuca augugugugg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 664
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 664
uugagaaugg acaggacacc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 665
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 665
aggcauuuug caucugucau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 666
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 666
caggcauuuu gcaucuguca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 667
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 667
aggggcccug acccugcuaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 668
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 668
ugggaaaaga ggggaaggug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 669
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 669
uggaggagga agagcucagg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 670
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 670
ugagauuucu ugucucacug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 671
<211> 100

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 671
gagauuucuu gucucacuga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 672
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 672
uaaagcaccu guuaaaauga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 673
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 673

aaucuguccu ucauuuuaac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 674
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 674
gucacagggg aaggucccug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 675
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 675
aaacaugaag aaagcaggug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 676
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 676
uguccuguga gauaccagaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 677
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 677
augaaggagg cugaugccug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 678
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 678
aggcugaugc cugagguccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 679
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 679
ggcugaugcc ugagguccuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 680
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 680
cacaauaucc caaggaccuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 681
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 681
ggguccuuggg auauuguguu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 682
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 682
guccuuggga uauuguguuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 683
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 683
cucccaaaca caauauccca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 684
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 684
uccucuagcc acaucuucug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 685
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 685
acagaagaug uggcuagagg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 686
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 686
ccucuagcca caucuucugu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 687
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 687
cccacagaag auguggcuag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 688
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 688
gucagauccc acagaagaug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 689
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>

<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 689
aucuucugug ggaucugacc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 690
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 690
cccaggcagu gacagugccc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 691
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 691
cugggcacug ucacugccug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 692
<211> 100
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 692
ccugggcacu gucacugccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 693
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 693
cccugggcac ugucacugcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 694
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 694
uuggguguug ggcggaacag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 695
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 695
uggauguauu gagcaugcga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 696
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 696
ggauguauug agcaugcgau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 697
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 697
aacaugaaga aagcaggugu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 698

<400> 698
000

<210> 699

<400> 699
000

<210> 700

<400> 700
000

<210> 701

<400> 701
000

<210> 702

<400> 702
000

<210> 703

<400> 703
000

<210> 704

<400> 704
000

<210> 705

<400> 705
000

<210> 706

<400> 706
000

<210> 707

<400> 707
000

<210> 708

<400> 708
000

<210> 709

<400> 709
000

<210> 710

<400> 710
000

<210> 711

<400> 711
000

<210> 712

<400> 712
000

<210> 713

<400> 713
000

<210> 714

<400> 714
000

<210> 715

<400> 715
000

<210> 716

<400> 716
000

<210> 717

<400> 717
000

<210> 718

<400> 718
000

<210> 719

<400> 719
000

<210> 720

<400> 720
000

<210> 721

<400> 721
000

<210> 722

<400> 722
000

<210> 723

<400> 723
000

<210> 724

<400> 724
000

<210> 725

<400> 725
000

<210> 726

<400> 726
000

<210> 727

<400> 727
000

<210> 728

<400> 728
000

<210> 729

<400> 729
000

<210> 730

<400> 730
000

<210> 731

<400> 731
000

<210> 732

<400> 732
000

<210> 733

<400> 733
000

<210> 734

<400> 734
000

<210> 735

<400> 735
000

<210> 736

<400> 736
000

<210> 737

<400> 737
000

<210> 738

<400> 738
000

<210> 739

<400> 739
000

<210> 740

<400> 740
000

<210> 741

<400> 741
000

<210> 742

<400> 742
000

<210> 743

<400> 743
000

<210> 744

<400> 744
000

<210> 745

<400> 745
000

<210> 746

<400> 746
000

<210> 747

<400> 747
000

<210> 748

<400> 748
000

<210> 749

<400> 749
000

<210> 750

<400> 750
000

<210> 751

<400> 751
000

<210> 752

<400> 752
000

<210> 753

<400> 753
000

<210> 754

<400> 754
000

<210> 755

<400> 755
000

<210> 756

<400> 756
000

<210> 757

<400> 757
000

<210> 758

<400> 758
000

<210> 759

<400> 759
000

<210> 760

<400> 760
000

<210> 761

<400> 761
000

<210> 762

<400> 762
000

<210> 763

<400> 763
000

<210> 764

<400> 764
000

<210> 765

<400> 765
000

<210> 766

<400> 766
000

<210> 767

<400> 767
000

<210> 768

<400> 768
000

<210> 769

<400> 769
000

<210> 770

<400> 770
000

<210> 771

<400> 771
000

<210> 772

<400> 772
000

<210> 773

<400> 773
000

<210> 774

<400> 774
000

<210> 775

<400> 775
000

<210> 776

<400> 776
000

<210> 777

<400> 777
000

<210> 778

<400> 778
000

<210> 779

<400> 779
000

<210> 780

<400> 780
000

<210> 781

<400> 781
000

<210> 782

<400> 782
000

<210> 783

<400> 783
000

<210> 784

<400> 784
000

<210> 785

<400> 785
000

<210> 786

<400> 786
000

<210> 787

<400> 787
000

<210> 788

<400> 788
000

<210> 789

<400> 789
000

<210> 790

<400> 790
000

<210> 791

<400> 791
000

<210> 792

<400> 792
000

<210> 793

<400> 793
000

<210> 794

<400> 794
000

<210> 795

<400> 795
000

<210> 796

<400> 796
000

<210> 797

<400> 797
000

<210> 798

<400> 798
000

<210> 799

<400> 799
000

<210> 800
<211> 1378
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 800

Met Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Asp Ile Gly Thr Asn Ser Val
1 5 10 15

Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe
20 25 30

Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile
35 40 45

Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu
50 55 60

Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met Ala Lys Val Asp Asp Ser
85 90 95

Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu Val Glu Glu Asp Lys Lys
100 105 110

His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile Val Asp Glu Val Ala Tyr
115 120 125

His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu Arg Lys Lys Leu Val Asp
130 135 140

Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile Tyr Leu Ala Leu Ala His
145 150 155 160

Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile Glu Gly Asp Leu Asn Pro
165 170 175

Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Gln Leu Val Gln Thr Tyr Asn
180 185 190

Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn Ala Ser Gly Val Asp Ala Lys
195 200 205

Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys Ser Arg Arg Leu Glu Asn Leu
210 215 220

Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys Asn Gly Leu Phe Gly Asn Leu
225 230 235 240

Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro Asn Phe Lys Ser Asn Phe Asp
245 250 255

Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu Ser Lys Asp Thr Tyr Asp Asp
260 265 270

Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp Leu

275 280 285

Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp Ile
290 295 300

Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser Met
305 310 315 320

Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys Ala
325 330 335

Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys Tyr Lys Glu Ile Phe Phe Asp
340 345 350

Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser Gln
355 360 365

Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp Gly
370 375 380

Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg Lys
385 390 395 400

Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Pro His Gln Ile His Leu Gly
405 410 415

Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe Leu
420 425 430

Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys Ile Leu Thr Phe Arg Ile Pro
435 440 445

Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp Met
450 455 460

Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu Val
465 470 475 480

Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr Asn
485 490 495

Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys Val Leu Pro Lys His Ser Leu
500 505 510

Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys Tyr
515 520 525

Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln Lys
530 535 540

Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr Val
545 550 555 560

Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp Ser
565 570 575

Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly Thr
580 585 590

Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp Asn
595 600 605

Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr Leu
610 615 620

Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala His
625 630 635 640

Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr Thr
645 650 655

Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp Lys
660 665 670

Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp Gly Phe Ala

675 680 685

Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His Asp Asp Ser Leu Thr Phe Lys
690 695 700

Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val Ser Gly Gln Gly Asp Ser Leu His
705 710 715 720

Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser Pro Ala Ile Lys Lys Gly Ile
725 730 735

Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu Leu Val Lys Val Met Gly Arg
740 745 750

His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu Met Ala Arg Glu Asn Gln Thr
755 760 765

Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg Glu Arg Met Lys Arg Ile Glu
770 775 780

Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln Ile Leu Lys Glu His Pro Val
785 790 795 800

Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu Gln
805 810 815

Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg Leu
820 825 830

Ser Asp Tyr Asp Val Asp His Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys Asp
835 840 845

Asp Ser Ile Asp Asn Lys Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg Gly
850 855 860

Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys Asn
865 870 875 880

Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys Phe
885 890 895

Asp Asn Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp Lys
900 905 910

Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr Lys
915 920 925

His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp Glu
930 935 940

Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser Lys
945 950 955 960

Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val Arg Glu
965 970 975

Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Val Val
980 985 990

Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe Val
995 1000 1005

Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala Lys
1010 1015 1020

Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe Tyr
1025 1030 1035

Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu Ala Asn
1040 1045 1050

Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr Asn Gly Glu Thr
1055 1060 1065

Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr Val Arg

1070 1075 1080

Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys Thr Glu
1085 1090 1095

Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile Leu Pro Lys Arg
1100 1105 1110

Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp Trp Asp Pro Lys
1115 1120 1125

Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser Pro Thr Val Ala Tyr Ser Val Leu
1130 1135 1140

Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys Lys Leu Lys Ser
1145 1150 1155

Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met Glu Arg Ser Ser Phe
1160 1165 1170

Glu Lys Asn Pro Ile Asp Phe Leu Glu Ala Lys Gly Tyr Lys Glu
1175 1180 1185

Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys Tyr Ser Leu Phe
1190 1195 1200

Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala Ser Ala Gly Glu
1205 1210 1215

Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser Lys Tyr Val Asn
1220 1225 1230

Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu Lys Gly Ser Pro
1235 1240 1245

Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu Gln His Lys His
1250 1255 1260

Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser Glu Phe Ser Lys Arg
1265 1270 1275

Val Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys Val Leu Ser Ala Tyr
1280 1285 1290

Asn Lys His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu Gln Ala Glu Asn Ile
1295 1300 1305

Ile His Leu Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly Ala Pro Ala Ala Phe
1310 1315 1320

Lys Tyr Phe Asp Thr Thr Ile Asp Arg Lys Arg Tyr Thr Ser Thr
1325 1330 1335

Lys Glu Val Leu Asp Ala Thr Leu Ile His Gln Ser Ile Thr Gly
1340 1345 1350

Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln Leu Gly Gly Asp Gly
1355 1360 1365

Gly Gly Ser Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
1370 1375

<210> 801
<211> 4140
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 801
atggacaaga agtacagcat cggactggac atcggaacaa acagcgtcgg atgggcagtc 60

atcacagacg aatacaaggt cccgagcaag aagttcaagg tcctgggaaa cacagacaga 120

cacagcatca agaagaacct gatcggagca ctgctgttcg acagcggaga aacagcagaa 180

gcaacaagac tgaagagaac agcaagaaga agatacacaa gaagaaagaa cagaatctgc 240

tacctgcagg aaatcttcag caacgaaatg gcaaaggtcg acgacagctt cttccacaga 300

ctggaagaaa gcttcctggt cgaagaagac aagaagcacg aaagacaccc gatcttcgga 360

aacatcgtcg acgaagtcgc ataccacgaa aagtacccga caatctacca cctgagaaag 420

aagctggtcg acagcacaga caaggcagac ctgagactga tctacctggc actggcacac 480

atgatcaagt tcagaggaca cttcctgatc gaaggagacc tgaacccgga caacagcgac 540

gtcgacaagc tgttcatcca gctggtccag acatacaacc agctgttcga agaaaacccg 600

atcaacgcaa gcggagtcga cgcaaaggca atcctgagcg caagactgag caagagcaga 660

agactggaaa acctgatcgc acagctgccg ggagaaaaga agaacggact gttcggaaac 720

ctgatcgcac tgagcctggg actgacaccg aacttcaaga gcaacttcga cctggcagaa 780

gacgcaaagc tgcagctgag caaggacaca tacgacgacg acctggacaa cctgctggca 840

cagatcggag accagtacgc agacctgttc ctggcagcaa agaacctgag cgacgcaatc 900

ctgctgagcg acatcctgag agtcaacaca gaaatcacaa aggcaccgct gagcgcaagc 960

atgatcaaga gatacgacga acaccaccag gacctgacac tgctgaaggc actggtcaga 1020

cagcagctgc cggaaaagta caaggaaatc ttcttcgacc agagcaagaa cggatacgca 1080

ggatacatcg acggaggagc aagccaggaa gaattctaca agttcatcaa gccgatcctg 1140

gaaaagatgg acggaacaga agaactgctg gtcaagctga acagagaaga cctgctgaga 1200

aagcagagaa cattcgacaa cggaagcatc ccgcaccaga tccacctggg agaactgcac 1260

gcaatcctga gaagacagga agacttctac ccgttcctga aggacaacag agaaaagatc 1320

gaaaagatcc tgacattcag aatcccgtac tacgtcggac cgctggcaag aggaaacagc 1380

agattcgcat ggatgacaag aaagagcgaa gaaacaatca caccgtggaa cttcgaagaa 1440

gtcgtcgaca agggagcaag cgcacagagc ttcatcgaaa gaatgacaaa cttcgacaag 1500

aacctgccga acgaaaaggt cctgccgaag cacagcctgc tgtacgaata cttcacagtc 1560

tacaacgaac tgacaaaggt caagtacgtc acagaaggaa tgagaaagcc ggcattcctg 1620

agcggagaac agaagaaggc aatcgtcgac ctgctgttca agacaaacag aaaggtcaca 1680

gtcaagcagc tgaaggaaga ctacttcaag aagatcgaat gcttcgacag cgtcgaaatc 1740

agcggagtcg aagacagatt caacgcaagc ctgggaacat accacgacct gctgaagatc 1800

atcaaggaca aggacttcct ggacaacgaa gaaaacgaag acatcctgga agacatcgtc 1860

ctgacactga cactgttcga agacagagaa atgatcgaag aaagactgaa gacatacgca 1920

cacctgttcg acgacaaggt catgaagcag ctgaagagaa gaagatacac aggatgggga 1980

agactgagca gaaagctgat caacggaatc agagacaagc agagcggaaa gacaatcctg 2040

gacttcctga agagcgacgg attcgcaaac agaaacttca tgcagctgat ccacgacgac 2100

agcctgacat tcaaggaaga catccagaag gcacaggtca gcggacaggg agacagcctg 2160

cacgaacaca tcgcaaacct ggcaggaagc ccggcaatca agaagggaat cctgcagaca 2220

gtcaaggtcg tcgacgaact ggtcaaggtc atgggaagac acaagccgga aaacatcgtc 2280

atcgaaatgg caagagaaaa ccagacaaca cagaagggac agaagaacag cagagaaaga 2340

atgaagagaa tcgaagaagg aatcaaggaa ctgggaagcc agatcctgaa ggaacacccg 2400

gtcgaaaaca cacagctgca gaacgaaaag ctgtacctgt actacctgca gaacggaaga 2460

gacatgtacg tcgaccagga actggacatc aacagactga gcgactacga cgtcgaccac 2520

atcgtcccgc agagcttcct gaaggacgac agcatcgaca acaaggtcct gacaagaagc 2580

gacaagaaca gaggaaagag cgacaacgtc ccgagcgaag aagtcgtcaa gaagatgaag 2640

aactactgga gacagctgct gaacgcaaag ctgatcacac agagaaagtt cgacaacctg 2700

acaaaggcag agagaggagg actgagcgaa ctggacaagg caggattcat caagagacag 2760

ctggtcgaaa caagacagat cacaaagcac gtcgcacaga tcctggacag cagaatgaac 2820

acaaagtacg acgaaaacga caagctgatc agagaagtca aggtcatcac actgaagagc 2880

aagctggtca gcgacttcag aaaggacttc cagttctaca aggtcagaga aatcaacaac 2940

taccaccacg cacacgacgc atacctgaac gcagtcgtcg gaacagcact gatcaagaag 3000

tacccgaagc tggaaagcga attcgtctac ggagactaca aggtctacga cgtcagaaag 3060

atgatcgcaa agagcgaaca ggaaatcgga aaggcaacag caaagtactt cttctacagc 3120

aacatcatga acttcttcaa gacagaaatc acactggcaa acggagaaat cagaaagaga 3180

ccgctgatcg aaacaaacgg agaaacagga gaaatcgtct gggacaaggg aagagacttc 3240

gcaacagtca gaaaggtcct gagcatgccg caggtcaaca tcgtcaagaa gacagaagtc 3300

cagacaggag gattcagcaa ggaaagcatc ctgccgaaga gaaacagcga caagctgatc 3360

gcaagaaaga aggactggga cccgaagaag tacggaggat tcgacagccc gacagtcgca 3420

tacagcgtcc tggtcgtcgc aaaggtcgaa aagggaaaga gcaagaagct gaagagcgtc 3480

aaggaactgc tgggaatcac aatcatggaa agaagcagct tcgaaaagaa cccgatcgac 3540

ttcctggaag caaagggata caaggaagtc aagaaggacc tgatcatcaa gctgccgaag 3600

tacagcctgt tcgaactgga aaacggaaga aagagaatgc tggcaagcgc aggagaactg 3660

cagaagggaa acgaactggc actgccgagc aagtacgtca acttcctgta cctggcaagc 3720

cactacgaaa agctgaaggg aagcccggaa gacaacgaac agaagcagct gttcgtcgaa 3780

cagcacaagc actacctgga cgaaatcatc gaacagatca gcgaattcag caagagagtc 3840

atcctggcag acgcaaacct ggacaaggtc ctgagcgcat acaacaagca cagagacaag 3900

ccgatcagag aacaggcaga aaacatcatc cacctgttca cactgacaaa cctgggagca 3960

ccggcagcat tcaagtactt cgacacaaca atcgacagaa agagatacac aagcacaaag 4020

gaagtcctgg acgcaacact gatccaccag agcatcacag gactgtacga aacaagaatc 4080

gacctgagcc agctgggagg agacggagga ggaagcccga agaagaagag aaaggtctag 4140

<210> 802
<211> 4140
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 802
atggacaaga agtactccat cggcctggac atcggcacca actccgtggg ctgggccgtg 60

atcaccgacg agtacaaggt gccctccaag aagttcaagg tgctgggcaa caccgaccgg 120

cactccatca agaagaacct gatcggcgcc ctgctgttcg actccggcga gaccgccgag 180

gccacccggc tgaagcggac cgcccggcgg cggtacaccc ggcggaagaa ccggatctgc 240

tacctgcagg agatcttctc caacgagatg gccaaggtgg acgactcctt cttccaccgg 300

ctggaggagt ccttcctggt ggaggaggac aagaagcacg agcggcaccc catcttcggc 360

aacatcgtgg acgaggtggc ctaccacgag aagtacccca ccatctacca cctgcggaag 420

aagctggtgg actccaccga caaggccgac ctgcggctga tctacctggc cctggcccac 480

atgatcaagt tccggggcca cttcctgatc gagggcgacc tgaaccccga caactccgac 540

gtggacaagc tgttcatcca gctggtgcag acctacaacc agctgttcga ggagaacccc 600

atcaacgcct ccggcgtgga cgccaaggcc atcctgtccg cccggctgtc caagtcccgg 660

cggctggaga acctgatcgc ccagctgccc ggcgagaaga agaacggcct gttcggcaac 720

ctgatcgccc tgtccctggg cctgaccccc aacttcaagt ccaacttcga cctggccgag 780

gacgccaagc tgcagctgtc caaggacacc tacgacgacg acctggacaa cctgctggcc 840

cagatcggcg accagtacgc cgacctgttc ctggccgcca agaacctgtc cgacgccatc 900

ctgctgtccg acatcctgcg ggtgaacacc gagatcacca aggcccccct gtccgcctcc 960

atgatcaagc ggtacgacga gcaccaccag gacctgaccc tgctgaaggc cctggtgcgg 1020

cagcagctgc ccgagaagta caaggagatc ttcttcgacc agtccaagaa cggctacgcc 1080

ggctacatcg acggcggcgc ctcccaggag gagttctaca agttcatcaa gcccatcctg 1140

gagaagatgg acggcaccga ggagctgctg gtgaagctga accgggagga cctgctgcgg 1200

aagcagcgga ccttcgacaa cggctccatc ccccaccaga tccacctggg cgagctgcac 1260

gccatcctgc ggcggcagga ggacttctac ccttcctga aggacaaccg ggagaagatc 1320

gagaagatcc tgaccttccg gatcccctac tacgtgggcc ccctggcccg gggcaactcc 1380

cggttcgcct ggatgacccg gaagtccgag gagaccatca ccccctggaa cttcgaggag 1440

gtggtggaca agggcgcctc cgcccagtcc ttcatcgagc ggatgaccaa cttcgacaag 1500

aacctgccca acgagaaggt gctgcccaag cactccctgc tgtacgagta cttcaccgtg 1560

tacaacgagc tgaccaaggt gaagtacgtg accgagggca tgcggaagcc cgccttcctg 1620

tccggcgagc agaagaaggc catcgtggac ctgctgttca agaccaaccg gaaggtgacc 1680

gtgaagcagc tgaaggagga ctacttcaag aagatcgagt gcttcgactc cgtggagatc 1740

tccggcgtgg aggaccggtt caacgcctcc ctgggcacct accacgacct gctgaagatc 1800

atcaaggaca aggacttcct ggacaacgag gagaacgagg acatcctgga ggacatcgtg 1860

ctgaccctga ccctgttcga ggaccgggag atgatcgagg agcggctgaa gacctacgcc 1920

cacctgttcg acgacaaggt gatgaagcag ctgaagcggc ggcggtacac cggctggggc 1980

cggctgtccc ggaagctgat caacggcatc cgggacaagc agtccggcaa gaccatcctg 2040

gacttcctga agtccgacgg cttcgccaac cggaacttca tgcagctgat ccacgacgac 2100

tccctgacct tcaaggagga catccagaag gcccaggtgt ccggccaggg cgactccctg 2160

cacgagcaca tcgccaacct ggccggctcc cccgccatca agaagggcat cctgcagacc 2220

gtgaaggtgg tggacgagct ggtgaaggtg atgggccggc acaagcccga gaacatcgtg 2280

atcgagatgg cccgggagaa ccagaccacc cagaagggcc agaagaactc ccgggagcgg 2340

atgaagcgga tcgaggaggg catcaaggag ctgggctccc agatcctgaa ggagcacccc 2400

gtggagaaca cccagctgca gaacgagaag ctgtacctgt actacctgca gaacggccgg 2460

gacatgtacg tggaccagga gctggacatc aaccggctgt ccgactacga cgtggaccac 2520

atcgtgcccc agtccttcct gaaggacgac tccatcgaca acaaggtgct gacccggtcc 2580

gacaagaacc ggggcaagtc cgacaacgtg ccctccgagg aggtggtgaa gaagatgaag 2640

aactactggc ggcagctgct gaacgccaag ctgatcaccc agcggaagtt cgacaacctg 2700

accaaggccg agcgggggcgg cctgtccgag ctggacaagg ccggcttcat caagcggcag 2760

ctggtggaga cccggcagat caccaagcac gtggcccaga tcctggactc ccggatgaac 2820

accaagtacg acgagaacga caagctgatc cgggaggtga aggtgatcac cctgaagtcc 2880

aagctggtgt ccgacttccg gaaggacttc cagttctaca aggtgcggga gatcaacaac 2940

taccaccacg cccacgacgc ctacctgaac gccgtggtgg gcaccgccct gatcaagaag 3000

taccccaagc tggagtccga gttcgtgtac ggcgactaca aggtgtacga cgtgcggaag 3060

atgatcgcca agtccgagca ggagatcggc aaggccaccg ccaagtactt cttctactcc 3120

aacatcatga acttcttcaa gaccgagatc accctggcca acggcgagat ccggaagcgg 3180

cccctgatcg agaccaacgg cgagaccggc gagatcgtgt gggacaaggg ccgggacttc 3240

gccaccgtgc ggaaggtgct gtccatgccc caggtgaaca tcgtgaagaa gaccgaggtg 3300

cagaccggcg gcttctccaa ggagtccatc ctgcccaagc ggaactccga caagctgatc 3360

gcccggaaga aggactggga ccccaagaag tacggcggct tcgactcccc caccgtggcc 3420

tactccgtgc tggtggtggc caaggtggag aagggcaagt ccaagaagct gaagtccgtg 3480

aaggagctgc tgggcatcac catcatggag cggtcctcct tcgagaagaa ccccatcgac 3540

ttcctggagg ccaagggcta caaggaggtg aagaaggacc tgatcatcaa gctgcccaag 3600

tactccctgt tcgagctgga gaacggccgg aagcggatgc tggcctccgc cggcgagctg 3660

cagaagggca acgagctggc cctgccctcc aagtacgtga acttcctgta cctggcctcc 3720

cactacgaga agctgaaggg ctcccccgag gacaacgagc agaagcagct gttcgtggag 3780

cagcacaagc actacctgga cgagatcatc gagcagatct ccgagttctc caagcgggtg 3840

atcctggccg acgccaacct ggacaaggtg ctgtccgcct acaacaagca ccgggacaag 3900

cccatccggg agcaggccga gaacatcatc cacctgttca ccctgaccaa cctgggcgcc 3960

cccgccgcct tcaagtactt cgacaccacc atcgaccgga agcggtacac ctccaccaag 4020

gaggtgctgg acgccaccct gatccaccag tccatcaccg gcctgtacga gacccggatc 4080

gacctgtccc agctgggcgg cgacggcggc ggctccccca agaagaagcg gaaggtgtga 4140

<210> 803
<211> 4197
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 803
auggacaaga aguacuccau cggccuggac aucggcacca acuccguggg cugggccgug 60

aucaccgacg aguacaaggu gcccuccaag aaguucaagg ugcugggcaa caccgaccgg 120

cacuccauca agaagaaccu gaucggcgcc cugcuguucg acuccggcga gaccgccgag 180

gccacccggc ugaagcggac cgcccggcgg cgguacaccc ggcggaagaa ccggaucugc 240

uaccugcagg agaucuucuc caacgagaug gccaaggugg acgacuccuu cuuccaccgg 300

cuggaggagu ccuuccuggu ggaggaggac aagaagcacg agcggcaccc caucuucggc 360

aacaucgugg acgagguggc cuaccacgag aaguacccca ccaucuacca ccugcggaag 420

aagcuggugg acuccaccga caaggccgac cugcggcuga ucuaccuggc ccuggcccac 480

augaucaagu uccggggcca cuuccugauc gagggcgacc ugaaccccga caacuccgac 540

guggacaagc uguucaucca gcuggugcag accuacaacc agcuguucga ggagaacccc 600

aucaacgccu ccggcgugga cgccaaggcc auccuguccg cccggcuguc caagucccgg 660

cggcuggaga accugaucgc ccagcugccc ggcgagaaga agaacggccu guucggcaac 720

cugaucgccc uguccccuggg ccugaccccc aacuucaagu ccaacuucga ccuggccgag 780

gacgccaagc ugcagcuguc caaggacacc uacgacgacg accuggacaa ccugcuggcc 840

cagaucggcg accaguacgc cgaccuguuc cuggccgcca agaaccuguc cgacgccauc 900

cugcuguccg acauccugcg ggugaacacc gagaucacca aggccccccu guccgccucc 960

augaucaagc gguacgacga gcaccaccag gaccugaccc ugcugaaggc ccuggugcgg 1020

cagcagcugc ccgagaagua caaggagauc uucuucgacc aguccaagaa cggcuacgcc 1080

ggcuacaucg acggcggcgc cucccaggag gaguucuaca aguucaucaa gcccauccug 1140

gagaagaugg acggcaccga ggagcugcug gugaagcuga accgggagga ccugcugcgg 1200

aagcagcgga ccuucgacaa cggcuccauc ccccaccaga uccaccuggg cgagcugcac 1260

gccauccugc ggcggcagga ggacuucuac cccuuccuga aggacaaccg ggagaagauc 1320

gagaagaucc ugaccuuccg gaucccccuac uacgugggcc cccuggcccg gggcaacucc 1380

cgguucgccu ggaugacccg gaaguccgag gagaccauca cccccuggaa cuucgaggag 1440

gugguggaca agggcgccuc cgcccagucc uucaucgagc ggaugaccaa cuucgacaag 1500

aaccugccca acgagaaggu gcugcccaag cacucccugc uguacgagua cuucaccgug 1560

uacaacgagc ugaccaaggu gaaguacgug accgagggca ugcggaagcc cgccuuccug 1620

uccggcgagc agaagaaggc caucguggac cugcuguuca agaccaaccg gaaggugacc 1680

gugaagcagc ugaaggagga cuacuucaag aagaucgagu gcuucgacuc cguggagauc 1740

uccggcgugg aggaccgguu caacgccucc cuggggcaccu accacgaccu gcugaagauc 1800

aucaaggaca aggacuuccu ggacaacgag gagaacgagg acauccugga ggacaucgug 1860

cugacccuga cccuguucga ggaccgggag augaucgagg agcggcugaa gaccuacgcc 1920

caccuguucg acgacaaggu gaugaagcag cugaagcggc ggcgguacac cggcuggggc 1980

cggcuguccc ggaagcugau caacggcauc cgggacaagc aguccggcaa gaccauccug 2040

gacuuccuga aguccgacgg cuucgccaac cggaacuuca ugcagcugau ccacgacgac 2100

ucccugaccu ucaaggagga cauccagaag gcccaggugu ccggccaggg cgacucccug 2160

cacgagcaca ucgccaaccu ggccggcucc cccgccauca agaagggcau ccugcagacc 2220

gugaaggugg uggacgagcu ggugaaggug augggccggc acaagcccga gaacaucgug 2280

aucgagaugg cccgggagaa ccagaccacc cagaagggcc agaagaacuc ccgggagcgg 2340

augaagcgga ucgaggaggg caucaaggag cugggcuccc agauccugaa ggagcacccc 2400

guggagaaca cccagcugca gaacgagaag cuguaccugu acuaccugca gaacggccgg 2460

gacauguacg uggaccagga gcuggacauc aaccggcugu ccgacuacga cguggaccac 2520

aucgugcccc aguccuuccu gaaggacgac uccaucgaca acaaggugcu gacccggucc 2580

gacaagaacc ggggcaaguc cgacaacgug cccuccgagg agguggugaa gaagaugaag 2640

aacuacuggc ggcagcugcu gaacgccaag cugaucaccc agcggaaguu cgacaaccug 2700

accaaggccg agcggggcgg ccuguccgag cuggacaagg ccggcuucau caagcggcag 2760

cugguggaga cccggcagau caccaagcac guggcccaga uccuggacuc ccggaugaac 2820

accaaguacg acgagaacga caagcugauc cgggagguga aggugaucac ccugaagucc 2880

aagcuggugu ccgacuuccg gaaggacuuc caguucuaca aggugcggga gaucaacaac 2940

uaccaccacg cccacgacgc cuaccugaac gccguggugg gcaccgcccu gaucaagaag 3000

uaccccaagc uggaguccga guucguguac ggcgacuaca agguguacga cgugcggaag 3060

augaucgcca aguccgagca ggagaucggc aaggccaccg ccaaguacuu cuucuacucc 3120

aacaucauga acuucuucaa gaccgagauc acccuggcca acggcgagau ccggaagcgg 3180

ccccugaucg agaccaacgg cgagaccggc gagaucgugu gggacaaggg ccgggacuuc 3240

gccaccgugc ggaaggugcu guccaugccc caggugaaca ucgugaagaa gaccgaggug 3300

cagaccggcg gcuucuccaa ggaguccauc cugcccaagc ggaacuccga caagcugauc 3360

gcccggaaga aggacuggga ccccaagaag uacggcggcu ucgacucccc caccguggcc 3420

uacuccgugc uggugguggc caagguggag aagggcaagu ccaagaagcu gaaguccgug 3480

aaggagcugc ugggcaucac caucauggag cgguccuccu ucgagaagaa ccccaucgac 3540

uuccuggagg ccaagggcua caaggaggug aagaaggacc ugaucaucaa gcugcccaag 3600

uacucccugu ucgagcugga gaacggccgg aagcggaugc uggccuccgc cggcgagcug 3660

cagaagggca acgagcuggc ccugcccucc aaguacguga acuuccugua ccuggccucc 3720

cacuacgaga agcugaaggg cucccccgag gacaacgagc agaagcagcu guucguggag 3780

cagcacaagc acuaccugga cgagaucauc gagcagaucu ccgaguucuc caagcgggug 3840

auccuggccg acgccaaccu ggacaaggug cuguccgccu acaacaagca ccgggacaag 3900

cccauccggg agcaggccga gaacaucauc caccuguuca cccugaccaa ccugggcgcc 3960

cccgccgccu ucaaguacuu cgacaccacc aucgaccgga agcgguacac cuccaccaag 4020

gaggugcugg acgccacccu gauccaccag uccaucaccg gccuguacga gacccggauc 4080

gaccuguccc agcugggcgg cgacggcggc ggcucccccа agaagaagcg gaaggugucc 4140

gaguccgcca ccccccgaguc cguguccggc uggcggcugu ucaagaagau cuccuga 4197

<210> 804
<211> 4782
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 804
auggaggccu cccccgccuc cggcccccgg caccugaugg acccccacau cuucaccucc 60

aacuucaaca acggcaucgg ccggcacaag accuaccugu gcuacgaggu ggagcggcug 120

gacaacggca ccuccgugaa gauggaccag caccggggcu uccugcacaa ccaggccaag 180

aaccugcugu gcggcuucua cggccggcac gccgagcugc gguuccugga ccuggugccc 240

ucccugcagc uggacccccgc ccagaucuac cgggugaccu gguucaucuc cuggucccccc 300

ugcuucuccu ggggcugcgc cggcgaggug cggggccuucc ugcaggagaa cacccacgug 360

cggcugcgga ucuucgccgc ccggaucuac gacuacgacc cccuguacaa ggaggcccug 420

cagaugcugc gggacgccgg cgcccaggug uccaucauga ccuacgacga guucaagcac 480

ugcugggaca ccuucgugga ccaccagggc ugccccuucc agcccuggga cggccuggac 540

gagcacuccc aggcccuguc cggccggcug cgggccaucc ugcagaacca gggcaacucc 600

ggcuccgaga ccccccggcac cuccgagucc gccacccccg aguccgacaa gaaguacucc 660

aucggccugg ccaucggcac caacuccgug ggcugggccg ugaucaccga cgaguacaag 720

gugcccucca agaaguucaa ggugcugggc aacaccgacc ggcacuccau caagaagaac 780

cugaucggcg cccugcuguu cgacuccggc gagaccgccg aggccacccg gcugaagcgg 840

accgcccggc ggcgguacac ccggcggaag aaccggaucu gcuaccugca ggagaucuuc 900

uccaacgaga uggccaaggu ggacgacucc uucuuccacc ggcuggagga guccuuccug 960

guggaggagg acaagaagca cgagcggcac cccaucuucg gcaacaucgu ggacgaggug 1020

gccuaccacg agaaguaccc caccaucuac caccugcgga agaagcuggu ggacuccacc 1080

gacaaggccg accugcggcu gaucuaccug gcccuggccc acaugaucaa guuccggggc 1140

cacuuccuga ucgagggcga ccugaacccc gacaacuccg acguggacaa gcuguucauc 1200

cagcuggugc agaccuacaa ccagcuguuc gaggagaacc ccaucaacgc cuccggcgug 1260

gacgccaagg ccauccuguc cgcccggcug uccaaguccc ggcggcugga gaaccugauc 1320

gcccagcugc ccggcgagaa gaagaacggc cuguucggca accugaucgc ccugucccug 1380

ggccugaccc ccaacuucaa guccaacuuc gaccuggccg aggacgccaa gcugcagcug 1440

uccaaggaca ccuacgacga cgaccuggac aaccugcugg cccagaucgg cgaccaguac 1500

gccgaccugu uccuggccgc caagaaccug uccgacgcca uccugcuguc cgacauccug 1560

cgggugaaca ccgagaucac caaggccccc cuguccgccu ccaugaucaa gcgguacgac 1620

gagcaccacc aggaccugac ccugcugaag gcccuggugc ggcagcagcu gcccgagaag 1680

uacaaggaga ucuucuucga ccaguccaag aacggcuacg ccggcuacau cgacggcggc 1740

gccucccagg aggaguucua caaguucauc aagcccaucc uggagaagau ggacggcacc 1800

gaggagcugc uggugaagcu gaaccgggag gaccugcugc ggaagcagcg gaccuucgac 1860

aacggcucca ucccccacca gauccaccug ggcgagcugc acgccauccu gcggcggcag 1920

gaggacuucu accccuuccu gaaggacaac cgggagaaga ucgagaagau ccugaccuuc 1980

cggauccccu acuacguggg ccccccuggcc cggggcaacu cccgguucgc cuggaugacc 2040

cggaaguccg aggagaccau cacccccugg aacuucgagg aggugguga caagggcgcc 2100

uccgcccagu ccuucaucga gcggaugacc aacuucgaca agaaccugcc caacgagaag 2160

gugcugccca agcacucccu gcuguacgag uacuucaccg uguacaacga gcugaccaag 2220

gugaaguacg ugaccgaggg caugcggaag cccgccuucc uguccggcga gcagaagaag 2280

gccaucgugg accugcuguu caagaccaac cggaagguga ccgugaagca gcugaaggag 2340

gacuacuuca agaagaucga gugcuucgac uccguggaga ucuccggcgu ggaggaccgg 2400

uucaacgccu cccugggcac cuaccacgac cugcugaaga ucaucaagga caaggacuuc 2460

cuggacaacg aggagaacga ggacauccug gaggacaucg ugcugacccu gacccuguuc 2520

gaggaccggg agaugaucga ggagcggcug aagaccuacg cccaccuguu cgacgacaag 2580

gugaugaagc agcugaagcg gcggcgguac accggcuggg gccggcuguc ccggaagcug 2640

aucaacggca uccgggacaa gcaguccggc aagaccaucc uggacuuccu gaaguccgac 2700

ggcuucgcca accggaacuu caugcagcug auccacgacg acucccugac cuucaaggag 2760

gacauccaga aggcccaggu guccggccag ggcgacuccc ugcacgagca caucgccaac 2820

cuggccggcu cccccgccau caagaagggc auccugcaga ccgugaaggu gguggacgag 2880

cuggugaagg ugaugggccg gcacaagccc gagaacaucg ugaucgagau ggcccgggag 2940

aaccagacca cccagaaggg ccagaagaac ucccgggagc ggaugaagcg gaucgaggag 3000

ggcaucaagg agcugggcuc ccagauccug aaggagcacc ccguggagaa cacccagcug 3060

cagaacgaga agcuguaccu guacuaccug cagaacggcc gggacaugua cguggaccag 3120

gagcuggaca ucaaccggcu guccgacuac gacguggacc acaucgugcc ccaguccuuc 3180

cugaaggacg acuccaucga caacaaggug cugacccggu ccgacaagaa ccggggcaag 3240

uccgacaacg ugcccuccga ggagguggug aagaagauga agaacuacug gcggcagcug 3300

cugaacgcca agcugaucac ccagcggaag uucgacaacc ugaccaaggc cgagcggggc 3360

ggccuguccg agcuggacaa ggccggcuuc aucaagcggc agcuggugga gacccggcag 3420

aucaccaagc acguggccca gauccuggac ucccggauga acaccaagua cgacgagaac 3480

gacaagcuga uccgggaggu gaaggugauc acccugaagu ccaagcuggu guccgacuuc 3540

cggaaggacu uccaguucua caaggugcgg gagaucaaca acuaccacca cgcccacgac 3600

gccuaccuga acgccguggu gggcaccgcc cugaucaaga aguaccccaa gcuggagucc 3660

gaguucgugu acggcgacua caagguguac gacgugcgga agaugaucgc caaguccgag 3720

caggagaucg gcaaggccac cgccaaguac uucuucuacu ccaacaucau gaacuucuuc 3780

aagaccgaga ucacccuggc caacggcgag auccggaagc ggccccugau cgagaccaac 3840

ggcgagaccg gcgagaucgu gugggacaag ggccgggacu ucgccaccgu gcggaaggug 3900

cuguccaugc cccaggugaa caucgugaag aagaccgagg ugcagaccgg cggcuucucc 3960

aaggagucca uccugcccaa gcggaacucc gacaagcuga ucgcccggaa gaaggacugg 4020

gaccccaaga aguacggcgg cuucgacucc cccaccgugg ccuacuccgu gcugguggug 4080

gccaaggugg agaagggcaa guccaagaag cugaaguccg ugaaggagcu gcugggcauc 4140

accaucaugg agcgguccuc cuucgagaag aaccccaucg acuuccugga ggccaagggc 4200

uacaaggagg ugaagaagga ccugaucauc aagcugccca aguacucccu guucgagcug 4260

gagaacggcc ggaagcggau gcuggccucc gccggcgagc ugcagaaggg caacgagcug 4320

gcccugcccu ccaaguacgu gaacuuccug uaccuggccu cccacuacga gaagcugaag 4380

ggcucccccg aggacaacga gcagaagcag cuguucgugg agcagcacaa gcacuaccug 4440

gacgagauca ucgagcagau cuccgaguuc uccaagcggg ugauccuggc cgacgccaac 4500

cuggacaagg ugcuguccgc cuacaacaag caccgggaca agcccauccg ggagcaggcc 4560

gagaacauca uccaccuguu cacccugacc aaccuggggcg ccccgccgc cuucaaguac 4620

uucgacacca ccaucgaccg gaagcgguac accuccacca aggaggugcu ggacgccacc 4680

cugauccacc aguccaucac cggccuguac gagacccgga ucgaccuguc ccagcugggc 4740

ggcgacggcg gcggcucccc caagaagaag cggaaggugu ga 4782

<210> 805

<211> 4839
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 805
auggaggccu cccccgccuc cggccccccgg caccugaugg acccccacau cuucaccucc 60

