202345910

(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 202345910 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：112107379 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 03 月 01 日

(51)Int. Cl.： *A61K48/00 (2006.01)* *A61K31/713 (2006.01)*
A61P3/00 (2006.01) *A61P9/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/03/01 美國 63/315,372
2022/04/18 美國 63/332,234
2022/06/16 美國 63/352,747
2022/10/21 美國 63/380,557

(71)申請人：瑞士商ＣＲＩＳＰＲ治療公司 (瑞士) CRISPR THERAPEUTICS AG (CH)
瑞士

(72)發明人：陳　怡珊 CHEN, YI-SHAN (US) ；索尼　桑迪普 SONI, SANDEEP (US) ；瑟維勞拉 SERWER, LAURA (US) ；泰瑞特　喬納森 TERRETT, JONATHAN (US) ；庫爾曼　約翰 KULMAN, JOHN (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：49 項　圖式數：33　　共 501 頁

(54)名稱

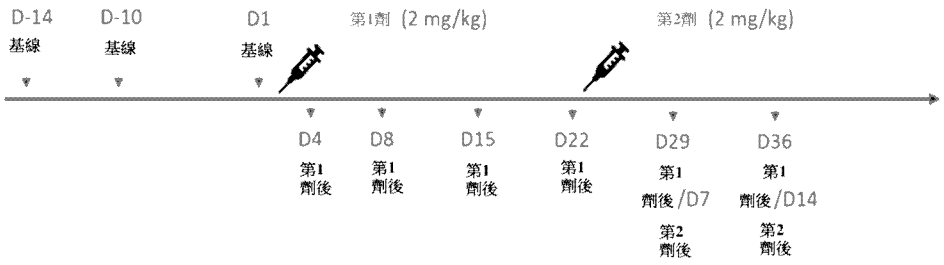
治療類血管生成素３（ＡＮＧＰＴＬ３）相關病況之方法及組成物

(57)摘要

本揭露關於藉由基因編輯治療與類血管生成素 3(ANGPTL3)相關之病況之方法、組成物及套組。

The present disclosure relates to methods, compositions and kits for treating conditions that are related with angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) by gene editing.

指定代表圖：



【圖 1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療類血管生成素3（ANGPTL3）相關病況之方法及組成物

【英文發明名稱】

METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING ANGIOPOIETIN-LIKE 3 (ANGPTL3) RELATED CONDITIONS

【中文】

本揭露關於藉由基因編輯治療與類血管生成素3(ANGPTL3)相關之病況之方法、組成物及套組。

【英文】

The present disclosure relates to methods, compositions and kits for treating conditions that are related with angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) by gene editing.

【指定代表圖】圖1

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療類血管生成素3（ANGPTL3）相關病況之方法及組成物

【英文發明名稱】

METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING ANGIOPOIETIN-LIKE 3 (ANGPTL3) RELATED CONDITIONS

【技術領域】

相關申請案

【0001】本申請案主張於2022年3月1日申請之美國臨時專利申請案序號第63/315,372號、於2022年4月18日申請之美國臨時專利申請案序號第63/332,234號、於2022年6月16日申請之美國臨時專利申請案序號第63/352,747號、及於2022年10月21日申請之美國臨時專利申請案序號第63/380,557號之優先權。此等申請案之全部內容據此以全文引用之方式明確地併入。

參考序列表

【0002】本申請案係與電子格式之序列表一起提交。序列表係以名稱80EM-341711-TW_SeqListing之文件提供，該文件於2023年2月25日創建，檔案大小為375千位元組。電子格式序列表之資訊以引用方式全文併入本文中。

【0003】本揭露大致上關於分子生物及包括基因編輯之生物技術之領域。

【先前技術】

[相關技術領域說明]

【0004】類血管生成素3(ANGPTL3)係分泌因子之類血管生成素家族之成員，其調控脂質代謝且主要在肝中表現。ANGPTL3雙重抑制脂蛋白脂酶(LPL)及內皮細胞脂酶(EL)之催化活性，該脂蛋白脂酶催化三酸甘油酯之水解，而內皮細胞脂酶水解高密度脂蛋白(HDL)磷脂質。ANGPTL3與多種病況關聯，包括脂質代謝病症(例如高脂血症)。

【0005】使用CRISPR(成簇規律間隔短回文重複序列(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats))-Cas(CRISPR關聯)系統之RNA引導，DNA靶定原理的DNA之靶定已被廣泛地使用。CRISPR-Cas系統可分成二類，第1類系統採用多種Cas蛋白質之複合物(諸如第I型、第III型、及第IV型CRISPR-Cas系統)，而第2類系統採用單一Cas蛋白質(諸如第II型、第V型、及第VI型CRISPR-Cas系統)。基於第II型CRISPR-Cas之系統已被使用於基因組編輯，並需要由可訂製的引導RNA(gRNA)引導之Cas多肽或其變體來進行可編程的DNA靶定。

【0006】需要開發用於治療ANGPTL3相關疾病及病症之安全及有效的療法。

【發明內容】

【0007】本文所揭示者包括用於治療ANGPTL3相關疾病或病症之方法、組成物、及套組。在一些具體實施例中，用於治療ANGPTL3相關疾病或病症之方法包含向個體(例如靈長類個體)投予與(a)靶定ANGPTL3基因之引導RNA(gRNA)或編碼該gRNA之核酸、及(b)編碼RNA引導之核酸內切酶之核酸複合的複數個奈米粒子，從而治療個體之ANGPTL3相關疾病或病症。在一些具體實施例中，個體經投予複數個奈米粒子二或更多次。在一些具體實施例中，二或更多次投予中之每二次係相隔約1年、約2年、或約5年。在一些具體實施例中，二或更多次投予中之每二次係相隔約2週至約4週。在一些具體實施例中，複數個奈米粒子係以每次投予約0.01至5 mg/kg之劑量(由總核酸(例如ANGPTL3 gRNA及Cas9 mRNA之總和)判定)投予至個體，包括0.01 mg/kg、0.05 mg/kg、0.1 mg/kg、0.2 mg/kg、0.3 mg/kg、0.4 mg/kg、0.5 mg/kg、0.6 mg/kg、0.7 mg/kg、0.8 mg/kg、0.9 mg/kg、1 mg/kg、1.1 mg/kg、1.2 mg/kg、1.3 mg/kg、1.4 mg/kg、1.5 mg/kg、1.6 mg/kg、1.7 mg/kg、1.8 mg/kg、1.9 mg/kg、2 mg/kg、2.1 mg/kg、2.2 mg/kg、2.3 mg/kg、2.4 mg/kg、2.5 mg/kg、2.6 mg/kg、2.7 mg/kg、2.8 mg/kg、2.9 mg/kg、3 mg/kg、3.5 mg/kg、4 mg/kg、4.5 mg/kg、或5 mg/kg、或在此等值中任二者之間的數字或範圍。在一些具體實施例中，複數個奈米粒子係

以下列之劑量、或約下列之劑量投予至個體：0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.6 mg/kg、1 mg/kg、1.5 mg/kg、2 mg/kg或3 mg/kg(由ANGPTL3 gRNA及SpCas9 mRNA之總和判定)。

【0008】在投予之後，個體中之ANGPTL3表現(例如ANGPTL3基因表現或ANGPTL3蛋白質表現)可降低例如至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、或至少70%。在投予之後，個體中ANGPTL3蛋白質之濃度(例如在個體之血液或血漿中)可降低例如至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、或至少70%。該降低可係相對於(a)在投予複數個奈米粒子前在個體之血漿中之ANGPTL3表現或ANGPTL3蛋白質之濃度；(b)在一或多個未經治療之個體中之ANGPTL3表現或ANGPTL3蛋白質之濃度；及/或(3)健康個體之ANGPTL3表現之參考水平或ANGPTL3蛋白質之濃度。