aacuucaaca acggcaucgg ccggcacaag accuaccugu gcuacgaggu ggagcggcug 120

gacaacggca ccuccgugaa gauggaccag caccgggggcu uccugcacaa ccaggccaag 180

aaccugcugu gcggcuucua cggccggcac gccgagcugc gguuccugga ccuggugccc 240

ucccugcagc uggacccccgc ccagaucuac cgggugaccu gguucaucuc cuggucccccc 300

ugcuucuccu ggggcugcgc cggcgaggug cgggccuucc ugcaggagaa cacccacgug 360

cggcugcgga ucuucgccgc ccggaucuac gacuacgacc cccuguacaa ggaggcccug 420

cagaugcugc gggacgccgg cgcccaggug uccaucauga ccuacgacga guucaagcac 480

ugcugggaca ccuucgugga ccaccagggc ugccccuucc agcccuggga cggccuggac 540

gagcacuccc aggcccuguc cggccggcug cgggccaucc ugcagaacca gggcaacucc 600

ggcuccgaga ccccccggcac cuccgagucc gccacccccg aguccgacaa gaaguacucc 660

aucggccugg ccaucggcac caacuccgug ggcugggccg ugaucaccga cgaguacaag 720

gugcccucca agaaguucaa ggugcugggc aacaccgacc ggcacuccau caagaagaac 780

cugaucggcg cccugcuguu cgacuccggc gagaccgccg aggccacccg gcugaagcgg 840

accgcccggc ggcgguacac ccggcggaag aaccggaucu gcuaccugca ggagaucuuc 900

uccaacgaga uggccaaggu ggacgacucc uucuuccacc ggcuggagga guccuuccug 960

guggaggagg acaagaagca cgagcggcac cccaucuucg gcaacaucgu ggacgaggug 1020

gccuaccacg agaaguaccc caccaucuac caccugcgga agaagcuggu ggacuccacc 1080

gacaaggccg accugcggcu gaucuaccug gcccuggccc acaugaucaa guuccggggc 1140

cacuuccuga ucgagggcga ccugaacccc gacaacuccg acguggacaa gcuguucauc 1200

cagcuggugc agaccuacaa ccagcuguuc gaggagaacc ccaucaacgc cuccggcgug 1260

gacgccaagg ccauccuguc cgcccggcug uccaaguccc ggcggcugga gaaccugauc 1320

gcccagcugc ccggcgagaa gaagaacggc cuguucggca accugaucgc ccugucccug 1380

ggccugaccc ccaacuucaa guccaacuuc gaccuggccg aggacgccaa gcugcagcug 1440

uccaaggaca ccuacgacga cgaccuggac aaccugcugg cccagaucgg cgaccaguac 1500

gccgaccugu uccuggccgc caagaaccug uccgacgcca uccugcuguc cgacauccug 1560

cgggugaaca ccgagaucac caaggccccc cuguccgccu ccaugaucaa gcgguacgac 1620

gagcaccacc aggaccugac ccugcugaag gcccuggugc ggcagcagcu gcccgagaag 1680

uacaaggaga ucuucuucga ccaguccaag aacggcuacg ccggcuacau cgacggcggc 1740

gccucccagg aggaguucua caaguucauc aagcccaucc uggagaagau ggacggcacc 1800

gaggagcugc uggugaagcu gaaccgggag gaccugcugc ggaagcagcg gaccuucgac 1860

aacggcucca ucccccacca gauccaccug ggcgagcugc acgccauccu gcggcggcag 1920

gaggacuucu accccuuccu gaaggacaac cgggagaaga ucgagaagau ccugaccuuc 1980

cggauccccu acuacguggg cccccuggcc cggggcaacu cccgguucgc cuggaugacc 2040

cggaaguccg aggagaccau cacccccugg aacuucgagg agguggugga caagggcgcc 2100

uccgcccagu ccuucaucga gcggaugacc aacuucgaca agaaccugcc caacgagaag 2160

gugcugccca agcacucccu gcuguacgag uacuucaccg uguacaacga gcugaccaag 2220

gugaaguacg ugaccgaggg caugcggaag cccgccuucc uguccggcga gcagaagaag 2280

gccaucgugg accugcuguu caagaccaac cggaagguga ccgugaagca gcugaaggag 2340

gacuacuuca agaagaucga gugcuucgac uccguggaga ucuccggcgu ggaggaccgg 2400

uucaacgccu cccugggcac cuaccacgac cugcugaaga ucaucaagga caaggacuuc 2460

cuggacaacg aggagaacga ggacauccug gaggacaucg ugcugacccu gacccuguuc 2520

gaggaccggg agaugaucga ggagcggcug aagaccuacg cccaccuguu cgacgacaag 2580

gugaugaagc agcugaagcg gcggcgguac accggcuggg gccggcuguc ccggaagcug 2640

aucaacggca uccgggacaa gcaguccggc aagaccaucc uggacuuccu gaaguccgac 2700

ggcuucgcca accggaacuu caugcagcug auccacgacg acucccugac cuucaaggag 2760

gacauccaga aggcccaggu guccggccag ggcgacuccc ugcacgagca caucgccaac 2820

cuggccggcu cccccgccau caagaagggc auccugcaga ccgugaaggu gguggacgag 2880

cuggugaagg ugaugggccg gcacaagccc gagaacaucg ugaucgagau ggcccgggag 2940

aaccagacca cccagaaggg ccagaagaac ucccgggagc ggaugaagcg gaucgaggag 3000

ggcaucaagg agcugggcuc ccagauccug aaggagcacc ccguggagaa cacccagcug 3060

cagaacgaga agcuguaccu guacuaccug cagaacggcc gggacaugua cguggaccag 3120

gagcuggaca ucaaccggcu guccgacuac gacguggacc acaucgugcc ccaguccuuc 3180

cugaaggacg acuccaucga caacaaggug cugacccggu ccgacaagaa ccggggcaag 3240

uccgacaacg ugcccuccga ggagguggug aagaagauga agaacuacug gcggcagcug 3300

cugaacgcca agcugaucac ccagcggaag uucgacaacc ugaccaaggc cgagcggggc 3360

ggccuguccg agcuggacaa ggccggcuuc aucaagcggc agcuggugga gacccggcag 3420

aucaccaagc acguggccca gauccuggac ucccggauga acaccaagua cgacgagaac 3480

gacaagcuga uccgggaggu gaaggugauc acccugaagu ccaagcuggu guccgacuuc 3540

cggaaggacu uccaguucua caaggugcgg gagaucaaca acuaccacca cgcccacgac 3600

gccuaccuga acgccguggu gggcaccgcc cugaucaaga aguaccccaa gcuggagucc 3660

gaguucgugu acggcgacua caagguguac gacgugcgga agaugaucgc caaguccgag 3720

caggagaucg gcaaggccac cgccaaguac uucuucuacu ccaacaucau gaacuucuuc 3780

aagaccgaga ucacccuggc caacggcgag auccggaagc ggccccugau cgagaccaac 3840

ggcgagaccg gcgagaucgu gugggacaag ggccgggacu ucgccaccgu gcggaaggug 3900

cuguccaugc cccaggugaa caucgugaag aagaccgagg ugcagaccgg cggcuucucc 3960

aaggagucca uccugcccaa gcggaacucc gacaagcuga ucgcccggaa gaaggacugg 4020

gaccccaaga aguacggcgg cuucgacucc cccaccgugg ccuacuccgu gcugguggug 4080

gccaaggugg agaagggcaa guccaagaag cugaaguccg ugaaggagcu gcugggcauc 4140

accaucaugg agcgguccuc cuucgagaag aaccccaucg acuuccugga ggccaagggc 4200

uacaaggagg ugaagaagga ccugaucauc aagcugccca aguacucccu guucgagcug 4260

gagaacggcc ggaagcggau gcuggccucc gccggcgagc ugcagaaggg caacgagcug 4320

gcccugcccu ccaaguacgu gaacuuccug uaccuggccu cccacuacga gaagcugaag 4380

ggcucccccg aggacaacga gcagaagcag cuguucgugg agcagcacaa gcacuaccug 4440

gacgagauca ucgagcagau cuccgaguuc uccaagcggg ugauccuggc cgacgccaac 4500

cuggacaagg ugcuguccgc cuacaacaag caccgggaca agcccauccg ggagcaggcc 4560

gagaacauca uccaccuguu cacccugacc aaccuggggcg cccccgccgc cuucaaguac 4620

uucgacacca ccaucgaccg gaagcgguac accuccacca aggaggugcu ggacgccacc 4680

cugauccacc aguccaucac cggccuguac gagacccgga ucgaccuguc ccagcugggc 4740

ggcgacggcg gcggcucccc caagaagaag cggaaggugu ccgaguccgc caccccgag 4800

uccguguccg gcuggcggcu guucaagaag aucuccuga 4839

<210> 806
<211> 5043
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 806
auggaagcaa gcccggcaag cggaccgaga caccugaugg acccgcacau cuucacaagc 60

aacuucaaca acggaaucgg aagacacaag acauaccugu gcuacgaagu cgaaagacug 120

gacaacggaa caagcgucaa gauggaccag cacagaggau uccugcacaa ccaggcaaag 180

aaccugcugu gcggauucua cggaagacac gcagaacuga gauuccugga ccuggucccg 240

agccugcagc uggacccggc acagaucuac agagucacau gguucaucag cuggagcccg 300

ugcuucagcu ggggaugcgc aggagaaguc agagcauuuc ugcaggaaaa cacacacguc 360

agacugagaa ucuucgcagc aagaaucuac gacuacgacc cgcuguacaa ggaagcacug 420

cagaugcuga gagacgcagg agcacagguc agcaucauga cauacgacga auucaagcac 480

ugcugggaca cauucgucga ccaccaggga ugcccguucc agccguggga cggacuggac 540

gaacacagcc aggcacugag cggaagacug agagcaaucc ugcagaacca gggaaacagc 600

ggaagcgaaa caccgggaac aagcgaaagc gcaacaccgg aaagcgacaa gaaguacagc 660

aucggacugg ccaucggaac aaacagcguc ggaugggcag ucaucacaga cgaauacaag 720

gucccgagca agaaguucaa gguccuggga aacacagaca gacacagcau caagaagaac 780

cugaucggag cacugcuguu cgacagcgga gaaacagcag aagcaacaag acugaagaga 840

acagcaagaa gaagauacac aagaagaaag aacagaaucu gcuaccugca ggaaaucuuc 900

agcaacgaaa uggcaaaggu cgacgacagc uucuuccaca gacuggaaga aagcuuccug 960

gucgaagaag acaagaagca cgaaagacac ccgaucuucg gaaacaucgu cgacgaaguc 1020

gcauaccacg aaaaguaccc gacaaucuac caccugagaa agaagcuggu cgacagcaca 1080

gacaaggcag accugagacu gaucuaccug gcacuggcac acaugaucaa guucagagga 1140

cacuuccuga ucgaaggaga ccugaacccg gacaacagcg acgucgacaa gcuguucauc 1200

cagcuggucc agacauacaa ccagcuguuc gaagaaaacc cgaucaacgc aagcggaguc 1260

gacgcaaagg caauccugag cgcaagacug agcaagagca gaagacugga aaaccugauc 1320

gcacagcugc cgggagaaaa gaagaacgga cuguucggaa accugaucgc acugagccug 1380

ggacugacac cgaacuucaa gagcaacuuc gaccuggcag aagacgcaaa gcugcagcug 1440

agcaaggaca cauacgacga cgaccuggac aaccugcugg cacagaucgg agaccaguac 1500

gcagaccugu uccuggcagc aaagaaccug agcgacgcaa uccugcugag cgacauccug 1560

agagucaaca cagaaaucac aaaggcaccg cugagcgcaa gcaugaucaa gagauacgac 1620

gaacaccacc aggaccugac acugcugaag gcacugguca gacagcagcu gccggaaaag 1680

uacaaggaaa ucuucuucga ccagagcaag aacggauacg caggauacau cgacggagga 1740

gcaagccagg aagaauucua caaguucauc aagccgaucc uggaaaagau ggacggaaca 1800

gaagaacugc uggucaagcu gaacagagaa gaccugcuga gaaagcagag aacauucgac 1860

aacggaagca ucccgcacca gauccaccug ggagaacugc acgcaauccu gagaagacag 1920

gaagacuucu acccguuccu gaaggacaac agagaaaaga ucgaaaagau ccugacauuc 1980

agaaucccgu acuacgucgg accgcuggca agaggaaaca gcagauucgc auggaugaca 2040

agaaagagcg aagaaacaau cacaccgugg aacuucgaag aagucgucga caagggagca 2100

agcgcacaga gcuucaucga aagaaugaca aacuucgaca agaaccugcc gaacgaaaag 2160

guccugccga agcacagccu gcuguacgaa uacuucacag ucuacaacga acugacaaag 2220

gucaaguacg ucacagaagg aaugagaaag ccggcauucc ugagcggaga acagaagaag 2280

gcaaucgucg accugcuguu caagacaaac agaaagguca cagucaagca gcugaaggaa 2340

gacuacuuca agaagaucga augcuucgac agcgucgaaa ucagcggagu cgaagacaga 2400

uucaacgcaa gccugggaac auaccacgac cugcugaaga ucaucaagga caaggacuuc 2460

cuggacaacg aagaaaacga agacauccug gaagacaucg uccugacacu gacacuguuc 2520

gaagacagag aaaugaucga agaaagacug aagacauacg cacaccuguu cgacgacaag 2580

gucaugaagc agcugaagag aagaagauac acaggauggg gaagacugag cagaaagcug 2640

aucaacggaa ucagagacaa gcagagcgga aagacaaucc uggacuuccu gaagagcgac 2700

ggauucgcaa acagaaacuu caugcagcug auccacgacg acagccugac auucaaggaa 2760

gacauccaga aggcacaggu cagcggacag ggagacagcc ugcacgaaca caucgcaaac 2820

cuggcaggaa gcccggcaau caagaaggga auccugcaga cagucaaggu cgucgacgaa 2880

cuggucaagg ucaugggaag acacaagccg gaaaacaucg ucaucgaaau ggcaagagaa 2940

aaccagacaa cacagaaggg acagaagaac agcagagaaa gaaugaagag aaucgaagaa 3000

ggaaucaagg aacugggaag ccagauccug aaggaacacc cggucgaaaa cacacagcug 3060

cagaacgaaa agcuguaccu guacuaccug cagaacggaa gagacaugua cgucgaccag 3120

gaacuggaca ucaacagacu gagcgacuac gacgucgacc acaucguccc gcagagcuuc 3180

cugaaggacg acagcaucga caacaagguc cugacaagaa gcgacaagaa cagaggaaag 3240

agcgacaacg ucccgagcga agaagucguc aagaagauga agaacuacug gagacagcug 3300

cugaacgcaa agcugaucac acagagaaag uucgacaacc ugacaaaggc agagagagga 3360

ggacugagcg aacuggacaa ggcaggauuc aucaagagac agcuggucga aacaagacag 3420

aucacaaagc acgucgcaca gauccuggac agcagaauga acacaaagua cgacgaaaac 3480

gacaagcuga ucagagaagu caaggucauc acacugaaga gcaagcuggu cagcgacuuc 3540

agaaaggacu uccaguucua caaggucaga gaaaucaaca acuaccacca cgcacacgac 3600

gcauaccuga acgcagucgu cggaacagca cugaucaaga aguacccgaa gcuggaaagc 3660

gaauucgucu acggagacua caaggucuac gacgucagaa agaugaucgc aaagagcgaa 3720

caggaaaucg gaaaggcaac agcaaaguac uucuucuaca gcaacaucau gaacuucuuc 3780

aagacagaaa ucacacuggc aaacggagaa aucagaaaga gaccgcugau cgaaacaaac 3840

ggagaaacag gagaaaucgu cugggacaag ggaagagacu ucgcaacagu cagaaagguc 3900

cugagcaugc cgcaggucaa caucgucaag aagacagaag uccagacagg aggauucagc 3960

aaggaaagca uccugccgaa gagaaacagc gacaagcuga ucgcaagaaa gaaggacugg 4020

gacccgaaga aguacggagg auucgacagc ccgacagucg cauacagcgu ccuggucguc 4080

gcaaaggucg aaaagggaaa gagcaagaag cugaagagcg ucaaggaacu gcugggaauc 4140

acaaucaugg aaagaagcag cuucgaaaag aacccgaucg acuuccugga agcaaaggga 4200

uacaaggaag ucaagaagga ccugaucauc aagcugccga aguacagccu guucgaacug 4260

gaaaacggaa gaaagagaau gcuggcaagc gcaggagaac ugcagaaggg aaacgaacug 4320

gcacugccga gcaaguacgu caacuuccug uaccuggcaa gccacuacga aaagcugaag 4380

ggaagcccgg aagacaacga acagaagcag cuguucgucg aacagcacaa gcacuaccug 4440

gacgaaauca ucgaacagau cagcgaauuc agcaagagag ucauccuggc agacgcaaac 4500

cuggacaagg uccugagcgc auacaacaag cacagagaca agccgaucag agaacaggca 4560

gaaaacauca uccaccuguu cacacugaca aaccugggag caccggcagc auucaaguac 4620

uucgacacaa caaucgacag aaagagauac acaagcacaa aggaaguccu ggacgcaaca 4680

cugauccacc agagcaucac aggacuguac gaaacaagaa ucgaucugag ccagcuggga 4740

ggagacagcg gaggaagcac aaaccugagc gacaucaucg aaaaggaaac aggaaagcag 4800

cuggucaucc aggaaagcau ccugaugcug ccggaagaag ucgaagaagu caucggaaac 4860

aagccggaaa gcgacauccu gguccacaca gcauacgacg aaagcacaga cgaaaacguc 4920

augcugcuga caagcgacgc accggaauac aagccguggg cacuggucau ccaggacagc 4980

aacggagaaa acaagaucaa gaugcugagc ggaggaagcc cgaagaagaa gagaaagguc 5040

uaa 5043

<210> 807
<211> 291
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 807
augggaccga agaagaagag aaaggucgga ggaggaagca caaaccuguc ggacaucauc 60

gaaaaggaaa caggaaagca gcuggucauc caggaaucga uccugaugcu gccggaagaa 120

gucgaagaag ucaucggaaa caagccggaa ucggacaucc ugguccacac agcauacgac 180

gaaucgacag acgaaaacgu caugcugcug acaucggacg caccggaaua caagccgugg 240

gcacugguca uccaggacuc gaacggagaa aacaagauca agaugcugug a 291

<210> 808
<211> 324
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 808
augaccaacc uguccgacau caucgagaag gagaccggca agcagcuggu gauccaggag 60

uccauccuga ugcugcccga ggagguggag gaggugaucg gcaacaagcc cgaguccgac 120

auccuggugc acaccgccua cgacgagucc accgacgaga acgugaugcu gcugaccucc 180

gacgccccg aguacaagcc cugggcccug gugauccagg acuccaacgg cgagaacaag 240

aucaagaugc uguccggcgg cuccaagcgg accgccgacg gcuccgaguu cgagucccc 300

aagaagaagc ggaaggugga guga 324

<210> 809
<211> 1379
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 809

Met Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Asp Ile Gly Thr Asn Ser Val
1 5 10 15

Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe
20 25 30

Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile
35 40 45

Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu
50 55 60

Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met Ala Lys Val Asp Asp Ser
85 90 95

Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu Val Glu Glu Asp Lys Lys
100 105 110

His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile Val Asp Glu Val Ala Tyr
115 120 125

His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu Arg Lys Lys Leu Val Asp
130 135 140

Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile Tyr Leu Ala Leu Ala His
145 150 155 160

Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile Glu Gly Asp Leu Asn Pro
165 170 175

Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile Gln Leu Val Gln Thr Tyr
180 185 190

Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn Ala Ser Gly Val Asp Ala
195 200 205

Lys Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys Ser Arg Arg Leu Glu Asn
210 215 220

Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys Asn Gly Leu Phe Gly Asn
225 230 235 240

Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro Asn Phe Lys Ser Asn Phe
245 250 255

Asp Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu Ser Lys Asp Thr Tyr Asp
260 265 270

Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp
275 280 285

Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp
290 295 300

Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser
305 310 315 320

Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys
325 330 335

Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys Tyr Lys Glu Ile Phe Phe
340 345 350

Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser
355 360 365

Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp
370 375 380

Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg

385 390 395 400

Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Pro His Gln Ile His Leu
405 410 415

Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe
420 425 430

Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys Ile Leu Thr Phe Arg Ile
435 440 445

Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp
450 455 460

Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu
465 470 475 480

Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr
485 490 495

Asn Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys Val Leu Pro Lys His Ser
500 505 510

Leu Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys
515 520 525

Tyr Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln
530 535 540

Lys Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr
545 550 555 560

Val Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp
565 570 575

Ser Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly
580 585 590

Thr Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp
595 600 605

Asn Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr
610 615 620

Leu Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala
625 630 635 640

His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr
645 650 655

Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp
660 665 670

Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp Gly Phe
675 680 685

Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His Asp Asp Ser Leu Thr Phe
690 695 700

Lys Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val Ser Gly Gln Gly Asp Ser Leu
705 710 715 720

His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser Pro Ala Ile Lys Lys Gly
725 730 735

Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu Leu Val Lys Val Met Gly
740 745 750

Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu Met Ala Arg Glu Asn Gln
755 760 765

Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg Glu Arg Met Lys Arg Ile
770 775 780

Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln Ile Leu Lys Glu His Pro

785 790 795 800

Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu
805 810 815

Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg
820 825 830

Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp His Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys
835 840 845

Asp Asp Ser Ile Asp Asn Lys Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg
850 855 860

Gly Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys
865 870 875 880

Asn Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys
885 890 895

Phe Asp Asn Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp
900 905 910

Lys Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr
915 920 925

Lys His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp
930 935 940

Glu Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser
945 950 955 960

Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val Arg
965 970 975

Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Val
980 985 990

Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe
995 1000 1005

Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala
1010 1015 1020

Lys Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe
1025 1030 1035

Tyr Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu Ala
1040 1045 1050

Asn Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr Asn Gly Glu
1055 1060 1065

Thr Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr Val
1070 1075 1080

Arg Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys Thr
1085 1090 1095

Glu Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile Leu Pro Lys
1100 1105 1110

Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp Trp Asp Pro
1115 1120 1125

Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser Pro Thr Val Ala Tyr Ser Val
1130 1135 1140

Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys Lys Leu Lys
1145 1150 1155

Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met Glu Arg Ser Ser
1160 1165 1170

Phe Glu Lys Asn Pro Ile Asp Phe Leu Glu Ala Lys Gly Tyr Lys

1175 1180 1185

Glu Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys Tyr Ser Leu
1190 1195 1200

Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala Ser Ala Gly
1205 1210 1215

Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser Lys Tyr Val
1220 1225 1230

Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu Lys Gly Ser
1235 1240 1245

Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu Gln His Lys
1250 1255 1260

His Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser Glu Phe Ser Lys
1265 1270 1275

Arg Val Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys Val Leu Ser Ala
1280 1285 1290

Tyr Asn Lys His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu Gln Ala Glu Asn
1295 1300 1305

Ile Ile His Leu Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly Ala Pro Ala Ala
1310 1315 1320

Phe Lys Tyr Phe Asp Thr Thr Ile Asp Arg Lys Arg Tyr Thr Ser
1325 1330 1335

Thr Lys Glu Val Leu Asp Ala Thr Leu Ile His Gln Ser Ile Thr
1340 1345 1350

Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln Leu Gly Gly Asp
1355 1360 1365

Gly Gly Gly Ser Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
1370 1375

<210> 810
<211> 1398
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 810

Met Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Asp Ile Gly Thr Asn Ser Val
1 5 10 15

Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys Val Pro Ser Lys Lys Phe
20 25 30

Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser Ile Lys Lys Asn Leu Ile
35 40 45

Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr Ala Glu Ala Thr Arg Leu
50 55 60

Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg Arg Lys Asn Arg Ile Cys
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met Ala Lys Val Asp Asp Ser
85 90 95

Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu Val Glu Glu Asp Lys Lys
100 105 110

His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile Val Asp Glu Val Ala Tyr
115 120 125

His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu Arg Lys Lys Leu Val Asp
130 135 140

Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile Tyr Leu Ala Leu Ala His
145 150 155 160

Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile Glu Gly Asp Leu Asn Pro
165 170 175

Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile Gln Leu Val Gln Thr Tyr
180 185 190

Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn Ala Ser Gly Val Asp Ala
195 200 205

Lys Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys Ser Arg Arg Leu Glu Asn
210 215 220

Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys Asn Gly Leu Phe Gly Asn
225 230 235 240

Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro Asn Phe Lys Ser Asn Phe
245 250 255

Asp Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu Ser Lys Asp Thr Tyr Asp
260 265 270

Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile Gly Asp Gln Tyr Ala Asp
275 280 285

Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp Ala Ile Leu Leu Ser Asp
290 295 300

Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys Ala Pro Leu Ser Ala Ser
305 310 315 320

Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln Asp Leu Thr Leu Leu Lys
325 330 335

Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys Tyr Lys Glu Ile Phe Phe

340 345 350

Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr Ile Asp Gly Gly Ala Ser
355 360 365

Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro Ile Leu Glu Lys Met Asp
370 375 380

Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn Arg Glu Asp Leu Leu Arg
385 390 395 400

Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile Pro His Gln Ile His Leu
405 410 415

Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln Glu Asp Phe Tyr Pro Phe
420 425 430

Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys Ile Leu Thr Phe Arg Ile
435 440 445

Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly Asn Ser Arg Phe Ala Trp
450 455 460

Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr Pro Trp Asn Phe Glu Glu
465 470 475 480

Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser Phe Ile Glu Arg Met Thr
485 490 495

Asn Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys Val Leu Pro Lys His Ser
500 505 510

Leu Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn Glu Leu Thr Lys Val Lys
515 520 525

Tyr Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala Phe Leu Ser Gly Glu Gln
530 535 540

Lys Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys Thr Asn Arg Lys Val Thr
545 550 555 560

Val Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys Lys Ile Glu Cys Phe Asp
565 570 575

Ser Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg Phe Asn Ala Ser Leu Gly
580 585 590

Thr Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys Asp Lys Asp Phe Leu Asp
595 600 605

Asn Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp Ile Val Leu Thr Leu Thr
610 615 620

Leu Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu Arg Leu Lys Thr Tyr Ala
625 630 635 640

His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln Leu Lys Arg Arg Arg Tyr
645 650 655

Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu Ile Asn Gly Ile Arg Asp
660 665 670

Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe Leu Lys Ser Asp Gly Phe
675 680 685

Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His Asp Asp Ser Leu Thr Phe
690 695 700

Lys Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val Ser Gly Gln Gly Asp Ser Leu
705 710 715 720

His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser Pro Ala Ile Lys Lys Gly
725 730 735

Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu Leu Val Lys Val Met Gly

740 745 750

Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu Met Ala Arg Glu Asn Gln
755 760 765

Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg Glu Arg Met Lys Arg Ile
770 775 780

Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln Ile Leu Lys Glu His Pro
785 790 795 800

Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu
805 810 815

Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val Asp Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg
820 825 830

Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp His Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys
835 840 845

Asp Asp Ser Ile Asp Asn Lys Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg
850 855 860

Gly Lys Ser Asp Asn Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys
865 870 875 880

Asn Tyr Trp Arg Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys
885 890 895

Phe Asp Asn Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp
900 905 910

Lys Ala Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr
915 920 925

Lys His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp
930 935 940

Glu Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys Ser
945 950 955 960

Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys Val Arg
965 970 975

Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu Asn Ala Val
980 985 990

Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu Glu Ser Glu Phe
995 1000 1005

Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg Lys Met Ile Ala
1010 1015 1020

Lys Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala Lys Tyr Phe Phe
1025 1030 1035

Tyr Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu Ile Thr Leu Ala
1040 1045 1050

Asn Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu Thr Asn Gly Glu
1055 1060 1065

Thr Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp Phe Ala Thr Val
1070 1075 1080

Arg Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile Val Lys Lys Thr
1085 1090 1095

Glu Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser Ile Leu Pro Lys
1100 1105 1110

Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys Asp Trp Asp Pro
1115 1120 1125

Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser Pro Thr Val Ala Tyr Ser Val

1130 1135 1140

Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser Lys Lys Leu Lys
1145 1150 1155

Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met Glu Arg Ser Ser
1160 1165 1170

Phe Glu Lys Asn Pro Ile Asp Phe Leu Glu Ala Lys Gly Tyr Lys
1175 1180 1185

Glu Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro Lys Tyr Ser Leu
1190 1195 1200

Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu Ala Ser Ala Gly
1205 1210 1215

Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro Ser Lys Tyr Val
1220 1225 1230

Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys Leu Lys Gly Ser
1235 1240 1245

Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val Glu Gln His Lys
1250 1255 1260

His Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser Glu Phe Ser Lys
1265 1270 1275

Arg Val Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys Val Leu Ser Ala
1280 1285 1290

Tyr Asn Lys His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu Gln Ala Glu Asn
1295 1300 1305

Ile Ile His Leu Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly Ala Pro Ala Ala
1310 1315 1320

Phe Lys Tyr Phe Asp Thr Thr Ile Asp Arg Lys Arg Tyr Thr Ser
1325 1330 1335

Thr Lys Glu Val Leu Asp Ala Thr Leu Ile His Gln Ser Ile Thr
1340 1345 1350

Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln Leu Gly Gly Asp
1355 1360 1365

Gly Gly Gly Ser Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Ser Glu Ser Ala
1370 1375 1380

Thr Pro Glu Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe Lys Lys Ile Ser
1385 1390 1395

<210> 811
<211> 1593
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 811

Met Glu Ala Ser Pro Ala Ser Gly Pro Arg His Leu Met Asp Pro His
1 5 10 15

Ile Phe Thr Ser Asn Phe Asn Asn Gly Ile Gly Arg His Lys Thr Tyr
20 25 30

Leu Cys Tyr Glu Val Glu Arg Leu Asp Asn Gly Thr Ser Val Lys Met
35 40 45

Asp Gln His Arg Gly Phe Leu His Asn Gln Ala Lys Asn Leu Leu Cys
50 55 60

Gly Phe Tyr Gly Arg His Ala Glu Leu Arg Phe Leu Asp Leu Val Pro
65 70 75 80

Ser Leu Gln Leu Asp Pro Ala Gln Ile Tyr Arg Val Thr Trp Phe Ile
85 90 95

Ser Trp Ser Pro Cys Phe Ser Trp Gly Cys Ala Gly Glu Val Arg Ala
100 105 110

Phe Leu Gln Glu Asn Thr His Val Arg Leu Arg Ile Phe Ala Ala Arg
115 120 125

Ile Tyr Asp Tyr Asp Pro Leu Tyr Lys Glu Ala Leu Gln Met Leu Arg
130 135 140

Asp Ala Gly Ala Gln Val Ser Ile Met Thr Tyr Asp Glu Phe Lys His
145 150 155 160

Cys Trp Asp Thr Phe Val Asp His Gln Gly Cys Pro Phe Gln Pro Trp
165 170 175

Asp Gly Leu Asp Glu His Ser Gln Ala Leu Ser Gly Arg Leu Arg Ala
180 185 190

Ile Leu Gln Asn Gln Gly Asn Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser
195 200 205

Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Ala
210 215 220

Ile Gly Thr Asn Ser Val Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys
225 230 235 240

Val Pro Ser Lys Lys Phe Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser
245 250 255

Ile Lys Lys Asn Leu Ile Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr
260 265 270

Ala Glu Ala Thr Arg Leu Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg

275 280 285

Arg Lys Asn Arg Ile Cys Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met
290 295 300

Ala Lys Val Asp Asp Ser Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu
305 310 315 320

Val Glu Glu Asp Lys Lys His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile
325 330 335

Val Asp Glu Val Ala Tyr His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu
340 345 350

Arg Lys Lys Leu Val Asp Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile
355 360 365

Tyr Leu Ala Leu Ala His Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile
370 375 380

Glu Gly Asp Leu Asn Pro Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile
385 390 395 400

Gln Leu Val Gln Thr Tyr Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn
405 410 415

Ala Ser Gly Val Asp Ala Lys Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys
420 425 430

Ser Arg Arg Leu Glu Asn Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys
435 440 445

Asn Gly Leu Phe Gly Asn Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro
450 455 460

Asn Phe Lys Ser Asn Phe Asp Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu
465 470 475 480

Ser Lys Asp Thr Tyr Asp Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile
485 490 495

Gly Asp Gln Tyr Ala Asp Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp
500 505 510

Ala Ile Leu Leu Ser Asp Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys
515 520 525

Ala Pro Leu Ser Ala Ser Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln
530 535 540

Asp Leu Thr Leu Leu Lys Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys
545 550 555 560

Tyr Lys Glu Ile Phe Phe Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr
565 570 575

Ile Asp Gly Gly Ala Ser Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro
580 585 590

Ile Leu Glu Lys Met Asp Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn
595 600 605

Arg Glu Asp Leu Leu Arg Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile
610 615 620

Pro His Gln Ile His Leu Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln
625 630 635 640

Glu Asp Phe Tyr Pro Phe Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys
645 650 655

Ile Leu Thr Phe Arg Ile Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly
660 665 670

Asn Ser Arg Phe Ala Trp Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr

675 680 685

Pro Trp Asn Phe Glu Glu Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser
690 695 700

Phe Ile Glu Arg Met Thr Asn Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys
705 710 715 720

Val Leu Pro Lys His Ser Leu Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn
725 730 735

Glu Leu Thr Lys Val Lys Tyr Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala
740 745 750

Phe Leu Ser Gly Glu Gln Lys Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys
755 760 765

Thr Asn Arg Lys Val Thr Val Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys
770 775 780

Lys Ile Glu Cys Phe Asp Ser Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg
785 790 795 800

Phe Asn Ala Ser Leu Gly Thr Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys
805 810 815

Asp Lys Asp Phe Leu Asp Asn Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp
820 825 830

Ile Val Leu Thr Leu Thr Leu Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu
835 840 845

Arg Leu Lys Thr Tyr Ala His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln
850 855 860

Leu Lys Arg Arg Arg Tyr Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu
865 870 875 880

Ile Asn Gly Ile Arg Asp Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe
885 890 895

Leu Lys Ser Asp Gly Phe Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His
900 905 910

Asp Asp Ser Leu Thr Phe Lys Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val Ser
915 920 925

Gly Gln Gly Asp Ser Leu His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser
930 935 940

Pro Ala Ile Lys Lys Gly Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu
945 950 955 960

Leu Val Lys Val Met Gly Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu
965 970 975

Met Ala Arg Glu Asn Gln Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg
980 985 990

Glu Arg Met Lys Arg Ile Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln
995 1000 1005

Ile Leu Lys Glu His Pro Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu
1010 1015 1020

Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val
1025 1030 1035

Asp Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp
1040 1045 1050

His Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys Asp Asp Ser Ile Asp Asn
1055 1060 1065

Lys Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg Gly Lys Ser Asp Asn

1070 1075 1080

Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys Asn Tyr Trp Arg
1085 1090 1095

Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys Phe Asp Asn
1100 1105 1110

Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp Lys Ala
1115 1120 1125

Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr Lys
1130 1135 1140

His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp
1145 1150 1155

Glu Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys
1160 1165 1170

Ser Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys
1175 1180 1185

Val Arg Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu
1190 1195 1200

Asn Ala Val Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu
1205 1210 1215

Glu Ser Glu Phe Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg
1220 1225 1230

Lys Met Ile Ala Lys Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala
1235 1240 1245

Lys Tyr Phe Phe Tyr Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu
1250 1255 1260

Ile Thr Leu Ala Asn Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu
1265 1270 1275

Thr Asn Gly Glu Thr Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp
1280 1285 1290

Phe Ala Thr Val Arg Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile
1295 1300 1305

Val Lys Lys Thr Glu Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser
1310 1315 1320

Ile Leu Pro Lys Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys
1325 1330 1335

Asp Trp Asp Pro Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser Pro Thr Val
1340 1345 1350

Ala Tyr Ser Val Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser
1355 1360 1365

Lys Lys Leu Lys Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met
1370 1375 1380

Glu Arg Ser Ser Phe Glu Lys Asn Pro Ile Asp Phe Leu Glu Ala
1385 1390 1395

Lys Gly Tyr Lys Glu Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro
1400 1405 1410

Lys Tyr Ser Leu Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu
1415 1420 1425

Ala Ser Ala Gly Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro
1430 1435 1440

Ser Lys Tyr Val Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys

1445 1450 1455

Leu Lys Gly Ser Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val
1460 1465 1470

Glu Gln His Lys His Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser
1475 1480 1485

Glu Phe Ser Lys Arg Val Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys
1490 1495 1500

Val Leu Ser Ala Tyr Asn Lys His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu
1505 1510 1515

Gln Ala Glu Asn Ile Ile His Leu Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly
1520 1525 1530

Ala Pro Ala Ala Phe Lys Tyr Phe Asp Thr Thr Ile Asp Arg Lys
1535 1540 1545

Arg Tyr Thr Ser Thr Lys Glu Val Leu Asp Ala Thr Leu Ile His
1550 1555 1560

Gln Ser Ile Thr Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln
1565 1570 1575

Leu Gly Gly Asp Gly Gly Gly Ser Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
1580 1585 1590

<210> 812
<211> 1612
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 812

Met Glu Ala Ser Pro Ala Ser Gly Pro Arg His Leu Met Asp Pro His

1 5 10 15

Ile Phe Thr Ser Asn Phe Asn Asn Gly Ile Gly Arg His Lys Thr Tyr
20 25 30

Leu Cys Tyr Glu Val Glu Arg Leu Asp Asn Gly Thr Ser Val Lys Met
35 40 45

Asp Gln His Arg Gly Phe Leu His Asn Gln Ala Lys Asn Leu Leu Cys
50 55 60

Gly Phe Tyr Gly Arg His Ala Glu Leu Arg Phe Leu Asp Leu Val Pro
65 70 75 80

Ser Leu Gln Leu Asp Pro Ala Gln Ile Tyr Arg Val Thr Trp Phe Ile
85 90 95

Ser Trp Ser Pro Cys Phe Ser Trp Gly Cys Ala Gly Glu Val Arg Ala
100 105 110

Phe Leu Gln Glu Asn Thr His Val Arg Leu Arg Ile Phe Ala Ala Arg
115 120 125

Ile Tyr Asp Tyr Asp Pro Leu Tyr Lys Glu Ala Leu Gln Met Leu Arg
130 135 140

Asp Ala Gly Ala Gln Val Ser Ile Met Thr Tyr Asp Glu Phe Lys His
145 150 155 160

Cys Trp Asp Thr Phe Val Asp His Gln Gly Cys Pro Phe Gln Pro Trp
165 170 175

Asp Gly Leu Asp Glu His Ser Gln Ala Leu Ser Gly Arg Leu Arg Ala
180 185 190

Ile Leu Gln Asn Gln Gly Asn Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser
195 200 205

Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Ala
210 215 220

Ile Gly Thr Asn Ser Val Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys
225 230 235 240

Val Pro Ser Lys Lys Phe Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser
245 250 255

Ile Lys Lys Asn Leu Ile Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr
260 265 270

Ala Glu Ala Thr Arg Leu Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg
275 280 285

Arg Lys Asn Arg Ile Cys Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met
290 295 300

Ala Lys Val Asp Asp Ser Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu
305 310 315 320

Val Glu Glu Asp Lys Lys His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile
325 330 335

Val Asp Glu Val Ala Tyr His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu
340 345 350

Arg Lys Lys Leu Val Asp Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile
355 360 365

Tyr Leu Ala Leu Ala His Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile
370 375 380

Glu Gly Asp Leu Asn Pro Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile
385 390 395 400

Gln Leu Val Gln Thr Tyr Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn

405 410 415

Ala Ser Gly Val Asp Ala Lys Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys
420 425 430

Ser Arg Arg Leu Glu Asn Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys
435 440 445

Asn Gly Leu Phe Gly Asn Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro
450 455 460

Asn Phe Lys Ser Asn Phe Asp Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu
465 470 475 480

Ser Lys Asp Thr Tyr Asp Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile
485 490 495

Gly Asp Gln Tyr Ala Asp Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp
500 505 510

Ala Ile Leu Leu Ser Asp Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys
515 520 525

Ala Pro Leu Ser Ala Ser Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln
530 535 540

Asp Leu Thr Leu Leu Lys Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys
545 550 555 560

Tyr Lys Glu Ile Phe Phe Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr
565 570 575

Ile Asp Gly Gly Ala Ser Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro
580 585 590

Ile Leu Glu Lys Met Asp Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn
595 600 605

```
Arg Glu Asp Leu Leu Arg Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile
    610                 615                 620

Pro His Gln Ile His Leu Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln
625                 630                 635                 640

Glu Asp Phe Tyr Pro Phe Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys
                645                 650                 655

Ile Leu Thr Phe Arg Ile Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly
            660                 665                 670

Asn Ser Arg Phe Ala Trp Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr
        675                 680                 685

Pro Trp Asn Phe Glu Glu Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser
    690                 695                 700

Phe Ile Glu Arg Met Thr Asn Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys
705                 710                 715                 720

Val Leu Pro Lys His Ser Leu Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn
                725                 730                 735

Glu Leu Thr Lys Val Lys Tyr Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala
            740                 745                 750

Phe Leu Ser Gly Glu Gln Lys Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys
        755                 760                 765

Thr Asn Arg Lys Val Thr Val Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys
    770                 775                 780

Lys Ile Glu Cys Phe Asp Ser Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg
785                 790                 795                 800

Phe Asn Ala Ser Leu Gly Thr Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys
```

805 810 815

Asp Lys Asp Phe Leu Asp Asn Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp
820 825 830

Ile Val Leu Thr Leu Thr Leu Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu
835 840 845

Arg Leu Lys Thr Tyr Ala His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln
850 855 860

Leu Lys Arg Arg Arg Tyr Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu
865 870 875 880

Ile Asn Gly Ile Arg Asp Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe
885 890 895

Leu Lys Ser Asp Gly Phe Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His
900 905 910

Asp Asp Ser Leu Thr Phe Lys Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val Ser
915 920 925

Gly Gln Gly Asp Ser Leu His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser
930 935 940

Pro Ala Ile Lys Lys Gly Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu
945 950 955 960

Leu Val Lys Val Met Gly Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu
965 970 975

Met Ala Arg Glu Asn Gln Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg
980 985 990

Glu Arg Met Lys Arg Ile Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln
995 1000 1005

Ile Leu Lys Glu His Pro Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu
1010 1015 1020

Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val
1025 1030 1035

Asp Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp
1040 1045 1050

His Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys Asp Asp Ser Ile Asp Asn
1055 1060 1065

Lys Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg Gly Lys Ser Asp Asn
1070 1075 1080

Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys Asn Tyr Trp Arg
1085 1090 1095

Gln Leu Leu Asn Ala Lys Leu Ile Thr Gln Arg Lys Phe Asp Asn
1100 1105 1110

Leu Thr Lys Ala Glu Arg Gly Gly Leu Ser Glu Leu Asp Lys Ala
1115 1120 1125

Gly Phe Ile Lys Arg Gln Leu Val Glu Thr Arg Gln Ile Thr Lys
1130 1135 1140

His Val Ala Gln Ile Leu Asp Ser Arg Met Asn Thr Lys Tyr Asp
1145 1150 1155

Glu Asn Asp Lys Leu Ile Arg Glu Val Lys Val Ile Thr Leu Lys
1160 1165 1170

Ser Lys Leu Val Ser Asp Phe Arg Lys Asp Phe Gln Phe Tyr Lys
1175 1180 1185

Val Arg Glu Ile Asn Asn Tyr His His Ala His Asp Ala Tyr Leu

1190 1195 1200

Asn Ala Val Val Gly Thr Ala Leu Ile Lys Lys Tyr Pro Lys Leu
1205 1210 1215

Glu Ser Glu Phe Val Tyr Gly Asp Tyr Lys Val Tyr Asp Val Arg
1220 1225 1230

Lys Met Ile Ala Lys Ser Glu Gln Glu Ile Gly Lys Ala Thr Ala
1235 1240 1245

Lys Tyr Phe Phe Tyr Ser Asn Ile Met Asn Phe Phe Lys Thr Glu
1250 1255 1260

Ile Thr Leu Ala Asn Gly Glu Ile Arg Lys Arg Pro Leu Ile Glu
1265 1270 1275

Thr Asn Gly Glu Thr Gly Glu Ile Val Trp Asp Lys Gly Arg Asp
1280 1285 1290

Phe Ala Thr Val Arg Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile
1295 1300 1305

Val Lys Lys Thr Glu Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser
1310 1315 1320

Ile Leu Pro Lys Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys
1325 1330 1335

Asp Trp Asp Pro Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser Pro Thr Val
1340 1345 1350

Ala Tyr Ser Val Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser
1355 1360 1365

Lys Lys Leu Lys Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met
1370 1375 1380

Glu Arg Ser Ser Phe Glu Lys Asn Pro Ile Asp Phe Leu Glu Ala
1385 1390 1395

Lys Gly Tyr Lys Glu Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro
1400 1405 1410

Lys Tyr Ser Leu Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu
1415 1420 1425

Ala Ser Ala Gly Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro
1430 1435 1440