【0009】在投予之後，個體之非高密度脂蛋白(非HDL)脂質中之一或多者之水平(例如血漿水平)可降低至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、或至少70%。非HDL脂質中之一或多者可係三酸甘油酯、極低密度脂蛋白(VLDL)、低密度脂蛋白(LDL)、或其組合。在一些具體實施例中，非HDL水平之降低係相對於(a)在投予複數個奈米粒子前在個體之血漿中之非HDL水平；(b)在一或多個未經治療之個體中之非HDL水平；及/或(3)在健康個體中之參考非HDL水平。

【0010】在一些具體實施例中，在投予之後，在個體之血漿中之脂蛋白元B(ApoB)蛋白質之濃度係降低至少20%、至少40%、或至少70%。在一些具體實施例中，降低係相對於(a)在投予複數個奈米粒子前在個體之血漿中之ApoB蛋白質之濃度；(b)在一或多個未經治療之個體中ApoB蛋白質之濃度；及/或(3)健康個體之ApoB蛋白質之濃度之參考水平。

【0011】在一些具體實施例中，在投予之後，ANGPTL3蛋白質之濃度、非高密度脂蛋白(非HDL)脂質中之一或多者之水平、及/或ApoB蛋白質之濃度之降低係至少20%、至少40%、或至少70%三週、四週、五週、一個月、二個月、三個月、四個月、五個月、六個月、七個月、八個月、九個月、十個月、十一個月、十二個月、或更久。在一些具體實施例中，在投予之後，ANGPTL3蛋白質之濃度、非高密度脂蛋白(非HDL)脂質中之一或多者之水平、及/或ApoB蛋白質之濃度至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、或此等值之任二者之間的數字或範圍之降低係持續三週、四週、五週、一個月、二個月、三個月、四個月、五個月、六個月、七個月、八個月、九個月、十個月、十一個月、十二個月、十八個月、二年、三年、四年、五年、六年、七年、八年、九年、十年、12年、15年、20年、或更久。

【0012】在一些具體實施例中，有需要之個體具有多於150 mg/dl之三酸甘油酯水平。在一些具體實施例中，有

需要之個體具有多於300 mg/dL之三酸甘油酯水平、多於160 mg/dL之非高密度脂蛋白(HDL)水平、大於100 mg/dL之低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)水平、多於100 mg/dL之ApoB水平、或其組合。方法可包含在投予前、期間、及/或之後測量個體中之ANGPTL3、ApoB、三酸甘油酯、極低密度脂蛋白(VLDL)、低密度脂蛋白(LDL)、LDL-C、HDL、及非HDL脂質中之一或多者之血液水平。方法可例如進一步包含識別有需要治療之個體。

【0013】在一些具體實施例中，ANGPTL3相關疾病或病症係代謝性疾病、心血管疾病、脂質代謝疾病、或其組合。在一些具體實施例中，個體之ANGPTL3相關疾病或病症中之一或多種症狀經降低或緩解。ANGPTL3相關疾病或病症之非限制性實施例包括肥胖、糖尿病、動脈粥樣硬化、異常血脂症、冠狀動脈心臟病、非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、高脂肪酸血症(hyperfattyacidemia)、代謝性症候群、或其組合。異常血脂症可係高脂血症，例如高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、或兩者兼具。在一些具體實施例中，ANGPTL3相關疾病或病症係家族性高膽固醇血症、家族性混合性高脂血症、家族性乳糜微粒血症症候群(familial chylomicronemia syndrome)、多因子乳糜微粒血症症候群(multifactorial chylomicronemia syndrome)、升高之Lp(a)、或其組合。NAFLD可係肝脂肪變性或脂肪性肝炎。糖尿病可係第2型糖尿病或伴有異常血脂症之第2型糖

尿病。在一些具體實施例中，向個體投予複數個奈米粒子降低異常血脂症、心血管風險、與心血管事件相關之死亡可能性、或其組合。

【0014】在一些具體實施例中，編碼RNA引導之核酸內切酶之核酸係該RNA引導之核酸內切酶之mRNA。RNA引導之核酸內切酶可係例如Cas9核酸內切酶。Cas9核酸內切酶之非限制性實施例包括釀膿鏈球菌(*S. pyogenes*)Cas9、金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)Cas9、腦膜炎奈瑟氏菌(*N. meningitides*)Cas9、嗜熱鏈球菌(*S. thermophilus*)Cas9、嗜熱鏈球菌3 Cas9、齒垢密螺旋體(*T. denticola*)Cas9、及其變體。

【0015】gRNA可係例如單引導RNA(sgRNA)。在一些具體實施例中，gRNA靶定ANGPTL3基因之外顯子1。在一些具體實施例中，gRNA包含SEQ ID NO: 3至9及SEQ ID NO: 20至26中任一者之間隔序列。在一些具體實施例中，gRNA或編碼gRNA之核酸、及RNA引導之核酸酶經包覆於奈米粒子中。奈米粒子可係或包含脂質奈米粒子。在一些具體實施例中，個體係靈長類個體。在一些具體實施例中，個體係人類。

【0016】在一些具體實施例中，方法進一步包含測定個體中之(i)丙胺酸轉胺酶(ALT)、天冬胺酸轉胺酶(AST)、γ-麩胺醯基轉移酶(GGT)、膽紅素、鹼性磷酸酶(Alk Phos)及白蛋白中之一或多者之水平；(ii)凝血酶原時間(PT)、及/或(iii)部分凝血酶時間(PTT)。測定可發生在投予之

前、在投予之後、在投予期間、或其任何組合。在一些具體實施例中，測定包含在所欲的持續時間期間測定個體中之(i)、(ii)及/或(iii)一次、二次、三次、四次、或更多次。例如，測定可包含在投予之後測定(i)、(ii)及/或(iii)一次或每天測定一次直到第7天，第14天、第21天、第28天、第35天、第42天、第49天、第56天、第63天。在一些具體實施例中，測定包含在投予之後每天、每週、或每個月測定個體中之(i)、(ii)及/或(iii)至少3個月、至少6個月、至少12個月。在一些具體實施例中，複數個奈米粒子係以約0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.6 mg/kg、1 mg/kg、1.5 mg/kg、2.0 mg/kg、2.5 mg/kg、或3.0 mg/kg的核酸(a)及(b)之單次劑量投予至個體。

【0017】本文所揭示者包括用於治療有需要之個體之ANGPTL3相關疾病或病症之方法，其中該方法包含以約0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.6 mg/kg、1 mg/kg、1.5 mg/kg、2.0 mg/kg、2.5 mg/kg或3.0 mg/kg的核酸(a)及(b)之單次劑量向個體投予與(a)靶定ANGPTL3基因之gRNA(ANGPTL3 gRNA)及(b)Cas9 mRNA複合的複數個奈米粒子，從而治療個體之ANGPTL3相關疾病或病症。

【0018】在一些具體實施例中，本文所揭示之方法包含向個體單次投予複數個奈米粒子。例如，在一些具體實施例中，複數個奈米粒子係在單次投予中以下列之劑量、或約下列之劑量投予至個體：0.5 mg/kg、0.6 mg/kg、1 mg/kg、1.5 mg/kg、2.0 mg/kg、2.5 mg/kg、或3.0 mg/kg的

(a)靶定ANGPTL3基因之引導RNA(gRNA)或編碼gRNA之核酸、及(b)編碼RNA引導之核酸內切酶(例如Cas9)之核酸的RNA含量。在一些具體實施例中，gRNA包含SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 20或SEQ ID NO: 12之間隔序列。在一些具體實施例中，gRNA包含SEQ ID NO: 10或SEQ ID NO: 13之序列。在一些具體實施例中，單次劑量的複數個奈米粒子係與(a)約1.5 mg/mL之ANGPTL3 gRNA、及(b)約0.5 mg/mL之Cas9 mRNA複合。在一些具體實施例中，單次劑量的複數個奈米粒子係約58.2 mg/mL。