Ser Lys Tyr Val Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys
1445 1450 1455

Leu Lys Gly Ser Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val
1460 1465 1470

Glu Gln His Lys His Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser
1475 1480 1485

Glu Phe Ser Lys Arg Val Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys
1490 1495 1500

Val Leu Ser Ala Tyr Asn Lys His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu
1505 1510 1515

Gln Ala Glu Asn Ile Ile His Leu Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly
1520 1525 1530

Ala Pro Ala Ala Phe Lys Tyr Phe Asp Thr Thr Ile Asp Arg Lys
1535 1540 1545

Arg Tyr Thr Ser Thr Lys Glu Val Leu Asp Ala Thr Leu Ile His
1550 1555 1560

Gln Ser Ile Thr Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln

1565 1570 1575

Leu Gly Gly Asp Gly Gly Gly Ser Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
1580 1585 1590

Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Val Ser Gly Trp Arg Leu Phe
1595 1600 1605

Lys Lys Ile Ser
1610

<210> 813
<211> 1680
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 813

Met Glu Ala Ser Pro Ala Ser Gly Pro Arg His Leu Met Asp Pro His
1 5 10 15

Ile Phe Thr Ser Asn Phe Asn Asn Gly Ile Gly Arg His Lys Thr Tyr
20 25 30

Leu Cys Tyr Glu Val Glu Arg Leu Asp Asn Gly Thr Ser Val Lys Met
35 40 45

Asp Gln His Arg Gly Phe Leu His Asn Gln Ala Lys Asn Leu Leu Cys
50 55 60

Gly Phe Tyr Gly Arg His Ala Glu Leu Arg Phe Leu Asp Leu Val Pro
65 70 75 80

Ser Leu Gln Leu Asp Pro Ala Gln Ile Tyr Arg Val Thr Trp Phe Ile
85 90 95

Ser Trp Ser Pro Cys Phe Ser Trp Gly Cys Ala Gly Glu Val Arg Ala

100 105 110

Phe Leu Gln Glu Asn Thr His Val Arg Leu Arg Ile Phe Ala Ala Arg
115 120 125

Ile Tyr Asp Tyr Asp Pro Leu Tyr Lys Glu Ala Leu Gln Met Leu Arg
130 135 140

Asp Ala Gly Ala Gln Val Ser Ile Met Thr Tyr Asp Glu Phe Lys His
145 150 155 160

Cys Trp Asp Thr Phe Val Asp His Gln Gly Cys Pro Phe Gln Pro Trp
165 170 175

Asp Gly Leu Asp Glu His Ser Gln Ala Leu Ser Gly Arg Leu Arg Ala
180 185 190

Ile Leu Gln Asn Gln Gly Asn Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser
195 200 205

Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Asp Lys Lys Tyr Ser Ile Gly Leu Ala
210 215 220

Ile Gly Thr Asn Ser Val Gly Trp Ala Val Ile Thr Asp Glu Tyr Lys
225 230 235 240

Val Pro Ser Lys Lys Phe Lys Val Leu Gly Asn Thr Asp Arg His Ser
245 250 255

Ile Lys Lys Asn Leu Ile Gly Ala Leu Leu Phe Asp Ser Gly Glu Thr
260 265 270

Ala Glu Ala Thr Arg Leu Lys Arg Thr Ala Arg Arg Arg Tyr Thr Arg
275 280 285

Arg Lys Asn Arg Ile Cys Tyr Leu Gln Glu Ile Phe Ser Asn Glu Met
290 295 300

Ala Lys Val Asp Asp Ser Phe Phe His Arg Leu Glu Glu Ser Phe Leu
305 310 315 320

Val Glu Glu Asp Lys Lys His Glu Arg His Pro Ile Phe Gly Asn Ile
325 330 335

Val Asp Glu Val Ala Tyr His Glu Lys Tyr Pro Thr Ile Tyr His Leu
340 345 350

Arg Lys Lys Leu Val Asp Ser Thr Asp Lys Ala Asp Leu Arg Leu Ile
355 360 365

Tyr Leu Ala Leu Ala His Met Ile Lys Phe Arg Gly His Phe Leu Ile
370 375 380

Glu Gly Asp Leu Asn Pro Asp Asn Ser Asp Val Asp Lys Leu Phe Ile
385 390 395 400

Gln Leu Val Gln Thr Tyr Asn Gln Leu Phe Glu Glu Asn Pro Ile Asn
405 410 415

Ala Ser Gly Val Asp Ala Lys Ala Ile Leu Ser Ala Arg Leu Ser Lys
420 425 430

Ser Arg Arg Leu Glu Asn Leu Ile Ala Gln Leu Pro Gly Glu Lys Lys
435 440 445

Asn Gly Leu Phe Gly Asn Leu Ile Ala Leu Ser Leu Gly Leu Thr Pro
450 455 460

Asn Phe Lys Ser Asn Phe Asp Leu Ala Glu Asp Ala Lys Leu Gln Leu
465 470 475 480

Ser Lys Asp Thr Tyr Asp Asp Asp Leu Asp Asn Leu Leu Ala Gln Ile
485 490 495

Gly Asp Gln Tyr Ala Asp Leu Phe Leu Ala Ala Lys Asn Leu Ser Asp

500 505 510

Ala Ile Leu Leu Ser Asp Ile Leu Arg Val Asn Thr Glu Ile Thr Lys
515 520 525

Ala Pro Leu Ser Ala Ser Met Ile Lys Arg Tyr Asp Glu His His Gln
530 535 540

Asp Leu Thr Leu Leu Lys Ala Leu Val Arg Gln Gln Leu Pro Glu Lys
545 550 555 560

Tyr Lys Glu Ile Phe Phe Asp Gln Ser Lys Asn Gly Tyr Ala Gly Tyr
565 570 575

Ile Asp Gly Gly Ala Ser Gln Glu Glu Phe Tyr Lys Phe Ile Lys Pro
580 585 590

Ile Leu Glu Lys Met Asp Gly Thr Glu Glu Leu Leu Val Lys Leu Asn
595 600 605

Arg Glu Asp Leu Leu Arg Lys Gln Arg Thr Phe Asp Asn Gly Ser Ile
610 615 620

Pro His Gln Ile His Leu Gly Glu Leu His Ala Ile Leu Arg Arg Gln
625 630 635 640

Glu Asp Phe Tyr Pro Phe Leu Lys Asp Asn Arg Glu Lys Ile Glu Lys
645 650 655

Ile Leu Thr Phe Arg Ile Pro Tyr Tyr Val Gly Pro Leu Ala Arg Gly
660 665 670

Asn Ser Arg Phe Ala Trp Met Thr Arg Lys Ser Glu Glu Thr Ile Thr
675 680 685

Pro Trp Asn Phe Glu Glu Val Val Asp Lys Gly Ala Ser Ala Gln Ser
690 695 700

Phe Ile Glu Arg Met Thr Asn Phe Asp Lys Asn Leu Pro Asn Glu Lys
705 710 715 720

Val Leu Pro Lys His Ser Leu Leu Tyr Glu Tyr Phe Thr Val Tyr Asn
725 730 735

Glu Leu Thr Lys Val Lys Tyr Val Thr Glu Gly Met Arg Lys Pro Ala
740 745 750

Phe Leu Ser Gly Glu Gln Lys Lys Ala Ile Val Asp Leu Leu Phe Lys
755 760 765

Thr Asn Arg Lys Val Thr Val Lys Gln Leu Lys Glu Asp Tyr Phe Lys
770 775 780

Lys Ile Glu Cys Phe Asp Ser Val Glu Ile Ser Gly Val Glu Asp Arg
785 790 795 800

Phe Asn Ala Ser Leu Gly Thr Tyr His Asp Leu Leu Lys Ile Ile Lys
805 810 815

Asp Lys Asp Phe Leu Asp Asn Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Glu Asp
820 825 830

Ile Val Leu Thr Leu Thr Leu Phe Glu Asp Arg Glu Met Ile Glu Glu
835 840 845

Arg Leu Lys Thr Tyr Ala His Leu Phe Asp Asp Lys Val Met Lys Gln
850 855 860

Leu Lys Arg Arg Arg Tyr Thr Gly Trp Gly Arg Leu Ser Arg Lys Leu
865 870 875 880

Ile Asn Gly Ile Arg Asp Lys Gln Ser Gly Lys Thr Ile Leu Asp Phe
885 890 895

Leu Lys Ser Asp Gly Phe Ala Asn Arg Asn Phe Met Gln Leu Ile His

900 905 910

Asp Asp Ser Leu Thr Phe Lys Glu Asp Ile Gln Lys Ala Gln Val Ser
915 920 925

Gly Gln Gly Asp Ser Leu His Glu His Ile Ala Asn Leu Ala Gly Ser
930 935 940

Pro Ala Ile Lys Lys Gly Ile Leu Gln Thr Val Lys Val Val Asp Glu
945 950 955 960

Leu Val Lys Val Met Gly Arg His Lys Pro Glu Asn Ile Val Ile Glu
965 970 975

Met Ala Arg Glu Asn Gln Thr Thr Gln Lys Gly Gln Lys Asn Ser Arg
980 985 990

Glu Arg Met Lys Arg Ile Glu Glu Gly Ile Lys Glu Leu Gly Ser Gln
995 1000 1005

Ile Leu Lys Glu His Pro Val Glu Asn Thr Gln Leu Gln Asn Glu
1010 1015 1020

Lys Leu Tyr Leu Tyr Tyr Leu Gln Asn Gly Arg Asp Met Tyr Val
1025 1030 1035

Asp Gln Glu Leu Asp Ile Asn Arg Leu Ser Asp Tyr Asp Val Asp
1040 1045 1050

His Ile Val Pro Gln Ser Phe Leu Lys Asp Asp Ser Ile Asp Asn
1055 1060 1065

Lys Val Leu Thr Arg Ser Asp Lys Asn Arg Gly Lys Ser Asp Asn
1070 1075 1080

Val Pro Ser Glu Glu Val Val Lys Lys Met Lys Asn Tyr Trp Arg
1085 1090 1095

```
Gln Leu  Leu Asn Ala Lys Leu  Ile Thr Gln Arg Lys  Phe Asp Asn
    1100                1105                1110

Leu Thr  Lys Ala Glu Arg Gly  Gly Leu Ser Glu Leu  Asp Lys Ala
    1115                1120                1125

Gly Phe  Ile Lys Arg Gln Leu  Val Glu Thr Arg Gln  Ile Thr Lys
    1130                1135                1140

His Val  Ala Gln Ile Leu Asp  Ser Arg Met Asn Thr  Lys Tyr Asp
    1145                1150                1155

Glu Asn  Asp Lys Leu Ile Arg  Glu Val Lys Val Ile  Thr Leu Lys
    1160                1165                1170

Ser Lys  Leu Val Ser Asp Phe  Arg Lys Asp Phe Gln  Phe Tyr Lys
    1175                1180                1185

Val Arg  Glu Ile Asn Asn Tyr  His His Ala His Asp  Ala Tyr Leu
    1190                1195                1200

Asn Ala  Val Val Gly Thr Ala  Leu Ile Lys Lys Tyr  Pro Lys Leu
    1205                1210                1215

Glu Ser  Glu Phe Val Tyr Gly  Asp Tyr Lys Val Tyr  Asp Val Arg
    1220                1225                1230

Lys Met  Ile Ala Lys Ser Glu  Gln Glu Ile Gly Lys  Ala Thr Ala
    1235                1240                1245

Lys Tyr  Phe Phe Tyr Ser Asn  Ile Met Asn Phe Phe  Lys Thr Glu
    1250                1255                1260

Ile Thr  Leu Ala Asn Gly Glu  Ile Arg Lys Arg Pro  Leu Ile Glu
    1265                1270                1275

Thr Asn  Gly Glu Thr Gly Glu  Ile Val Trp Asp Lys  Gly Arg Asp
```

1280 1285 1290

Phe Ala Thr Val Arg Lys Val Leu Ser Met Pro Gln Val Asn Ile
1295 1300 1305

Val Lys Lys Thr Glu Val Gln Thr Gly Gly Phe Ser Lys Glu Ser
1310 1315 1320

Ile Leu Pro Lys Arg Asn Ser Asp Lys Leu Ile Ala Arg Lys Lys
1325 1330 1335

Asp Trp Asp Pro Lys Lys Tyr Gly Gly Phe Asp Ser Pro Thr Val
1340 1345 1350

Ala Tyr Ser Val Leu Val Val Ala Lys Val Glu Lys Gly Lys Ser
1355 1360 1365

Lys Lys Leu Lys Ser Val Lys Glu Leu Leu Gly Ile Thr Ile Met
1370 1375 1380

Glu Arg Ser Ser Phe Glu Lys Asn Pro Ile Asp Phe Leu Glu Ala
1385 1390 1395

Lys Gly Tyr Lys Glu Val Lys Lys Asp Leu Ile Ile Lys Leu Pro
1400 1405 1410

Lys Tyr Ser Leu Phe Glu Leu Glu Asn Gly Arg Lys Arg Met Leu
1415 1420 1425

Ala Ser Ala Gly Glu Leu Gln Lys Gly Asn Glu Leu Ala Leu Pro
1430 1435 1440

Ser Lys Tyr Val Asn Phe Leu Tyr Leu Ala Ser His Tyr Glu Lys
1445 1450 1455

Leu Lys Gly Ser Pro Glu Asp Asn Glu Gln Lys Gln Leu Phe Val
1460 1465 1470

Glu Gln His Lys His Tyr Leu Asp Glu Ile Ile Glu Gln Ile Ser
1475 1480 1485

Glu Phe Ser Lys Arg Val Ile Leu Ala Asp Ala Asn Leu Asp Lys
1490 1495 1500

Val Leu Ser Ala Tyr Asn Lys His Arg Asp Lys Pro Ile Arg Glu
1505 1510 1515

Gln Ala Glu Asn Ile Ile His Leu Phe Thr Leu Thr Asn Leu Gly
1520 1525 1530

Ala Pro Ala Ala Phe Lys Tyr Phe Asp Thr Thr Ile Asp Arg Lys
1535 1540 1545

Arg Tyr Thr Ser Thr Lys Glu Val Leu Asp Ala Thr Leu Ile His
1550 1555 1560

Gln Ser Ile Thr Gly Leu Tyr Glu Thr Arg Ile Asp Leu Ser Gln
1565 1570 1575

Leu Gly Gly Asp Ser Gly Gly Ser Thr Asn Leu Ser Asp Ile Ile
1580 1585 1590

Glu Lys Glu Thr Gly Lys Gln Leu Val Ile Gln Glu Ser Ile Leu
1595 1600 1605

Met Leu Pro Glu Glu Val Glu Glu Val Ile Gly Asn Lys Pro Glu
1610 1615 1620

Ser Asp Ile Leu Val His Thr Ala Tyr Asp Glu Ser Thr Asp Glu
1625 1630 1635

Asn Val Met Leu Leu Thr Ser Asp Ala Pro Glu Tyr Lys Pro Trp
1640 1645 1650

Ala Leu Val Ile Gln Asp Ser Asn Gly Glu Asn Lys Ile Lys Met

1655 1660 1665

Leu Ser Gly Gly Ser Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
1670 1675 1680

<210> 814
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 814

Met Thr Asn Leu Ser Asp Ile Ile Glu Lys Glu Thr Gly Lys Gln Leu
1 5 10 15

Val Ile Gln Glu Ser Ile Leu Met Leu Pro Glu Glu Val Glu Glu Val
20 25 30

Ile Gly Asn Lys Pro Glu Ser Asp Ile Leu Val His Thr Ala Tyr Asp
35 40 45

Glu Ser Thr Asp Glu Asn Val Met Leu Leu Thr Ser Asp Ala Pro Glu
50 55 60

Tyr Lys Pro Trp Ala Leu Val Ile Gln Asp Ser Asn Gly Glu Asn Lys
65 70 75 80

Ile Lys Met Leu Ser Gly Gly Ser Lys Arg Thr Ala Asp Gly Ser Glu
85 90 95

Phe Glu Ser Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Glu
100 105

<210> 815
<211> 887
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 815
gggaagcuca gaauaaacgc ucaacuuugg ccggaucugc caccaugacc aaccuguccg 60

acaucaucga gaaggagacc ggcaagcagc uggugaucca ggaguccauc cugaugcugc 120

ccgaggaggu ggaggaggug aucggcaaca agcccgaguc cgacauccug gugcacaccg 180

ccuacgacga guccaccgac gagaacguga ugcugcugac cuccgacgcc cccgaguaca 240

agcccugggc ccuggugauc caggacucca acggcgagaa caagaucaag augcuguccg 300

gcggcuccaa gcggaccgcc gacggcuccg aguucgaguc ccccaagaag aagcggaagg 360

uggagugaua gcuagcacca gccucaagaa cacccgaaug gagucucuaa gcuacauaau 420

accaacuuac acuuuacaaa auguuguccc ccaaaaugua gccauucgua ucugcuccua 480

auaaaaagaa aguuucuuca cauucucucg agaaaaaaaa aaaauggaaa aaaaaaaaac 540

ggaaaaaaaa aaaagguaaa aaaaaaaaau auaaaaaaaa aaaacauaaa aaaaaaaaac 600

gaaaaaaaaa aaacguaaaa aaaaaaaacu caaaaaaaaa aaagauaaaa aaaaaaaacc 660

uaaaaaaaaa aaauguaaaa aaaaaaaagg gaaaaaaaaa aaacgcaaaa aaaaaaaaca 720

caaaaaaaaa aaaugcaaaa aaaaaaaauc gaaaaaaaaa aaaucuaaaa aaaaaaaacg 780

aaaaaaaaaa aacccaaaaa aaaaaaagac aaaaaaaaaa aauagaaaaa aaaaaaaguu 840

aaaaaaaaaa aacugaaaaa aaaaaaauuu aaaaaaaaaa aaucuag 887

<210> 816

<400> 816
000

<210> 817

<400> 817
000

<210> 818

<400> 818
000

<210> 819

<400> 819
000

<210> 820

<400> 820
000

<210> 821

<400> 821
000

<210> 822

<400> 822
000

<210> 823

<400> 823
000

<210> 824

<400> 824
000

<210> 825

<400> 825
000

<210> 826

<400> 826
000

<210> 827

<400> 827
000

<210> 828

<400> 828
000

<210> 829

<400> 829
000

<210> 830

<400> 830
000

<210> 831

<400> 831
000

<210> 832

<400> 832
000

<210> 833

<400> 833
000

<210> 834

<400> 834
000

<210> 835

<400> 835
000

<210> 836

<400> 836
000

<210> 837

<400> 837
000

<210> 838

<400> 838
000

<210> 839

<400> 839
000

<210> 840

<400> 840
000

<210> 841

<400> 841
000

<210> 842

<400> 842
000

<210> 843

<400> 843
000

<210> 844

<400> 844
000

<210> 845

<400> 845
000

<210> 846

<400> 846
000

<210> 847

<400> 847
000

<210> 848

<400> 848
000

<210> 849

<400> 849
000

<210> 850

<400> 850
000

<210> 851

<400> 851
000

<210> 852

<400> 852
000

<210> 853

<400> 853
000

<210> 854

<400> 854
000

<210> 855

<400> 855
000

<210> 856

<400> 856
000

<210> 857

<400> 857
000

<210> 858

<400> 858
000

<210> 859

<400> 859
000

<210> 860

<400> 860
000

<210> 861

<400> 861
000

<210> 862

<400> 862
000

<210> 863

<400> 863
000

<210> 864

<400> 864
000

<210> 865

<400> 865
000

<210> 866

<400> 866
000

<210> 867

<400> 867
000

<210> 868

<400> 868
000

<210> 869

<400> 869
000

<210> 870

<400> 870
000

<210> 871

<400> 871
000

<210> 872

<400> 872
000

<210> 873

<400> 873
000

<210> 874

<400> 874
000

<210> 875

<400> 875
000

<210> 876

<400> 876
000

<210> 877

<400> 877
000

<210> 878

<400> 878
000

<210> 879

<400> 879
000

<210> 880

<400> 880
000

<210> 881

<400> 881
000

<210> 882

<400> 882
000

<210> 883

<400> 883
000

<210> 884

<400> 884
000

<210> 885

<400> 885
000

<210> 886

<400> 886
000

<210> 887

<400> 887
000

<210> 888

<400> 888
000

<210> 889

<400> 889
000

<210> 890

<400> 890
000

<210> 891

<400> 891
000

<210> 892

<400> 892
000

<210> 893

<400> 893
000

<210> 894

<400> 894
000

<210> 895

<400> 895
000

<210> 896

<400> 896
000

<210> 897

<400> 897
000

<210> 898

<400> 898
000

<210> 899

<400> 899
000

<210> 900
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 900

Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser
1 5 10 15

<210> 901
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 901

Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala
1 5 10

<210> 902
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 902

Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser
20

<210> 903

<400> 903
000

<210> 904

<400> 904
000

<210> 905

<400> 905
000

<210> 906

<400> 906
000

<210> 907

<400> 907
000

<210> 908

<400> 908
000

<210> 909

<400> 909
000

<210> 910

<400> 910
000

<210> 911

<400> 911
000

<210> 912

<400> 912
000

<210> 913

<400> 913
000

<210> 914

<400> 914
000

<210> 915

<400> 915
000

<210> 916

<400> 916
000

<210> 917

<400> 917
000

<210> 918

<400> 918
000

<210> 919

<400> 919
000

<210> 920

<400> 920
000

<210> 921

<400> 921
000

<210> 922

<400> 922
000

<210> 923

<400> 923
000

<210> 924

<400> 924
000

<210> 925

<400> 925
000

<210> 926

<400> 926
000

<210> 927

<400> 927
000

<210> 928

<400> 928
000

<210> 929

<400> 929
000

<210> 930

<400> 930
000

<210> 931

<400> 931
000

<210> 932

<400> 932
000

<210> 933

<400> 933
000

<210> 934

<400> 934
000

<210> 935

<400> 935
000

<210> 936

<400> 936
000

<210> 937

<400> 937
000

<210> 938

<400> 938
000

<210> 939

<400> 939
000

<210> 940

<400> 940
000

<210> 941

<400> 941
000

<210> 942

<400> 942
000

<210> 943

<400> 943
000

<210> 944

<400> 944
000

<210> 945

<400> 945
000

<210> 946

<400> 946
000

<210> 947

<400> 947
000

<210> 948

<400> 948
000

<210> 949

<400> 949
000

<210> 950

<400> 950
000

<210> 951

<400> 951
000

<210> 952

<400> 952
000

<210> 953

<400> 953
000

<210> 954

<400> 954
000

<210> 955

<400> 955
000

<210> 956

<400> 956
000

<210> 957

<400> 957
000

<210> 958

<400> 958
000

<210> 959

<400> 959
000

<210> 960

<400> 960
000

<210> 961

<400> 961
000

<210> 962

<400> 962
000

<210> 963

<400> 963
000

<210> 964

<400> 964
000

<210> 965

<400> 965
000

<210> 966

<400> 966
000

<210> 967

<400> 967
000

<210> 968

<400> 968
000

<210> 969

<400> 969
000

<210> 970

<400> 970
000

<210> 971

<400> 971
000

<210> 972
<211> 5342
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 972
gggaagcuca gaauaaacgc ucaacuuugg ccggaucugc caccauggag gccucccccg 60

ccuccggccc ccggcaccug auggaccccc acaucuucac cuccaacuuc aacaacggca 120

ucggccggca caagaccuac cugugcuacg agguggagcg gcuggacaac ggcaccuccg 180

ugaagaugga ccagcaccgg ggcuuccugc acaaccaggc caagaaccug cugugcggcu 240

ucuacggccg gcacgccgag cugcgguucc uggaccuggu gcccucccug cagcuggacc 300

ccgcccagau cuaccgggug accugguuca ucuccugguc ccccugcuuc uccuggggcu 360

gcgccggcga ggugcgggcc uuccugcagg agaacaccca cgugcggcug cggaucuucg 420

ccgcccggau cuacgacuac gacccccugu acaaggaggc ccugcagaug cugcgggacg 480

ccggcgccca gguguccauc augaccuacg acgaguucaa gcacugcugg gacaccuucg 540

uggaccacca gggcugcccc uuccagcccu gggacggccu ggacgagcac ucccaggccc 600

uguccggccg gcugcgggcc auccugcaga accagggcaa cuccggcucc gagacccccg 660

gcaccuccga guccgccacc cccgaguccg acaagaagua cuccaucggc cuggccaucg 720

gcaccaacuc cgugggcugg gccgugauca ccgacgagua caaggugccc uccaagaagu 780

ucaaggugcu gggcaacacc gaccggcacu ccaucaagaa gaaccugauc ggcgcccugc 840

uguucgacuc cggcgagacc gccgaggcca cccggcugaa gcggaccgcc cggcggcggu 900

acacccggcg gaagaaccgg aucugcuacc ugcaggagau cuucuccaac gagauggcca 960

agguggacga cuccuucuuc caccggcugg aggaguccuu ccugguggag gaggacaaga 1020

agcacgagcg gcaccccauc uucggcaaca ucguggacga gguggccuac cacgagaagu 1080

accccaccau cuaccaccug cggaagaagc ugguggacuc caccgacaag gccgaccugc 1140

ggcugaucua ccuggcccug gcccacauga ucaaguuccg gggccacuuc cugaucgagg 1200

gcgaccugaa ccccgacaac uccgacgugg acaagcuguu cauccagcug gugcagaccu 1260

acaaccagcu guucgaggag aaccccauca acgccuccgg cguggacgcc aaggccaucc 1320

uguccgcccg gcuguccaag ucccggcggc uggagaaccu gaucgcccag cugcccggcg 1380

agaagaagaa cggccuguuc ggcaaccuga ucgcccuguc ccugggccug acccccaacu 1440

ucaaguccaa cuucgaccug gccgaggacg ccaagcugca gcuguccaag gacaccuacg 1500

acgacgaccu ggacaaccug cuggcccaga ucggcgacca guacgccgac cuguuccugg 1560

ccgccaagaa ccuguccgac gccauccugc uguccgacau ccugcgggug aacaccgaga 1620

ucaccaaggc cccccugucc gccuccauga ucaagcggua cgacgagcac caccaggacc 1680

ugacccugcu gaaggcccug gugcggcagc agcugcccga gaaguacaag gagaucuucu 1740

ucgaccaguc caagaacggc uacgccggcu acaucgacgg cggcgccucc caggaggagu 1800

ucuacaaguu caucaagccc auccuggaga agauggacgg caccgaggag cugcugguga 1860

agcugaaccg ggaggaccug cugcggaagc agcggaccuu cgacaacggc uccaucccca 1920

accagaucca ccugggcgag cugcacgcca uccugcggcg gcaggaggac uucuaccccu 1980

uccugaagga caaccgggag aagaucgaga agauccugac cuucccggauc cccuacuacg 2040

ugggccccca ggcccggggc aacucccggu ucgccuggau gacccggaag uccgaggaga 2100

ccaucacccc cuggaacuuc gaggaggugg uggacaaggg cgccuccgcc caguccuuca 2160

ucgagcggau gaccaacuuc gacaagaacc ugcccaacga gaaggugcug cccaagcacu 2220

cccugcugua cgaguacuuc accguguaca acgagcugac caaggugaag uacgugaccg 2280

agggcaugcg gaagcccgcc uuccuguccg gcgagcagaa gaaggccauc guggaccugc 2340

uguucaagac caaccggaag gugaccguga agcagcugaa ggaggacuac uucaagaaga 2400

ucgagugcuu cgacuccgug gagaucuccg gcguggagga ccgguucaac gccucccugg 2460

gcaccuacca cgaccugcug aagaucauca aggacaagga cuuccuggac aacgaggaga 2520

acgaggacau ccuggaggac aucgugcuga cccugacccu guucgaggac cgggagauga 2580

ucgaggagcg gcugaagacc uacgcccacc uguucgacga caaggugaug aagcagcuga 2640

agcggcggcg guacaccggc uggggccggc ugucccggaa gcugaucaac ggcauccggg 2700

acaagcaguc cggcaagacc auccuggacu uccugaaguc cgacggcuuc gccaaccgga 2760

acuucaugca gcugauccac gacgacuccc ugaccuucaa ggaggacauc cagaaggccc 2820

agguguccgg ccagggcgac ucccugcacg agcacaucgc caaccuggcc ggcucccccg 2880

ccaucaagaa gggcauccug cagaccguga aggugggugga cgagcuggug aaggugaugg 2940

gccggcacaa gcccgagaac aucgugaucg agauggcccg ggagaaccag accacccaga 3000

agggccagaa gaacucccgg gagcggauga agcggaucga ggagggcauc aaggagcugg 3060

gcucccagau ccugaaggag cacccccgugg agaacaccca gcugcagaac gagaagcugu 3120

accuguacua ccugcagaac ggccgggaca uguacgugga ccaggagcug gacaucaacc 3180

ggcuguccga cuacgacgug gaccacaucg ugccccaguc cuuccugaag gacgacucca 3240

ucgacaacaa ggugcugacc cgguccgaca agaaccgggg caaguccgac aacgugcccu 3300

ccgaggaggu ggugaagaag augaagaacu acuggcggca gcugcugaac gccaagcuga 3360

ucacccagcg gaaguucgac aaccugacca aggccgagcg gggcggccug uccgagcugg 3420

acaaggccgg cuucaucaag cggcagcugg uggagacccg gcagaucacc aagcacgugg 3480

cccagauccu ggacucccgg augaacacca aguacgacga gaacgacaag cugauccggg 3540

aggugaaggu gaucacccug aaguccaagc ugguguccga cuuccggaag gacuuccagu 3600

ucuacaaggu gcgggagauc aacaacuacc accacgccca cgacgccuac cugaacgccg 3660

uggugggcac cgcccugauc aagaaguacc ccaagcugga guccgaguuc guguacggcg 3720

acuacaaggu guacgacgug cggaagauga ucgccaaguc cgagcaggag aucggcaagg 3780

ccaccgccaa guacuucuuc uacuccaaca ucaugaacuu cuucaagacc gagaucaccc 3840

uggccaacgg cgagauccgg aagcggcccc ugaucgagac caacggcgag accggcgaga 3900

ucgugugga caagggccgg gacuucgcca ccgugcggaa ggugcugucc augccccagg 3960

ugaacaucgu gaagaagacc gaggugcaga ccggcggcuu cuccaaggag uccauccugc 4020

ccaagcggaa cuccgacaag cugaucgccc ggaagaagga cugggacccc aagaaguacg 4080

gcggcuucga cucccccacc guggccuacu ccgugcuggu gguggccaag guggagaagg 4140

gcaaguccaa gaagcugaag uccgugaagg agcugcuggg caucaccauc auggagcggu 4200

ccuccuucga gaagaacccc aucgacuucc uggaggccaa gggcuacaag gaggugaaga 4260

aggaccugau caucaagcug cccaaguacu cccuguucga gcuggagaac ggccggaagc 4320

ggaugcuggc cuccgccggc gagcugcaga agggcaacga gcuggcccug cccuccaagu 4380

acgugaacuu ccuguaccug gccucccacu acgagaagcu gaagggcucc cccgaggaca 4440

acgagcagaa gcagcuguuc guggagcagc acaagcacua ccuggacgag aucaucgagc 4500

agaucuccga guucuccaag cgggugaucc uggccgacgc caaccuggac aaggugcugu 4560

ccgccuacaa caagcaccgg gacaagccca uccgggagca ggccgagaac aucauccacc 4620

uguucacccu gaccaaccug ggcgccccca ccgccuucaa guacuucgac accaccaucg 4680

accggaagcg guacaccucc accaaggagg ugcuggacgc cacccugauc caccagucca 4740

ucaccggccu guacgagacc cggaucgacc ugucccagcu gggcggcgac ggcggcggcu 4800

cccccaagaa gaagcggaag gugugacuag caccagccuc aagaacaccc gaauggaguc 4860

ucuaagcuac auaauaccaa cuuacacuuu acaaaauguu gucccccaaa auguagccau 4920

ucguaucugc uccuaauaaa aagaaaguuu cuucacauuc ucucgagaaa aaaaaaaaau 4980

ggaaaaaaaa aaaacggaaa aaaaaaaaag guaaaaaaaa aaaauauaaa aaaaaaaaac 5040

auaaaaaaaa aaaacgaaaa aaaaaaaacg uaaaaaaaaa aaacucaaaa aaaaaaaaga 5100

uaaaaaaaaa aaaccuaaaa aaaaaaaaug uaaaaaaaaa aaagggaaaa aaaaaaaacg 5160

caaaaaaaaa aaacacaaaa aaaaaaaaug caaaaaaaaa aaaucgaaaa aaaaaaaauc 5220

uaaaaaaaaa aaacgaaaaa aaaaaaaccc aaaaaaaaaa aagacaaaaa aaaaaaauag 5280

aaaaaaaaaa aaguuaaaaa aaaaaaacug aaaaaaaaaa aauuuaaaaa aaaaaaaucu 5340

ag 5342

<210> 973
<211> 5399
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 973
gggaagcuca gaauaaacgc ucaacuuugg ccggaucugc caccauggag gccucccccg 60

ccuccggccc ccggcaccug auggaccccc acaucuucac cuccaacuuc aacaacggca 120

ucggccggca caagaccuac cugugcuacg agguggagcg gcuggacaac ggcaccuccg 180

ugaagaugga ccagcaccgg ggcuuccugc acaaccaggc caagaaccug cugugcggcu 240

ucuacggccg gcacgccgag cugcgguucc uggaccuggu gcccucccug cagcuggacc 300

ccgcccagau cuaccgggug accugguuca ucuccugguc ccccugcuuc uccuggggcu 360

gcgccggcga ggugcgggcc uuccugcagg agaacaccca cgugcggcug cggaucuucg 420

ccgcccggau cuacgacuac gacccccugu acaaggaggc ccugcagaug cugcgggacg 480

ccggcgccca gguguccauc augaccuacg acgaguucaa gcacugcugg gacaccuucg 540

uggaccacca gggcugcccc uuccagcccu gggacggccu ggacgagcac ucccaggccc 600

uguccggccg gcugcgggcc auccugcaga accagggcaa cuccggcucc gagacccccg 660

gcaccuccga guccgccacc cccgaguccg acaagaagua cuccaucggc cuggccaucg 720

gcaccaacuc cgugggcugg gccgugauca ccgacgagua caaggugccc uccaagaagu 780

ucaaggugcu gggcaacacc gaccggcacu ccaucaagaa gaaccugauc ggcgcccugc 840

uguucgacuc cggcgagacc gccgaggcca cccggcugaa gcggaccgcc cggcggcggu 900

acacccggcg gaagaaccgg aucugcuacc ugcaggagau cuucuccaac gagauggcca 960

agguggacga cuccuucuuc caccggcugg aggaguccuu ccugguggag gaggacaaga 1020

agcacgagcg gcaccccauc uucggcaaca ucguggacga ggtggccuac cacgagaagu 1080

accccaccau cuaccaccug cggaagaagc uggtggacuc caccgacaag gccgaccugc 1140

ggcugaucua ccuggccccug gcccacauga ucaaguuccg gggccacuuc cugaucgagg 1200

gcgaccugaa ccccgacaac uccgacgugg acaagcuguu cauccagcug gugcagaccu 1260

acaaccagcu guucgaggag aaccccauca acgccuccgg cguggacgcc aaggccaucc 1320

uguccgcccg gcuguccaag ucccggcggc uggagaaccu gaucgcccag cugcccggcg 1380

agaagaagaa cggccuguuc ggcaaccuga ucgcccuguc ccugggccug acccccaacu 1440

ucaaguccaa cuucgaccug gccgaggacg ccaagcugca gcuguccaag gacaccuacg 1500

acgacgaccu ggacaaccug cuggcccaga ucggcgacca guacgccgac cuguuccugg 1560

ccgccaagaa ccuguccgac gccauccugc uguccgacau ccugcgggug aacaccgaga 1620

ucaccaaggc cccccugucc gccuccauga ucaagcggua cgacgagcac caccaggacc 1680

ugacccugcu gaaggcccug gugcggcagc agcugcccga gaaguacaag gagaucuucu 1740

ucgaccaguc caagaacggc uacgccggcu acaucgacgg cggcgccucc caggaggagu 1800

ucuacaaguu caucaagccc auccuggaga agauggacgg caccgaggag cugcugguga 1860

agcugaaccg ggaggaccug cugcggaagc agcggaccuu cgacaacggc uccaucccccc 1920

accagaucca ccugggcgag cugcacgcca uccugcggcg gcaggaggac uucuacccca 1980

uccugaagga caaccgggag aagaucgaga agauccugac cuuccggauc cccuacuacg 2040

ugggccccca ggcccggggc aacuccccgu ucgccuggau gacccggaag uccgaggaga 2100

ccaucacccc cuggaacuuc gaggaggugg uggacaaggg cgccuccgcc caguccuuca 2160

ucgagcggau gaccaacuuc gacaagaacc ugcccaacga gaaggugcug cccaagcacu 2220

cccugcugua cgaguacuuc accguguaca acgagcugac caaggugaag uacgugaccg 2280

agggcaugcg gaagcccgcc uuccuguccg gcgagcagaa gaaggccauc guggaccugc 2340

uguucaagac caaccggaag gugaccguga agcagcugaa ggaggacuac uucaagaaga 2400

ucgagugcuu cgacuccgug gagaucuccg gcguggagga ccgguucaac gccucccugg 2460

gcaccuacca cgaccugcug aagaucauca aggacaagga cuuccuggac aacgaggaga 2520

acgaggacau ccuggaggac aucgugcuga cccugacccu guucgaggac cgggagauga 2580

ucgaggagcg gcugaagacc uacgcccacc uguucgacga caaggugaug aagcagcuga 2640

agcggcggcg guacaccggc uggggccggc uguccccggaa gcugaucaac ggcauccggg 2700

acaagcaguc cggcaagacc auccuggacu uccugaaguc cgacggcuuc gccaaccgga 2760

acuucaugca gcugauccac gacgacuccc ugaccuucaa ggaggacauc cagaaggccc 2820

agguguccgg ccagggcgac ucccugcacg agcacaucgc caaccuggcc ggcucccccg 2880

ccaucaagaa gggcauccug cagaccguga agguggugga cgagcuggug aaggugaugg 2940

gccggcacaa gcccgagaac aucgugaucg agauggcccg ggagaaccag accacccaga 3000

agggccagaa gaacucccgg gagcggauga agcggaucga ggagggcauc aaggagcugg 3060

gcucccagau ccugaaggag cacccCgugg agaacaccca gcugcagaac gagaagcugu 3120

accuguacua ccugcagaac ggccgggaca uguacgugga ccaggagcug gacaucaacc 3180

ggcuguccga cuacgacgug gaccacaucg ugccccaguc cuuccugaag gacgacucca 3240

ucgacaacaa ggugcugacc cgguccgaca agaaccgggg caaguccgac aacgugcccu 3300

ccgaggaggu ggugaagaag augaagaacu acuggcggca gcugcugaac gccaagcuga 3360

ucacccagcg gaaguucgac aaccugacca aggccgagcg gggcggccug uccgagcugg 3420

acaaggccgg cuucaucaag cggcagcugg uggagacccg gcagaucacc aagcacgugg 3480

cccagauccu ggacucccgg augaacacca aguacgacga gaacgacaag cugauccggg 3540

aggugaaggu gaucacccug aaguccaagc ugguguccga cuuccggaag gacuuccagu 3600

ucuacaaggu gcgggagauc aacaacuacc accacgccca cgacgccuac cugaacgccg 3660

uggugggcac cgcccugauc aagaaguacc ccaagcugga guccgaguuc guguacggcg 3720

acuacaaggu guacgacgug cggaagauga ucgccaaguc cgagcaggag aucggcaagg 3780

ccaccgccaa guacuucuuc uacuccaaca ucaugaacuu cuucaagacc gagaucaccc 3840

uggccaacgg cgagauccgg aagcggcccc ugaucgagac caacggcgag accggcgaga 3900

ucgugugggа caagggccgg gacuucgcca ccgugcggaa ggugcugucc augccccagg 3960

ugaacaucgu gaagaagacc gaggugcaga ccggcggcuu cuccaaggag uccauccugc 4020

ccaagcggaa cuccgacaag cugaucgccc ggaagaagga cugggacccc aagaaguacg 4080

gcggcuucga cucccccacc guggccuacu ccgugcuggu gguggccaag guggagaagg 4140

gcaaguccaa gaagcugaag uccgugaagg agcugcuggg caucaccauc auggagcggu 4200

ccuccuucga gaagaacccc aucgacuucc uggaggccaa gggcuacaag gaggugaaga 4260

aggaccugau caucaagcug cccaaguacu cccuguucga gcuggagaac ggccggaagc 4320

ggaugcuggc cuccgccggc gagcugcaga agggcaacga gcuggcccug cccuccaagu 4380

acgugaacuu ccuguaccug gccucccacu acgagaagcu gaagggcucc cccgaggaca 4440

acgagcagaa gcagcuguuc guggagcagc acaagcacua ccuggacgag aucaucgagc 4500

agaucuccga guucuccaag cgggugaucc uggccgacgc caaccuggac aaggugcugu 4560

ccgccuacaa caagcaccgg gacaagccca uccgggagca ggccgagaac aucauccacc 4620

uguucacccu gaccaaccug ggcgcccccg ccgccuucaa guacuucgac accaccaucg 4680

accggaagcg guacaccucc accaaggagg ugcuggacgc cacccugauc caccagucca 4740

ucaccggccu guacgagacc cggaucgacc ugucccagcu gggcggcgac ggcggcggcu 4800

cccccaagaa gaagcggaag guguccgagu ccgccacccc cgaguccgug uccggcuggc 4860

ggcuguucaa gaagaucucc ugacuagcac cagccucaag aacacccgaa uggagucucu 4920

aagcuacaua auaccaacuu acacuuuaca aaauguuguc ccccaaaaug uagccauucg 4980

uaucugcucc uaauaaaaag aaaguuucuu cacauucucu cgagaaaaaa aaaaaaugga 5040

aaaaaaaaaa acggaaaaaa aaaaaaggua aaaaaaaaaa auauaaaaaa aaaaaacaua 5100

aaaaaaaaaa acgaaaaaaa aaaaacguaa aaaaaaaaaa cucaaaaaaa aaaaagauaa 5160

aaaaaaaaaa ccuaaaaaaa aaaaauguaa aaaaaaaaaa gggaaaaaaa aaaaacgcaa 5220

aaaaaaaaaa cacaaaaaaa aaaaaugcaa aaaaaaaaaa ucgaaaaaaa aaaaaucuaa 5280

aaaaaaaaaa cgaaaaaaaa aaaacccaaa aaaaaaaaag acaaaaaaaa aaaauagaaa 5340

aaaaaaaaag uuaaaaaaaa aaaacugaaa aaaaaaaaau uuaaaaaaaa aaaaucuag 5399

<210> 974
<211> 5458
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 974
gggagaccca agcuggcuag cguuuaaacu uaagcuuucc cgcagucggc guccagcggc 60

ucugcuuguu cgugugugug ucguugcagg ccuuauucgg auccgccacc auggaagcaa 120

gcccggcaag cggaccgaga caccugaugg acccgcacau cuucacaagc aacuucaaca 180

acggaaucgg aagacacaag acauaccugu gcuacgaagu cgaaagacug gacaacggaa 240

caagcgucaa gauggaccag cacagaggau uccugcacaa ccaggcaaag aaccugcugu 300

gcggauucua cggaagacac gcagaacuga gauuccugga ccuggucccg agccugcagc 360

uggacccggc acagaucuac agagucacau gguucaucag cuggagcccg ugcuucagcu 420

ggggaugcgc aggagaaguc agagcauuuc ugcaggaaaa cacacacguc agacugagaa 480

ucuucgcagc aagaaucuac gacuacgacc cgcuguacaa ggaagcacug cagaugcuga 540

gagacgcagg agcacagguc agcaucauga cauacgacga auucaagcac ugcugggaca 600

cauucgucga ccaccaggga ugcccguucc agccgugggа cggacuggac gaacacagcc 660

aggcacugag cggaagacug agagcaaucc ugcagaacca gggaaacagc ggaagcgaaa 720

caccgggaac aagcgaaagc gcaacaccgg aaagcgacaa gaaguacagc aucggacugg 780

ccaucggaac aaacagcguc ggaugggcag ucaucacaga cgaauacaag gucccgagca 840

agaaguucaa gguccuggga aacacagaca gacacagcau caagaagaac cugaucggag 900

cacugcuguu cgacagcgga gaaacagcag aagcaacaag acugaagaga acagcaagaa 960

gaagauacac aagaagaaag aacagaaucu gcuaccugca ggaaaucuuc agcaacgaaa 1020

uggcaaaggu cgacgacagc uucuuccaca gacuggaaga aagcuuccug gucgaagaag 1080

acaagaagca cgaaagacac ccgaucuucg gaaacaucgu cgacgaaguc gcauaccacg 1140

aaaaguaccc gacaaucuac caccugagaa agaagcuggu cgacagcaca gacaaggcag 1200

accugagacu gaucuaccug gcacuggcac acaugaucaa guucagagga cacuuccuga 1260

ucgaaggaga ccugaacccg gacaacagcg acgucgacaa gcuguucauc cagcuggucc 1320

agacauacaa ccagcuguuc gaagaaaacc cgaucaacgc aagcggaguc gacgcaaagg 1380

caauccugag cgcaagacug agcaagagca gaagacugga aaaccugauc gcacagcugc 1440

cgggagaaaa gaagaacgga cuguucggaa accugaucgc acugagccug ggacugacac 1500

cgaacuucaa gagcaacuuc gaccuggcag aagacgcaaa gcugcagcug agcaaggaca 1560

cauacgacga cgaccuggac aaccugcugg cacagaucgg agaccaguac gcagaccugu 1620

uccuggcagc aaagaaccug agcgacgcaa uccugcugag cgacauccug agagucaaca 1680

cagaaaucac aaaggcaccg cugagcgcaa gcaugaucaa gagauacgac gaacaccacc 1740

aggaccugac acugcugaag gcacugguca gacagcagcu gccggaaaag uacaaggaaa 1800

ucuucuucga ccagagcaag aacggauacg caggauacau cgacggagga gcaagccagg 1860

aagaauucua caaguucauc aagccgaucc uggaaaagau ggacggaaca gaagaacugc 1920

uggucaagcu gaacagagaa gaccugcuga gaaagcagag aacauucgac aacggaagca 1980

ucccgcacca gauccaccug ggagaacugc acgcaauccu gagaagacag gaagacuucu 2040

acccguuccu gaaggacaac agagaaaaga ucgaaaagau ccugacauuc agaaucccgu 2100

acuacgucgg accgcuggca agaggaaaca gcagauucgc auggaugaca agaaagagcg 2160

aagaaacaau cacaccgugg aacuucgaag aagucgucga caagggagca agcgcacaga 2220

gcuucaucga aagaaugaca aacuucgaca agaaccugcc gaacgaaaag guccugccga 2280

agcacagccu gcuguacgaa uacuucacag ucuacaacga acugacaaag gucaaguacg 2340

ucacagaagg aaugagaaag ccggcauucc ugagcggaga acagaagaag gcaaucgucg 2400

accugcuguu caagacaaac agaaagguca cagucaagca gcugaaggaa gacuacuuca 2460

agaagaucga augcuucgac agcgucgaaa ucagcggagu cgaagacaga uucaacgcaa 2520

gccugggaac auaccacgac cugcugaaga ucaucaagga caaggacuuc cuggacaacg 2580

aagaaaacga agacauccug gaagacaucg uccugacacu gacacuguuc gaagacagag 2640

aaaugaucga agaaagacug aagacauacg cacaccuguu cgacgacaag gucaugaagc 2700

agcugaagag aagaagauac acaggauggg gaagacugag cagaaagcug aucaacggaa 2760

ucagagacaa gcagagcgga aagacaaucc uggacuuccu gaagagcgac ggauucgcaa 2820

acagaaacuu caugcagcug auccacgacg acagccugac auucaaggaa gacauccaga 2880

aggcacaggu cagcggacag ggagacagcc ugcacgaaca caucgcaaac cuggcaggaa 2940

gcccggcaau caagaaggga auccugcaga cagucaaggu cgucgacgaa cuggucaagg 3000

ucaugggaag acacaagccg gaaaacaucg ucaucgaaau ggcaagagaa aaccagacaa 3060

cacagaaggg acagaagaac agcagagaaa gaaugaagag aaucgaagaa ggaaucaagg 3120

aacugggaag ccagauccug aaggaacacc cggucgaaaa cacacagcug cagaacgaaa 3180

agcuguaccu guacuaccug cagaacggaa gagacaugua cgucgaccag gaacuggaca 3240

ucaacagacu gagcgacuac gacgucgacc acaucguccc gcagagcuuc cugaaggacg 3300

acagcaucga caacaagguc cugacaagaa gcgacaagaa cagaggaaag agcgacaacg 3360

ucccgagcga agaagucguc aagaagauga agaacuacug gagacagcug cugaacgcaa 3420

agcugaucac acagagaaag uucgacaacc ugacaaaggc agagagagga ggacugagcg 3480

aacuggacaa ggcaggauuc aucaagagac agcuggucga aacaagacag aucacaaagc 3540

acgucgcaca gauccuggac agcagaauga acacaaagua cgacgaaaac gacaagcuga 3600

ucagagaagu caaggucauc acacugaaga gcaagcuggu cagcgacuuc agaaaggacu 3660

uccaguucua caaggucaga gaaaucaaca acuaccacca cgcacacgac gcauaccuga 3720

acgcagucgu cggaacagca cugaucaaga aguacccgaa gcuggaaagc gaauucgucu 3780

acggagacua caaggucuac gacgucagaa agaugaucgc aaagagcgaa caggaaaucg 3840

gaaaggcaac agcaaaguac uucuucuaca gcaacaucau gaacuucuuc aagacagaaa 3900

ucacacuggc aaacggagaa aucagaaaga gaccgcugau cgaaacaaac ggagaaacag 3960

gagaaaucgu cugggacaag ggaagagacu ucgcaacagu cagaaagguc cugagcaugc 4020

cgcaggucaa caucgucaag aagacagaag uccagacagg aggauucagc aaggaaagca 4080

uccugccgaa gagaaacagc gacaagcuga ucgcaagaaa gaaggacugg gacccgaaga 4140

aguacggagg auucgacagc ccgacagucg cauacagcgu ccuggucguc gcaaaggucg 4200

aaaagggaaa gagcaagaag cugaagagcg ucaaggaacu gcugggaauc acaaucaugg 4260

aaagaagcag cuucgaaaag aacccgaucg acuuccugga agcaaagggа uacaaggaag 4320

ucaagaagga ccugaucauc aagcugccga aguacagccu guucgaacug gaaaacggaa 4380

gaaagagaau gcuggcaagc gcaggagaac ugcagaaggg aaacgaacug gcacugccga 4440

gcaaguacgu caacuuccug uaccuggcaa gccacuacga aaagcugaag ggaagcccgg 4500

aagacaacga acagaagcag cuguucgucg aacagcacaa gcacuaccug gacgaaauca 4560

ucgaacagau cagcgaauuc agcaagagag ucauccuggc agacgcaaac cuggacaagg 4620

uccugagcgc auacaacaag cacagagaca agccgaucag agaacaggca gaaaacauca 4680

uccaccuguu cacacugaca aaccugggag caccggcagc auucaaguac uucgacacaa 4740

caaucgacag aaagagauac acaagcacaa aggaaguccu ggacgcaaca cugauccacc 4800

agagcaucac aggacuguac gaaacaagaa ucgaucugag ccagcuggga ggagacagcg 4860

gaggaagcac aaaccugagc gacaucaucg aaaaggaaac aggaaagcag cuggucaucc 4920

aggaaagcau ccugaugcug ccggaagaag ucgaagaagu caucggaaac aagccggaaa 4980

gcgacauccu gguccacaca gcauacgacg aaagcacaga cgaaaacguc augcugcuga 5040

caagcgacgc accggaauac aagccguggg cacuggucau ccaggacagc aacggagaaa 5100

acaagaucaa gaugcugagc ggaggaagcc cgaagaagaa gagaaagguc uaauagucua 5160

gacaucacau uuaaaagcau cucagccuac caugagaaua agagaaagaa aaugaagauc 5220

aauagcuuau ucaucucuuu uucuuuuucg uugguguaaa gccaacaccc ugucuaaaaa 5280

acauaaauuu cuuuaaucau uuugccucuu uucucugugc uucaauuaau aaaaaaugga 5340

aagaaccucg agaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aagcgaaaaa aaaaaaaaaa 5400

aaaaaaaaaa aaaaaccgaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaau 5458

<210> 975
<211> 589
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 975
gggagaccca agcuggcuag cucccgcagu cggcguccag cggcucugcu uguucgugug 60

ugugucguug caggccuuau ucggauccgc caccauggga ccgaagaaga agagaaaggu 120

cggaggagga agcacaaacc ugucggacau caucgaaaag gaaacaggaa agcagcuggu 180

cauccaggaa ucgauccuga ugcugccgga agaagucgaa gaagucaucg gaaacaagcc 240

ggaaucggac auccuggucc acacagcaua cgacgaaucg acagacgaaa acgucaugcu 300

gcugacaucg gacgcaccgg aauacaagcc gugggcacug gucauccagg acucgaacgg 360

agaaaacaag aucaagaugc ugugauaguc uagacaucac auuuaaaagc aucucagccu 420

accaugagaa uaagagaaag aaaaugaaga ucaauagcuu auucaucucu uuuucuuuuu 480

cguuggugua aagccaacac ccugucuaaa aaacauaaau uucuuuaauc auuuugccuc 540

uuuucucugu gcuucaauua auaaaaaaug gaaagaaccu cgagucuag 589

<210> 976

<400> 976
000

<210> 977

<400> 977
000

<210> 978

<400> 978
000

<210> 979

<400> 979
000

<210> 980

<400> 980
000

<210> 981

<400> 981
000

<210> 982

<400> 982
000

<210> 983

<400> 983
000

<210> 984

<400> 984
000

<210> 985

<400> 985
000

<210> 986

<400> 986
000

<210> 987

<400> 987
000

<210> 988

<400> 988
000

<210> 989

<400> 989
000

<210> 990

<400> 990
000

<210> 991

<400> 991
000

<210> 992

<400> 992
000

<210> 993

<400> 993
000

<210> 994

<400> 994
000

<210> 995

<400> 995
000

<210> 996

<400> 996
000

<210> 997

<400> 997
000

<210> 998

<400> 998
000

<210> 999

<400> 999
000

<210> 1000
<211> 4607
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1000
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc aaaggtcgcc 60

cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg 120

gccaactcca tcactagggg ttcctagatc ttgccaacat accataaacc tcccattctg 180

ctaatgccca gcctaagttg gggagaccac tccagattcc aagatgtaca gtttgctttg 240

ctgggccttt ttcccatgcc tgcctttact ctgccagagt tatattgctg gggttttgaa 300

gaagatccta ttaaataaaa gaataagcag tattattaag tagccctgca tttcaggttt 360

ccttgagtgg caggccaggc ctggccgtga acgttcactg aaatcatggc ctcttggcca 420

agattgatag cttgtgcctg tccctgagtc ccagtccatc acgagcagct ggtttctaag 480

atgctatttc ccgtataaag catgagaccg tgacttgcca gccccacaga gccccgccct 540

tgtccatcac tggcatctgg actccagcct gggttggggc aaagagggaa atgagatcat 600

gtcctaaccc tgatcctctt gtcccacaga tatccagaac cctgaccctg cggctccggt 660

gcccgtcagt gggcagagcg cacatcgccc acagtccccg agaagttggg gggaggggtc 720

ggcaattgaa ccggtgccta gagaaggtgg cgcggggtaa actgggaaag tgatgtcgtg 780

tactggctcc gccttttttcc cgagggtggg ggagaaccgt atataagtgc agtagtcgcc 840

gtgaacgttc tttttcgcaa cgggtttgcc gccagaacac aggtaagtgc cgtgtgtggt 900

tcccgcgggc ctggcctctt tacgggttat ggcccttgcg tgccttgaat tacttccacg 960

cccctggctg cagtacgtga ttcttgatcc cgagcttcgg gttggaagtg ggtgggagag 1020

ttcgaggcct tgcgcttaag gagccccttc gcctcgtgct tgagttgagg cctggcttgg 1080

gcgctggggc cgccgcgtgc gaatctggtg gcaccttcgc gcctgtctcg ctgctttcga 1140

taagtctcta gccatttaaa atttttgatg acctgctgcg acgcttttt tctggcaaga 1200

tagtcttgta aatgcgggcc aagatgtgca cactggtatt tcggtttttg gggccgcggg 1260

cggcgacggg gcccgtgcgt cccagcgcac atgttcggcg aggcggggcc tgcgagcgcg 1320

gccaccgaga atcggacggg ggtagtctca agctggccgg cctgctctgg tgcctggcct 1380

cgcgccgccg tgtatcgccc cgccctgggc ggcaaggctg gcccggtcgg caccagttgc 1440

gtgagcggaa agatggccgc ttcccggccc tgctgcaggg agctcaaaat ggaggacgcg 1500

gcgctcggga gagcgggcgg gtgagtcacc cacacaaagg aaaagggcct ttccgtcctc 1560

agccgtcgct tcatgtgact ccacggagta ccgggcgccg tccaggcacc tcgattagtt 1620

ctcgagcttt tggagtacgt cgtctttagg ttgggggggag gggttttatg cgatggagtt 1680

tccccacact gagtgggtgg agactgaagt taggccagct tggcacttga tgtaattctc 1740

cttggaattt gccctttttg agtttggatc ttggttcatt ctcaagcctc agacagtggt 1800

tcaaagtttt tttcttccat ttcaggtgtc gtgatgcggc cgccaccatg ggatcttgga 1860

cactgtgttg cgtgtccctg tgcatcctgg tggccaagca cacagatgcc ggcgtgatcc 1920

agtctcctag acacgaagtg accgagatgg gccaagaagt gaccctgcgc tgcaagccta 1980

tcagcggcca cgattacctg ttctggtaca gacagaccat gatgagaggc ctggaactgc 2040

tgatctactt caacaacaac gtgcccatcg acgacagcgg catgcccgag gatagattca 2100

gcgccaagat gcccaacgcc agcttcagca ccctgaagat ccagcctagc gagcccagag 2160

atagcgccgt gtacttctgc gccagcagaa agacaggcgg ctacagcaat cagccccagc 2220

actttggaga tggcacccgg ctgagcatcc tggaagatct gaagaacgtg ttcccacctg 2280

aggtggccgt gttcgagcct tctgaggccg agatcagcca cacacagaaa gccacactcg 2340

tgtgtctggc caccggcttc tatcccgatc acgtggaact gtcttggtgg gtcaacggca 2400

aagaggtgca cagcggcgtc agcaccgatc ctcagcctct gaaagagcag cccgctctga 2460

acgacagcag atactgcctg agcagcagac tgagagtgtc cgccaccttc tggcagaacc 2520

ccagaaacca cttcagatgc caggtgcagt tctacggcct gagcgagaac gatgagtgga 2580

cccaggatag agccaagcct gtgacacaga tcgtgtctgc cgaagcctgg ggcagagccg 2640

attgtggctt taccagcgag agctaccagc agggcgtgct gtctgccaca atcctgtacg 2700

agatcctgct gggcaaagcc actctgtacg ccgtgctggt gtctgccctg gtgctgatgg 2760

ccatggtcaa gcggaaggat agcaggggcg gctccggtgc cacaaacttc tccctgctca 2820

agcaggccgg agatgtggaa gagaaccctg gccctatgga aaccctgctg aaggtgctga 2880

gcggcacact gctgtggcag ctgacatggg tccgatctca gcagcctgtg cagtctcctc 2940

aggccgtgat tctgagagaa ggcgaggacg ccgtgatcaa ctgcagcagc tctaaggccc 3000

tgtacagcgt gcactggtac agacagaagc acggcgaggc ccctgtgttc ctgatgatcc 3060

tgctgaaagg cggcgagcag aagggccacg agaagatcag cgccagcttc aacgagaaga 3120

agcagcagtc cagcctgtac ctgacagcca gccagctgag ctacagcggc acctactttt 3180

gtggcaccgc ctggatcaac gactacaagc tgtctttcgg agccggcacc acagtgacag 3240

tgcgggccaa tattcagaac cccgatcctg ccgtgtacca gctgagagac agcaagagca 3300

gcgacaagag cgtgtgcctg ttcaccgact tcgacagcca gaccaacgtg tcccagagca 3360

aggacagcga cgtgtacatc accgataaga ctgtgctgga catgcggagc atggacttca 3420

agagcaacag cgccgtggcc tggtccaaca agagcgattt cgcctgcgcc aacgccttca 3480

acaacagcat tatccccgag gacacattct tcccaagtcc tgagagcagc tgcgacgtga 3540

agctggtgga aaagagcttc gagacagaca ccaacctgaa cttccagaac ctgagcgtga 3600

tcggcttcag aatcctgctg ctcaaggtgg ccggcttcaa cctgctgatg accctgagac 3660

tgtggtccag ctaacctcga ctgtgccttc tagttgccag ccatctgttg tttgcccctc 3720

ccccgtgcct tccttgaccc tggaaggtgc cactcccact gtcctttcct aataaaatga 3780

ggaaattgca tcgcattgtc tgagtaggtg tcattctatt ctgggggggtg gggtggggca 3840

ggacagcaag ggggaggatt gggaagacaa tagcaggcat gctggggatg cggtgggctc 3900

tatggcttct gaggcggaaa gaaccagctg gggctctagg gggtatcccc actagtcgtg 3960

taccagctga gagactctaa atccagtgac aagtctgtct gcctattcac cgattttgat 4020

tctcaaacaa atgtgtcaca aagtaaggat tctgatgtgt atatcacaga caaaactgtg 4080

ctagacatga ggtctatgga cttcaagagc aacagtgctg tggcctggag caacaaatct 4140

gactttgcat gtgcaaacgc cttcaacaac agcattattc cagaagacac cttcttcccc 4200

agcccaggta agggcagctt tggtgccttc gcaggctgtt tccttgcttc aggaatggcc 4260

aggttctgcc cagagctctg gtcaatgatg tctaaaactc ctctgattgg tggtctcggc 4320

cttatccatt gccaccaaaa ccctcttttt actaagaaac agtgagcctt gttctggcag 4380

tccagagaat gacacgggaa aaaagcagat gaagagaagg tggcaggaga gggcacgtgg 4440

cccagcctca gtctctagat ctaggaaccc ctagtgatgg agttggccac tccctctctg 4500

cgcgctcgct cgctcactga ggccgcccgg gcaaagcccg ggcgtcgggc gacctttggt 4560

cgcccggcct cagtgagcga gcgagcgcgc agagagggag tggccaa 4607

<210> 1001
<211> 145
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1001
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc aaaggtcgcc 60

cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg 120

gccaactcca tcactagggg ttcct 145

<210> 1002
<211> 3491

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1002
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc aaaggtcgcc 60

cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg 120

gccaactcca tcactagggg ttcctagatc tctgagagct ggcacactgc ccggcacaaa 180

gtagggctgt ggctgtgact gagaagaagt ggccggtccc ggaggagcgt cagggctctg 240

tcttggtgct ctgtcatccc tgagctctca aagtagcgca tcacgtatgc ctgggcctgc 300

tccatggaga agccggacag ctcaaatagg gcgtcggcct tgctcaggct ctggaccagg 360

cggccccggg gccgggctgt gaggaggagg gtgcaacctc ggagcagctt cttctggaaa 420

aggccggcca gcagcccccg gagggagcag ggctccgccg gtgccggtcc gcacgtgctg 480

tgcaggaagc catcttgcgc ttccagctcc tcgaagccgt ctaggatgag cagaacgcgg 540

tcaggtctct tcaagatgtg gctgaaaacc tcatcggccg ccacgagtgg ctgtgggccc 600

agggagaaga gcagatcctg caggccatag gcatcccccg gacggttcaa gggggatacc 660

ccctagagcc ccagctggtt ctttccgcct cagaagccat agagcccacc gcatccccag 720

catgcctgct attgtcttcc caatcctccc ccttgctgtc ctgccccacc ccacccccca 780

gaatagaatg acacctactc agacaatgcg atgcaatttc ctcattttat taggaaagga 840

cagtgggagt ggcaccttcc agggtcaagg aaggcacggg ggaggggcaa acaacagatg 900

gctggcaact agaaggcaca gtcgaggact agtctacttg tacagctcgt ccatgccgcc 960

ggtggagtgg cggccctcgg cgcgttcgta ctgttccacg atggtgtagt cctcgttgtg 1020

ggaggtgatg tccaacttga tgttgacgtt gtaggcgccg ggcagctgca cgggcttctt 1080

ggccttgtag gtggtcttga cctcagcgtc gtagtggccg ccgtccttca gcttcagcct 1140

ctgcttgatc tcgcccttca gggcgccgtc ctcggggtac atccgctcgg aggaggcctc 1200

ccagcccatg gtcttcttct gcattacggg gccgtcggag gggaagttgg tgccgcgcag 1260

cttcaccttg tagatgaact cgccgtcctg gagggaggag tcctgggtca cggtcaccac 1320

gccgccgtcc tcgaagttca tcacgcgctc ccacttgaag ccctcgggga aggacagctt 1380

caagtagtcg gggatgtcgg cggggtgctt cacgtaggcc ttggagccgt acatgaactg 1440

aggggacagg atgtcccagg cgaagggcag ggggccaccc ttggtcacct tcagcttggc 1500

ggtctgggtg ccctcgtagg ggcggccctc gccctcgccc tcgatctcga actcgtggcc 1560

gttcacggag ccctccatgt gcaccttgaa gcgcatgaac tccttgatga tggccatgtt 1620

atcctcctcg cccttgctca ccatggtggc ggccgcatca cgacacctga aatggaagaa 1680

aaaaactttg aaccactgtc tgaggcttga gaatgaacca agatccaaac tcaaaaaggg 1740

caaattccaa ggagaattac atcaagtgcc aagctggcct aacttcagtc tccacccact 1800

cagtgtgggg aaactccatc gcataaaacc cctccccccа acctaaagac gacgtactcc 1860

aaaagctcga gaactaatcg aggtgcctgg acggcgcccg gtactccgtg gagtcacatg 1920

aagcgacggc tgaggacgga aaggcccttt tcctttgtgt gggtgactca cccgcccgct 1980

ctcccgagcg ccgcgtcctc cattttgagc tccctgcagc agggccggga agcggccatc 2040

tttccgctca cgcaactggt gccgaccggg ccagccttgc cgcccagggc ggggcgatac 2100

acggcggcgc gaggccaggc accagagcag gccggccagc ttgagactac ccccgtccga 2160

ttctcggtgg ccgcgctcgc aggccccgcc tcgccgaaca tgtgcgctgg gacgcacggg 2220

ccccgtcgcc gcccgcggcc ccaaaaaccg aaataccagt gtgcacatct tggcccgcat 2280

ttacaagact atcttgccag aaaaaaagcg tcgcagcagg tcatcaaaaa ttttaaatgg 2340

ctagagactt atcgaaagca gcgagacagg cgcgaaggtg ccaccagatt cgcacgcggc 2400

ggccccagcg cccaagccag gcctcaactc aagcacgagg cgaaggggct ccttaagcgc 2460

aaggcctcga actctcccac ccacttccaa cccgaagctc gggatcaaga atcacgtact 2520

gcagccaggg gcgtggaagt aattcaaggc acgcaagggc cataacccgt aaagaggcca 2580

ggcccgcggg aaccacacac ggcacttacc tgtgttctgg cggcaaaccc gttgcgaaaa 2640

agaacgttca cggcgactac tgcacttata tacggttctc ccccaccctc gggaaaaagg 2700

cggagccagt acacgacatc actttcccag tttaccccgc gccaccttct ctaggcaccg 2760

gttcaattgc cgacccctcc ccccaacttc tcggggactg tgggcgatgt gcgctctgcc 2820

cactgacggg caccggagcc caatggcagg ggacagagaa gacaaagtcg tactggggaa 2880

gccggccaca agcccaggcc cggctcactg ccccagccca atagctcttg ccctgaccag 2940

ctttgcccag cacagcaatc actcgtgtct cacgcggccg ccggtgctcc ttggcagcca 3000

acagcacctc agccaggcct ccttgggcca gctgccgttc tgcccagtcc ggggtggcca 3060

gttcccgctc caggctcttg ctgctgctcc tctccagcct ggcctgcacc agatccacct 3120

ccactaggat gccatccggg cctgcgggct cggcaccata cgtgtcctgc agtgagcggt 3180

agaactgctc caccggctct gcaaaggcca ggggcgtgtc agggtggggg tatgtgagag 3240

gcagggccag ggccagccac cacaaggcca gcactgccac catcatttac atctgttccc 3300

cacacagttt ttttgtttgt ttgttttgtt ttgttttgag agatctagga acccctagtg 3360

atggagttgg ccactccctc tctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag 3420

cccgggcgtc gggcgacctt tggtcgcccg gcctcagtga gcgagcgagc gcgcagagag 3480

ggagtggcca a 3491

<210> 1003
<211> 3491
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1003
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc aaaggtcgcc 60

cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg 120

gccaactcca tcactagggg ttcctagatc tgcatgagcc caggaggttg aggttgcagc 180

gagctgtgat cacaccactg cattccagcc tgggcaaaaa agccagaccc tgtctcaaaa 240

caaaacaaaa caaacaaaca aaaaaactgt gtggggaaca gatgtaaatg atggtggcag 300

tgctggcctt gtggtggctg gccctggccc tgcctctcac atacccccac cctgacacgc 360

ccctggcctt tgcagagccg gtggagcagt tctaccgctc actgcaggac acgtatggtg 420

ccgagcccgc aggcccggat ggcatcctag tggaggtgga tctggtgcag gccaggctgg 480

agaggagcag cagcaagagc ctggagcggg aactggccac cccggactgg gcagaacggc 540

agctggccca aggaggcctg gctgaggtgc tgttggctgc caaggagcac cggcggccgc 600

gtgagacacg agtgattgct gtgctgggca aagctggtca gggcaagagc tggctccggt 660

gcccgtcagt gggcagagcg cacatcgccc acagtccccg agaagttggg gggaggggtc 720

ggcaattgaa ccggtgccta gagaaggtgg cgcggggtaa actgggaaag tgatgtcgtg 780

tactggctcc gccttttttcc cgagggtggg ggagaaccgt atataagtgc agtagtcgcc 840

gtgaacgttc tttttcgcaa cgggtttgcc gccagaacac aggtaagtgc cgtgtgtggt 900

tcccgcgggc ctggcctctt tacgggttat ggcccttgcg tgccttgaat tacttccacg 960

cccctggctg cagtacgtga ttcttgatcc cgagcttcgg gttggaagtg ggtgggagag 1020

ttcgaggcct tgcgcttaag gagccccttc gcctcgtgct tgagttgagg cctggcttgg 1080

gcgctggggc cgccgcgtgc gaatctggtg gcaccttcgc gcctgtctcg ctgctttcga 1140

taagtctcta gccatttaaa atttttgatg acctgctgcg acgcttttt tctggcaaga 1200

tagtcttgta aatgcgggcc aagatgtgca cactggtatt tcggtttttg gggccgcggg 1260

cggcgacggg gcccgtgcgt cccagcgcac atgttcggcg aggcggggcc tgcgagcgcg 1320

gccaccgaga atcggacggg ggtagtctca agctggccgg cctgctctgg tgcctggcct 1380

cgcgccgccg tgtatcgccc cgccctgggc ggcaaggctg gcccggtcgg caccagttgc 1440

gtgagcggaa agatggccgc ttcccggccc tgctgcaggg agctcaaaat ggaggacgcg 1500

gcgctcggga gagcgggcgg gtgagtcacc cacacaaagg aaaagggcct ttccgtcctc 1560

agccgtcgct tcatgtgact ccacggagta ccggggcgccg tccaggcacc tcgattagtt 1620

ctcgagcttt tggagtacgt cgtctttagg ttgggggggag gggttttatg cgatggagtt 1680

tccccacact gagtgggtgg agactgaagt taggccagct tggcacttga tgtaattctc 1740

cttggaattt gccctttttg agtttggatc ttggttcatt ctcaagcctc agacagtggt 1800

tcaaagtttt tttcttccat ttcaggtgtc gtgatgcggc cgccaccatg gtgagcaagg 1860

gcgaggagga taacatggcc atcatcaagg agttcatgcg cttcaaggtg cacatggagg 1920

gctccgtgaa cggccacgag ttcgagatcg agggcgaggg cgagggccgc ccctacgagg 1980

gcacccagac cgccaagctg aaggtgacca agggtggccc cctgcccttc gcctgggaca 2040

tcctgtcccc tcagttcatg tacggctcca aggcctacgt gaagcacccc gccgacatcc 2100

ccgactactt gaagctgtcc ttccccgagg gcttcaagtg ggagcgcgtg atgaacttcg 2160

aggacggcgg cgtggtgacc gtgacccagg actcctccct ccaggacggc gagttcatct 2220

acaaggtgaa gctgcgcggc accaacttcc cctccgacgg ccccgtaatg cagaagaaga 2280

ccatgggctg ggaggcctcc tccgagcgga tgtaccccga ggacggcgcc ctgaagggcg 2340

agatcaagca gaggctgaag ctgaaggacg gcggccacta cgacgctgag gtcaagacca 2400

cctacaaggc caagaagccc gtgcagctgc ccggcgccta caacgtcaac atcaagttgg 2460

acatcacctc ccacaacgag gactacacca tcgtggaaca gtacgaacgc gccgagggcc 2520

gccactccac cggcggcatg gacgagctgt acaagtagac tagtcctcga ctgtgccttc 2580

tagttgccag ccatctgttg tttgcccctc ccccgtgcct tccttgaccc tggaaggtgc 2640

cactcccact gtcctttcct aataaaatga ggaaattgca tcgcattgtc tgagtaggtg 2700

tcattctatt ctgggggggtg gggtggggca ggacagcaag ggggaggatt gggaagacaa 2760

tagcaggcat gctggggatg cggtgggctc tatggcttct gaggcggaaa gaaccagctg 2820

gggctctagg gggtatcccc attgggctgg ggcagtgagc cgggcctggg cttgtggccg 2880

gcttccccag tacgactttg tcttctctgt cccctgccat tgcttgaacc gtccgggggga 2940

tgcctatggc ctgcaggatc tgctcttctc cctgggccca cagccactcg tggcggccga 3000

tgaggttttc agccacatct tgaagagacc tgaccgcgtt ctgctcatcc tagacggctt 3060

cgaggagctg gaagcgcaag atggcttcct gcacagcacg tgcggaccgg caccggcgga 3120

gccctgctcc ctccgggggc tgctggccgg ccttttccag aagaagctgc tccgaggttg 3180

caccctcctc ctcacagccc ggccccgggg ccgcctggtc cagagcctga gcaaggccga 3240

cgccctattt gagctgtccg gcttctccat ggagcaggcc caggcatacg tgatgcgcta 3300

ctttgagagc tcagggatga cagagcacca agacagagcc agatctagga acccctagtg 3360

atggagttgg ccactccctc tctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgc ccgggcaaag 3420

cccgggcgtc gggcgacctt tggtcgcccg gcctcagtga gcgagcgagc gcgcagagag 3480

ggagtggcca a 3491

<210> 1004
<211> 8540
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1004
gcgatcgcag taatcaatta cggggtcatt agttcatagc ccatatatgg agttccgcgt 60

tacataactt acggtaaatg gcccgcctgg ctgaccgccc aacgacccccc gcccattgac 120

gtcaataatg acgtatgttc ccatagtaac gccaataggg actttccatt gacgtcaatg 180

ggtggagtat ttacggtaaa ctgcccactt ggcagtacat caagtgtatc atatgccaag 240

tacgcccccct attgacgtca atgacggtaa atggcccgcc tggcattatg cccagtacat 300

gaccttatgg gactttccta cttggcagta catctacgta ttagtcatcg ctattaccat 360

ggtgatgcgg ttttggcagt acatcaatgg gcgtggatag cggtttgact cacggggatt 420

tccaagtctc caccccattg acgtcaatgg gagtttgttt tggcaccaaa atcaacggga 480

ctttccaaaa tgtcgtaaca actccgcccc attgacgcaa atgggcggta ggcgtgtacg 540

gtgggaggtc tatataagca gagctcgttt agtgaaccgg ggtctctctg gttagaccag 600

atctgagcct gggagctctc tggctaacta gggaacccac tgcttaagcc tcaataaagc 660

ttgccttgag tgcttcaagt agtgtgtgcc cgtctgttgt gtgactctgg taactagaga 720

tccctcagac ccttttagtc agtgtggaaa atctctagca gtggcgcccg aacagggacc 780

tgaaagcgaa agggaaacca gagctctctc gacgcaggac tcggcttgct gaagcgcgca 840

cggcaagagg cgaggggcgg cgactggtga gtacgccaaa aattttgact agcggaggct 900

agaaggagag agatgggtgc gagagcgtca gtattaagcg ggggagaatt agatcgcgat 960

gggaaaaaat tcggttaagg ccaggggggaa agaaaaaata taaattaaaa catatagtat 1020

gggcaagcag ggagctagaa cgattcgcag ttaatcctgg cctgttagaa acatcagaag 1080

gctgtagaca aatactggga cagctacaac catcccttca gacaggatca gaagaactta 1140

gatcattata taatacagta gcaaccctct attgtgtgca tcaaaggata gagataaaag 1200

acaccaagga agctttagac aagatagagg aagagcaaaa caaaagtaag accaccgcac 1260

agcaagcggc cgctgatctt cagacctgga ggaggagata tgagggacaa ttggagaagt 1320

gaattatata aatataaagt agtaaaaatt gaaccattag gagtagcacc caccaaggca 1380

aagagaagag tggtgcagag agaaaaaaga gcagtgggaa taggagcttt gttccttggg 1440

ttcttgggag cagcaggaag cactatgggc gcagcctcaa tgacgctgac ggtacaggcc 1500

agacaattat tgtctggtat agtgcagcag cagaacaatt tgctgagggc tattgaggcg 1560

caacagcatc tgttgcaact cacagtctgg ggcatcaagc agctccaggc aagaatcctg 1620

gctgtggaaa gatacctaaa ggatcaacag ctcctggggа tttggggttg ctctggaaaa 1680

ctcatttgca ccactgctgt gccttggaat gctagttgga gtaataaatc tctggaacag 1740

atttggaatc acacgacctg gatggagtgg gacagagaaa ttaacaatta cacaagctta 1800

atacactcct taattgaaga atcgcaaaac cagcaagaaa agaatgaaca agaattattg 1860

gaattagata aatgggcaag tttgtggaat tggtttaaca taacaaattg gctgtggtat 1920

ataaaattat tcataatgat agtaggaggc ttggtaggtt taagaatagt ttttgctgta 1980

ctttctatag tgaatagagt taggcaggga tattcaccat tatcgtttca gacccacctc 2040

ccaacccga ggggacccga caggcccgaa ggaatagaag aagaaggtgg agagagagac 2100

agagacagat ccattcgatt agtgaacgga tctcgacggt atcggttaac ttttaaaaga 2160

aaaggggga ttgggggta cagtgcaggg gaaagaatag tagacataat agcaacagac 2220

atacaaacta aagaattaca aaaacaaatt acaaaaattc aaaattttgg ctcccgatcg 2280

ttgcgttaca cacacaatta ctgctgatcg agtgtagcct tcccacagtc cccgagaagt 2340

tgggggggagg ggtcggcaat tgaaccggtg cctagagaag gtggcgcggg gtaaactggg 2400

aaagtgatgt cgtgtactgg ctccgccttt ttcccgaggg tgggggagaa ccgtatataa 2460

gtgcagtagt cgccgtgaac gttcttttтc gcaacgggtt tgccgccaga acacaggtaa 2520

gtgccgtgtg tggttcccgc gggcctggcc tctttacggg ttatggccct tgcgtgcctt 2580

gaattacttc cacgcccctg gctgcagtac gtgattcttg atcccgagct tcgggttgga 2640

agtgggtggg agagttcgag gccttgcgct taaggagccc cttcgcctcg tgcttgagtt 2700

gaggcctggc ttgggcgctg gggccgccgc gtgcgaatct ggtggcacct tcgcgcctgt 2760

ctcgctgctt tcgataagtc tctagccatt taaaattttt gatgacctgc tgcgacgctt 2820

tttttctggc aagatagtct tgtaaatgcg ggccaagatg tgcacactgg tatttcggtt 2880

tttggggccg cgggcggcga cggggcccgt gcgtcccagc gcacatgttc ggcgaggcgg 2940

ggcctgcgag cgcggccacc gagaatcgga cgggggtagt ctcaagctgg ccggcctgct 3000

ctggtgcctg gcctcgcgcc gccgtgtatc gccccgccct gggcggcaag gctggcccgg 3060

tcggcaccag ttgcgtgagc ggaaagatgg ccgcttcccg gccctgctgc agggagctca 3120

aaatggagga cgcggcgctc gggagagcgg gcgggtgagt cacccacaca aaggaaaagg 3180

gcctttccgt cctcagccgt cgcttcatgt gactccacgg agtaccgggc gccgtccagg 3240

cacctcgatt agttctcgag cttttggagt acgtcgtctt taggttgggg ggaggggttt 3300

tatgcgatgg agtttcccca cactgagtgg gtggagactg aagttaggcc agcttggcac 3360

ttgatgtaat tctccttgga atttgccctt tttgagtttg gatcttggtt cattctcaag 3420

cctcagacag tggttcaaag tttttttctt ccatttcagg tgtcgtgatc tagacgccac 3480

catgtctcgc tccgtggcct tagctgtgct cgcgctactc tctctttctg gcctagaggc 3540

tgttatggct ccgcggactt taattttagg tggtggcgga tccggtggag gcggttctgg 3600

tggaggcggc tccatccagc gtacgccaaa gattcaggtt tactcacgtc atccagcaga 3660

gaatggaaag tcaaatttcc tgaattgcta tgtgtctggg tttcatccat ccgacattga 3720

agttgactta ctgaagaatg gagagagaat tgaaaaagtg gagcattcag acttgtcttt 3780

cagcaaggac tggtctttct atctcttgta ctacactgaa ttcaccccca ctgaaaaaga 3840

tgagtatgcc tgccgtgtga accatgtgac tttgtcacag cccaagatag ttaagtggga 3900

tcgcgacatg ggtggtggcg gttctggtgg tggcggtagt ggcggcggag gaagcggtgg 3960

tggcggttcc ggatctcact ccttgaagta tttccacact tccgtgtccc ggcccggccg 4020

cggggagccc cgcttcatct ctgtgggcta cgtggacgac acccagttcg tgcgcttcga 4080

caacgacgcc gcgagtccga ggatggtgcc gcgggcgccg tggatggagc aggaggggtc 4140

agagtattgg gaccgggaga cacggagcgc cagggacacc gcacagattt tccgagtgaa 4200

cctgcggacg ctgcgcggct actacaatca gagcgaggcc gggtctcaca ccctgcagtg 4260

gatgcatggc tgcgagctgg ggcccgacag gcgcttcctc cgcgggtatg aacagttcgc 4320

ctacgacggc aaggattatc tcaccctgaa tgaggacctg cgctcctgga ccgcggtgga 4380

cacggcggct cagatctccg agcaaaagtc aaatgatgcc tctgaggcgg agcaccagag 4440

agcctacctg gaagacacat gcgtggagtg gctccacaaa tacctggaga aggggaagga 4500

gacgctgctt cacctggagc ccccaaagac acacgtgact caccacccca tctctgacca 4560

tgaggccacc ctgaggtgct gggctctggg cttctaccct gcggagatca cactgacctg 4620

gcagcaggat ggggagggcc atacccagga cacggagctc gtggagacca ggcctgctgg 4680

ggatggaacc ttccagaagt gggcagctgt ggtggtgcct tctggagagg agcagagata 4740

cacgtgccat gtgcagcatg aggggctacc cgagcccgtc accctgagat ggaagccggc 4800

ttcccagccc accatcccca tcgtgggcat cattgctggc ctggttctcc ttggatctgt 4860

ggtctctgga gctgtggttg ctgctgtgat atggaggaag aagagctcag gtggaaaagg 4920

agggagctac tataaggctg agtggagcga cagtgcccag gggtctgagt ctcacagctt 4980

gtaaaagtag aagttgtctc ctcctgcact gactgactga tacaatcgat ttctggatcc 5040

gcaggcctct gctagaagtt gtctcctcct gcactgactg actgatacaa tcgatttctg 5100

gatccgcagg cctctgctag cttgactgac tgagtcgaca atcaacctct ggattacaaa 5160

atttgtgaaa gattgactgg tattcttaac tatgttgctc cttttacgct atgtggatac 5220

gctgctttaa tgcctttgta tcatgctatt gcttcccgta tggctttcat tttctcctcc 5280

ttgtataaat cctggttgct gtctctttat gaggagttgt ggcccgttgt caggcaacgt 5340

ggcgtggtgt gcactgtgtt tgctgacgca acccccactg gttggggcat tgccaccacc 5400

tgtcagctcc tttccgggac tttcgctttc cccctcccta ttgccacggc ggaactcatc 5460

gccgcctgcc ttgcccgctg ctggacaggg gctcggctgt tgggcactga caattccgtg 5520

gtgttgtcgg ggaagctgac gtcctttcca tggctgctcg cctgtgttgc cacctggatt 5580

ctgcgcgggga cgtccttctg ctacgtccct tcggccctca atccagcgga ccttccttcc 5640

cgcggcctgc tgccggctct gcggcctctt ccgcgtcttc gccttcgccc tcagacgagt 5700

cggatctccc tttgggccgc ctccccgcct ggaattcgag ctcggtacct ttaagaccaa 5760

tgacttacaa ggcagctgta gatcttagcc acttttttaaa agaaaagggg ggactggaag 5820

ggctaattca ctcccaacga agacaagatc tgctttttgc ttgtactggg tctctctggt 5880

tagaccagat ctgagcctgg gagctctctg gctaactagg gaacccactg cttaagcctc 5940

aataaagctt gccttgagtg cttcaagtag tgtgtgcccg tctgttgtgt gactctggta 6000

actagagatc cctcagaccc ttttagtcag tgtggaaaat ctctagcagt cctggccaac 6060

gtgagcaccg tgctgacctc caaatatcgt taagctggag cctgggagcc ggcctggccc 6120

tccgcccccc ccacccccgc agcccacccc tggtctttga ataaagtctg agtgagtggc 6180

cgacagtgcc cgtggagttc tcgtgacctg aggtgcaggg ccggcgctag ggacacgtcc 6240

gtgcacgtgc cgaggccccc tgtgcagctg caagggacag gcctagccct gcaggcctaa 6300

ctccgcccat cccgccccta actccgccca gttccgccca ttctccgcct catggctgac 6360

taatttttt tatttatgca gaggccgagg ccgcctcggc ctctgagcta ttccagaagt 6420

agtgaggacg ctttttgga ggccgaggct tttgcaaaga tcgaacaaga gacaggacct 6480

gcaggttaat taaatttaaa tcatgtgagc aaaaggccag caaaaggcca ggaaccgtaa 6540

aaaggccgcg ttgctggcgt ttttccatag gctccgcccc cctgacgagc atcacaaaaa 6600

tcgacgctca agtcagaggt ggcgaaaccc gacaggacta taaagatacc aggcgtttcc 6660

ccctggaagc tccctcgtgc gctctcctgt tccgaccctg ccgcttaccg gatacctgtc 6720

cgcctttctc ccttcgggaa gcgtggcgct ttctcatagc tcacgctgta ggtatctcag 6780

ttcggtgtag gtcgttcgct ccaagctggg ctgtgtgcac gaacccccccg ttcagcccga 6840

ccgctgcgcc ttatccggta actatcgtct tgagtccaac ccggtaagac acgacttatc 6900

gccactggca gcagccactg gtaacaggat tagcagagcg aggtatgtag gcggtgctac 6960

agagttcttg aagtggtggc ctaactacgg ctacactaga agaacagtat ttggtatctg 7020

cgctctgctg aagccagtta ccttcggaaa aagagttggt agctcttgat ccggcaaaca 7080

aaccaccgct ggtagcggtg gtttttttgt ttgcaagcag cagattacgc gcagaaaaaa 7140

aggatctcaa gaagatcctt tgatcttttc tacggggtct gacgctcagt ggaacgaaaa 7200

ctcacgttaa gggattttgg tcatgagatt atcaaaaagg atcttcacct agatcctttt 7260

aaattaaaaa tgaagtttta aatcaatcta aagtatatat gagtaaactt ggtctgacag 7320

ttaccaatgc ttaatcagtg aggcacctat ctcagcgatc tgtctatttc gttcatccat 7380

agttgcattt aaatggccgg cctggcgcgc cgtttaaacc tagatattga tagtctgatc 7440

ggtcaacgta taatcgagtc ctagcttttg caaacatcta tcaagagaca ggatcagcag 7500

gaggctttcg catgagtatt caacatttcc gtgtcgccct tattcccttt tttgcggcat 7560

tttgccttcc tgtttttgct cacccagaaa cgctggtgaa agtaaaagat gctgaagatc 7620

agttgggtgc gcgagtgggt tacatcgaac tggatctcaa cagcggtaag atccttgaga 7680

gttttcgccc cgaagaacgc tttccaatga tgagcacttt taaagttctg ctatgtggcg 7740

cggtattatc ccgtattgac gccgggcaag agcaactcgg tcgccgcata cactattctc 7800

agaatgactt ggttgagtat tcaccagtca cagaaaagca tcttacggat ggcatgacag 7860

taagagaatt atgcagtgct gccataacca tgagtgataa cactgcggcc aacttacttc 7920

tgacaacgat tggaggaccg aaggagctaa ccgcttttt gcacaacatg ggggatcatg 7980

taactcgcct tgatcgttgg gaaccggagc tgaatgaagc cataccaaac gacgagcgtg 8040

acaccacgat gcctgtagca atggcaacaa ccttgcgtaa actattaact ggcgaactac 8100

ttactctagc ttcccggcaa cagttgatag actggatgga ggcggataaa gttgcaggac 8160

cacttctgcg ctcggccctt ccggctggct ggtttattgc tgataaatct ggagccggtg 8220

agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga tggtaagccc tcccgtatcg 8280

tagttatcta cacgacgggg agtcaggcaa ctatggatga acgaaataga cagatcgctg 8340

agataggtgc ctcactgatt aagcattggt aaccgattct aggtgcattg gcgcagaaaa 8400

aaatgcctga tgcgacgctg cgcgtcttat actcccacat atgccagatt cagcaacgga 8460

tacggcttcc ccaacttgcc cacttccata cgtgtcctcc ttaccagaaa tttatcctta 8520

agatcccgaa tcgtttaaac 8540

<210> 1005
<211> 91
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> n爲a、c、g或u