【0019】在一些具體實施例中，個體經投予額外治療。在一些具體實施例中，額外治療包含投予皮質類固醇、抗H1抗組織胺、抗H2抗組織胺、或其任何組合。在一些具體實施例中，在向個體投予複數個奈米粒子前、或之後1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時、18小時、19小時、20小時、21小時、22小時、23小時、1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、或更久將額外治療投予至個體。在一些具體實施例中，額外治療及複數個奈米粒子係同時投予。

【0020】本文所揭示者亦包括組成物。在一些具體實施例中，組成物包含與(a)靶定ANGPTL3基因之引導RNA(gRNA)(ANGPTL3 gRNA)、及(b)編碼Cas9核酸內切酶之mRNA複合的複數個奈米粒子，其中該gRNA包含SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 20、或SEQ ID NO: 12之間隔序列。

在一些具體實施例中，gRNA包含SEQ ID NO: 10或SEQ ID NO: 13之序列。在一些具體實施例中，Cas9核酸內切酶係釀膿鏈球菌Cas9核酸內切酶。在一些具體實施例中，複數個奈米粒子之濃度係約58.2 mg/mL，且係與總共約2 mg/mL的(a)ANGPTL3 gRNA及(b)Cas9 mRNA之核酸複合。在一些具體實施例中，複數個奈米粒子之濃度係約58.2 mg/mL，且係與(a)約1.5 mg/mL之ANGPTL3 gRNA、及(b)約0.5 mg/mL之Cas9 mRNA複合。

【0021】在一些具體實施例中，Cas9 mRNA可包含SEQ ID NO: 16。在一些具體實施例中，Cas9 mRNA之尿嘧啶殘基中之二或更多個係N1-甲基假尿苷(N1-methylpseudouridine)。在一些具體實施例中，Cas9 mRNA包含SEQ ID NO: 18之序列。在一些具體實施例中，Cas9 mRNA包含SEQ ID NO: 19之序列。

【0022】本文所揭示者包括用於治療有需要之個體之ANGPTL3相關疾病或病症之方法。在一些具體實施例中，方法包含向個體投予與(a)靶定ANGPTL3基因之引導RNA(gRNA)(ANGPTL3 gRNA)或編碼該gRNA之核酸、及(b)Cas9 mRNA複合的複數個奈米粒子，從而治療個體之ANGPTL3相關疾病或病症，其中該ANGPTL3 gRNA包含SEQ ID NO: 20之間隔序列，該Cas9 mRNA包含SEQ ID NO: 16之序列。本文所揭示者提供用於治療ANGPTL3相關疾病或病症之組成物。在一些具體實施例中，組成物包含與(a)靶定ANGPTL3基因之引導RNA(gRNA)(ANGPTL3

gRNA)或編碼該gRNA之核酸、及(b)Cas9 mRNA複合的複數個奈米粒子，其中該ANGPTL3 gRNA包含SEQ ID NO: 20之間隔序列，該Cas9 mRNA包含SEQ ID NO: 16之序列。在一些具體實施例中，ANGPTL3 gRNA包含SEQ ID NO: 12之間隔序列。在一些具體實施例中，ANGPTL3 gRNA係單引導RNA(sgRNA)，其包含SEQ ID NO: 13之序列。Cas9 mRNA之尿嘧啶殘基中之二或更多個可係經修飾之尿嘧啶殘基，例如N1-甲基假尿苷。在一些具體實施例中，Cas9 mRNA包含SEQ ID NO: 18之序列。在一些具體實施例中，方法包含以約0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.6 mg/kg、或1.0 mg/kg的(a)及(b)之總核酸之單次劑量向個體投予複數個奈米粒子。在一些具體實施例中，在投予之後，個體中ANGPTL3之表現係降低至少20%、在投予之後，個體之血漿中ANGPTL3蛋白質之濃度係降低至少20%、或兩者兼具。在一些具體實施例中，降低係相對於(a)在投予複數個奈米粒子前在個體之血漿中之ANGPTL3表現或ANGPTL3蛋白質之濃度；(b)在一或多個未經治療之個體中之ANGPTL3表現或ANGPTL3蛋白質之濃度；及/或(3)健康個體之ANGPTL3表現之參考水平或ANGPTL3蛋白質之濃度。在一些具體實施例中，在投予之後一個月，個體之血漿中ANGPTL3蛋白質之濃度之降低係至少70%。在一些具體實施例中，在投予之後，個體之非高密度脂蛋白(non-HDL)脂質中之一或多者之血漿水平係降低至少20%。在一些具體實施例中，非HDL脂質中之一或多者係三酸甘油

酯、極低密度脂蛋白(VLDL)、低密度脂蛋白(LDL)、或其組合。在一些具體實施例中，非HDL水平之降低係相對於(a)在投予複數個奈米粒子前在個體之血漿中之非HDL水平；(b)在一或多個未經治療之個體中之非HDL水平；及/或(3)在健康個體中之參考非HDL水平。在一些具體實施例中，在投予之後一個月、二個月、三個月、六個月、或更久，個體中之血漿三酸甘油酯水平之降低係至少30%。在一些具體實施例中，在投予之後，在個體之血漿中之脂蛋白元B(ApoB)蛋白質之濃度係降低至少20%。在一些具體實施例中，降低係相對於(a)在投予複數個奈米粒子前在個體之血漿中之ApoB蛋白質之濃度；(b)在一或多個未經治療之個體中ApoB蛋白質之濃度；及/或(3)健康個體之ApoB蛋白質之濃度之參考水平。由本文所述之方法或組成物導致之降低可係例如持續至少四週、二個月、六個月、一年、二年、五年、十年、或更長。在一些具體實施例中，有需要之個體具有多於300 mg/dL之三酸甘油酯水平、多於160 mg/dL之非高密度脂蛋白(HDL)水平、大於100 mg/dL之低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)水平、多於100 mg/dL之ApoB水平、或其組合。ANGPTL3相關疾病或病症可係例如代謝性疾病、心血管疾病、脂質代謝疾病、或其組合。在一些具體實施例中，ANGPTL3相關疾病或病症係肥胖、糖尿病、動脈粥樣硬化、異常血脂症、冠狀動脈心臟病、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、高脂肪酸血症、代謝性症候群、或其組合。在一些具體實施例中，方法包含

向個體單次投予複數個奈米粒子。在一些具體實施例中，單次劑量的複數個奈米粒子係與(a)ANGPTL3 gRNA及(b)Cas9 mRNA以2.0 mg/mL總RNA之濃度複合。在一些具體實施例中，總RNA包含(a)約1.5 mg/mL之ANGPTL3 gRNA及(b)約0.5 mg/mL之Cas9 mRNA。在一些具體實施例中，脂質奈米粒子包含一或多種中性脂質、帶電荷脂質、可離子化脂質、類固醇、及聚合物接合之脂質。在一些具體實施例中，脂質奈米粒子包含膽固醇、聚乙二醇(PEG)脂質、或兩者。

【圖式簡單說明】

【0023】[**圖1**]繪示非限制性例示性非人靈長類(NHP)研究設計。

【0024】[**圖2**]係顯示在第1組及第3組NHP中之血漿ANGPTL3蛋白質自基線起之百分比變化的圖。

【0025】[**圖3A**]至[**圖3B**]繪示三酸甘油酯之測量值。圖3A係顯示在處理前後在第1組中之NHP之血漿三酸甘油脂水平的圖。圖3B係顯示在第1組中之NHP之血漿三酸甘油脂水平自基線起之百分比變化的圖。

【0026】[**圖4A**]至[**圖4B**]繪示與血漿三酸甘油酯水平相關之非限制性例示性數據。圖4A係顯示在處理前後在第3組中之NHP之血漿三酸甘油脂水平的圖。圖4B係顯示在第3組中之NHP之血漿三酸甘油脂水平自基線起之百分比變化的圖。

【0027】[**圖5A**]至[**圖5D**]繪示與三酸甘油酯水平相關之非限制性例示性數據。圖5A至圖5B係顯示在第1組(圖5A)及第3組(圖5B)中之NHP之血漿三酸甘油酯水平之最大百分比變化的二個圖。圖5C至圖5D係顯示第1組(圖5C)及第3組(圖5D)在第36天時之血漿三酸甘油酯水平自基線起之百分比變化的圖。

【0028】[**圖6A**]至[**圖6D**]係顯示在不同器官組織中之ANGPTL3基因編輯效率的圖。

【0029】[**圖7**]係顯示在第1組及第3組NHP之肝活體組織切片中ANGPTL3基因編輯之百分比的圖。

【0030】[**圖8A**]至[**圖8E**]係顯示丙胺酸轉胺酶(ALT)(圖8A)、鹼性磷酸酶(ALP)(圖8B)、天冬胺酸轉胺酶(AST)(圖8C)、白蛋白血(ALB)(圖8D)、及膽紅素(TBIL)(圖8E)之肝功能測試的圖。

【0031】[**圖9**]繪示非限制性例示性NHP研究設計。

【0032】[**圖10A**]至[**圖10D**]係顯示在用0.5 mg/kg(圖10A)、1.5 mg/kg(圖10B)及3.0 mg/kg CTX310配方(圖10C)處理之NHP之不同器官組織中ANGPTL3基因編輯之百分比的圖。圖10D繪示在投予後約3個月之後用0.5 mg/kg、1.5 mg/kg、及3.0 mg/kg CTX310配方處理之NHP之不同器官組織中ANGPTL3基因編輯之百分比。

【0033】[**圖11**]係顯示在用0.5 mg/kg、1.5 mg/kg及3.0 mg/kg CTX310配方處理之NHP之肝細胞中ANGPTL3基因編輯之百分比的圖。

【0034】[**圖12A**]至[**圖12E**]繪示與血漿ANGPTL3水平相關之例示性數據。圖12A顯示與對照組相比，用三種不同劑量的CTX310配方(0.5、1.5及3.0 mg/kg)處理之食蟹獼猴之血漿ANGPTL3蛋白質水平的圖。圖12B顯示與對照組相比，用三種不同劑量的CTX310配方(0.5、1.5及3.0 mg/kg)處理之食蟹獼猴之血漿ANGPTL3蛋白質水平相對於基線之百分比變化的圖。圖12C係顯示在CTX310處理之後第37天，食蟹獼猴之血漿ANGPTL3蛋白質自基線起之百分比變化的圖。圖12D係顯示在CTX310處理之後，血清ANGPTL3蛋白質之百分比變化的圖。圖12E係顯示在CTX310處理後約3個月，血漿ANGPTL3蛋白質之百分比變化的圖。

【0035】[**圖13A**]至[**圖13I**]繪示與三酸甘油酯水平相關之例示性數據。圖13A至圖13C係顯示在用三種不同劑量的CTX310配方：0.5 mg/kg(圖13A)、1.5 mg/kg(圖13B)及3.0 mg/kg(圖13C)處理之後，食蟹獼猴之血漿三酸甘油酯水平(對基線標準化)之百分比變化的圖。圖13D顯示在CTX310處理之後第37天，食蟹獼猴之血漿三酸甘油酯水平自基線起之百分比變化。圖13E係顯示在CTX310處理之後一個月，血清三酸甘油酯水平自基線起之百分比變化的圖。圖13F至圖13H繪示在三種不同劑量的CTX310配方：0.5 mg/kg(圖13F)、1.5 mg/kg(圖13G)及3.0 mg/kg(圖13H)之情況下三酸甘油酯水平之變化(單位為mg/dL)。圖13I係顯示在CTX310處理之後約第3個月，食蟹獼猴之血漿三酸

甘油酯水平自基線起之百分比變化的圖。

【0036】[**圖14A**]至[**圖14B**]繪示與脂質水平與基因編輯之間的關聯性相關之數據。圖14A係顯示在三酸甘油酯降低與在肝中之*ANGPTL3*基因編輯百分比之間的關聯性的圖。圖14B係顯示在ANGPTL3蛋白質降低與在肝中之*ANGPTL3*基因編輯百分比之間的相關性的圖。

【0037】[**圖15A**]至[**圖15C**]係顯示在用具有靶定小鼠ANGPTL3基因之二種例示性脂質奈米粒子(RIV-000005及RIV-000006)處理之野生型(WT)、$LDLR^{+/-}$小鼠(Het)及$LDLR^{-/-}$小鼠(Hom)中之肝中之編輯效率(圖15A)、Angptl3蛋白質水平(圖15B)、及三酸甘油酯水平(圖15C)的圖。ns：不顯著。

【0038】[**圖16A**]至[**圖16H**]繪示與LDLR路徑相關之例示性數據。圖16A至圖16D中所示係繪示在用具有靶定小鼠ANGPTL3基因之gRNA之三種例示性脂質奈米粒子(RIV-000004、RIV-000005及RIV-000006)處理之野生型(WT)、$LDLR^{+/-}$小鼠(Het)及$LDLR^{-/-}$小鼠(Hom)中之肝中之編輯效率(圖16A)、Angptl3蛋白質水平(圖16B)、及三酸甘油酯水平(圖16C)及LDL水平(圖16D)的圖。圖16E至圖16H繪示在投予RIV-000005之後一個月LDLR突變小鼠之數據。相較於未處理之對照小鼠，在RIV-000005處理之後在雌性及雄性組兩者中，圖16E繪示肝中之編輯，圖16F顯示ANGPTL3蛋白質水平之降低，及圖16G顯示血漿TG水平。圖16H繪示相較於對照雌鼠，在用RIV-000005投予之雌鼠

中觀察到LDL之適度減少，但在給予RIV-000005之雄鼠中未見到類似的效應。

【0039】[**圖17**]顯示針對本文所述之*ANGPTL3*基因編輯奈米粒子(例如CTX310)中之一或多者的1期安全性及耐受性臨床研究，及如何基於1期研究之結果來判定是否進展至2期臨床研究的非限制性例示性設計。

【0040】[**圖18**]顯示針對本文所述之*ANGPTL3*基因編輯奈米粒子(例如CTX310)中之一或多者的1期安全性及耐受性臨床研究，及如何基於1期研究之結果來判定是否進展至2期臨床研究的非限制性例示性設計。

【0041】[**圖19**]顯示基於劑量遞增結果(例如，在治療後6個月時)之非限制性例示性臨床研究2期患者群體。

【0042】[**圖20A**]至[**圖20B**]繪示與非優良實驗室操作規範(GLP)毒性研究相關之例示性數據。圖20A中所示為在用指示劑量處理至投予後約3個月之動物中之AST水平。圖20B中所示為在用指示劑量處理至投予後約3個月之動物中之膽紅素水平。

【0043】[**圖21A**]至[**圖21B**]繪示與優良實驗室操作規範(GLP)毒性研究相關之例示性數據，其顯示在處理之動物中之AST(圖21A)及膽紅素(圖21B)水平。顯示出投予後約經過10天之數據。

【0044】[**圖22A**]至[**圖22B**]繪示體內編輯(圖22A)及體外研究(圖22B)之EC90值。

【0045】[**圖23**]繪示非限制性臨床試驗研究設計。

【0046】[**圖24**]繪示非限制性例示性數據，其顯示在有或沒有預處理之情況下ANGPTL3血漿蛋白質(ng/mL)之降低。N=4個動物/組。顯示為平均值及SD。

【0047】[**圖25**]繪示在有或沒有預處理之情況下以ANGPTL3血漿蛋白質之百分比變化降低顯示圖24中相同實驗之結果。N=4個動物/組。顯示為平均值及SD。

【0048】[**圖26**]繪示投予後2個月之數據。顯示在有或沒有預處理之情況下ANGPTL3血漿蛋白質之降低。N=4個動物/組。顯示為平均值及SD。

【0049】[**圖27**]繪示投予後2個月之數據。顯示在有或沒有預處理之情況下ANGPTL3血漿蛋白質之降低(單位為百分比變化)。N=4個動物/組。顯示為平均值及SD。