<400> 1005
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucacg aaagggcacc gagucggugc u 91

<210> 1006
<211> 91
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> n爲a、c、g或u

<400> 1006
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucacg aaagggcacc gagucggugc u 91

<210> 1007
<211> 91
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1007
cgcccagguc cucacgucug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucacg aaagggcacc gagucggugc u 91

<210> 1008
<211> 91
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 1008
cgcccagguc cucacgucug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucacg aaagggcacc gagucggugc u 91

<210> 1009
<211> 70
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1009
guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucacg aaagggcacc 60

gagucggugc 70

<210> 1010
<211> 70
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 1010
guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucacg aaagggcacc 60

gagucggugc 70

<210> 1011
<211> 70
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 1011
guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucacg aaagggcacc 60

gagucggugc 70

<210> 1012
<211> 68
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’ -O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 1012
guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uuggcaccga 60

gucggugc 68

<210> 1013
<211> 68

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1013
guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaaa auggcaccga 60

gucggugc 68

<210> 1014
<211> 68
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 1014
guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaaa auggcaccga 60

gucggugc 68

<210> 1015
<211> 68
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 1015
guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaaa auggcaccga 60

gucggugc 68

<210> 1016
<211> 80
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<400> 1016
guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60

ggcaccgagu cggugcuuuu 80

<210> 1017
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<223> 含有2’-O-Me及PS修飾；關於取代及較佳實施例之詳細描述參見提交之說明書

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> n爲a、c、g或u

<400> 1017
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 1018

<400> 1018
000

<210> 1019

<400> 1019
000

<210> 1020

<400> 1020
000

<210> 1021

<400> 1021
000

<210> 1022

<400> 1022
000

<210> 1023

<400> 1023
000

<210> 1024

<400> 1024
000

<210> 1025

<400> 1025
000

<210> 1026

<400> 1026
000

<210> 1027

<400> 1027
000

<210> 1028

<400> 1028
000

<210> 1029

<400> 1029
000

<210> 1030

<400> 1030
000

<210> 1031

<400> 1031
000

<210> 1032

<400> 1032
000

<210> 1033

<400> 1033
000

<210> 1034

<400> 1034
000

<210> 1035

<400> 1035
000

<210> 1036

<400> 1036
000

<210> 1037

<400> 1037
000

<210> 1038

<400> 1038
000

<210> 1039

<400> 1039
000

<210> 1040

<400> 1040
000

<210> 1041

<400> 1041
000

<210> 1042

<400> 1042
000

<210> 1043

<400> 1043
000

<210> 1044

<400> 1044
000

<210> 1045

<400> 1045
000

<210> 1046

<400> 1046
000

<210> 1047

<400> 1047
000

<210> 1048

<400> 1048
000

<210> 1049

<400> 1049
000

<210> 1050

<400> 1050
000

<210> 1051

<400> 1051
000

<210> 1052

<400> 1052
000

<210> 1053

<400> 1053
000

<210> 1054

<400> 1054
000

<210> 1055

<400> 1055
000

<210> 1056

<400> 1056
000

<210> 1057

<400> 1057
000

<210> 1058

<400> 1058
000

<210> 1059

<400> 1059
000

<210> 1060

<400> 1060
000

<210> 1061

<400> 1061
000

<210> 1062

<400> 1062
000

<210> 1063

<400> 1063
000

<210> 1064

<400> 1064
000

<210> 1065

<400> 1065
000

<210> 1066

<400> 1066
000

<210> 1067

<400> 1067
000

<210> 1068

<400> 1068
000

<210> 1069

<400> 1069
000

<210> 1070

<400> 1070
000

<210> 1071

<400> 1071
000

<210> 1072

<400> 1072
000

<210> 1073

<400> 1073
000

<210> 1074

<400> 1074
000

<210> 1075

<400> 1075
000

<210> 1076

<400> 1076
000

<210> 1077

<400> 1077
000

<210> 1078

<400> 1078
000

<210> 1079

<400> 1079
000

<210> 1080

<400> 1080
000

<210> 1081

<400> 1081
000

<210> 1082

<400> 1082
000

<210> 1083

<400> 1083
000

<210> 1084

<400> 1084
000

<210> 1085

<400> 1085
000

<210> 1086

<400> 1086
000

<210> 1087

<400> 1087
000

<210> 1088

<400> 1088
000

<210> 1089

<400> 1089
000

<210> 1090

<400> 1090
000

<210> 1091

<400> 1091
000

<210> 1092

<400> 1092
000

<210> 1093

<400> 1093
000

<210> 1094

<400> 1094
000

<210> 1095

<400> 1095
000

<210> 1096

<400> 1096
000

<210> 1097

<400> 1097
000

<210> 1098

<400> 1098
000

<210> 1099

<400> 1099
000

<210> 1100

<400> 1100
000

<210> 1101

<400> 1101
000

<210> 1102

<400> 1102
000

<210> 1103

<400> 1103
000

<210> 1104

<400> 1104
000

<210> 1105

<400> 1105
000

<210> 1106

<400> 1106
000

<210> 1107

<400> 1107
000

<210> 1108

<400> 1108
000

<210> 1109

<400> 1109
000

<210> 1110

<400> 1110
000

<210> 1111

<400> 1111
000

<210> 1112

<400> 1112
000

<210> 1113

<400> 1113
000

<210> 1114

<400> 1114
000

<210> 1115

<400> 1115
000

<210> 1116

<400> 1116
000

<210> 1117

<400> 1117
000

<210> 1118

<400> 1118
000

<210> 1119

<400> 1119
000

<210> 1120

<400> 1120
000

<210> 1121

<400> 1121
000

<210> 1122

<400> 1122
000

<210> 1123

<400> 1123
000

<210> 1124

<400> 1124
000

<210> 1125

<400> 1125
000

<210> 1126

<400> 1126
000

<210> 1127

<400> 1127
000

<210> 1128

<400> 1128
000

<210> 1129

<400> 1129
000

<210> 1130

<400> 1130
000

<210> 1131

<400> 1131
000

<210> 1132

<400> 1132
000

<210> 1133

<400> 1133
000

<210> 1134

<400> 1134
000

<210> 1135

<400> 1135
000

<210> 1136

<400> 1136
000

<210> 1137

<400> 1137
000

<210> 1138

<400> 1138
000

<210> 1139

<400> 1139
000

<210> 1140

<400> 1140
000

<210> 1141

<400> 1141
000

<210> 1142

<400> 1142
000

<210> 1143

<400> 1143
000

<210> 1144

<400> 1144
000

<210> 1145

<400> 1145
000

<210> 1146

<400> 1146
000

<210> 1147

<400> 1147
000

<210> 1148

<400> 1148
000

<210> 1149

<400> 1149
000

<210> 1150

<400> 1150
000

<210> 1151

<400> 1151
000

<210> 1152

<400> 1152
000

<210> 1153

<400> 1153
000

<210> 1154

<400> 1154
000

<210> 1155

<400> 1155
000

<210> 1156

<400> 1156
000

<210> 1157

<400> 1157
000

<210> 1158

<400> 1158
000

<210> 1159

<400> 1159
000

<210> 1160

<400> 1160
000

<210> 1161

<400> 1161
000

<210> 1162

<400> 1162
000

<210> 1163

<400> 1163
000

<210> 1164

<400> 1164
000

<210> 1165

<400> 1165
000

<210> 1166

<400> 1166
000

<210> 1167

<400> 1167
000

<210> 1168

<400> 1168
000

<210> 1169

<400> 1169
000

<210> 1170

<400> 1170
000

<210> 1171

<400> 1171
000

<210> 1172

<400> 1172
000

<210> 1173

<400> 1173
000

<210> 1174

<400> 1174
000

<210> 1175

<400> 1175
000

<210> 1176

<400> 1176
000

<210> 1177

<400> 1177
000

<210> 1178

<400> 1178
000

<210> 1179

<400> 1179
000

<210> 1180

<400> 1180
000

<210> 1181

<400> 1181
000

<210> 1182

<400> 1182
000

<210> 1183

<400> 1183
000

<210> 1184

<400> 1184
000

<210> 1185

<400> 1185
000

<210> 1186

<400> 1186
000

<210> 1187

<400> 1187
000

<210> 1188

<400> 1188
000

<210> 1189

<400> 1189
000

<210> 1190

<400> 1190
000

<210> 1191

<400> 1191
000

<210> 1192

<400> 1192
000

<210> 1193

<400> 1193
000

<210> 1194

<400> 1194
000

<210> 1195

<400> 1195
000

<210> 1196

<400> 1196
000

<210> 1197

<400> 1197
000

<210> 1198

<400> 1198
000

<210> 1199

<400> 1199
000

<210> 1200

<400> 1200
000

<210> 1201

<400> 1201
000

<210> 1202

<400> 1202
000

<210> 1203

<400> 1203
000

<210> 1204

<400> 1204
000

<210> 1205

<400> 1205
000

<210> 1206

<400> 1206
000

<210> 1207

<400> 1207
000

<210> 1208

<400> 1208
000

<210> 1209

<400> 1209
000

<210> 1210

<400> 1210
000

<210> 1211

<400> 1211
000

<210> 1212

<400> 1212
000

<210> 1213

<400> 1213
000

<210> 1214

<400> 1214
000

<210> 1215

<400> 1215
000

<210> 1216

<400> 1216
000

<210> 1217

<400> 1217
000

<210> 1218

<400> 1218
000

<210> 1219

<400> 1219
000

<210> 1220

<400> 1220
000

<210> 1221

<400> 1221
000

<210> 1222

<400> 1222
000

<210> 1223

<400> 1223
000

<210> 1224

<400> 1224
000

<210> 1225

<400> 1225
000

<210> 1226

<400> 1226
000

<210> 1227

<400> 1227
000

<210> 1228

<400> 1228
000

<210> 1229

<400> 1229
000

<210> 1230

<400> 1230
000

<210> 1231

<400> 1231
000

<210> 1232

<400> 1232
000

<210> 1233

<400> 1233
000

<210> 1234

<400> 1234
000

<210> 1235

<400> 1235
000

<210> 1236

<400> 1236
000

<210> 1237

<400> 1237
000

<210> 1238

<400> 1238
000

<210> 1239

<400> 1239
000

<210> 1240

<400> 1240
000

<210> 1241

<400> 1241
000

<210> 1242

<400> 1242
000

<210> 1243

<400> 1243
000

<210> 1244

<400> 1244
000

<210> 1245

<400> 1245
000

<210> 1246

<400> 1246
000

<210> 1247

<400> 1247
000

<210> 1248

<400> 1248
000

<210> 1249

<400> 1249
000

<210> 1250

<400> 1250
000

<210> 1251

<400> 1251
000

<210> 1252

<400> 1252
000

<210> 1253

<400> 1253
000

<210> 1254

<400> 1254
000

<210> 1255

<400> 1255
000

<210> 1256

<400> 1256
000

<210> 1257

<400> 1257
000

<210> 1258

<400> 1258
000

<210> 1259

<400> 1259
000

<210> 1260

<400> 1260
000

<210> 1261

<400> 1261
000

<210> 1262

<400> 1262
000

<210> 1263

<400> 1263
000

<210> 1264

<400> 1264
000

<210> 1265

<400> 1265
000

<210> 1266

<400> 1266
000

<210> 1267

<400> 1267
000

<210> 1268

<400> 1268
000

<210> 1269

<400> 1269
000

<210> 1270

<400> 1270
000

<210> 1271

<400> 1271
000

<210> 1272

<400> 1272
000

<210> 1273

<400> 1273
000

<210> 1274

<400> 1274
000

<210> 1275

<400> 1275
000

<210> 1276

<400> 1276
000

<210> 1277

<400> 1277
000

<210> 1278

<400> 1278
000

<210> 1279

<400> 1279
000

<210> 1280

<400> 1280
000

<210> 1281

<400> 1281
000

<210> 1282

<400> 1282
000

<210> 1283

<400> 1283
000

<210> 1284

<400> 1284
000

<210> 1285

<400> 1285
000

<210> 1286

<400> 1286
000

<210> 1287

<400> 1287
000

<210> 1288

<400> 1288
000

<210> 1289

<400> 1289
000

<210> 1290

<400> 1290
000

<210> 1291

<400> 1291
000

<210> 1292

<400> 1292
000

<210> 1293

<400> 1293
000

<210> 1294

<400> 1294
000

<210> 1295

<400> 1295
000

<210> 1296

<400> 1296
000

<210> 1297

<400> 1297
000

<210> 1298

<400> 1298
000

<210> 1299

<400> 1299
000

<210> 1300

<400> 1300
000

<210> 1301

<400> 1301
000

<210> 1302

<400> 1302
000

<210> 1303

<400> 1303
000

<210> 1304

<400> 1304
000

<210> 1305

<400> 1305
000

<210> 1306

<400> 1306
000

<210> 1307

<400> 1307
000

<210> 1308

<400> 1308
000

<210> 1309

<400> 1309
000

<210> 1310

<400> 1310
000

<210> 1311

<400> 1311
000

<210> 1312

<400> 1312
000

<210> 1313

<400> 1313
000

<210> 1314

<400> 1314
000

<210> 1315

<400> 1315
000

<210> 1316

<400> 1316
000

<210> 1317

<400> 1317
000

<210> 1318

<400> 1318
000

<210> 1319

<400> 1319
000

<210> 1320

<400> 1320
000

<210> 1321

<400> 1321
000

<210> 1322

<400> 1322
000

<210> 1323

<400> 1323
000

<210> 1324

<400> 1324
000

<210> 1325

<400> 1325
000

<210> 1326

<400> 1326
000

<210> 1327

<400> 1327
000

<210> 1328

<400> 1328
000

<210> 1329

<400> 1329
000

<210> 1330

<400> 1330
000

<210> 1331

<400> 1331
000

<210> 1332

<400> 1332
000

<210> 1333

<400> 1333
000

<210> 1334

<400> 1334
000

<210> 1335

<400> 1335
000

<210> 1336

<400> 1336
000

<210> 1337

<400> 1337
000

<210> 1338

<400> 1338
000

<210> 1339

<400> 1339
000

<210> 1340

<400> 1340
000

<210> 1341

<400> 1341
000

<210> 1342

<400> 1342
000

<210> 1343

<400> 1343
000

<210> 1344

<400> 1344
000

<210> 1345

<400> 1345
000

<210> 1346

<400> 1346
000

<210> 1347

<400> 1347
000

<210> 1348

<400> 1348
000

<210> 1349

<400> 1349
000

<210> 1350

<400> 1350
000

<210> 1351

<400> 1351
000

<210> 1352

<400> 1352
000

<210> 1353

<400> 1353
000

<210> 1354

<400> 1354
000

<210> 1355

<400> 1355
000

<210> 1356

<400> 1356
000

<210> 1357

<400> 1357
000

<210> 1358

<400> 1358
000

<210> 1359

<400> 1359
000

<210> 1360

<400> 1360
000

<210> 1361

<400> 1361
000

<210> 1362

<400> 1362
000

<210> 1363

<400> 1363
000

<210> 1364

<400> 1364
000

<210> 1365

<400> 1365
000

<210> 1366

<400> 1366
000

<210> 1367

<400> 1367
000

<210> 1368

<400> 1368
000

<210> 1369

<400> 1369
000

<210> 1370

<400> 1370
000

<210> 1371

<400> 1371
000

<210> 1372

<400> 1372
000

<210> 1373

<400> 1373
000

<210> 1374

<400> 1374
000

<210> 1375

<400> 1375
000

<210> 1376

<400> 1376
000

<210> 1377

<400> 1377
000

<210> 1378

<400> 1378
000

<210> 1379

<400> 1379
000

<210> 1380

<400> 1380
000

<210> 1381

<400> 1381
000

<210> 1382

<400> 1382
000

<210> 1383

<400> 1383
000

<210> 1384

<400> 1384
000

<210> 1385

<400> 1385
000

<210> 1386

<400> 1386
000

<210> 1387

<400> 1387
000

<210> 1388

<400> 1388
000

<210> 1389

<400> 1389
000

<210> 1390

<400> 1390
000

<210> 1391

<400> 1391
000

<210> 1392

<400> 1392
000

<210> 1393

<400> 1393
000

<210> 1394

<400> 1394
000

<210> 1395

<400> 1395
000

<210> 1396

<400> 1396
000

<210> 1397

<400> 1397
000

<210> 1398

<400> 1398
000

<210> 1399

<400> 1399
000

<210> 1400

<400> 1400
000

<210> 1401

<400> 1401
000

<210> 1402

<400> 1402
000

<210> 1403

<400> 1403
000

<210> 1404

<400> 1404
000

<210> 1405

<400> 1405
000

<210> 1406

<400> 1406
000

<210> 1407

<400> 1407
000

<210> 1408

<400> 1408
000

<210> 1409

<400> 1409
000

<210> 1410

<400> 1410
000

<210> 1411

<400> 1411
000

<210> 1412

<400> 1412
000

<210> 1413

<400> 1413
000

<210> 1414

<400> 1414
000

<210> 1415

<400> 1415
000

<210> 1416

<400> 1416
000

<210> 1417

<400> 1417
000

<210> 1418

<400> 1418
000

<210> 1419

<400> 1419
000

<210> 1420

<400> 1420
000

<210> 1421

<400> 1421
000

<210> 1422

<400> 1422
000

<210> 1423

<400> 1423
000

<210> 1424

<400> 1424
000

<210> 1425

<400> 1425
000

<210> 1426

<400> 1426
000

<210> 1427

<400> 1427
000

<210> 1428

<400> 1428
000

<210> 1429

<400> 1429
000

<210> 1430

<400> 1430
000

<210> 1431

<400> 1431
000

<210> 1432

<400> 1432
000

<210> 1433

<400> 1433
000

<210> 1434

<400> 1434
000

<210> 1435

<400> 1435
000

<210> 1436

<400> 1436
000

<210> 1437

<400> 1437
000

<210> 1438

<400> 1438
000

<210> 1439

<400> 1439
000

<210> 1440

<400> 1440
000

<210> 1441

<400> 1441
000

<210> 1442

<400> 1442
000

<210> 1443

<400> 1443
000

<210> 1444

<400> 1444
000

<210> 1445

<400> 1445
000

<210> 1446

<400> 1446
000

<210> 1447

<400> 1447
000

<210> 1448

<400> 1448
000

<210> 1449

<400> 1449
000

<210> 1450

<400> 1450
000

<210> 1451

<400> 1451
000

<210> 1452

<400> 1452
000

<210> 1453

<400> 1453
000

<210> 1454

<400> 1454
000

<210> 1455

<400> 1455
000

<210> 1456

<400> 1456
000

<210> 1457

<400> 1457
000

<210> 1458

<400> 1458
000

<210> 1459

<400> 1459
000

<210> 1460

<400> 1460
000

<210> 1461

<400> 1461
000

<210> 1462

<400> 1462
000

<210> 1463

<400> 1463
000

<210> 1464

<400> 1464
000

<210> 1465

<400> 1465
000

<210> 1466

<400> 1466
000

<210> 1467

<400> 1467
000

<210> 1468

<400> 1468
000

<210> 1469

<400> 1469
000

<210> 1470

<400> 1470
000

<210> 1471

<400> 1471
000

<210> 1472

<400> 1472
000

<210> 1473

<400> 1473
000

<210> 1474

<400> 1474
000

<210> 1475

<400> 1475
000

<210> 1476

<400> 1476
000

<210> 1477

<400> 1477
000

<210> 1478

<400> 1478
000

<210> 1479

<400> 1479
000

<210> 1480

<400> 1480
000

<210> 1481

<400> 1481
000

<210> 1482

<400> 1482
000

<210> 1483

<400> 1483
000

<210> 1484

<400> 1484
000

<210> 1485

<400> 1485
000

<210> 1486

<400> 1486
000

<210> 1487

<400> 1487
000

<210> 1488

<400> 1488
000

<210> 1489

<400> 1489
000

<210> 1490

<400> 1490
000

<210> 1491

<400> 1491
000

<210> 1492

<400> 1492
000

<210> 1493

<400> 1493
000

<210> 1494

<400> 1494
000

<210> 1495

<400> 1495
000

<210> 1496

<400> 1496
000

<210> 1497

<400> 1497
000

<210> 1498

<400> 1498
000

<210> 1499

<400> 1499
000

<210> 1500

<400> 1500
000

<210> 1501

<400> 1501
000

<210> 1502

<400> 1502
000

<210> 1503

<400> 1503
000

<210> 1504

<400> 1504
000

<210> 1505

<400> 1505
000

<210> 1506

<400> 1506
000

<210> 1507

<400> 1507
000

<210> 1508

<400> 1508
000

<210> 1509

<400> 1509
000

<210> 1510

<400> 1510
000

<210> 1511

<400> 1511
000

<210> 1512

<400> 1512
000

<210> 1513

<400> 1513
000

<210> 1514

<400> 1514
000

<210> 1515

<400> 1515
000

<210> 1516

<400> 1516
000

<210> 1517

<400> 1517
000

<210> 1518

<400> 1518
000

<210> 1519

<400> 1519
000

<210> 1520

<400> 1520
000

<210> 1521

<400> 1521
000

<210> 1522

<400> 1522
000

<210> 1523

<400> 1523
000

<210> 1524

<400> 1524
000

<210> 1525

<400> 1525
000

<210> 1526

<400> 1526
000

<210> 1527

<400> 1527
000

<210> 1528

<400> 1528
000

<210> 1529

<400> 1529
000

<210> 1530

<400> 1530
000

<210> 1531

<400> 1531
000

<210> 1532

<400> 1532
000

<210> 1533

<400> 1533
000

<210> 1534

<400> 1534
000

<210> 1535

<400> 1535
000

<210> 1536

<400> 1536
000

<210> 1537

<400> 1537
000

<210> 1538

<400> 1538
000

<210> 1539

<400> 1539
000

<210> 1540

<400> 1540
000

<210> 1541

<400> 1541
000

<210> 1542

<400> 1542
000

<210> 1543

<400> 1543
000

<210> 1544

<400> 1544
000

<210> 1545

<400> 1545
000

<210> 1546

<400> 1546
000

<210> 1547

<400> 1547
000

<210> 1548

<400> 1548
000

<210> 1549

<400> 1549
000

<210> 1550

<400> 1550
000

<210> 1551

<400> 1551
000

<210> 1552

<400> 1552
000

<210> 1553

<400> 1553
000

<210> 1554

<400> 1554
000

<210> 1555

<400> 1555
000

<210> 1556

<400> 1556
000

<210> 1557

<400> 1557
000

<210> 1558

<400> 1558
000

<210> 1559

<400> 1559
000

<210> 1560

<400> 1560
000

<210> 1561

<400> 1561
000

<210> 1562

<400> 1562
000

<210> 1563

<400> 1563
000

<210> 1564

<400> 1564
000

<210> 1565

<400> 1565
000

<210> 1566

<400> 1566
000

<210> 1567

<400> 1567
000

<210> 1568

<400> 1568
000

<210> 1569

<400> 1569
000

<210> 1570

<400> 1570
000

<210> 1571

<400> 1571
000

<210> 1572

<400> 1572
000

<210> 1573

<400> 1573
000

<210> 1574

<400> 1574
000

<210> 1575

<400> 1575
000

<210> 1576

<400> 1576
000

<210> 1577

<400> 1577
000

<210> 1578

<400> 1578
000

<210> 1579

<400> 1579
000

<210> 1580

<400> 1580
000

<210> 1581

<400> 1581
000

<210> 1582

<400> 1582
000

<210> 1583

<400> 1583
000

<210> 1584

<400> 1584
000

<210> 1585

<400> 1585
000

<210> 1586

<400> 1586
000

<210> 1587

<400> 1587
000

<210> 1588

<400> 1588
000

<210> 1589

<400> 1589
000

<210> 1590

<400> 1590
000

<210> 1591

<400> 1591
000

<210> 1592

<400> 1592
000

<210> 1593

<400> 1593
000

<210> 1594

<400> 1594
000

<210> 1595

<400> 1595
000

<210> 1596

<400> 1596
000

<210> 1597

<400> 1597
000

<210> 1598

<400> 1598
000

<210> 1599

<400> 1599
000

<210> 1600

<400> 1600
000

<210> 1601

<400> 1601
000

<210> 1602

<400> 1602
000

<210> 1603

<400> 1603
000

<210> 1604

<400> 1604
000

<210> 1605

<400> 1605
000

<210> 1606

<400> 1606
000

<210> 1607

<400> 1607
000

<210> 1608

<400> 1608
000

<210> 1609

<400> 1609
000

<210> 1610

<400> 1610
000

<210> 1611

<400> 1611
000

<210> 1612

<400> 1612
000

<210> 1613

<400> 1613
000

<210> 1614

<400> 1614
000

<210> 1615

<400> 1615
000

<210> 1616

<400> 1616
000

<210> 1617

<400> 1617
000

<210> 1618

<400> 1618
000

<210> 1619

<400> 1619
000

<210> 1620

<400> 1620
000

<210> 1621

<400> 1621
000

<210> 1622

<400> 1622
000

<210> 1623

<400> 1623
000

<210> 1624

<400> 1624
000

<210> 1625

<400> 1625
000

<210> 1626

<400> 1626
000

<210> 1627

<400> 1627
000

<210> 1628

<400> 1628
000

<210> 1629

<400> 1629
000

<210> 1630

<400> 1630
000

<210> 1631

<400> 1631
000

<210> 1632

<400> 1632
000

<210> 1633

<400> 1633
000

<210> 1634

<400> 1634
000

<210> 1635

<400> 1635
000

<210> 1636

<400> 1636
000

<210> 1637

<400> 1637
000

<210> 1638

<400> 1638
000

<210> 1639

<400> 1639
000

<210> 1640

<400> 1640
000

<210> 1641

<400> 1641
000

<210> 1642

<400> 1642
000

<210> 1643

<400> 1643
000

<210> 1644

<400> 1644
000

<210> 1645

<400> 1645
000

<210> 1646

<400> 1646
000

<210> 1647

<400> 1647
000

<210> 1648

<400> 1648
000

<210> 1649

<400> 1649
000

<210> 1650

<400> 1650
000

<210> 1651

<400> 1651
000

<210> 1652

<400> 1652
000

<210> 1653

<400> 1653
000

<210> 1654

<400> 1654
000

<210> 1655

<400> 1655
000

<210> 1656

<400> 1656
000

<210> 1657

<400> 1657
000

<210> 1658

<400> 1658
000

<210> 1659

<400> 1659
000

<210> 1660

<400> 1660
000

<210> 1661

<400> 1661
000

<210> 1662

<400> 1662
000

<210> 1663

<400> 1663
000

<210> 1664

<400> 1664
000

<210> 1665

<400> 1665
000

<210> 1666

<400> 1666
000

<210> 1667

<400> 1667
000

<210> 1668

<400> 1668
000

<210> 1669

<400> 1669
000

<210> 1670

<400> 1670
000

<210> 1671

<400> 1671
000

<210> 1672

<400> 1672
000

<210> 1673

<400> 1673
000

<210> 1674

<400> 1674
000

<210> 1675

<400> 1675
000

<210> 1676

<400> 1676
000

<210> 1677

<400> 1677
000

<210> 1678

<400> 1678
000

<210> 1679

<400> 1679
000

<210> 1680

<400> 1680
000

<210> 1681

<400> 1681
000

<210> 1682

<400> 1682
000

<210> 1683

<400> 1683
000

<210> 1684

<400> 1684
000

<210> 1685

<400> 1685
000

<210> 1686

<400> 1686
000

<210> 1687

<400> 1687
000

<210> 1688

<400> 1688
000

<210> 1689

<400> 1689
000

<210> 1690

<400> 1690
000

<210> 1691

<400> 1691
000

<210> 1692

<400> 1692
000

<210> 1693

<400> 1693
000

<210> 1694

<400> 1694
000

<210> 1695

<400> 1695
000

<210> 1696

<400> 1696
000

<210> 1697

<400> 1697
000

<210> 1698

<400> 1698
000

<210> 1699

<400> 1699
000

<210> 1700

<400> 1700
000

<210> 1701

<400> 1701
000

<210> 1702

<400> 1702
000

<210> 1703

<400> 1703
000

<210> 1704

<400> 1704
000

<210> 1705

<400> 1705
000

<210> 1706

<400> 1706
000

<210> 1707

<400> 1707
000

<210> 1708

<400> 1708
000

<210> 1709

<400> 1709
000

<210> 1710

<400> 1710
000

<210> 1711

<400> 1711
000

<210> 1712

<400> 1712
000

<210> 1713

<400> 1713
000

<210> 1714

<400> 1714
000

<210> 1715

<400> 1715
000

<210> 1716

<400> 1716
000

<210> 1717

<400> 1717
000

<210> 1718

<400> 1718
000

<210> 1719

<400> 1719
000

<210> 1720

<400> 1720
000

<210> 1721

<400> 1721
000

<210> 1722

<400> 1722
000

<210> 1723

<400> 1723
000

<210> 1724

<400> 1724
000

<210> 1725

<400> 1725
000

<210> 1726

<400> 1726
000

<210> 1727

<400> 1727
000

<210> 1728

<400> 1728
000

<210> 1729

<400> 1729
000

<210> 1730

<400> 1730
000

<210> 1731

<400> 1731
000

<210> 1732

<400> 1732
000

<210> 1733

<400> 1733
000

<210> 1734

<400> 1734
000

<210> 1735

<400> 1735
000

<210> 1736

<400> 1736
000

<210> 1737

<400> 1737
000

<210> 1738

<400> 1738
000

<210> 1739

<400> 1739
000

<210> 1740

<400> 1740
000

<210> 1741

<400> 1741
000

<210> 1742

<400> 1742
000

<210> 1743

<400> 1743
000

<210> 1744

<400> 1744
000

<210> 1745

<400> 1745
000

<210> 1746

<400> 1746
000

<210> 1747

<400> 1747
000

<210> 1748

<400> 1748
000

<210> 1749

<400> 1749
000

<210> 1750

<400> 1750
000

<210> 1751

<400> 1751
000

<210> 1752

<400> 1752
000

<210> 1753

<400> 1753
000

<210> 1754

<400> 1754
000

<210> 1755

<400> 1755
000

<210> 1756

<400> 1756
000

<210> 1757

<400> 1757
000

<210> 1758

<400> 1758
000

<210> 1759

<400> 1759
000

<210> 1760

<400> 1760
000

<210> 1761

<400> 1761
000

<210> 1762

<400> 1762
000

<210> 1763

<400> 1763
000

<210> 1764

<400> 1764
000

<210> 1765

<400> 1765
000

<210> 1766

<400> 1766
000

<210> 1767

<400> 1767
000

<210> 1768

<400> 1768
000

<210> 1769

<400> 1769
000

<210> 1770

<400> 1770
000

<210> 1771

<400> 1771
000

<210> 1772

<400> 1772
000

<210> 1773

<400> 1773
000

<210> 1774

<400> 1774
000

<210> 1775

<400> 1775
000

<210> 1776

<400> 1776
000

<210> 1777

<400> 1777
000

<210> 1778

<400> 1778
000

<210> 1779

<400> 1779
000

<210> 1780

<400> 1780
000

<210> 1781

<400> 1781
000

<210> 1782

<400> 1782
000

<210> 1783

<400> 1783
000

<210> 1784

<400> 1784
000

<210> 1785

<400> 1785
000

<210> 1786

<400> 1786
000

<210> 1787

<400> 1787
000

<210> 1788

<400> 1788
000

<210> 1789

<400> 1789
000

<210> 1790

<400> 1790
000

<210> 1791

<400> 1791
000

<210> 1792

<400> 1792
000

<210> 1793

<400> 1793
000

<210> 1794

<400> 1794
000

<210> 1795

<400> 1795
000

<210> 1796

<400> 1796
000

<210> 1797

<400> 1797
000

<210> 1798

<400> 1798
000

<210> 1799

<400> 1799
000

<210> 1800

<400> 1800
000

<210> 1801

<400> 1801
000

<210> 1802

<400> 1802
000

<210> 1803

<400> 1803
000

<210> 1804

<400> 1804
000

<210> 1805

<400> 1805
000

<210> 1806

<400> 1806
000

<210> 1807

<400> 1807
000

<210> 1808

<400> 1808
000

<210> 1809

<400> 1809
000

<210> 1810

<400> 1810
000

<210> 1811

<400> 1811
000

<210> 1812

<400> 1812
000

<210> 1813

<400> 1813
000

<210> 1814

<400> 1814
000

<210> 1815

<400> 1815
000

<210> 1816

<400> 1816
000

<210> 1817

<400> 1817
000

<210> 1818

<400> 1818
000

<210> 1819

<400> 1819
000

<210> 1820

<400> 1820
000

<210> 1821

<400> 1821
000

<210> 1822

<400> 1822
000

<210> 1823

<400> 1823
000

<210> 1824

<400> 1824
000

<210> 1825

<400> 1825
000

<210> 1826

<400> 1826
000

<210> 1827

<400> 1827
000

<210> 1828

<400> 1828
000

<210> 1829

<400> 1829
000

<210> 1830

<400> 1830
000

<210> 1831

<400> 1831
000

<210> 1832

<400> 1832
000

<210> 1833

<400> 1833
000

<210> 1834

<400> 1834
000

<210> 1835

<400> 1835
000

<210> 1836

<400> 1836
000

<210> 1837

<400> 1837
000

<210> 1838

<400> 1838
000

<210> 1839

<400> 1839
000

<210> 1840

<400> 1840
000

<210> 1841

<400> 1841
000

<210> 1842

<400> 1842
000

<210> 1843

<400> 1843
000

<210> 1844

<400> 1844
000

<210> 1845

<400> 1845
000

<210> 1846

<400> 1846
000

<210> 1847

<400> 1847
000

<210> 1848

<400> 1848
000

<210> 1849

<400> 1849
000

<210> 1850

<400> 1850
000

<210> 1851

<400> 1851
000

<210> 1852

<400> 1852
000

<210> 1853

<400> 1853
000

<210> 1854

<400> 1854
000

<210> 1855

<400> 1855
000

<210> 1856

<400> 1856
000

<210> 1857

<400> 1857
000

<210> 1858

<400> 1858
000

<210> 1859

<400> 1859
000

<210> 1860

<400> 1860
000

<210> 1861

<400> 1861
000

<210> 1862

<400> 1862
000

<210> 1863

<400> 1863
000

<210> 1864

<400> 1864
000

<210> 1865

<400> 1865
000

<210> 1866

<400> 1866
000

<210> 1867

<400> 1867
000

<210> 1868

<400> 1868
000

<210> 1869

<400> 1869
000

<210> 1870

<400> 1870
000

<210> 1871

<400> 1871
000

<210> 1872

<400> 1872
000

<210> 1873

<400> 1873
000

<210> 1874

<400> 1874
000

<210> 1875

<400> 1875
000

<210> 1876

<400> 1876
000

<210> 1877

<400> 1877
000

<210> 1878

<400> 1878
000

<210> 1879

<400> 1879
000

<210> 1880

<400> 1880
000

<210> 1881

<400> 1881
000

<210> 1882

<400> 1882
000

<210> 1883

<400> 1883
000

<210> 1884

<400> 1884
000

<210> 1885

<400> 1885
000

<210> 1886

<400> 1886
000

<210> 1887

<400> 1887
000

<210> 1888

<400> 1888
000

<210> 1889

<400> 1889
000

<210> 1890

<400> 1890
000

<210> 1891

<400> 1891
000

<210> 1892

<400> 1892
000

<210> 1893

<400> 1893
000

<210> 1894

<400> 1894
000

<210> 1895

<400> 1895
000

<210> 1896

<400> 1896
000

<210> 1897

<400> 1897
000

<210> 1898

<400> 1898
000

<210> 1899

<400> 1899
000

<210> 1900

<400> 1900
000

<210> 1901

<400> 1901
000

<210> 1902

<400> 1902
000

<210> 1903

<400> 1903
000

<210> 1904

<400> 1904
000

<210> 1905

<400> 1905
000

<210> 1906

<400> 1906
000

<210> 1907

<400> 1907
000

<210> 1908

<400> 1908
000

<210> 1909

<400> 1909
000

<210> 1910

<400> 1910
000

<210> 1911

<400> 1911
000

<210> 1912

<400> 1912
000

<210> 1913

<400> 1913
000

<210> 1914

<400> 1914
000

<210> 1915

<400> 1915
000

<210> 1916

<400> 1916
000

<210> 1917

<400> 1917
000

<210> 1918

<400> 1918
000

<210> 1919

<400> 1919
000

<210> 1920

<400> 1920
000

<210> 1921

<400> 1921
000

<210> 1922

<400> 1922
000

<210> 1923

<400> 1923
000

<210> 1924

<400> 1924
000

<210> 1925

<400> 1925
000

<210> 1926

<400> 1926
000

<210> 1927

<400> 1927
000

<210> 1928

<400> 1928
000

<210> 1929

<400> 1929
000

<210> 1930

<400> 1930
000

<210> 1931

<400> 1931
000

<210> 1932

<400> 1932
000

<210> 1933

<400> 1933
000

<210> 1934

<400> 1934
000

<210> 1935

<400> 1935
000

<210> 1936

<400> 1936
000

<210> 1937

<400> 1937
000

<210> 1938

<400> 1938
000

<210> 1939

<400> 1939
000

<210> 1940

<400> 1940
000

<210> 1941

<400> 1941
000

<210> 1942

<400> 1942
000

<210> 1943

<400> 1943
000

<210> 1944

<400> 1944
000

<210> 1945

<400> 1945
000

<210> 1946

<400> 1946
000

<210> 1947

<400> 1947
000

<210> 1948

<400> 1948
000

<210> 1949

<400> 1949
000

<210> 1950

<400> 1950
000

<210> 1951

<400> 1951
000

<210> 1952

<400> 1952
000

<210> 1953

<400> 1953
000

<210> 1954

<400> 1954
000

<210> 1955

<400> 1955
000

<210> 1956

<400> 1956
000

<210> 1957

<400> 1957
000

<210> 1958

<400> 1958
000

<210> 1959

<400> 1959
000

<210> 1960

<400> 1960
000

<210> 1961

<400> 1961
000

<210> 1962

<400> 1962
000

<210> 1963

<400> 1963
000

<210> 1964

<400> 1964
000

<210> 1965

<400> 1965
000

<210> 1966

<400> 1966
000

<210> 1967

<400> 1967
000

<210> 1968

<400> 1968
000

<210> 1969

<400> 1969
000

<210> 1970

<400> 1970
000

<210> 1971

<400> 1971
000

<210> 1972

<400> 1972
000

<210> 1973

<400> 1973
000

<210> 1974

<400> 1974
000

<210> 1975

<400> 1975
000

<210> 1976

<400> 1976
000

<210> 1977

<400> 1977
000

<210> 1978

<400> 1978
000

<210> 1979

<400> 1979
000

<210> 1980

<400> 1980
000

<210> 1981

<400> 1981
000

<210> 1982

<400> 1982
000

<210> 1983

<400> 1983
000

<210> 1984

<400> 1984
000

<210> 1985

<400> 1985
000

<210> 1986

<400> 1986
000

<210> 1987

<400> 1987
000

<210> 1988

<400> 1988
000

<210> 1989

<400> 1989
000

<210> 1990

<400> 1990
000

<210> 1991

<400> 1991
000

<210> 1992

<400> 1992
000

<210> 1993

<400> 1993
000

<210> 1994

<400> 1994
000

<210> 1995

<400> 1995
000

<210> 1996

<400> 1996
000

<210> 1997

<400> 1997
000

<210> 1998

<400> 1998
000

<210> 1999

<400> 1999
000

<210> 2000

<400> 2000
000

<210> 2001
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2001
uggagggccu gaugugugu 20