【0050】[**圖28**]繪示I期臨床試驗設計之例示性示意圖。

【0051】[**圖29**]繪示在非人靈長類(NHP)研究設計中之CTX310優良實驗室操作規範(GLP)毒性之非限制性例示性示意圖。

【0052】[**圖30**]顯示在投予CTX310後，ANGPTL3總血漿蛋白質之劑量依賴性降低之非限制性例示性數據。數據以ng/mL顯示。0至1個月：8至10個NHP/組，1至6個月：5個NHP/組，顯示平均SD。

【0053】[**圖31**]以百分比變化顯示來自圖30之數據。0至1個月：8至10個NHP/組，1至6個月：5個NHP/組；顯示平均SD。

【0054】[**圖32**]展示圖31之1個月時間點。8至10個NHP/組；顯示平均SD。

【0055】[**圖33**]展示圖31之6個月時間點。5個NHP/組；顯示平均SD。

【實施方式】

【0056】在下列詳細說明中，將參考形成其一部分的附圖。在圖中，類似的符號一般標識類似的組分，除非上下文另有說明。在詳細描述、圖示、及請求項中所描述之說明性具體實施例不意指為限制。在不悖離本文所提出之標的的精神或範疇的情況下，可利用其他具體實施例，且可做出其他變化。應容易理解，本揭露之態樣(如本文總體描述，且在圖中說明)可以各式各樣的不同組態配置、替代、組合、分離、及設計，其所有均明確地被考慮於本文中並成為本文揭露之一部分。

【0057】來自GenBank的所有專利案、公開的專利申請案、其他公開案、及序列、及本文提及之其他資料庫均就相關技術方面以全文引用方式併入。

【0058】類血管生成素3(ANGPTL3)蛋白質係分泌性蛋白質，其經由影響脂蛋白脂酶及內皮細胞脂酶媒介之三酸甘油酯及磷脂質之水解來調控血漿脂質水平。在人體中，ANGPTL3係高密度脂蛋白(HDL)膽固醇水平以及非HDL水平諸如低密度脂蛋白(LDL)膽固醇、三酸甘油酯、及極低密度脂蛋白(VLDL)膽固醇之決定因素。ANGPTL3

與涉及異常脂蛋白代謝之疾病及病症關聯，諸如異常血脂症、低β脂蛋白血症(hypobetalipoproteinemia)、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、高脂血症、及冠狀動脈心臟病。ANGPTL3可能係治療各種ANGPTL3關聯疾病及病症之潛在治療目標。

【0059】本文所揭示者包括用於治療個體(例如靈長類)之ANGPTL3相關疾病或病症之方法、組成物及套組。在一些具體實施例中，方法包含向有需要之靈長類個體投予與(a)靶定ANGPTL3基因之引導RNA(gRNA)或編碼gRNA之核酸、及(b)編碼RNA引導之核酸內切酶之核酸複合的複數個奈米粒子，從而治療靈長類個體之ANGPTL3相關疾病或病症。

定義

【0060】如本文所使用，術語「約(about)」意指所提供值之正或負5%。

【0061】如本文所使用，術語「RNA引導之核酸內切酶(RNA-guided endonuclease)」係指能夠結合RNA(例如gRNA)以形成靶向特異性DNA序列(例如於目標DNA中)之複合物的多肽。RNA引導之核酸內切酶之非限制性實施例係Cas多肽(例如Cas核酸內切酶，諸如Cas9核酸內切酶)。在一些具體實施例中，如本文所述之RNA引導之核酸內切酶係藉由與其結合之RNA分子靶向在目標DNA中之特異性DNA序列。該RNA分子可包括與在目標DNA內之目標序列

互補並能夠與其雜交之序列，因此允許將結合之多肽靶定至在目標DNA內之特異性位置。

【0062】如本文所使用，術語「引導RNA(guide RNA)」或「gRNA」係指位點特異性靶定RNA(site-specific targeting RNA)，其可結合RNA引導之核酸內切酶以形成複合物，並將該結合的RNA引導之核酸內切酶(諸如Cas核酸內切酶)之活性定向到目標核酸內之特異性目標序列。引導RNA可包括一或多種RNA分子。

【0063】如本文所使用，核酸分子(例如RNA片段、或gRNA)之「二級結構(secondary structure)」係指在核酸分子內之鹼基配對交互作用。

【0064】如本文所使用，術語「目標DNA(target DNA)」係指包括「目標位點」或「目標序列」之DNA。本文中所使用之術語「目標序列(target sequence)」係指存在於目標DNA中，gRNA之DNA靶定序列或鏈段(本文亦稱為「間隔子」)可與之雜交的核酸序列，前提是存在足夠的雜交條件。例如，在目標DNA內之目標序列5'-GAGCATATC-3'係由RNA序列5'-GAUAUGCUC-3'靶定(或能夠與該RNA序列雜交、或與該RNA序列互補)。gRNA之DNA靶定序列或鏈段與目標序列之間的雜交可例如基於瓦生-克立克(Watson-Crick)鹼基配對規則，其使DNA靶定序列或鏈段具有可編程性。例如，可設計gRNA之DNA靶定序列或鏈段以與任何目標序列雜交。

【0065】如本文所使用，術語「Cas核酸內切酶(Cas

endonuclease)」或「Cas核酸酶(Cas nuclease)」係指與CRISPR適應性免疫系統(CRISPR adaptive immunity system)關聯之RNA引導之DNA核酸內切酶。

【0066】除非另有說明，否則「核酸酶」及「核酸內切酶」在本文中可互換使用，係指擁有針對多核苷酸切割之內切核苷酸(endonucleolytic)催化活性之酶。

【0067】如本文所使用，術語gRNA之「不可變區(invariable region)」係指與RNA引導之核酸內切酶締合之gRNA的核苷酸序列。在一些具體實施例中，gRNA包含crRNA及轉活化crRNA(tracrRNA)，其中crRNA及tracrRNA彼此雜交以形成雙股體。在一些具體實施例中，crRNA從5'至3'包含間隔序列及最小CRISPR重覆序列(minimum CRISPR repeat sequence)(本文亦稱為「crRNA重覆序列(crRNA repeat sequence)」)；而tracrRNA包含與該最小CRISPR重覆序列互補之最小tracrRNA序列(本文亦稱為「tracrRNA反重覆序列(tracrRNA anti-repeat sequence)」)及3'tracrRNA序列。在一些具體實施例中，gRNA之不可變區係指crRNA之最小CRISPR重覆序列之部分及tracrRNA。

【0068】如本文所使用，術語「供體模板(donor template)」係指含有外源性遺傳物質的核酸股，可將其引入到基因組(例如藉由同源定向修復(homology directed repair))中以導致外源性遺傳物質之靶定整合(targeted integration)。在一些具體實施例中，供體模板可不具有與

DNA中之靶定位置同源之區且可在目標位點之切割後藉由NHEJ依賴性末端接合(NHEJ-dependent end joining)來整合。供體模板可係DNA或RNA、單股或雙股，且可呈線性或環狀形式引入到細胞中。

【0069】術語「多核苷酸(polynucleotide)」及「核酸(nucleic acid)」在本文中可互換使用，且係指任何長度之核苷酸(核醣核苷酸或去氧核醣核苷酸)聚合形式。多核苷酸可係單股、雙股、或多股DNA或RNA、基因組DNA、cDNA、DNA-RNA雜合體/三股螺旋(triple helices)、或包括嘌呤及嘧啶鹼基或其他天然的、化學或生物化學修飾的、非天然的、或衍生化核苷酸鹼基之聚合物。

【0070】如本文所使用，術語「結合(binding)」係指在巨分子之間(例如在蛋白質與核酸之間)的非共價交互作用。當在非共價交互作用之狀態下，巨分子被稱作「締合(associated)」或「交互作用(interacting)」或「結合(binding)」(例如當分子X被稱作與分子Y交互作用時，其意指分子X以非共價之方式與分子Y結合)。結合交互作用可表徵為解離常數(Kd)，例如Kd為、或Kd小於10^{-6} M、10^{-7} M、10^{-8} M、10^{-9} M、10^{-10} M、10^{-11} M、10^{-12} M、10^{-13} M、10^{-14} M、10^{-15} M、或在此等值中任二者之間的數字或範圍。Kd可取決於環境條件，例如pH及溫度。「親和力(affinity)」係指結合之強度，且增加之結合親和力與較低Kd有相互關係。