<210> 2002
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2002
gccugaugug uguugggugu 20

<210> 2003
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2003
ccugaugugu guuggguguu 20

<210> 2004
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 2004
cccaacaccc aacacacauc 20

<210> 2005
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2005
ucaggaaaca ugaagaaagc 20

<210> 2006
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2006
aggcgccugg gccucucccg 20

<210> 2007
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2007
cgggcuggcc ucccacaagg 20

<210> 2008
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2008
acggccaucc ucggcgucug 20

<210> 2009
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2009
gacggccauc cucggcgucu 20

<210> 2010
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2010
gacgccgagg auggccguca 20

<210> 2011
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2011
ugacggccau ccucggcguc 20

<210> 2012
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2012
ggcgccauga cggccauccu 20

<210> 2013
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2013
acagcgacgc cgcgagccag 20

<210> 2014
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2014
cgacgccgcg agccagagga 20

<210> 2015
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2015
cgagccagag gauggagccg 20

<210> 2016
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2016
cggcuccauc cucuggcucg 20

<210> 2017
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2017
gagccagagg auggagccgc 20

<210> 2018
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2018
gcgcccgcgg cuccauccuc 20

<210> 2019
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2019
gcccguccgu gggggaugag 20

<210> 2020
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2020
ucaucccccа cggacgggcc 20

<210> 2021
<211> 20

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2021
aucucggacc cggagacugu 20

<210> 2022
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2022
gggguccccgc ggcuucgggg 20

<210> 2023
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2023
cucggggucc cgcggcuucg 20

<210> 2024
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2024
ucucgggguc ccgcggcuuc 20

<210> 2025
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2025
gucucggggu cccgcggcuu 20

<210> 2026
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2026
gcaagggucu cggggucccg 20

<210> 2027
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2027
ggaccccgag acccuugccc 20

<210> 2028
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2028
gaccccgaga cccuugcccc 20

<210> 2029
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 2029
cgagacccuu gccccgggag 20

<210> 2030
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2030
cucccggggc aagggucucg 20

<210> 2031
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2031
ucucccgggg caagggucuc 20

<210> 2032
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2032
cucucccggg gcaagggucu 20

<210> 2033
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2033
ccuugccccg ggagaggccc 20

<210> 2034
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2034
cugggccucu cccggggcaa 20

<210> 2035
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2035
ccugggccuc ucccggggca 20

<210> 2036
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2036
uuuaggccaa aaaucccccc 20

<210> 2037
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2037
cgcugcagcg cacggguacc 20

<210> 2038
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2038
gcugcagcgc acggguacca 20

<210> 2039
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2039
cugcagcgca cggguaccag 20

<210> 2040
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2040
cgcacgggua ccaggggcca 20

<210> 2041
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2041
gcacggguac caggggccac 20

<210> 2042
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2042
cacggguacc aggggccacg 20

<210> 2043
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2043
gggaggcgcc ccguggcccc 20

<210> 2044
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2044
gcgaucaggg aggcgccccg 20

<210> 2045
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2045
uccuuguggg aggccagccc 20

<210> 2046
<211> 20

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2046
cuccuugugg gaggccagcc 20

<210> 2047
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2047
ggcuggccuc ccacaaggag 20

<210> 2048
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2048
uugucucccc uccuuguggg 20

<210> 2049
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2049
ccacaaggag gggagacaau 20

<210> 2050
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2050
cacaaggagg ggagacaauu 20

<210> 2051
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2051
caauugucuc cccuccuugu 20

<210> 2052
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2052
ccaauugucu ccccuccuug 20

<210> 2053
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2053
aucccucgaa uacugaugag 20

<210> 2054
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 2054
aaccacucau caguauucga 20

<210> 2055
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2055
gaaccacuca ucaguauucg 20

<210> 2056
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2056
gaggaaaagu cacgggccca 20

<210> 2057
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2057
ggcccgugac uuuuccucuc 20

<210> 2058
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2058
ugcuucacac ucaaugugug 20

<210> 2059
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2059
gcuucacacu caaugugugu 20

<210> 2060
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2060
cuucacacuc aaugugugug 20

<210> 2061
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2061
uucacacuca augugugugg 20

<210> 2062
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2062
uugagaaugg acaggacacc 20

<210> 2063
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2063
aggcauuuug caucugucau 20

<210> 2064
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2064
caggcauuuu gcaucuguca 20

<210> 2065
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2065
aggggcccug acccugcuaa 20

<210> 2066
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2066
ugggaaaaga ggggaaggug 20

<210> 2067
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2067
uggaggagga agagcucagg 20

<210> 2068
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2068
ugagauuucu ugucucacug 20

<210> 2069
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2069
gagauuucuu gucucacuga 20

<210> 2070
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2070
uaaagcaccu guuaaaauga 20

<210> 2071
<211> 20

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2071
aaucuguccu ucauuuuaac 20

<210> 2072
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2072
gucacagggg aaggucccug 20

<210> 2073
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2073
aaacaugaag aaagcaggug 20

<210> 2074
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2074
uguccuguga gauaccagaa 20

<210> 2075
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2075
augaaggagg cugaugccug 20

<210> 2076
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2076
aggcugaugc cugagguccu 20

<210> 2077
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2077
ggcugaugcc ugagguccuu 20

<210> 2078
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2078
cacaauaucc caaggaccuc 20

<210> 2079
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 2079
gguccuuggg auauuguguu 20

<210> 2080
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2080
guccuuggga uauuguguuu 20

<210> 2081
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2081
cucccaaaca caauauccca 20

<210> 2082
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2082
uccucuagcc acaucuucug 20

<210> 2083
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2083
acagaagaug uggcuagagg 20

<210> 2084
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2084
ccucuagcca caucuucugu 20

<210> 2085
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2085
cccacagaag auguggcuag 20

<210> 2086
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2086
gucagauccc acagaagaug 20

<210> 2087
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2087
aucuucugug ggaucugacc 20

<210> 2088
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2088
cccaggcagu gacagugccc 20

<210> 2089
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2089
cugggcacug ucacugccug 20

<210> 2090
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2090
ccugggcacu gucacugccu 20

<210> 2091
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2091
cccugggcac ugucacugcc 20

<210> 2092
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2092
uuggguguug ggcggaacag 20

<210> 2093
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2093
uggauguauu gagcaugcga 20

<210> 2094
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2094
ggauguauug agcaugcgau 20

<210> 2095
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2095
aacaugaaga aagcaggugu 20

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種工程化細胞，其相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10902662-chr16:10923285內之外顯子的至少一個核苷酸。

【請求項2】

如請求項1之工程化細胞，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10902662-chr16:10923285內之至少5、6、7、8、9或10個連續核苷酸。

【請求項3】

如請求項1或2之工程化細胞，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10902662-chr16:10923285內的至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10906542-chr16:10923285內之外顯子的至少一個核苷酸。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含基因體座標chr16:10906542-chr16:10908121內之外顯子的至少一個核苷酸。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10906907-10906927、chr16:10895702-

10895722、chr16:10907757-10907777、chr16:10907623-10907643、chr16:10915626-10915646、chr16:10906756-10906776、chr16:10907476-10907496、chr16:10907385-10907405及chr16:10923265-10923285。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10916432-10916452、chr16:10922444-10922464、chr16:10907924-10907944、chr16:10906985-10907005、chr16:10908073-10908093、chr16:10907433-10907453、chr16:10907979-10907999、chr16:10907139-10907159、chr16:10922435-10922455、chr16:10907384-10907404、chr16:10907434-10907454、chr16:10907119-10907139、chr16:10907539-10907559、chr16:10907810-10907830、chr16:10907315-10907335、chr16:10916426-10916446、chr16:10909138-10909158、chr16:10908101-10908121、chr16:10907790-10907810、chr16:10907787-10907807、chr16:10907454-10907474、chr16:10895702-10895722、chr16:10902729-10902749、chr16:10918492-10918512、chr16:10907932-10907952、chr16:10907623-10907643、chr16:10907461-10907481、chr16:10902723-10902743、chr16:10907622-10907642、chr16:10922441-10922461、chr16:10902662-10902682、chr16:10915626-10915646、chr16:10915592-10915612、chr16:10907385-10907405、chr16:10907030-10907050、

chr16:10907935-10907955、chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、chr16:10907730-10907750及chr16:10895302-10895322。

【請求項8】

一種工程化細胞，其相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類表面表現，其包含CIITA基因中之基因修飾，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之插入/缺失、C成為T之取代或A成為G之取代：chr16:10902662-10902682、chr16:10902723-10902743、chr16:10902729-10902749、chr16:10903747-10903767、chr16:10903824-10903844、chr16:10903824-10903844、chr16:10903848-10903868、chr16:10904761-10904781、chr16:10904764-10904784、chr16:10904765-10904785、chr16:10904785-10904805、chr16:10906542-10906562、chr16:10906556-10906576、chr16:10906609-10906629、chr16:10906610-10906630、chr16:10906616-10906636、chr16:10906682-10906702、chr16:10906756-10906776、chr16:10906757-10906777、chr16:10906757-10906777、chr16:10906821-10906841、chr16:10906823-10906843、chr16:10906847-10906867、chr16:10906848-10906868、chr16:10906853-10906873、chr16:10906904-10906924、chr16:10906907-10906927、chr16:10906913-10906933、chr16:10906968-10906988、chr16:10906970-10906990、chr16:10906985-10907005、chr16:10907030-10907050、

chr16:10907058-10907078、chr16:10907119-10907139、

chr16:10907139-10907159、chr16:10907172-10907192、

chr16:10907272-10907292、chr16:10907288-10907308、

chr16:10907314-10907334、chr16:10907315-10907335、

chr16:10907325-10907345、chr16:10907363-10907383、

chr16:10907384-10907404、chr16:10907385-10907405、

chr16:10907433-10907453、chr16:10907434-10907454、

chr16:10907435-10907455、chr16:10907441-10907461、

chr16:10907454-10907474、chr16:10907461-10907481、

chr16:10907476-10907496、chr16:10907539-10907559、

chr16:10907586-10907606、chr16:10907589-10907609、

chr16:10907621-10907641、chr16:10907622-10907642、

chr16:10907623-10907643、chr16:10907730-10907750、

chr16:10907731-10907751、chr16:10907757-10907777、

chr16:10907781-10907801、chr16:10907787-10907807、

chr16:10907790-10907810、chr16:10907810-10907830、

chr16:10907820-10907840、chr16:10907870-10907890、

chr16:10907886-10907906、chr16:10907924-10907944、

chr16:10907928-10907948、chr16:10907932-10907952、

chr16:10907935-10907955、chr16:10907978-10907998、

chr16:10907979-10907999、chr16:10908069-10908089、

chr16:10908073-10908093、chr16:10908101-10908121、

chr16:10909056-10909076、chr16:10909138-10909158、

chr16:10910195-10910215、chr16:10910196-10910216、

chr16:10915592-10915612、chr16:10915626-10915646、

chr16:10916375-10916395、chr16:10916382-10916402、

chr16:10916426-10916446、chr16:10916432-10916452、

chr16:10918486-10918506、chr16:10918492-10918512、

chr16:10918493-10918513、chr16:10922435-10922455、

chr16:10922441-10922461、chr16:10922441-10922461、

chr16:10922444-10922464、chr16:10922460-10922480、

chr16:10923257-10923277及chr16:10923265-10923285。

【請求項9】

如請求項8之工程化細胞，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10916432-10916452、

chr16:10922444-10922464、chr16:10907924-10907944、

chr16:10906985-10907005、chr16:10908073-10908093、

chr16:10907433-10907453、chr16:10907979-10907999、

chr16:10907139-10907159、chr16:10922435-10922455、

chr16:10907384-10907404、chr16:10907434-10907454、

chr16:10907119-10907139、chr16:10907539-10907559、

chr16:10907810-10907830、chr16:10907315-10907335、

chr16:10916426-10916446、chr16:10909138-10909158、

chr16:10908101-10908121、chr16:10907790-10907810、

chr16:10907787-10907807、chr16:10907454-10907474、

chr16:10895702-10895722、chr16:10902729-10902749、

chr16:10918492-10918512、chr16:10907932-10907952、chr16:10907623-10907643、chr16:10907461-10907481、chr16:10902723-10902743、chr16:10907622-10907642、chr16:10922441-10922461、chr16:10902662-10902682、chr16:10915626-10915646、chr16:10915592-10915612、chr16:10907385-10907405、chr16:10907030-10907050、chr16:10907935-10907955、chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、chr16:10907730-10907750、chr16:10907586-10907606、chr16:10907476-10907496、chr16:10906904-10906924及chr16:10895302-10895322。

【請求項10】

如請求項8或9之工程化細胞，其中該基因修飾包含選自以下之基因體座標內之外顯子的至少一個核苷酸：chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10906907-10906927、chr16:10895702-10895722、chr16:10907757-10907777、chr16:10907623-10907643、chr16:10915626-10915646、chr16:10906756-10906776、chr16:10907476-10907496、chr16:10907385-10907405及chr16:10923265-10923285。

【請求項11】

如請求項8至10中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含該等基因體座標內之至少5、6、7、8、9或10個連續核苷酸。

【請求項12】

如請求項8至11中任一項之工程化細胞，其中該基因修飾包含該等基

因體座標內之至少一個C成為T之取代或至少一個A成為G之取代。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由基因編輯系統降低或消除，該基因編輯系統結合至包含基因體座標內之至少5個連續核苷酸的CIITA基因體目標序列，該等基因體座標選自：chr16:10902662-10902682、chr16:10902723-10902743、chr16:10902729-10902749、chr16:10903747-10903767、chr16:10903824-10903844、chr16:10903824-10903844、chr16:10903848-10903868、chr16:10904761-10904781、chr16:10904764-10904784、chr16:10904765-10904785、chr16:10904785-10904805、chr16:10906542-10906562、chr16:10906556-10906576、chr16:10906609-10906629、chr16:10906610-10906630、chr16:10906616-10906636、chr16:10906682-10906702、chr16:10906756-10906776、chr16:10906757-10906777、chr16:10906757-10906777、chr16:10906821-10906841、chr16:10906823-10906843、chr16:10906847-10906867、chr16:10906848-10906868、chr16:10906853-10906873、chr16:10906853-10906873、chr16:10906904-10906924、chr16:10906907-10906927、chr16:10906913-10906933、chr16:10906968-10906988、chr16:10906970-10906990、chr16:10906985-10907005、chr16:10907030-10907050、chr16:10907058-10907078、chr16:10907119-10907139、chr16:10907139-10907159、

chr16:10907172-10907192、chr16:10907272-10907292、

chr16:10907288-10907308、chr16:10907314-10907334、

chr16:10907315-10907335、chr16:10907325-10907345、

chr16:10907363-10907383、chr16:10907384-10907404、

chr16:10907385-10907405、chr16:10907433-10907453、

chr16:10907434-10907454、chr16:10907435-10907455、

chr16:10907441-10907461、chr16:10907454-10907474、

chr16:10907461-10907481、chr16:10907476-10907496、

chr16:10907539-10907559、chr16:10907586-10907606、

chr16:10907589-10907609、chr16:10907621-10907641、

chr16:10907622-10907642、chr16:10907623-10907643、

chr16:10907730-10907750、chr16:10907731-10907751、

chr16:10907757-10907777、chr16:10907781-10907801、

chr16:10907787-10907807、chr16:10907790-10907810、

chr16:10907810-10907830、chr16:10907820-10907840、

chr16:10907870-10907890、chr16:10907886-10907906、

chr16:10907924-10907944、chr16:10907928-10907948、

chr16:10907932-10907952、chr16:10907935-10907955、

chr16:10907978-10907998、chr16:10907979-10907999、

chr16:10908069-10908089、chr16:10908073-10908093、

chr16:10908101-10908121、chr16:10909056-10909076、

chr16:10909138-10909158、chr16:10910195-10910215、

chr16:10910196-10910216、chr16:10915592-10915612、

chr16:10915626-10915646、chr16:10916375-10916395、
chr16:10916382-10916402、chr16:10916426-10916446、
chr16:10916432-10916452、chr16:10918486-10918506、
chr16:10918492-10918512、chr16:10918493-10918513、
chr16:10922435-10922455、chr16:10922441-10922461、
chr16:10922441-10922461、chr16:10922444-10922464、
chr16:10922460-10922480、chr16:10923257-10923277及
chr16:10923265-10923285。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由基因編輯系統降低或消除，該基因編輯系統結合至包含基因體座標內之至少5個連續核苷酸的CIITA基因體目標序列，該等基因體座標選自：
chr16:10906542-10906562、chr16:10906556-10906576、
chr16:10906609-10906629、chr16:10906610-10906630、
chr16:10906616-10906636、chr16:10906682-10906702、
chr16:10906756-10906776、chr16:10906757-10906777、
chr16:10906757-10906777、chr16:10906821-10906841、
chr16:10906823-10906843、chr16:10906847-10906867、
chr16:10906848-10906868、chr16:10906853-10906873、
chr16:10906853-10906873、chr16:10906904-10906924、
chr16:10906907-10906927、chr16:10906913-10906933、
chr16:10906968-10906988、chr16:10906970-10906990、
chr16:10906985-10907005、chr16:10907030-10907050、

chr16:10907058-10907078、chr16:10907119-10907139、

chr16:10907139-10907159、chr16:10907172-10907192、

chr16:10907272-10907292、chr16:10907288-10907308、

chr16:10907314-10907334、chr16:10907315-10907335、

chr16:10907325-10907345、chr16:10907363-10907383、

chr16:10907384-10907404、chr16:10907385-10907405、

chr16:10907433-10907453、chr16:10907434-10907454、

chr16:10907435-10907455、chr16:10907441-10907461、

chr16:10907454-10907474、chr16:10907461-10907481、

chr16:10907476-10907496、chr16:10907539-10907559、

chr16:10907586-10907606、chr16:10907589-10907609、

chr16:10907621-10907641、chr16:10907622-10907642、

chr16:10907623-10907643、chr16:10907730-10907750、

chr16:10907731-10907751、chr16:10907757-10907777、

chr16:10907781-10907801、chr16:10907787-10907807、

chr16:10907790-10907810、chr16:10907810-10907830、

chr16:10907820-10907840、chr16:10907870-10907890、

chr16:10907886-10907906、chr16:10907924-10907944、

chr16:10907928-10907948、chr16:10907932-10907952、

chr16:10907935-10907955、chr16:10907978-10907998、

chr16:10907979-10907999、chr16:10908069-10908089、

chr16:10908073-10908093、chr16:10908101-10908121、

chr16:10909056-10909076、chr16:10909138-10909158、

chr16:10910195-10910215、chr16:10910196-10910216、

chr16:10915592-10915612、chr16:10915626-10915646、

chr16:10916375-10916395、chr16:10916382-10916402、

chr16:10916426-10916446、chr16:10916432-10916452、

chr16:10918486-10918506、chr16:10918492-10918512、

chr16:10918493-10918513、chr16:10922435-10922455、

chr16:10922441-10922461、chr16:10922441-10922461、

chr16:10922444-10922464、chr16:10922460-10922480、

chr16:10923257-10923277及chr16:10923265-10923285。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由基因編輯系統降低或消除，該基因編輯系統結合至包含基因體座標內之至少5個連續核苷酸的CIITA基因體目標序列，該等基因體座標選自：

chr16:10906542-10906562、chr16:10906556-10906576、

chr16:10906609-10906629、chr16:10906610-10906630、

chr16:10906616-10906636、chr16:10906682-10906702、

chr16:10906756-10906776、chr16:10906757-10906777、

chr16:10906757-10906777、chr16:10906821-10906841、

chr16:10906823-10906843、chr16:10906847-10906867、

chr16:10906848-10906868、chr16:10906853-10906873、

chr16:10906853-10906873、chr16:10906904-10906924、

chr16:10906907-10906927、chr16:10906913-10906933、

chr16:10906968-10906988、chr16:10906970-10906990、

chr16:10906985-10907005、chr16:10907030-10907050、

chr16:10907058-10907078、chr16:10907119-10907139、

chr16:10907139-10907159、chr16:10907172-10907192、

chr16:10907272-10907292、chr16:10907288-10907308、

chr16:10907314-10907334、chr16:10907315-10907335、

chr16:10907325-10907345、chr16:10907363-10907383、

chr16:10907384-10907404、chr16:10907385-10907405、

chr16:10907433-10907453、chr16:10907434-10907454、

chr16:10907435-10907455、chr16:10907441-10907461、

chr16:10907454-10907474、chr16:10907461-10907481、

chr16:10907476-10907496、chr16:10907539-10907559、

chr16:10907586-10907606、chr16:10907589-10907609、

chr16:10907621-10907641、chr16:10907622-10907642、

chr16:10907623-10907643、chr16:10907730-10907750、

chr16:10907731-10907751、chr16:10907757-10907777、

chr16:10907781-10907801、chr16:10907787-10907807、

chr16:10907790-10907810、chr16:10907810-10907830、

chr16:10907820-10907840、chr16:10907870-10907890、

chr16:10907886-10907906、chr16:10907924-10907944、

chr16:10907928-10907948、chr16:10907932-10907952、

chr16:10907935-10907955、chr16:10907978-10907998、

chr16:10907979-10907999、chr16:10908069-10908089、

chr16:10908073-10908093及chr16:10908101-10908121。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由基因編輯系統降低或消除，該基因編輯系統結合至包含基因體座標內之至少5個連續核苷酸的CIITA基因體目標序列，該等基因體座標選自：chr16:10916432-10916452、chr16:10922444-10922464、chr16:10907924-10907944、chr16:10906985-10907005、chr16:10908073-10908093、chr16:10907433-10907453、chr16:10907979-10907999、chr16:10907139-10907159、chr16:10922435-10922455、chr16:10907384-10907404、chr16:10907434-10907454、chr16:10907119-10907139、chr16:10907539-10907559、chr16:10907810-10907830、chr16:10907315-10907335、chr16:10916426-10916446、chr16:10909138-10909158、chr16:10908101-10908121、chr16:10907790-10907810、chr16:10907787-10907807、chr16:10907454-10907474、chr16:10895702-10895722、chr16:10902729-10902749、chr16:10918492-10918512、chr16:10907932-10907952、chr16:10907623-10907643、chr16:10907461-10907481、chr16:10902723-10902743、chr16:10907622-10907642、chr16:10922441-10922461、chr16:10902662-10902682、chr16:10915626-10915646、chr16:10915592-10915612、chr16:10907385-10907405、chr16:10907030-10907050、chr16:10907935-10907955、chr16:10906853-10906873、chr16:10906757-10906777、

chr16:10907730-10907750及chr16:10895302-10895322。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之工程化細胞，其中該MHC II類表現係藉由基因編輯系統降低或消除，該基因編輯系統結合至包含基因體座標內之至少5個連續核苷酸的CIITA基因體目標序列，該等基因體座標選自：chr16:10907539-10907559、chr16:10916426-10916446、chr16:10906907-10906927、chr16:10895702-10895722、chr16:10907757-10907777、chr16:10907623-10907643、chr16:10915626-10915646、chr16:10906756-10906776、chr16:10907476-10907496、chr16:10907385-10907405及chr16:10923265-10923285。

【請求項18】

如請求項13至17中任一項之工程化細胞，其中該CIITA基因體目標序列包含該等基因體座標內之至少10個或至少15個連續核苷酸。

【請求項19】

如請求項13至18中任一項之工程化細胞，其中該基因編輯系統包含經RNA引導之DNA結合劑，視情況其中該經RNA引導之DNA結合劑包含Cas9蛋白，諸如釀膿鏈球菌(*S. pyogenes*)Cas9。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之工程化細胞，其中該工程化細胞進一步具有降低或消除之MHC I類的表面表現。

【請求項21】

如請求項20之工程化細胞，其中該工程化細胞包含β-2-微球蛋白

(B2M)基因中之基因修飾。

【請求項22】

如請求項20之工程化細胞，其中該工程化細胞包含HLA-A基因中之基因修飾。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之工程化細胞，其中該工程化細胞包含編碼在該工程化細胞之表面上表現之靶向受體的外源核酸。

【請求項24】

如請求項23之工程化細胞，其中該靶向受體為CAR、T細胞受體(TCR)或WT1 TCR。

【請求項25】

如請求項1至24中任一項之工程化細胞，其中該工程化細胞進一步包含編碼由該工程化細胞分泌之多肽的外源核酸。

【請求項26】

如請求項1至25中任一項之工程化細胞，其中該工程化細胞為T細胞且相對於未經修飾細胞進一步具有降低或消除之內源性T細胞受體(TCR)蛋白的表現。

【請求項27】

如請求項26之工程化細胞，其中該細胞相對於未經修飾細胞具有降低或消除之TRAC蛋白或TRBC蛋白的表現。

【請求項28】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至27中任一項之工程化細胞。

【請求項29】

一種細胞群體，其包含如請求項1至27中任一項之工程化細胞。

【請求項30】

一種包含細胞群體之醫藥組合物，其中該細胞群體包含如請求項1至27中任一項之工程化細胞。

【請求項31】

如請求項29之細胞群體或如請求項30之醫藥組合物，其中如藉由流動式細胞測量術所量測，該細胞群體為至少65%、至少70%、至少80%、至少90%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%MHC II類陰性。

【請求項32】

如請求項29至31中任一項之細胞群體或醫藥組合物，其中如藉由流動式細胞測量術所量測，該細胞群體為至少95%、至少97%、至少98%或至少99%內源性TCR蛋白陰性。

【請求項33】

一種向有需要之個體投與如請求項1至32中任一項之工程化細胞、細胞群體或醫藥組合物的方法。

【請求項34】

一種作為過繼細胞轉移(ACT)療法向個體投與如請求項1至33中任一項之工程化細胞、細胞群體或醫藥組合物的方法。

【請求項35】

一種製造工程化細胞之方法，該工程化細胞相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類蛋白的表面表現，該方法包含使細胞與包含以下之組合物接觸：

a. CIITA引導RNA，其包含

i) 選自SEQ ID NO：1-117之引導序列；

ii) 選自SEQ ID NO：1-117之序列的至少17、18、19或20個連續核苷酸；

iii) 與選自SEQ ID NO：1-117之序列至少95%、90%或85%一致的引導序列；

iv) 包含表2中所列之基因體座標之10個連續核苷酸±10個核苷酸的序列；

v) 來自(iv)之序列的至少17、18、19或20個連續核苷酸；或

vi) 與選自(v)之序列至少95%、90%或85%一致的引導序列；及

b. 視情況存在之經RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑的核酸。

【請求項36】

一種相對於未經修飾細胞降低或消除工程化細胞中之MHC II類蛋白之表面表現的方法，其包含使細胞與包含以下之組合物接觸：

a. CIITA引導RNA，其包含

i) 選自SEQ ID NO：1-117之引導序列；

ii) 選自SEQ ID NO：1-117之序列的至少17、18、19或20個連續核苷酸；

iii) 與選自SEQ ID NO：1-117之序列至少95%、90%或85%一致的引導序列；

iv) 包含表2中所列之基因體座標之10個連續核苷酸±10個核苷酸的序列；

v) 來自(iv)之序列的至少17、18、19或20個連續核苷酸；或

vi) 與選自(v)之序列至少95%、90%或85%一致的引導序列；及

b. 視情況存在之經RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑的核酸。

【請求項37】

如請求項35或36之方法，其中該CIITA引導RNA包含

i) 選自SEQ ID NO：32、64、67、68、74、76、84、86、90、91及115之引導序列；

ii) 選自SEQ ID NO：32、64、67、68、74、76、84、86、90、91及115之序列的至少17、18、19或20個連續核苷酸；或

iii) 與選自SEQ ID NO：32、64、67、68、74、76、84、86、90、91及115之序列至少95%、90%或85%一致之引導序列。

【請求項38】

如請求項35至37中任一項之方法，其進一步包含相對於未經修飾細胞降低或消除該細胞中MHC I類蛋白之表面表現。

【請求項39】

如請求項35至38中任一項之方法，其進一步包含相對於未經修飾細胞降低或消除該細胞中B2M蛋白之表面表現。

【請求項40】

如請求項35至39中任一項之方法，其進一步包含相對於未經修飾細胞降低或消除該細胞中HLA-A蛋白之表面表現。

【請求項41】

如請求項35至40中任一項之方法，其進一步包含相對於未經修飾細

胞降低或消除該細胞中TCR蛋白之表面表現。

【請求項42】

如請求項35至41中任一項之方法，其進一步包含使該細胞與外源核酸接觸。

【請求項43】

如請求項35至42中任一項之方法，其進一步包含使該細胞與DNA依賴性蛋白激酶抑制劑(DNAPKi)接觸。

【請求項44】

如請求項43之方法，其中該DNAPKi為化合物1。

【請求項45】

如請求項42之方法，其進一步包含使該細胞與編碼靶向受體或由該細胞分泌之多肽的外源核酸接觸。

【請求項46】

如請求項1至45中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含外源核酸或使該細胞與外源核酸接觸，其中該外源核酸編碼NK細胞抑制劑分子。

【請求項47】

如請求項1至46中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含外源核酸或使該細胞與外源核酸接觸，其中該外源核酸編碼NK細胞抑制劑分子，其中該NK細胞抑制劑分子結合至NK細胞上之抑制性受體；該NK細胞抑制劑分子結合至NK細胞上之NKG2A；該NK細胞抑制劑分子為非經典MHC I類分子；該NK細胞抑制劑分子為HLA-E；該NK細胞抑制劑分子為融合蛋白；或該NK細胞抑制劑分子為包含HLA-E及

B2M之融合蛋白。

【請求項48】

如請求項1至47中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含編碼由該細胞分泌之多肽的外源核酸或使該細胞與該外源核酸接觸，其中該經分泌多肽為抗體或抗體片段。

【請求項49】

如請求項1至48中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含編碼由該細胞分泌之多肽的外源核酸或使該細胞與該外源核酸接觸，其中該經分泌多肽為全長IgG抗體、單鏈抗體或中和抗體。

【請求項50】

如請求項1至49中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含編碼由該細胞分泌之多肽的外源核酸或使該細胞與該外源核酸接觸，其中該經分泌多肽為酶、細胞介素或融合蛋白。

【請求項51】

如請求項1至50中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含編碼由該細胞分泌之多肽的外源核酸或使該細胞與該外源核酸接觸，其中該經分泌多肽包含可溶性受體。

【請求項52】

如請求項1至51中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其包含編碼靶向受體之外源核酸或使該細胞與編碼靶向受體之外源核酸接觸，其中該靶向受體為T細胞受體(TCR)、經基因修飾TCR、WT1 TCR或CAR。

【請求項53】

如請求項23至52中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該CIITA引導RNA、該經RNA引導之DNA結合劑及/或該外源核酸在載體中提供至該細胞，視情況其中該CIITA引導RNA及該經RNA引導之DNA結合劑提供於同一載體中。

【請求項54】

如請求項1至53中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該外源核酸在載體中提供至該細胞，視情況其中該載體為病毒載體或非病毒載體。

【請求項55】

如請求項54之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該載體為慢病毒載體或AAV。

【請求項56】

如請求項1至55中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中基因編輯系統組分在脂質核酸組裝組合物中提供至細胞。

【請求項57】

如請求項1至56中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該引導RNA或該外源核酸在脂質核酸組裝組合物中，視情況在與經RNA引導之DNA結合劑相同的脂質核酸組裝組合物中提供至該細胞。

【請求項58】

如請求項56或57之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該脂質核酸組裝組合物為脂質奈米粒子(LNP)。

【請求項59】

如請求項35至58中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中

(i)其中該CIITA引導RNA為包含SEQ ID NO：335-426及1008之序列中的任一者或與SEQ ID NO：335-426及1008之序列中的任一者至少99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%一致之序列的單引導RNA；

(ii)該CIITA引導RNA包含序列SEQ ID NO：32、64、67、68、74、76、84、86、90、91及115中之任一者；

(iii)其中該CIITA引導RNA為包含序列SEQ ID NO：341、373、376、377、383、385、393、395、399、400及424中之任一者或與序列SEQ ID NO：341、373、376、377、383、385、393、395、399、400及424中之任一者至少99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%一致的序列之單引導RNA。

【請求項60】

如請求項35至59中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該CIITA引導RNA包含至少一個修飾，其中該至少一個修飾包括(i)經2'-O-甲基(2'-O-Me)修飾之核苷酸，(ii)核苷酸之間的硫代磷酸酯(PS)鍵，(iii)經2'-氟(2'-F)修飾之核苷酸，(iv)該引導RNA之5'端之最前面五個核苷酸中之一或多處之修飾，(v)該引導RNA之3'端之最後面五個核苷酸中之一或多處之修飾，(vi)該引導RNA之最前面四個核苷酸之間的PS鍵，(vii)該引導RNA之最後面四個核苷酸之間的PS鍵，(viii)該引導RNA之5'端之最前面三個核苷酸處之經2'-O-Me修飾之核苷酸，(ix)該引導RNA之3'端之最後面三個核苷酸處之經2'-O-Me修飾之核苷酸，或(i)至

(ix)中之一或多者的組合。

【請求項61】

如請求項35至60中任一項之工程化細胞或細胞群體，其包含基因修飾，包括在藉由該CIITA引導RNA所靶向之基因體區域內之插入/缺失。

【請求項62】

如請求項35至61中任一項之工程化細胞或細胞群體，其包含基因修飾，包括在藉由該CIITA引導RNA所靶向之基因體區域內之C成為T之取代或A成為G之取代。

【請求項63】

如請求項1至62中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其用於表現對由癌細胞表現之多肽具有特異性之TCR。

【請求項64】

如請求項1至63中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其用於作為過繼細胞轉移(ACT)療法向個體投與。

【請求項65】

如請求項1至64中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其用於治療患有癌症、傳染病或自體免疫疾病之個體。

【請求項66】

如請求項1至65中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該基因修飾包含插入/缺失。

【請求項67】

如請求項1至66中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該基因修飾包含C成為T之取代。

【請求項68】

如請求項1至67中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該基因修飾包含A成為G之取代。

【請求項69】

如請求項1至68中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該細胞對HLA-B為同型接合的且對HLA-C為同型接合的。

【請求項70】

如請求項1至69中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該細胞進一步包含HLA-A基因中之基因修飾，其中該細胞對於HLA-B為同型接合的且對於HLA-C為同型接合的，且其中該HLA-A基因中之該基因修飾包含選自以下之基因體座標內的至少一個核苷酸：

a. chr6：29942854至chr6：29942913及

b. chr6：29943518至chr6：29943619。

【請求項71】

如請求項1至70中任一項之工程化細胞、細胞群體、醫藥組合物或方法，其中該細胞進一步包含HLA-A基因中之基因修飾，且其中該HLA-A基因中之該基因修飾包含選自以下之基因體座標內的至少一個核苷酸：chr6：29942864至chr6：29942903及chr6：29943528至chr6：29943609。

【請求項72】

一種製造工程化細胞之方法，該工程化細胞相對於未經修飾細胞具有降低或消除之MHC II類蛋白及HLA-A蛋白的表面表現，該方法包含：

a. 使該細胞與CIITA引導RNA接觸，其中該引導RNA包含選自SEQ

ID NO：1-117之引導序列；

b. 使該細胞與HLA-A引導RNA接觸，其中該HLA-A引導RNA包含選自SEQ ID NO：2001-2095中之任一者的引導序列；及

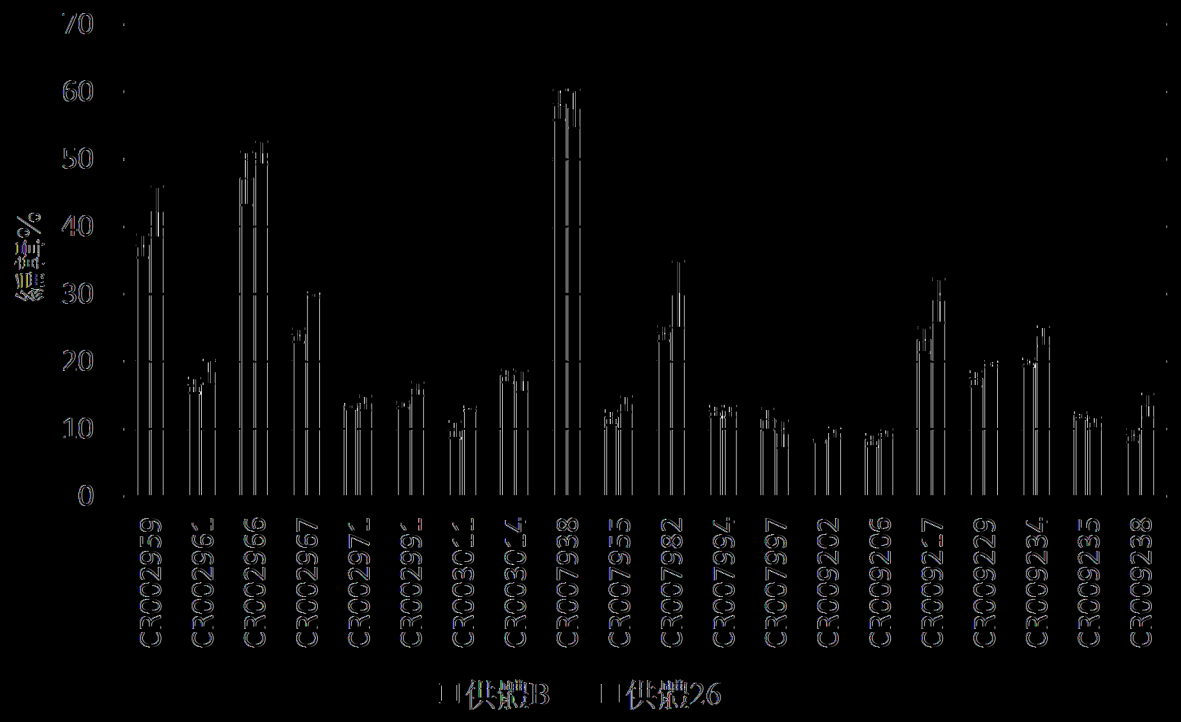
c. 視情況使該細胞與經RNA引導之DNA結合劑或編碼經RNA引導之DNA結合劑的核酸接觸；

藉此相對於未經修飾細胞降低或消除該細胞中MHC II類蛋白及HLA-A蛋白的表面表現。

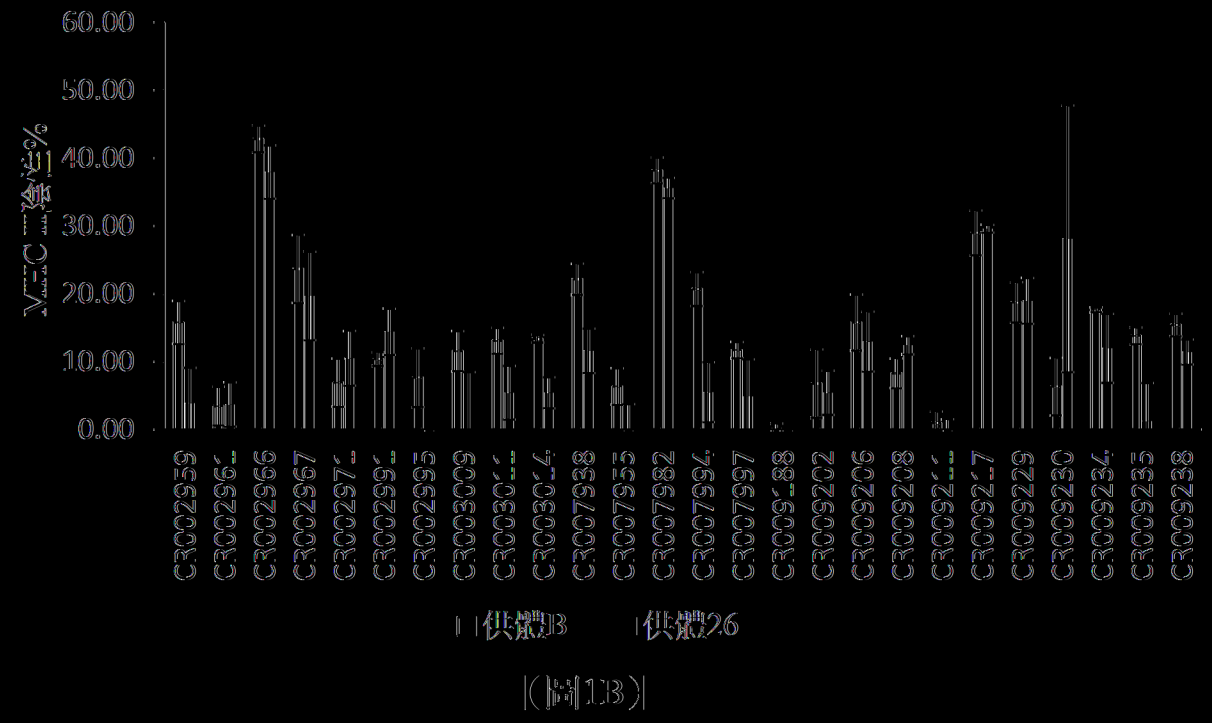
【請求項73】

如請求項72之方法，其中該CIITA引導RNA包含選自SEQ ID NO：32、64、67、68、74、76、84、86、90、91及115之序列。

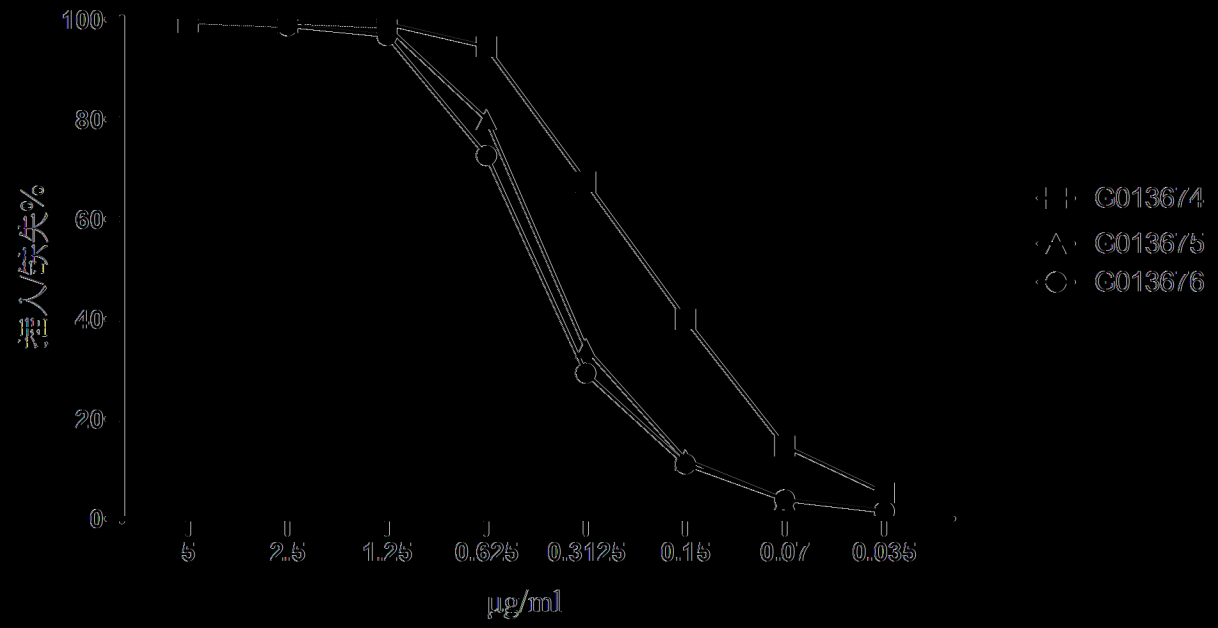
# 【發明圖式】


70
60
50
40
30
20
10
0
C3002559
C3002961
C3002966
C3002967
C3002971
C3002955
C3003011
C3003074
C3007538
C3007535
C3007582
C3007564
C3007597
C3009202
C3009206
C3009227
C3009229
C3009234
C3009235
C3009238
供體3B
供體26

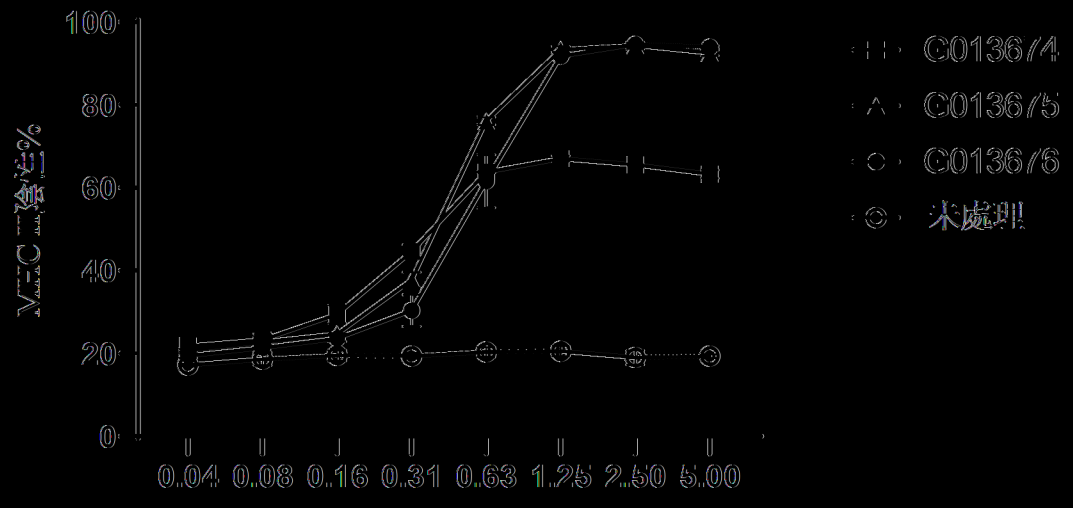
【圖1A】


60.00
50.00
40.00
30.00
20.00
10.00
0.00
C3002559
C3002961
C3002966
C3002967
C3002971
C3002955
C3003011
C3003074
C3007538
C3007535
C3007582
C3007564
C3007597
C3009202
C3009206
C3009208
C3009227
C3009230
C3009234
C3009235
C3009238
供體3B
供體26

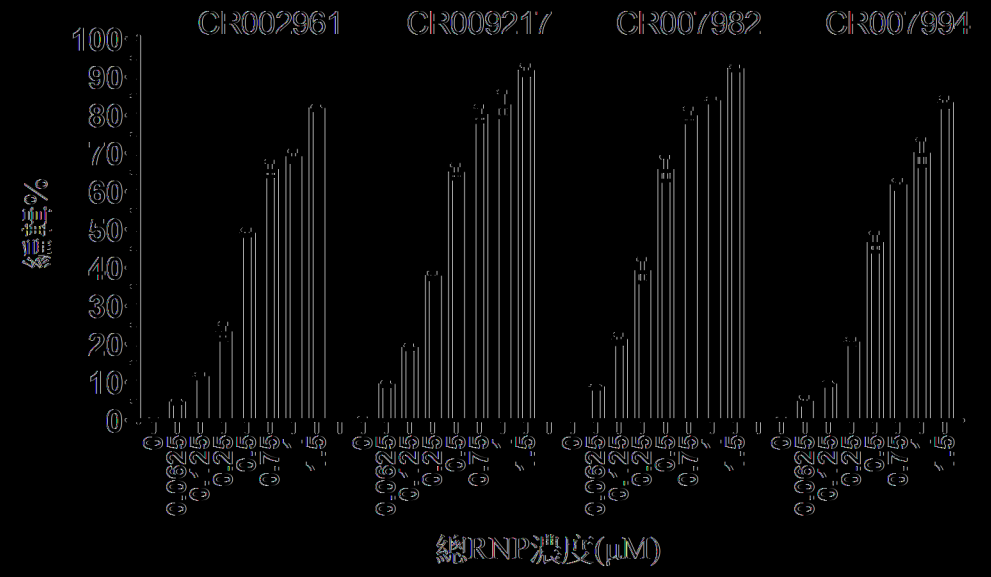
【圖1B】


100
80
60
40
20
0
感染阻害率%
5
2.5
1.25
0.625
0.3125
0.15
0.07
0.035
μg/ml
C0136/4
C0136/5
C0136/6

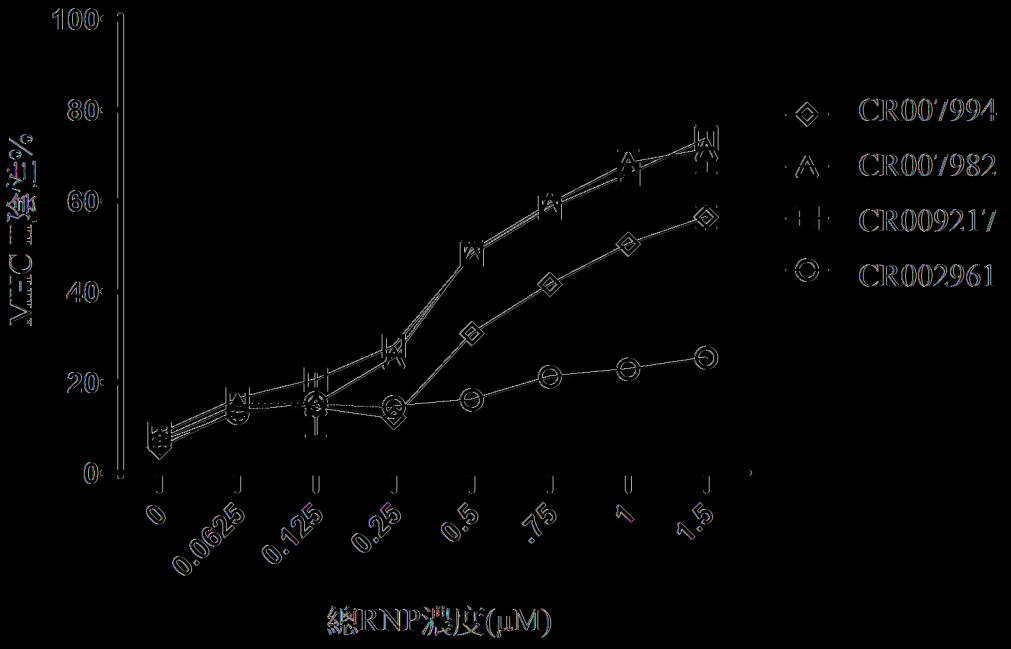
[図2A]


100
80
60
40
20
0
VTC産生阻害率%
0.04
0.08
0.16
0.31
0.63
1.25
2.50
5.00
LNP濃度(μg/mL)
C0136/4
C0136/5
C0136/6
未処理

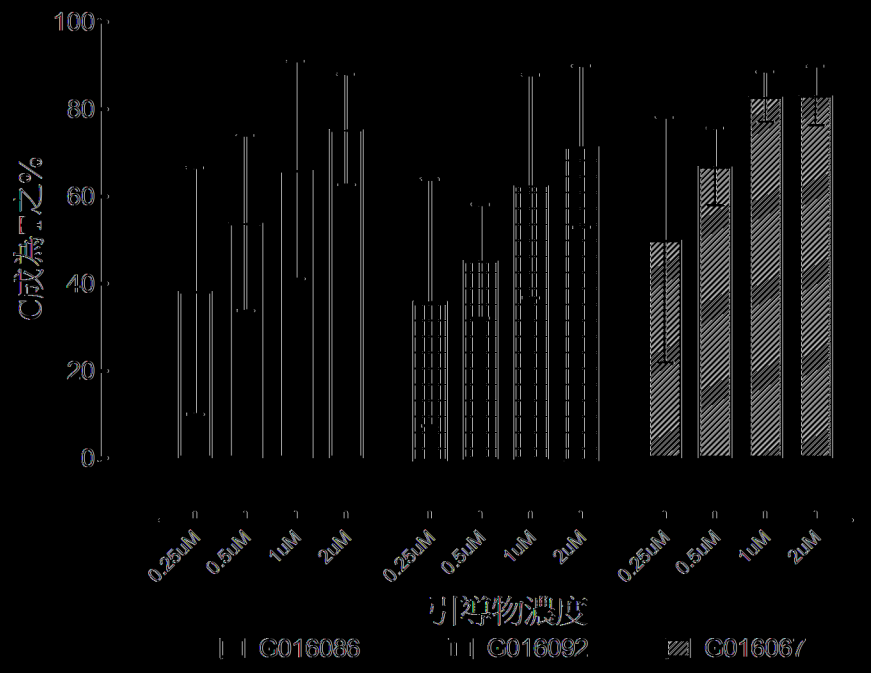
[図2B]


CR002961
CR009217
CR007982
CR007994
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
總RNP濃度(μM)

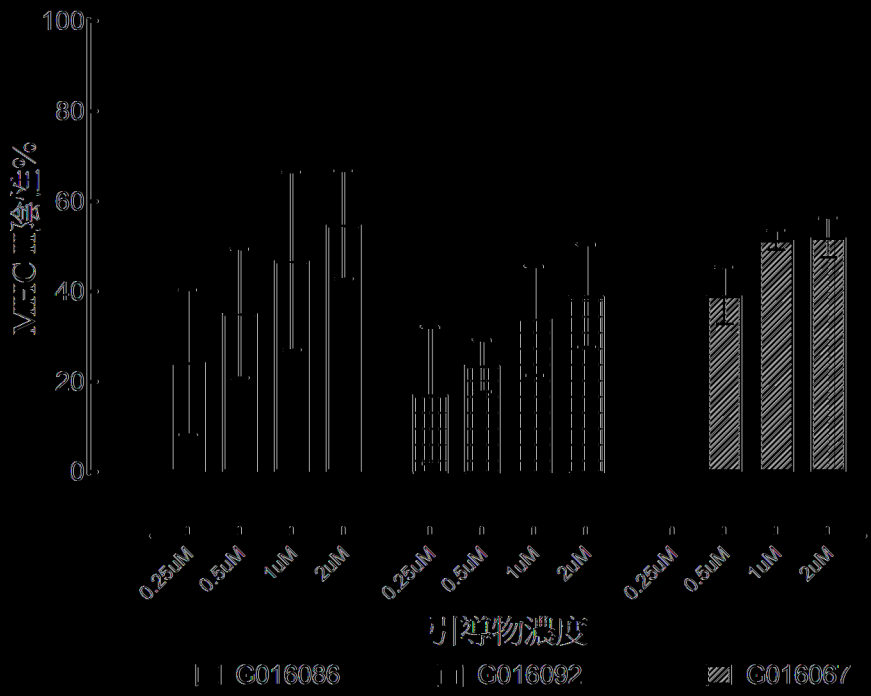
（圖3A）


100
80
60
40
20
0
0
0.0625
0.125
0.25
0.5
.75
1
1.5
CR007994
CR007982
CR009217
CR002961
總RNP濃度(μM)

（圖3B）


100
80
60
40
20
0
C試劑[+]之%
0.25uM
0.5uM
1uM
2uM
0.25uM
0.5uM
1uM
2uM
0.25uM
0.5uM
1uM
2uM
引導物濃度
C016086
C016092
C016067

(圖4A)


100
80
60
40
20
0
VEC+[含]之%
0.25uM
0.5uM
1uM
2uM
0.25uM
0.5uM
1uM
2uM
0.25uM
0.5uM
1uM
2uM
引導物濃度
C016086
C016092
C016067

(圖4B)

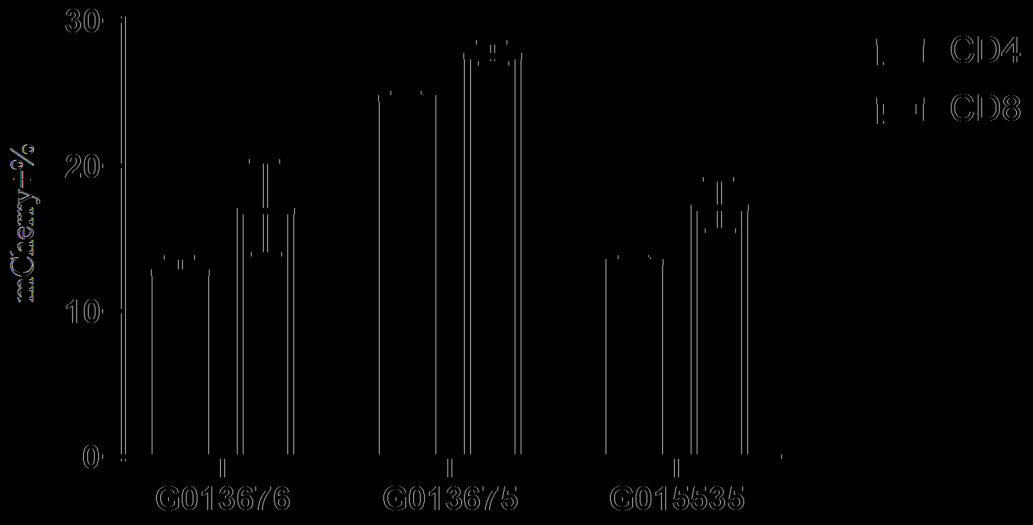

30
20
10
0
% of Max
CD4
CD8
G013676
G013675
G015535

圖5A

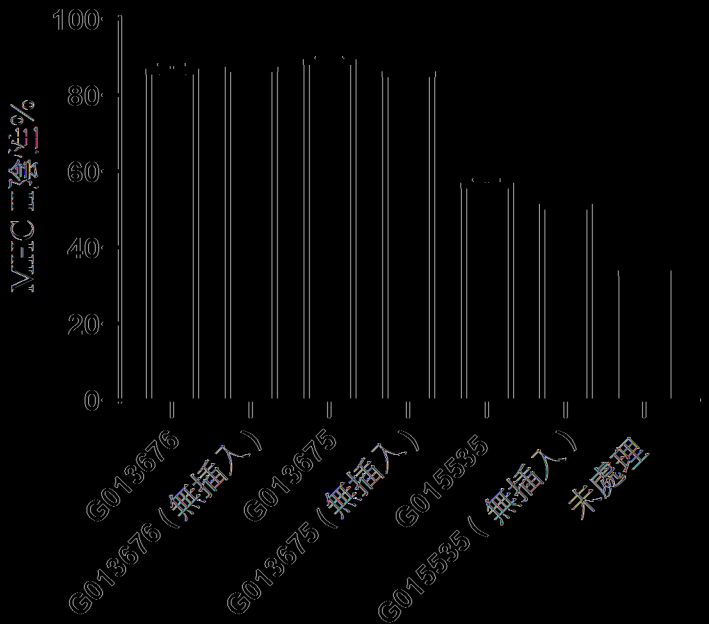
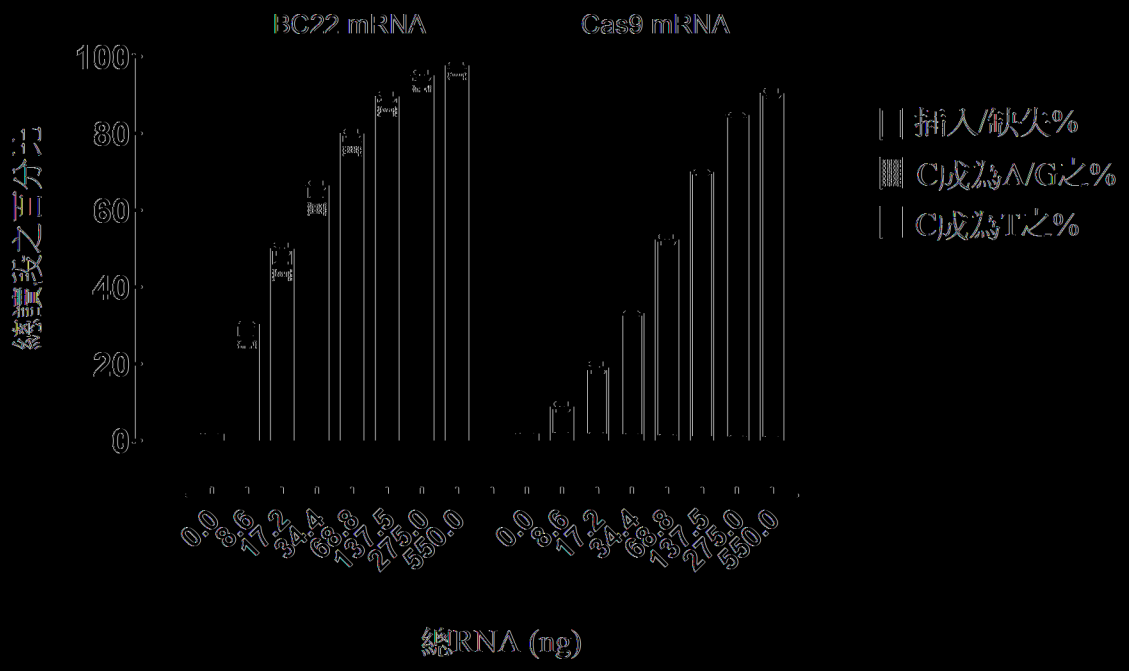
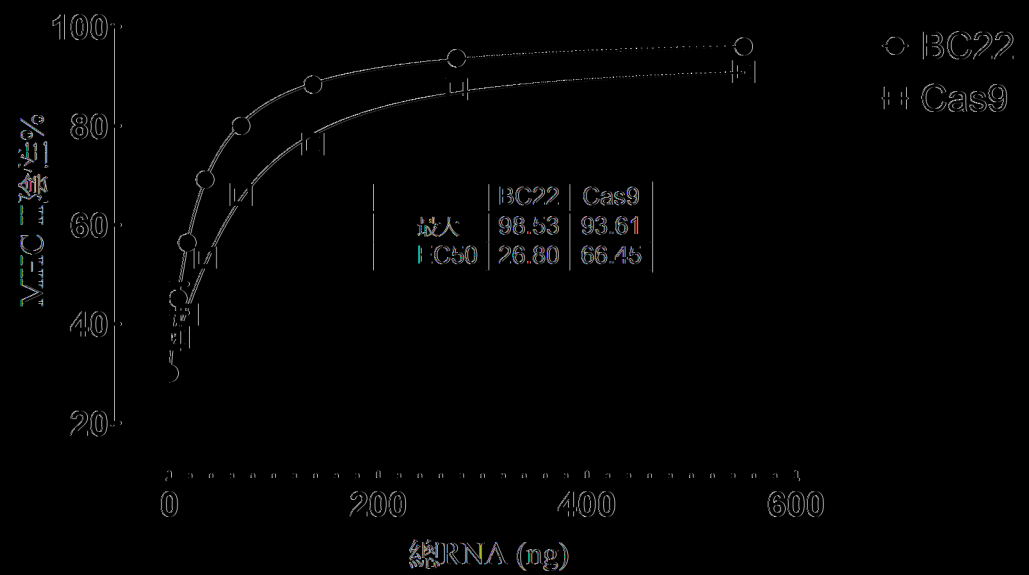

100
80
60
40
20
0
G013676
G013676（無插入）
G013675
G013675（無插入）
G015535
G015535（無插入）
未處理

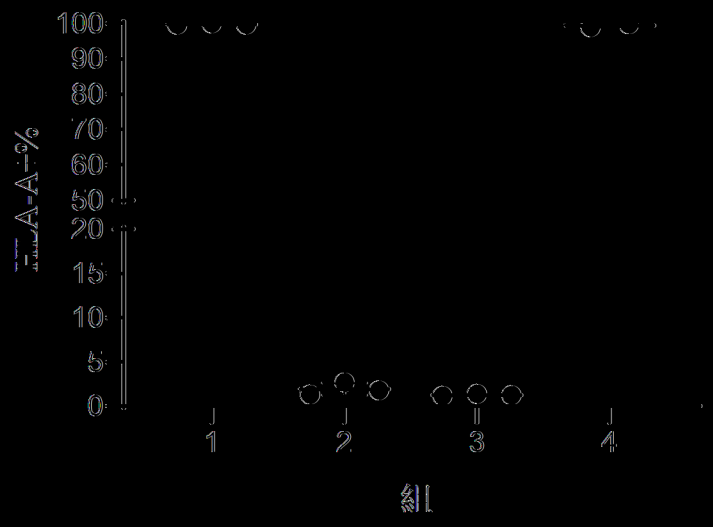
圖5B


BC22 mRNA
Cas9 mRNA
插入/缺失%
C成為A/G之%
C成為T之%
0.0
8.6
17.2
34.4
68.8
137.5
275.0
550.0
總RNA (ng)

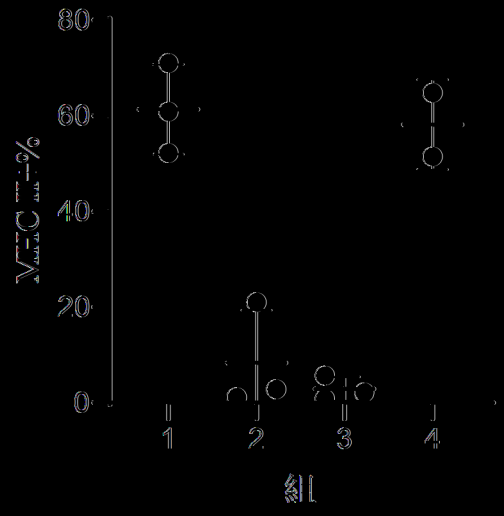
（圖6A）


BC22
Cas9
BC22
Cas9
最大
98.53
93.61
EC50
26.80
66.45
0
200
400
600
總RNA (ng)

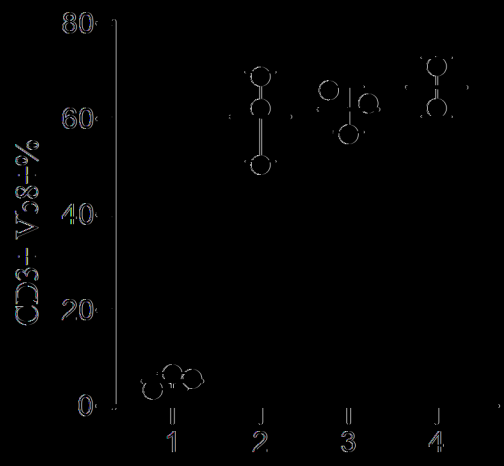
（圖6B）



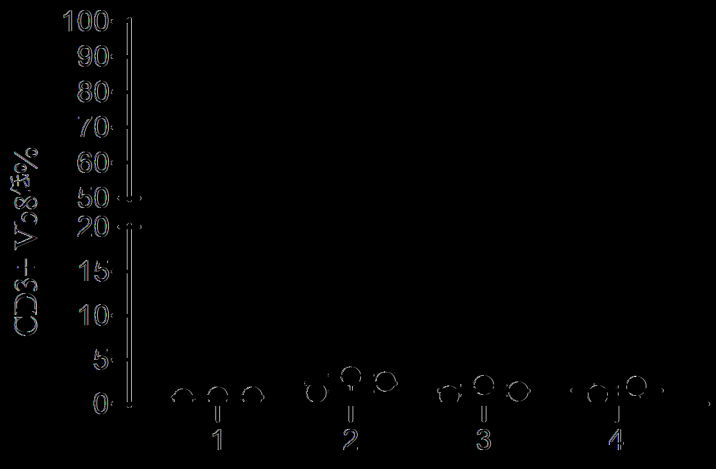

（圖A）



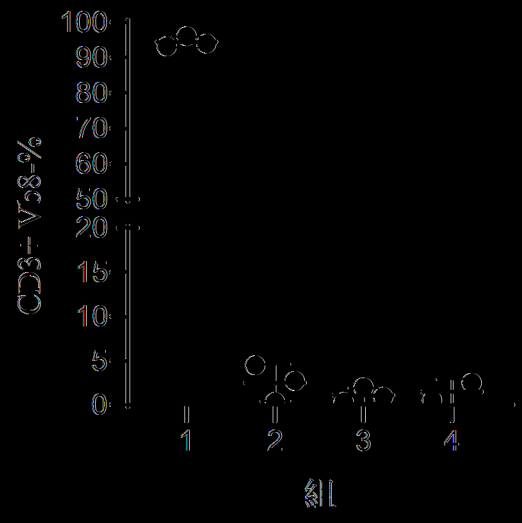

（圖B）


80
60
40
20
0
CD3+ Vβ8+%
1
2
3
4
組

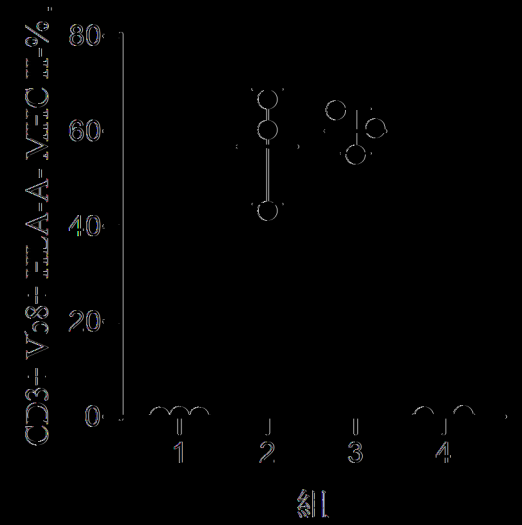
圖(C)


100
90
80
70
60
50
20
15
10
5
0
CD3+ Vβ8+%
1
2
3
4
組

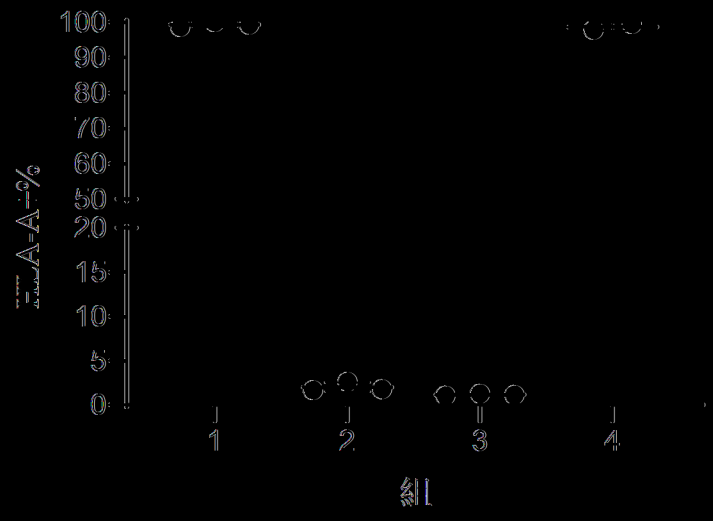
圖(D)




圖(E)

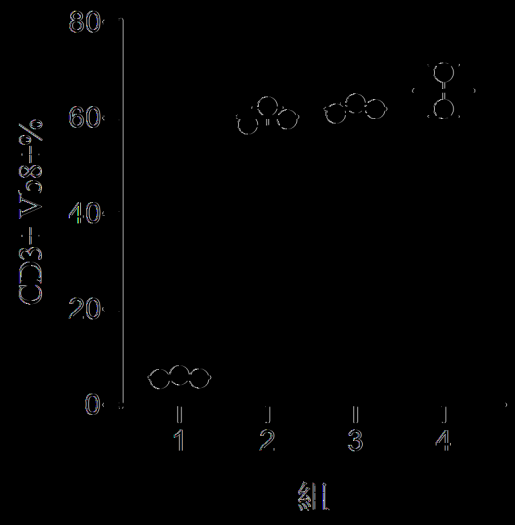



圖(F)

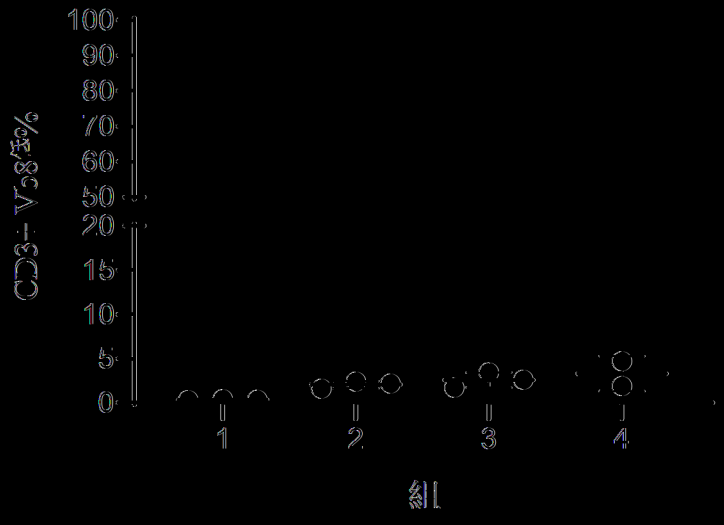



(圖8A)

(圖8B)


80
60
40
20
0
CD3+Vβ8+%
1
2
3
4
組

(圖8C)


100
90
80
70
60
50
20
15
10
5
0
CD3+Vβ8+%
1
2
3
4
組

(圖8D)

圖8E

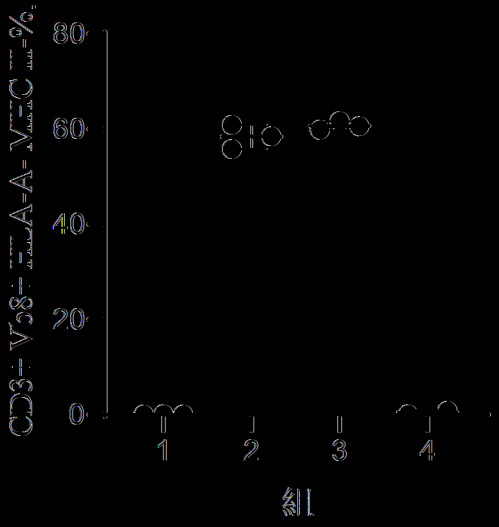
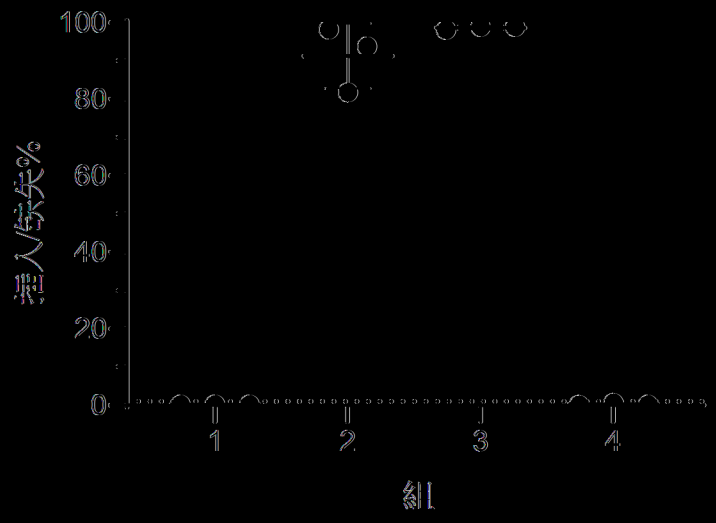
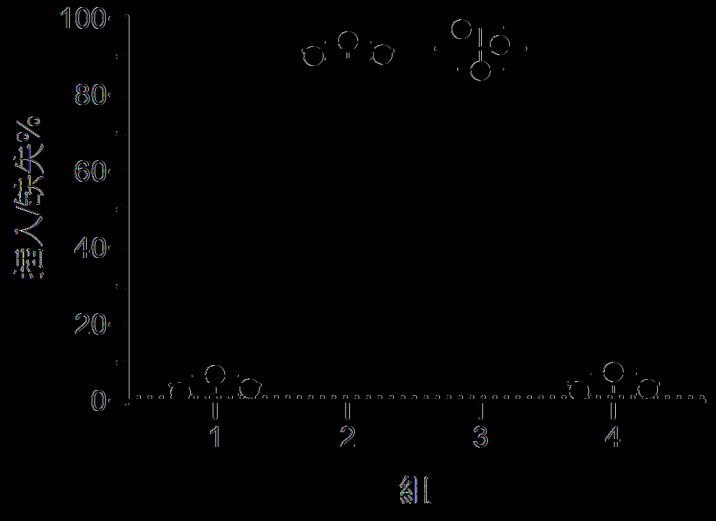



圖8F




(圖9A)




(圖9B)

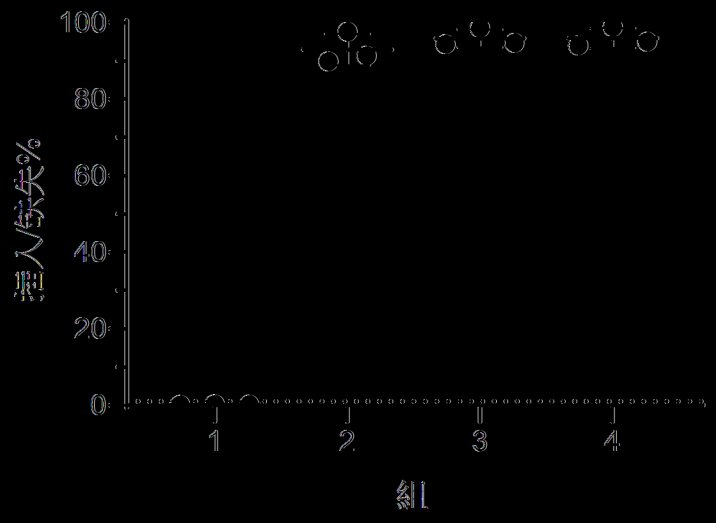



圖9C

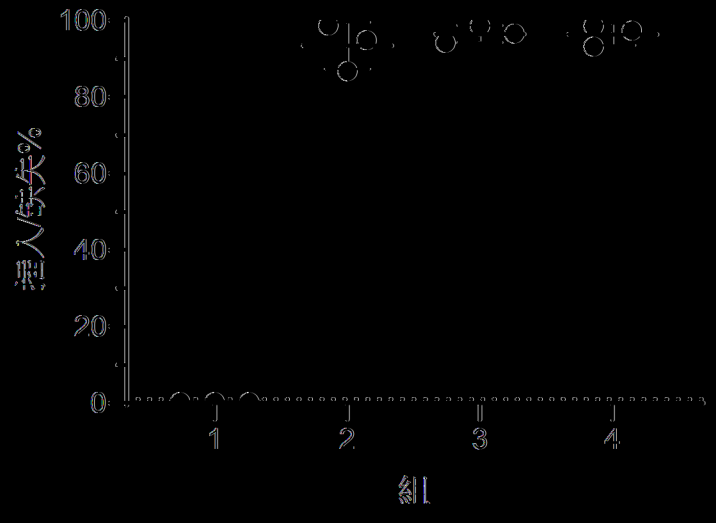
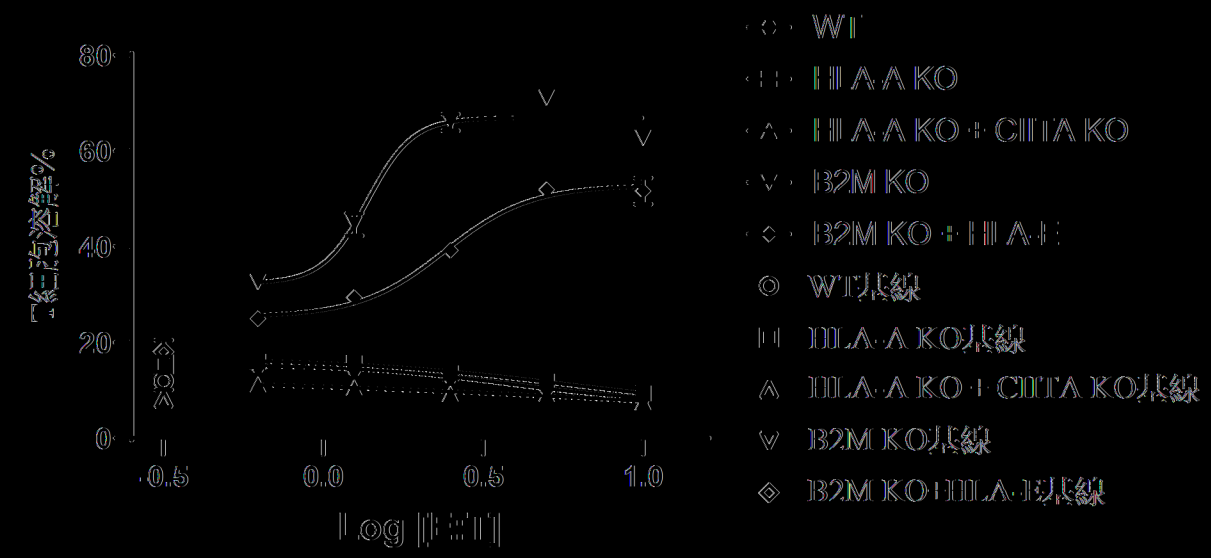
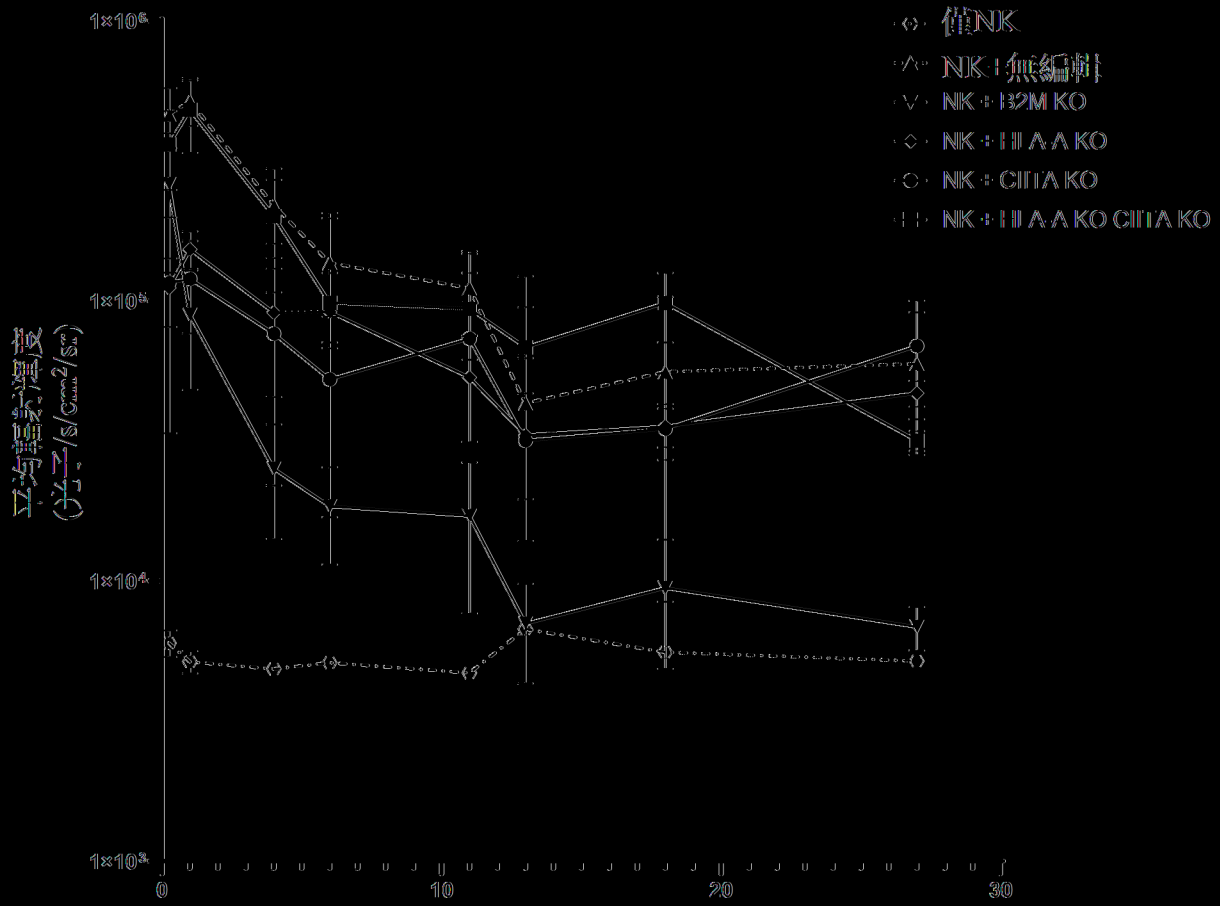