【0071】如本文所使用，術語「雜交(hybridizing/

hybridize)」係指在二個不同分子內實質上互補或互補核酸序列之配對。配對可藉由其中使核酸序列通過鹼基配對與實質上互補或完全互補的序列接合以形成雜交複合物之任何過程達成。「雜交」可包含使分子變性以破壞分子內之(多種)分子內結構(例如(多種)二級結構)。在一些具體實施例中，使分子變性包含將包含分子之溶液加熱至足以破壞分子之分子內結構的溫度。在一些情況下，使分子變性包含將包含分子之溶液的pH調整至足以破壞分子之分子內結構的pH。為了雜交之目的，若二個核酸序列或序列之鏈段中至少80%的個別鹼基彼此互補，則二個核酸序列或序列之鏈段係「實質上互補的」。在一些具體實施例中，夾板寡核苷酸(splint oligonucleotide)序列與經設計成互補的二個多核苷酸(例如RNA片段)中之一者為不多於約50%同一。各序列之互補部分在本文中可稱為「鏈段(segment)」，且若該等鏈段具有80%或更大的同一性，則該等鏈段係實質上互補的。

【0072】術語「互補性(complementarity)」及「互補(complementary)」意指可基於傳統瓦生-克立克鹼基配對規則與另一核酸形成(多個)氫鍵之核酸，亦即，腺嘌呤(A)與胸腺嘧啶(U)配對及鳥嘌呤(G)與胞嘧啶(C)配對。互補性可為完美(例如完全互補性)或不完美(例如部分互補性)的。完美或完全互補性指示一股之每一個核酸鹼基能夠根據瓦生-克立克典型鹼基配對與另一反向平行核酸序列中之對應鹼基形成氫鍵。部分互補性指示只有一定百分比的

核酸序列之連續殘基可與另一反向平行核酸序列中相同數量之連續殘基形成瓦生-克立克鹼基配對。在一些具體實施例中，互補性可係至少70%、80%、90%、100%或在此等值中任二者之間的數字或範圍。在一些具體實施例中，互補性係完美的，亦即100%。例如，互補候選序列鏈段與候選序列鏈段完美地互補，該互補候選序列可使用瓦生-克立克鹼基配對規則自候選序列鏈段推論出。

【0073】如本文所使用，術語「核酸(nucleic acid)」及「多核苷酸(polynucleotide)」係可互換的且係指任何核酸，無論由磷酸二酯鍵聯還是經修飾之鍵聯所構成，該等經修飾之鍵聯諸如磷酸三酯、胺基磷酸酯、矽氧烷、碳酸酯、羧基甲基酯、乙醯胺、胺甲酸酯、硫醚、橋接胺基磷酸脂(bridged phosphoramidate)、橋接亞甲基膦酸酯(bridged methylene phosphonate)、橋接胺基磷酸脂、橋接胺基磷酸脂、橋接亞甲基膦酸酯、硫代磷酸酯、甲基膦酸酯、二硫代磷酸酯、橋接硫代磷酸酯或磺內酯(sultone)鍵聯、及此類鍵聯之組合。術語「核酸」及「多核苷酸」亦具體包括由除五種生物學上存在的鹼基(腺嘌呤、鳥嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶及尿嘧啶)之外的鹼基所構成之核酸。

【0074】如本文所使用，術語「轉染(transfection)」或「感染(infection)」係指將核酸引入到宿主細胞中，諸如藉由使細胞與本文所述之脂質體或奈米粒子(例如脂質奈米粒子)接觸。

【0075】如本文所使用，「治療(treatment)」係指回應於由患者表現出或患者可能易患之疾病、病症或生理病況而進行之臨床干預。治療之目標包括但不限於症狀之減輕或預防；疾病、病症、或病況之進展或惡化之減緩或中止；及/或疾病、病症、或病況之緩解。「治療」係指治療性治療及預防性(prophylactic/preventative)措施中之一者或兩者。有需要治療之個體包括已受疾病或病症或非所欲生理病況影響者，以及其中要預防疾病或病症或非所欲之生理病況者。

【0076】如本文所使用，術語「有效量(effective amount)」或「醫藥有效量(pharmaceutically effective amount)」或「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指足以產生有益或所欲之生物及/或臨床結果之量。

【0077】如本文所使用之術語「醫藥上可接受之賦形劑(pharmaceutically acceptable excipient)」係指提供用於將感興趣之(多種)化合物投予至個體之醫藥上可接受之載劑、添加劑或稀釋劑的任何合適的物質。醫藥上可接受之賦形劑可涵蓋稱為醫藥上可接受之稀釋劑、醫藥上可接受之添加劑、及醫藥上可接受之載劑的物質。

【0078】如本文所使用，「個體(subject)」係指需要對其進行診斷、治療、或療法的動物。在一些具體實施例中，個體係哺乳動物。如本文所使用之「哺乳動物(mammal)」係指屬於哺乳綱(class Mammalia)的個體且包

括但不限於人類、家畜及農畜、動物園動物、運動及寵物動物。哺乳動物之非限制性實施例包括小鼠；大鼠；兔；天竺鼠；犬；貓；綿羊；山羊；牛；馬；靈長類動物，諸如猴、黑猩猩、及猿、及特定而言，人類。在一些具體實施例中，哺乳動物係靈長類。在一些具體實施例中，哺乳動物係人類。在一些具體實施例中，哺乳動物不是人類。在一些態樣中，個體患有或懷疑患有ANGPTL3關聯疾病或病症。

【0079】本文在分子之上下文中所使用之術語「血漿水平(plasma level)」係指分子之濃度或量，例如在給定體積的血漿中存在之分子的莫耳數或重量。

【0080】ANGPTL3係分泌性蛋白質，其經由影響脂蛋白脂酶及內皮細胞脂酶媒介之三酸甘油酯及磷脂質之水解來調控血漿脂質水平。ANGPTL3與涉及異常脂蛋白代謝之疾病及病症關聯，諸如異常血脂症、低β脂蛋白血症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、及家族性高膽固醇血症。仍然需要可在一段延長時間內穩定降低血液中ANGPTL3蛋白質及脂質(例如膽固醇、HDL、LDL、三酸甘油、及非HDL)之水平或永久地減低ANGPTL3蛋白質水平之新穎的基因療法。本揭露提供高效的基因編輯方法及相關組成物及套組，其直接靶定ANGPTL3基因或其變體並永久地降低*ANGPTL3*基因之表現、功能或活性。在一些具體實施例中，本文所述之方法、組成物、及套組可將血漿ANGPTL3蛋白質水平降低至少70%或更多。在一些具體

實施例中，在進行該方法後，脂質水平(例如三酸甘油酯)可降低至40 mg/dL或更低。本文所使用之gRNA序列亦可顯著地最小化脫靶效應之數量及頻率，因此降低基因毒性(genotoxicity)之風險。本文所述之方法、組成物、及套組可用於治療個體之ANGPTL3關聯疾病或病症。

類血管生成素3(ANGPTL3)

【0081】本文提供包括用於編輯細胞基因組中之*ANGPTL3*基因或其變體以調節(例如減少)細胞中*ANGPTL3*基因之表現、功能、或活性的載體、組成物、方法、及套組。本文所述之載體、組成物、方法、及套組可藉由永久地降低血液中之ANGPTL3蛋白質、ApoB蛋白質、及脂質諸如總膽固醇、三酸甘油酯、LDL、HDL、及/或其他非HDL之水平而特別有用於治療ANGPTL3關聯疾病或病症，諸如異常血脂症、低β脂蛋白血症、家族性高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、家族性混合性高脂血症、家族性乳糜微粒血症症候群、及多因子乳糜微粒血症症候群。