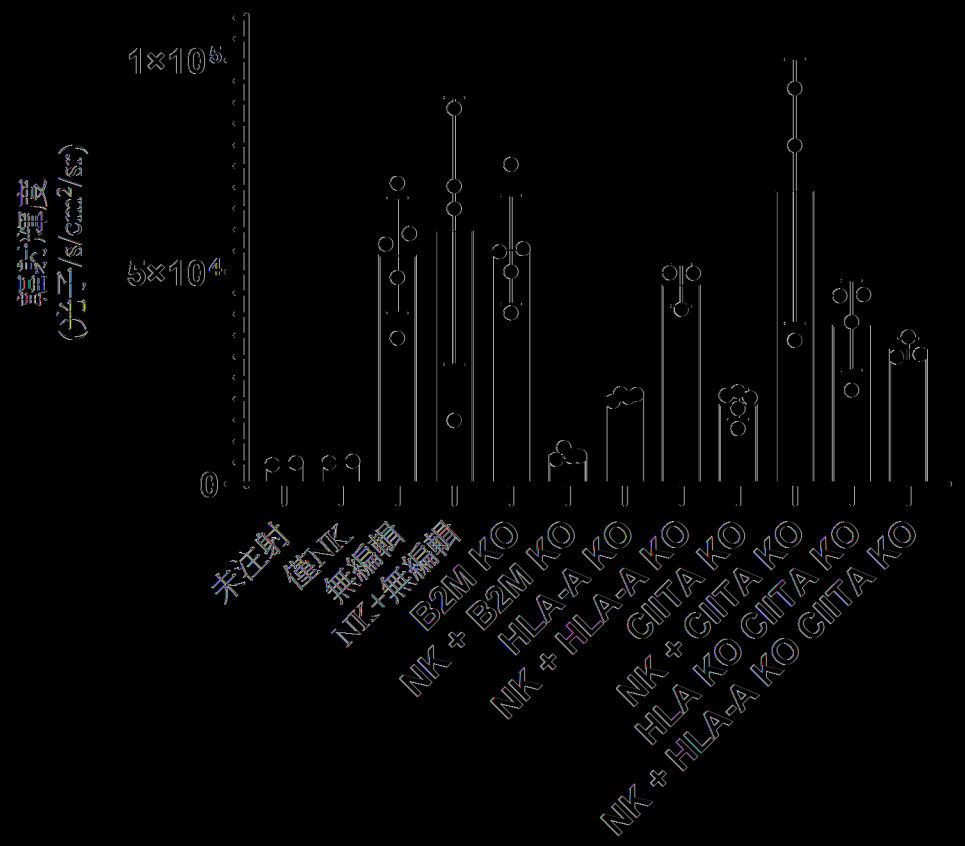

圖9D


WT
HLA-A KO
HLA-A KO + CIITA KO
B2M KO
B2M KO + HLA-E
WT抗体
HLA-A KO抗体
HLA-A KO + CIITA KO抗体
B2M KO抗体
B2M KO+HLA-E抗体
80
60
40
20
0
-0.5
0.0
0.5
1.0
Log [抗体濃度]

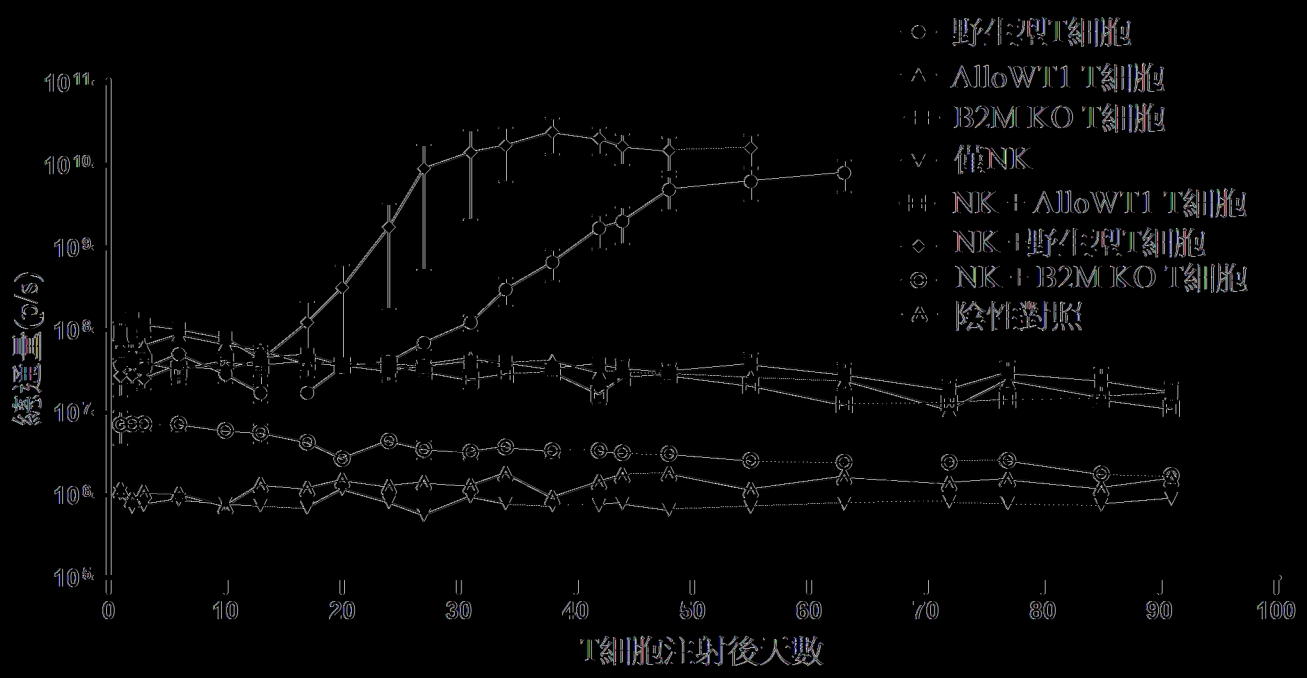
(図10)


健常人NK
NK + 無細胞
NK + B2M KO
NK + HLA-A KO
NK + CIITA KO
NK + HLA-A KO CIITA KO
1×10⁶
1×10⁵
1×10⁴
1×10³
0
10
20
30
T細胞注射後人数

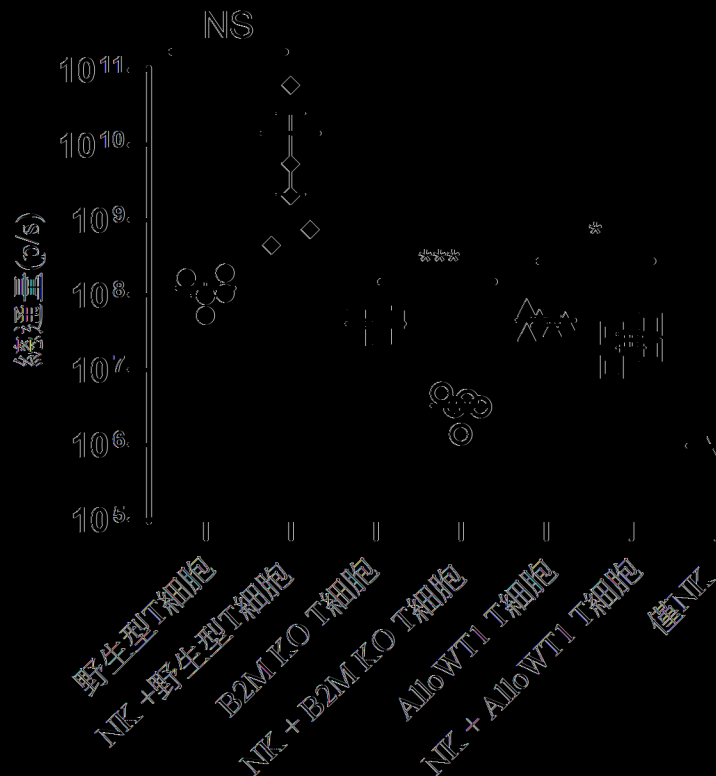
(図11A)


1×10^5
5×10^4
0
未注射
僅NK
無編輯
NK+無編輯
B2M KO
NK + B2M KO
HLA-A KO
NK + HLA-A KO
CIITA KO
NK + CIITA KO
HLA KO CIITA KO
NK + HLA-A KO CIITA KO

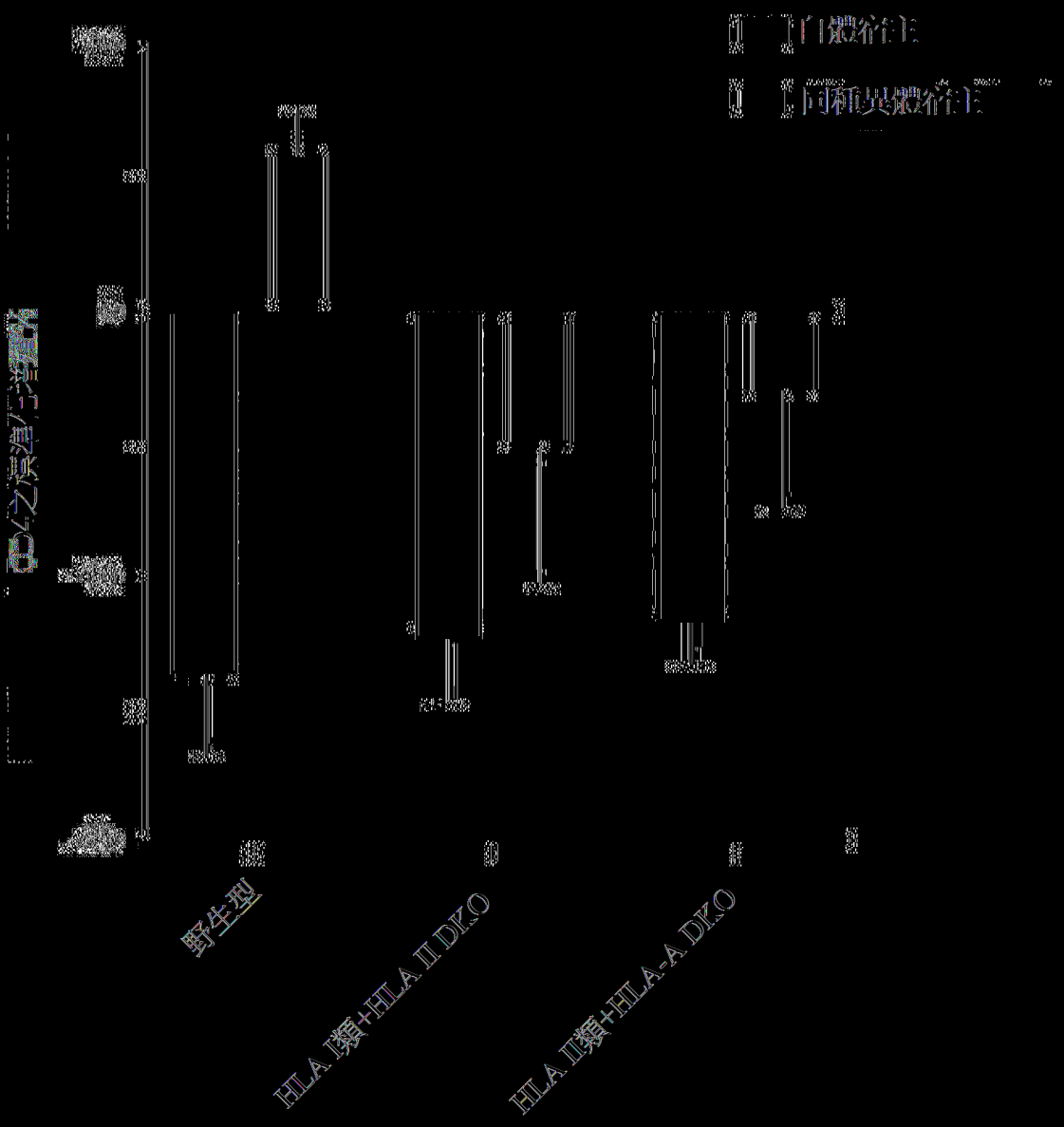
[圖11B]


野生型T細胞
AlloWT1 T細胞
B2M KO T細胞
僅NK
NK + AlloWT1 T細胞
NK + 野生型T細胞
NK + B2M KO T細胞
陰性對照
腫瘤體積（cm³）
T細胞注射後天數
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

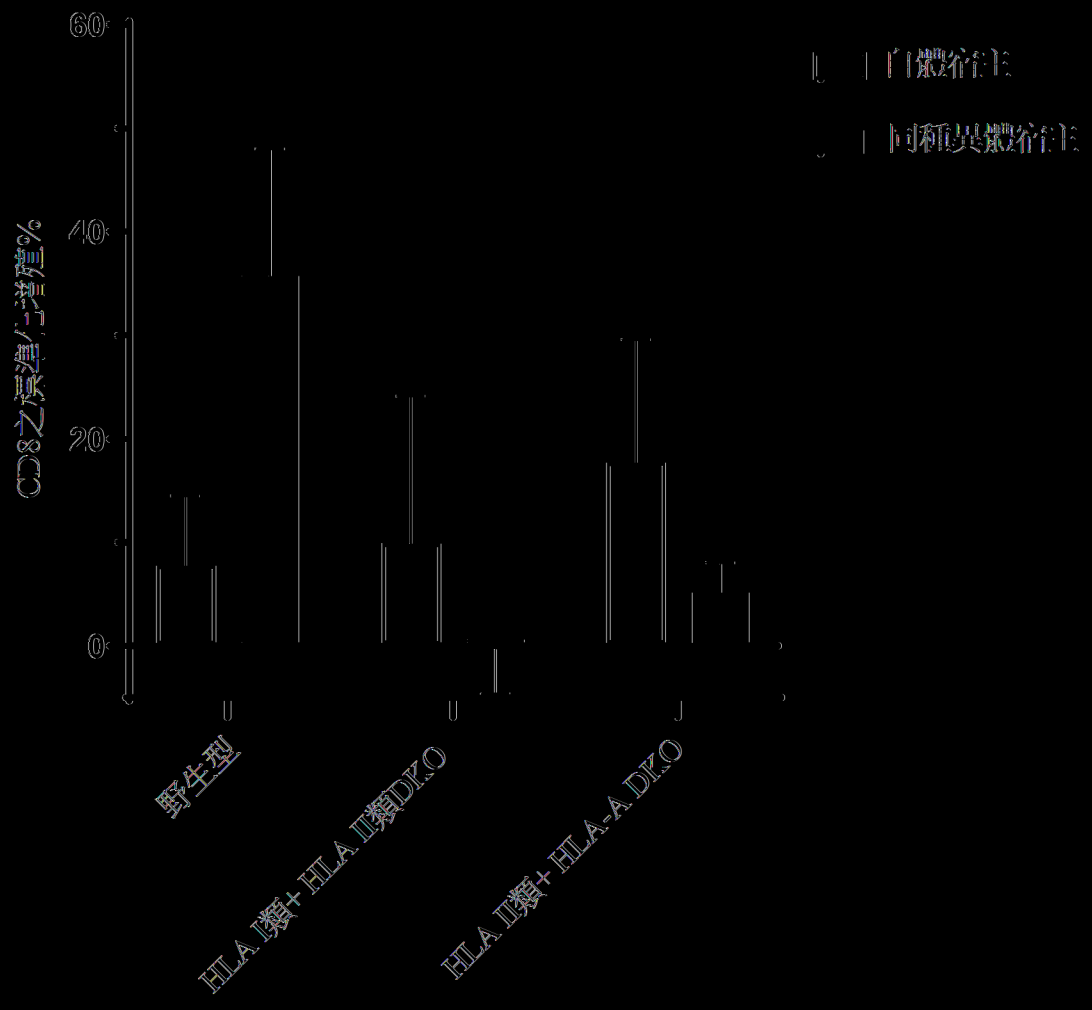
（圖12A）


NS
腫瘤體積（cm³）
野生型T細胞
NK +野生型T細胞
B2M KO T細胞
NK + B2M KO T細胞
AlloWT1 T細胞
NK + AlloWT1 T細胞
僅NK

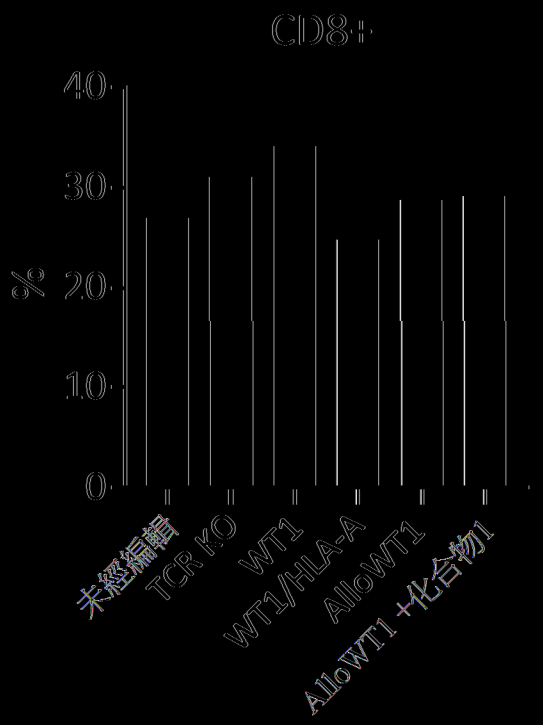
（圖12B）



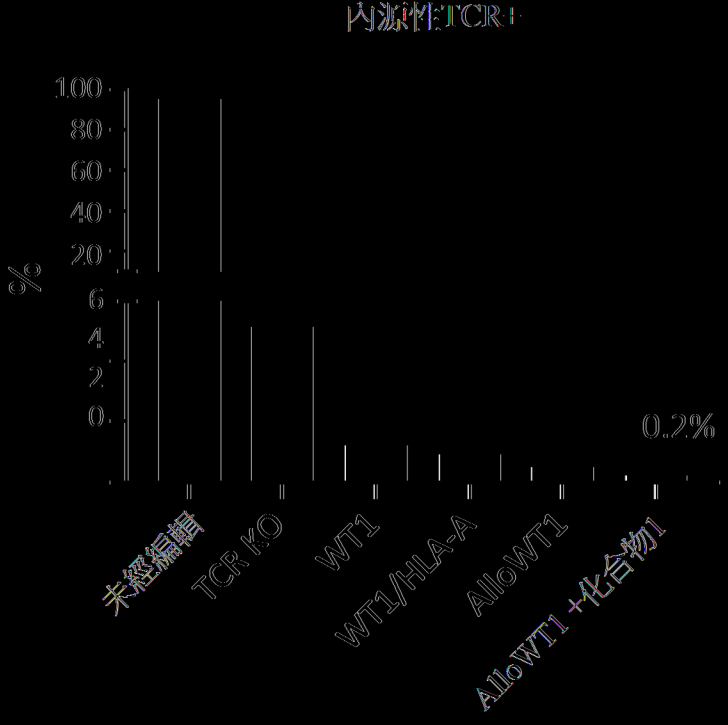

（圖13A）


60
40
20
0
CD8+T細胞に対する割合%
自家抗体
同種異型抗体
野生型
HLA I類+ HLA II類DKO
HLA I類+ HLA-A DKO

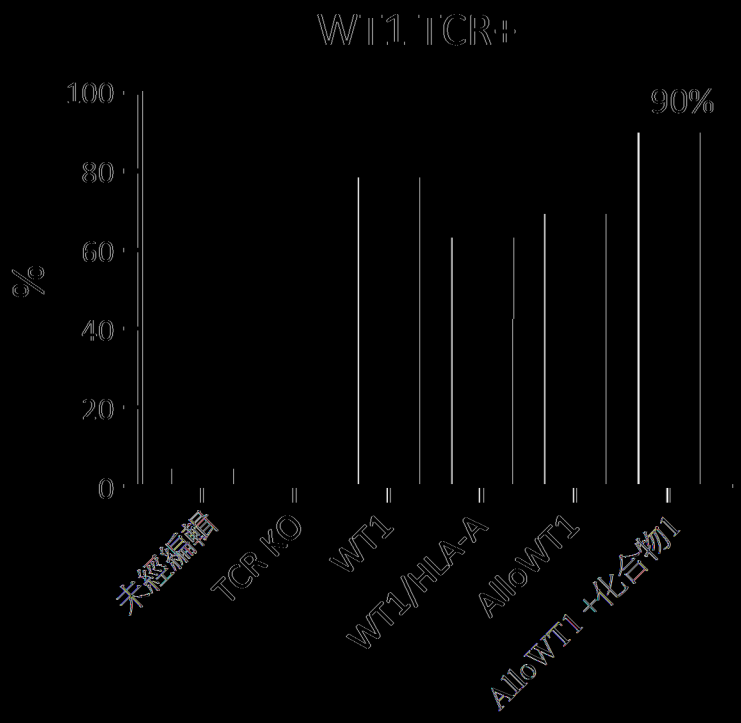
[図13B]


CD8+
%
40
30
20
10
0
未經編輯
TCR KO
WT1
WT1/HLA-A
AlloWT1
AlloWT1 +化合物1

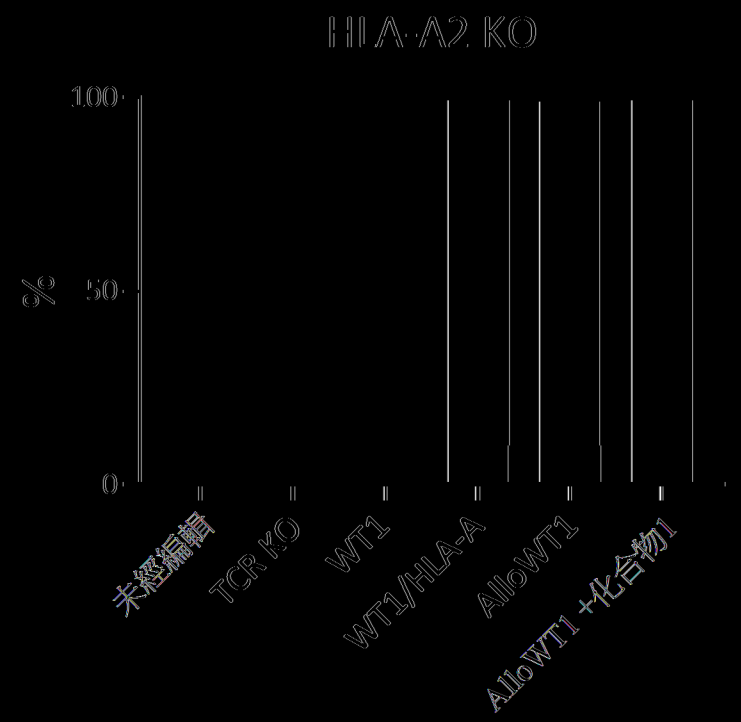
|(圖14A)|


內源性TCR+
%
100
80
60
40
20
6
4
2
0
0.2%
未經編輯
TCR KO
WT1
WT1/HLA-A
AlloWT1
AlloWT1 +化合物1

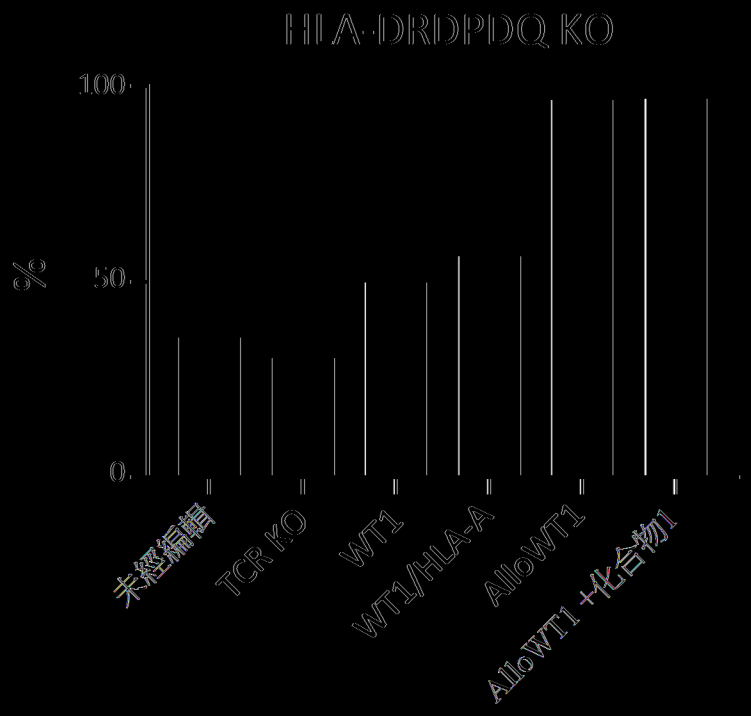
|(圖14B)|


WT1 TCR+
100
80
60
40
20
0
%
90%
未經編輯
TCR KO
WT1
WT1/HLA-A
AlloWT1
AlloWT1 +化合物1

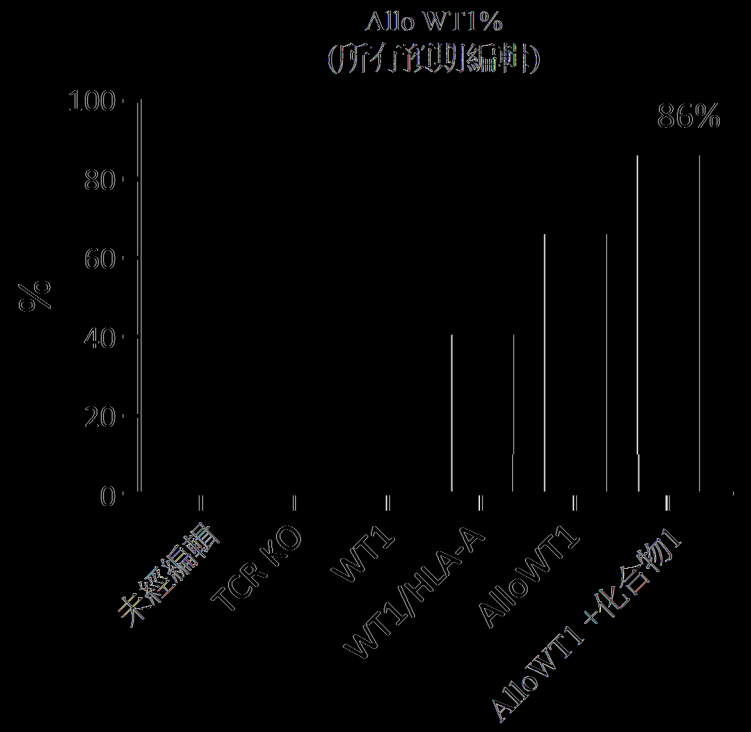
(圖14C)


HLA-A2 KO
100
50
0
%
未經編輯
TCR KO
WT1
WT1/HLA-A
AlloWT1
AlloWT1 +化合物1

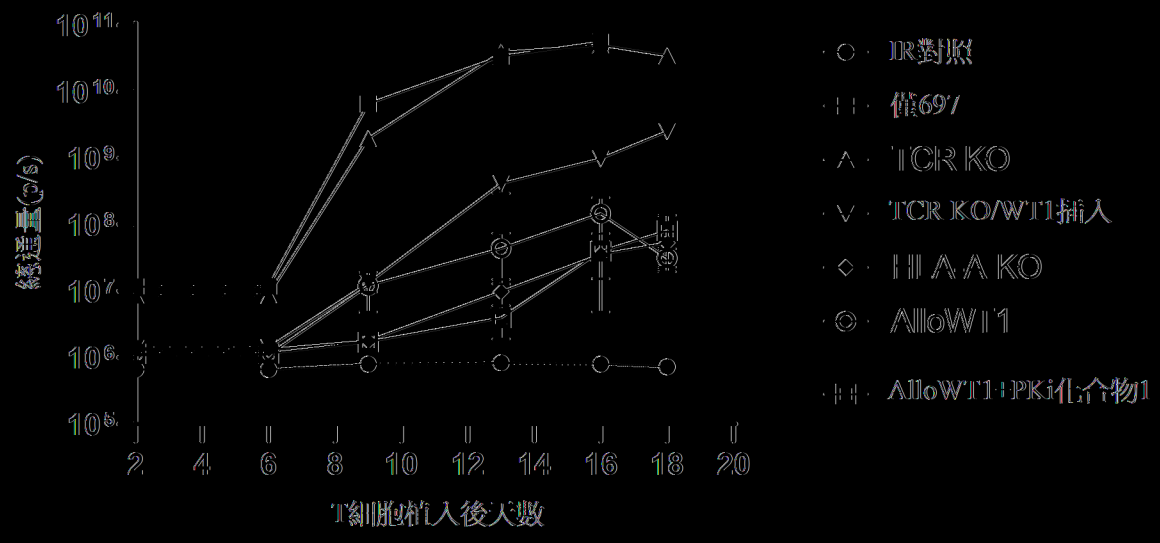
(圖14D)


HLA-DRDPDQ KO
100
50
0
%
未經編輯
TCR KO
WT1
WT1/HLA-A
AlloWT1
AlloWT1 +化合物1

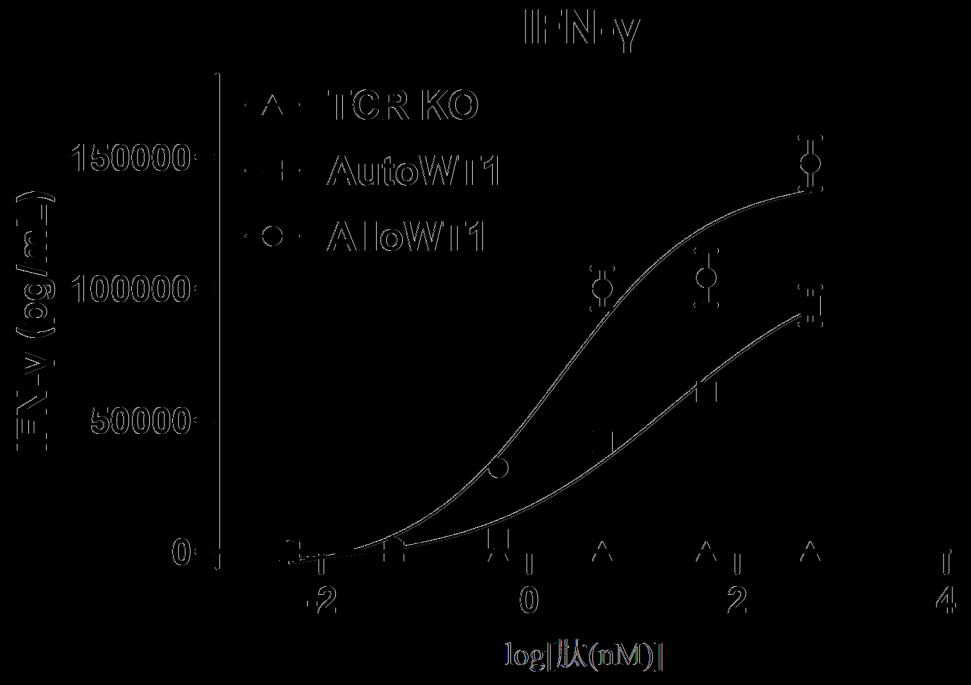
[圖14E]


Allo WT1%
(所有預期編輯)
100
80
60
40
20
0
%
86%
未經編輯
TCR KO
WT1
WT1/HLA-A
AlloWT1
AlloWT1 +化合物1

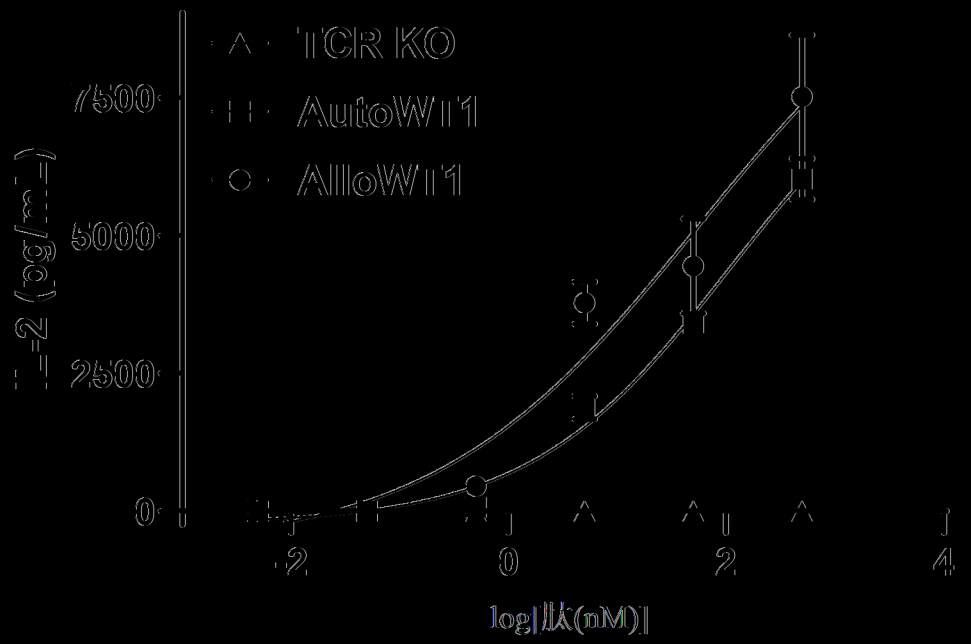
[圖14F]


$10^{11}$
$10^{10}$
$10^{9}$
$10^{8}$
$10^{7}$
$10^{6}$
$10^{5}$
細胞数/mL
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
T細胞注入後日数
IR対照
化697
TCR KO
TCR KO/WT1挿入
HLA KO
AlloWT1
AlloWT1+PK活性化合物1

[圖15]


IFN-γ
TCR KO
AutoWT1
AlloWT1
150000
100000
50000
0
IFN-γ (pg/mL)
-2
0
2
4
log[抗体(nM)]

(圖16A)


IL-2
TCR KO
AutoWT1
AlloWT1
7500
5000
2500
0
IL-2 (pg/mL)
-2
0
2
4
log[抗体(nM)]

(圖16B)

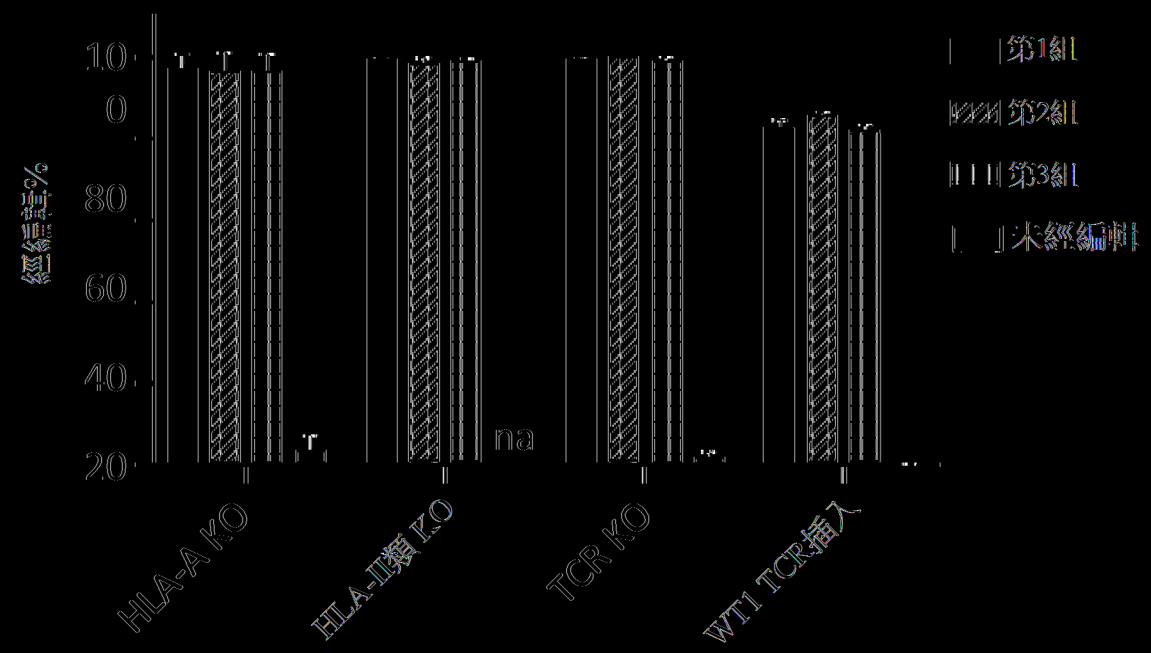
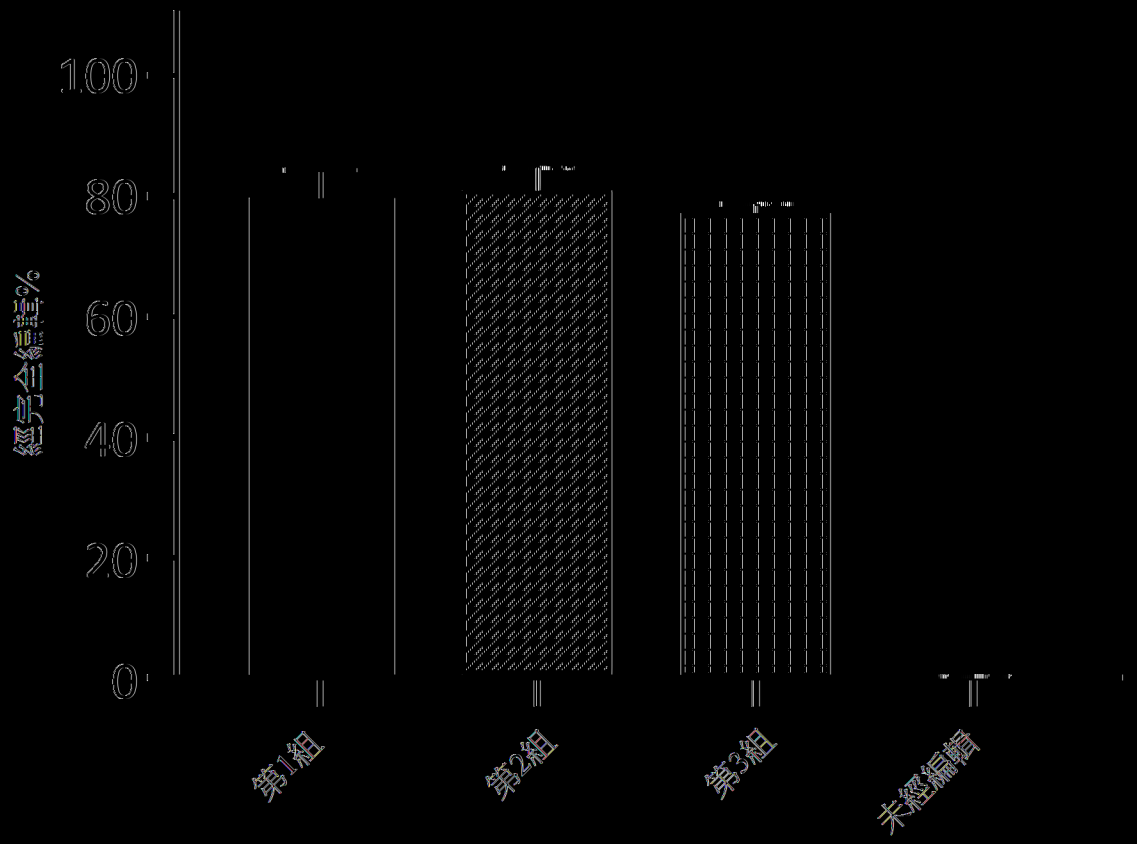
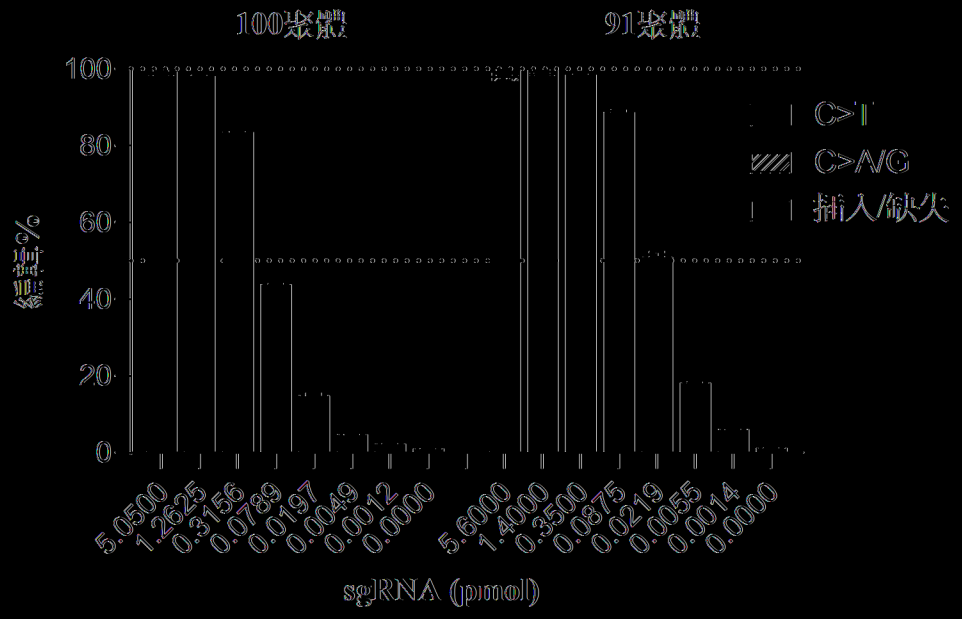

第1組
第2組
第3組
未經編輯
IFN-γ 測量值 (pg/mL)
10
0
80
60
40
20
na
HLA-A KO
HLA-II類 KO
TCR KO
WT1 TCR插入

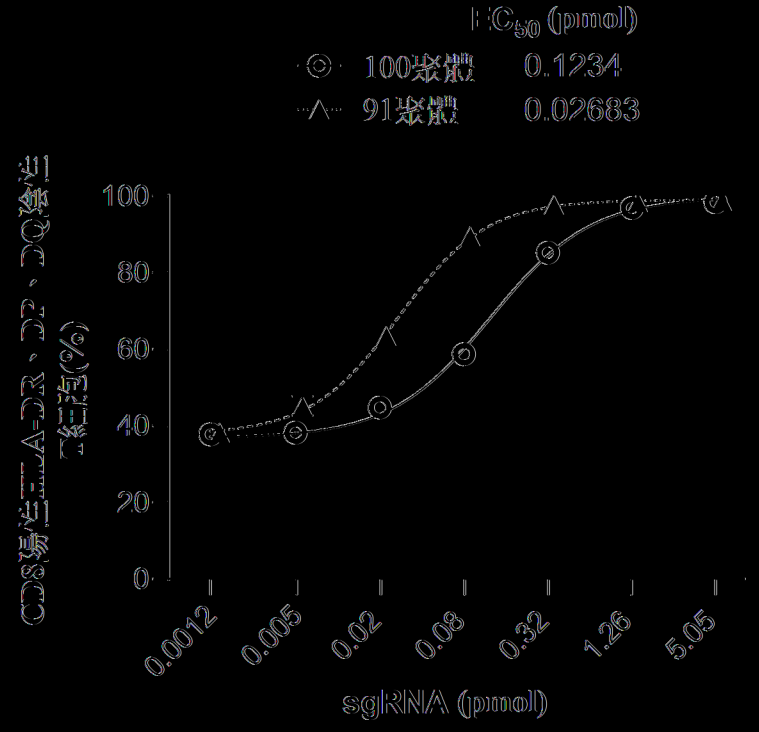
圖17A




|(圖17B)|


100株體
91株體
C>T
C>A/G
插入/缺失
編輯效率 %
100
80
60
40
20
0
5.0500
1.2625
0.3156
0.0789
0.0197
0.0049
0.0012
0.0000
5.6000
1.4000
0.3500
0.0875
0.0219
0.0055
0.0014
0.0000
sgRNA (pmol)

(圖18)


C50 (pmol)
100株體 0.1234
91株體 0.02683
CD33基因TA-DR-DD-DQ敲除效率(%)
100
80
60
40
20
0
0.0012
0.005
0.02
0.08
0.32
1.26
5.05
sgRNA (pmol)

(圖19)