【0082】*ANGPTL3*基因編碼ANGPTL3蛋白質，其係在血管生成中起作用的分泌蛋白質之家族之成員。主要在肝臟中表現之ANGPTL3蛋白質包含獨特的訊息肽序列、N端螺旋結構域(預期形成二聚體或三聚體捲曲螺旋(coiled-coil)結構)及C端球狀纖維蛋白原同源結構域。該N端捲曲螺旋區經由可逆地抑制脂蛋白脂酶之催化活性來影響血漿三酸甘油酯水平。該類纖維蛋白原(fibrinogen-like)結構域

與整合素αvβ3受體結合並影響血管生成。在N端與C端結構域之間的短連接子區作用為弗林蛋白酶切割位點。在分泌後，ANGPTL3靶定脂肪組織及肌肉，其活化脂肪溶解在前，增加自脂肪細胞釋放游離脂肪酸及丙三醇，並抑制脂蛋白脂酶在後，增加富含三酸甘油酯之脂蛋白。

【0083】ANGPTL3充當脂蛋白脂酶(LPL)及內皮細胞脂酶(EL)之雙重抑制劑且已被視為血漿三酸甘油酯、低密度脂蛋白(LDL)膽固醇及高密度脂蛋白(HDL)膽固醇之有效調節劑。從實驗證據中已觀察到在*ANGPTL3*基因中具有功能缺失型突變(loss-of-function mutation)的個體受家族性混合性低脂血症(familial combined hypolipidemia)影響，且其特徵在於相較於沒有該等突變的個體，脂蛋白元B、脂蛋白元A1及其關聯之脂蛋白(例如極低密度脂蛋白、LDL及HDL)之水平極低。此等個體受到保護免於心血管事件，使ANGPTL3成為降低心血管風險之重要藥理學目標。

【0084】*ANGPTL3*基因(亦稱為ANL3、ANG-5、FHBL2及ANGPT5)細胞遺傳學位置為1p31.3，且該基因組座標係在前向股(forward strand)上之染色體1上，於位置62,597,520-62,606,313處。*ANGPTL3*之核苷酸序列可在NCBI網站以NCBI參考序列：NC_000001.11找到。USP1係*ANGPTL3*在前向股上之上游基因而ATG4C係*ANGPTL3*在前向股上之下游基因。DOCK7係位於與*ANGPTL3*相對之反向股上的基因。*ANGPTL3* NCBI基因ID為27329，Uniprot

ID為Q9Y5C1及Ensembl基因ID為ENSG00000132855。ANGPTL3具有2個SNP、9個內含子及12個外顯子。關於*ANGPTL3*基因之額外資訊，包括外顯子、內含子及外顯子之起始/終止位點、以及*ANGPTL3*基因之轉錄本的資訊均詳細描述於WO2018154387中，其內容以引用方式併入本文中。

基因編輯

【0085】本文提供包括編輯*ANGPTL3*基因之方法、組成物及套組，從而降低個體中ANGPTL3蛋白質之表現水平(例如ANGPTL3蛋白質之血漿濃度)、ApoB蛋白質之水平(例如ApoB蛋白質之血漿濃度)、及脂質水平(例如，或三酸甘油酯、LDL、HDL及非HDL等)。基因編輯(包括基因組編輯)係一種在DNA序列中(諸如在靶定細胞之基因組中)進行(多個)核苷酸/(多個)核酸插入、刪除、及/或取代的遺傳工程類型。靶定基因編輯使得在靶定細胞之基因組(例如在靶定基因或靶定DNA序列)中之預選位點處的插入、刪除、及/或取代成為可能。當例如藉由(多個)核苷酸/(多個)核酸之插入、刪除、及/或取代來編輯內源基因之序列時，包含受影響之序列的內源基因可能由於該序列之改變而剔除(knocked-out)或減弱(knocked-down)。因此，靶定編輯可用於擾亂內源基因表現。「靶定整合(targeted integration)」係指涉及在插入位點處在內源序列刪除或不刪除之情況下將一或多個外源基因插入的過程。當含有外

源基因之供體模板存在時，可由靶定基因編輯產生靶定整合。

【0086】靶定編輯可通過核酸酶非依賴性方法、或通過核酸酶依賴性方法達成。在核酸酶非依賴性方法中，同源重組係通過宿主細胞之酵素機構(enzymatic machinery)，藉由側接待引入到內源序列中之外源性多核苷酸的同源序列來引導。外源多核苷酸可在內源序列中引入核苷酸之刪除、插入或置換。

【0087】替代地，核酸酶依賴性方法可藉由特異性罕見切割核酸酶(specific rare-cutting nuclease)(例如核酸內切酶)通過特異性引入雙股斷裂(DSB)來達成更高頻率的靶定編輯。此種核酸酶依賴性靶定編輯亦利用DNA修復機制，例如回應於DSB而發生的非同源末端接合(non-homologous end joining, NHEJ)。NHEJ之DNA修復經常導致小量的內源核苷酸之隨機插入或刪除(indel)。對比NHEJ媒介之修復，修復亦可由同源定向修復(homology directed repair, HDR)而發生。當含有被側接一對同源臂之外源遺傳物質的供體模板存在時，可藉由HDR將外源遺傳物質引入到基因組中，其導致外源遺傳物質之靶定整合。

【0088】能夠引入特異性及靶定DSB之可用核酸內切酶包括但不限於鋅指核酸酶(ZFN)、類轉錄活化因子效應物核酸酶(TALEN)、及RNA引導之CRISPR-Cas9核酸酶(CRISPR/Cas9；成簇規律間隔短回文重複序列關聯9(Clustered Regular Interspaced Short Palindromic Repeats

Associated 9))。另外，利用phiC31及Bxb1整合酶之DICE(雙整合酶盒交換(dual integrase cassette exchange))系統亦可用於靶定整合。

【0089】ZFN係包含與鋅指DNA結合結構域(zinc finger DNA binding domain, ZFBD)融合之核酸酶的靶定核酸酶，該鋅指DNA結合結構域係以序列特異性之方式通過一或多個鋅指結合DNA的多肽結構域。鋅指係在鋅指結合結構域內之約30個胺基酸的結構域，其結構通過鋅離子之配位而穩定。鋅指之實施例包括但不限於C2H2鋅指、C3H鋅指、及C4鋅指。設計之鋅指結構域係在自然界中不存在的結構域，該結構域的設計/組成主要自合理準則產生，該合理準則例如應用取代規則及電腦化演算法來處理儲存現有ZFP設計及結合數據之資訊的數據庫中之資訊。參見例如美國專利第6,140,081號；第6,453,242號；及第6,534,261號；WO 98/53058；WO 98/53059；WO 98/53060、WO 02/016536及WO 03/016496，其內容以全文引用方式併入本文中。選擇之鋅指結構域係在自然界中未被發現的結構域，該結構域的產生主要由經驗方法產生，諸如噬菌體展示、交互作用陷阱(interaction trap)或雜交式選擇(hybrid selection)。ZFN更詳細地描述於美國專利第7,888,121號及第7,972,854號中。ZFN之最公認的實施例係FokI核酸酶與鋅指DNA結合結構域之融合物。

【0090】TALEN係包含與TAL效應物DNA結合結構域融合之核酸酶的靶定核酸酶。「類轉錄活化因子效應物

DNA結合結構域」、「TAL效應物DNA結合結構域」、或「TALE DNA結合結構域」係負責TAL效應蛋白質與DNA之結合的TAL效應蛋白質之多肽結構域。TAL效應蛋白質係由黃單孢菌屬(genus *Xanthomonas*)植物病源體在感染期間所分泌。此等蛋白質進入植物細胞之核，經由其DNA結合結構域結合效應物特異性(effector-specific)DNA序列，並經由其反式活化結構域(transactivation domain)活化此等序列之基因轉錄。TAL效應物DNA結合結構域特異性取決於不完美的34個胺基酸重複序列之效應物可變數量，該重複序列包含在選擇之重複序列位置處之多型性，稱為重複可變二殘基(repeat variable-diresidues, RVD)。在美國專利第2011/0145940號中更詳細描述TALEN。在所屬技術領域中，TALEN之最公認的實施例係FokI核酸酶與TAL效應物DNA結合結構域之融合多肽。

【0091】適用於如本文所提供之靶定核酸酶之額外實施例包括但不限於Bxb1、phiC31、R4、PhiBT1、及Wβ/SPBc/TP901-1，無論個別地還是組合地使用。靶定核酸酶之其他非限制性實施例包括天然存在的及重組核酸酶，例如CRISPR/Cas9、限制性核酸內切酶、大範圍核酸酶歸巢核酸內切酶(meganuclease homing endonuclease)等。

CRISPR-Cas基因編輯系統及RNA引導之核酸酶

【0092】在一些具體實施例中，本文所述之載體、組

成物、方法、及套組可用於基因編輯系統中(諸如於CRISPR-Cas基因編輯系統中)，以遺傳編輯*ANGPTL3*基因。例如，CRISPR-Cas9系統係在原核生物中天然存在的防禦機制，該防禦機制已被重新利用作為用於基因編輯之RNA引導之DNA靶定平台。CRISPR-Cas9系統依賴於DNA核酸酶Cas9、及二種非編碼RNA-crisprRNA(crRNA)及反式-活化RNA(tracrRNA)來靶定DNA之切割。crRNA通過一般在目標DNA中與20個核苷酸(nt)序列的瓦生-克立克鹼基配對來驅動CRISPR-Cas9複合物之序列識別及特異性。若目標序列接續特定的短DNA基序(具有序列NGG)(稱為前間隔序列相鄰基序(protospacer adjacent motif, PAM)，則CRISPR-Cas9複合物僅結合含有與crRNA、單引導RNA(sgRNA)之前20 nt序列匹配的DNA序列。tracrRNA與crRNA之3'末端雜交以形成RNA-雙股體結構，該雙股體結構被Cas9核酸內切酶結合以形成具有催化活性之CRISPR-Cas9複合物，接著該複合物可切割目標DNA。一旦CRISPR-Cas9複合物在目標位點處與DNA結合，在Cas9酵素內之二個獨立的核酸酶結構域各自在PAM位點上游切割DNA股中之一者，留下雙股斷裂(DSB)，於此DNA之兩股以鹼基對(鈍端)終止。CRISPR-Cas9複合物在特異性目標位點處與DNA結合並形成位點特異性DSB之後，下一個關鍵步驟係修復DSB。細胞使用二種主要DNA修復路徑來修復DSB：非同源末端-接合(NHEJ)及同源定向修復(HDR)。在一些具體實施例中，CRISPR-Cas9基因編輯系統包含

RNA引導之核酸酶及靶定一或多種目標基因的一或多種引導RNA。

【0093】如本文所述，RNA引導之核酸內切酶可係天然存在或非天然存在的。RNA引導之核酸內切酶之非限制性實施例包括Cas1、Cas1B、Cas2、Cas3、Cas4、Cas5、Cas6、Cas7、Cas8、Cas9(亦稱為Csn1及Csx12)、Cas100、Csy1、Csy2、Csy3、Cse1、Cse2、Csc1、Csc2、Csa5、Csn2、Csm2、Csm3、Csm4、Csm5、Csm6、Cmr1、Cmr3、Cmr4、Cmr5、Cmr6、Csb1、Csb2、Csb3、Csx17、Csx14、Csx10、Csx16、CsaX、Csx3、Csx1、Csx15、Csf1、Csf2、Csf3、Csf4、及Cpf1核酸內切酶、及其功能性衍生物。在一些情況下，RNA引導之核酸內切酶係Cas9核酸內切酶。Cas9核酸內切酶可來自例如釀膿鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)(SpyCas9)、里昂葡萄球菌(*Staphylococcus lugdunensis*)(SluCas9)、或金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)(SaCas9)。在一些具體實施例中，RNA引導之核酸內切酶係Cas9之變體，包括但不限於小Cas9、死Cas9(dCas9)、及Cas9切口酶。在一些具體實施例中，Cas核酸酶可包含RuvC或類RuvC核酸酶結構域(例如Cpf1)及/或HNH或類HNH核酸酶結構域(例如Cas9)。在一些具體實施例中，Cas9核酸內切酶係釀膿鏈球菌Cas9、金黃色葡萄球菌Cas9、腦膜炎奈瑟氏菌Cas9、嗜熱鏈球菌Cas9、嗜熱鏈球菌3 Cas9、齒垢密螺旋體Cas9、或其變體。

【0094】RNA引導之核酸內切酶可係小RNA引導之核酸內切酶。小RNA引導之核酸內切酶可由RNA引導之核酸內切酶之部分工程改造，該RNA引導之核酸內切酶衍生自本文所述及所屬技術領域中已知之任何RNA引導之核酸內切酶。小RNA引導之核酸內切酶可係例如小Cas核酸內切酶。在一些情況下，小RNA引導之核酸酶係短於約1,100個胺基酸長。

【0095】RNA引導之核酸內切酶可係突變的RNA引導之核酸內切酶(mutant RNA-guided endonuclease)。例如，RNA引導之核酸內切酶可係天然存在的RNA引導之核酸內切酶之突變體。相較於天然存在的RNA引導之核酸內切酶，突變的RNA引導之核酸內切酶亦可係具有改變活性的突變的RNA引導之核酸內切酶，諸如改變核酸內切酶活性(例如在沒有實質上減弱與DNA之結合親和力之情況下改變或消除DNA核酸內切酶活性)。此種修飾可允許突變的RNA引導之核酸內切酶達到轉錄調節(例如活化或阻抑)之目的的序列特異性DNA靶定；其係藉由甲基化、去甲基化、乙醯化或去乙醯化之遺傳修飾或染色質修飾，或所屬技術領域中已知的DNA結合及/或DNA修飾蛋白質之任何其他修飾。在一些具體實施例中，突變的RNA引導之核酸內切酶不具有DNA核酸內切酶活性。

【0096】RNA引導之核酸內切酶可係切口酶，其切割目標DNA之互補股但對切割目標DNA之非互補股之能力降低，或切割目標DNA之非互補股但對切割目標DNA之互補

股之能力降低。在一些具體實施例中，RNA引導之核酸內切酶對切割目標DNA之互補股及非互補股兩者之能力降低。

【0097】在一些具體實施例中，將編碼RNA引導之核酸內切酶之核酸投予至個體。在一些具體實施例中，核酸可由體外轉錄反應生成。在一些具體實施例中，以體外轉錄之方式生成RNA包含在允許(運轉關閉)RNA體外轉錄之條件下用RNA聚合酶及核苷酸混合物培養線性DNA模板。該核苷酸混合物可係體外轉錄混合物(IVT-mix)之一部分。在一些具體實施例中，RNA聚合酶係T7 RNA聚合酶。

【0098】用於RNA體外轉錄之核苷酸混合物可額外地含有如下所定義之經修飾之核苷酸。在一些具體實施例中，用於RNA體外轉錄反應之核苷酸混合物(例如混合物中各核苷酸之分率)可針對給定的RNA序列最佳化(最佳化NTP混合物)。此類方法描述於例如WO2015/188933中。在一些具體實施例中，藉由使用最佳化NTP混合物之過程所獲得之RNA的特徵在於免疫刺激性質降低。

【0099】在一些具體實施例中，核苷酸混合物係由(化學上)未經修飾之核糖核苷三磷酸酯(NTP)GTP、ATP、CTP及UTP所構成。在一些具體實施例中，體外轉錄可包括存在至少一個帽類似物(cap analog)，例如帽1三核苷酸帽類似物、m7G(5')ppp(5')(2'OMeA)pG、或m7G(5')ppp(5')(2'OMeG)pG、m7G(5')ppp(5')(2'OMeA)pG、或rn7(3'OMeG)

(5')ppp(5')(2'OMeA)pG。在一些具體實施例中，5'-帽結構係使用加帽酵素(capping enzyme)(例如痘瘡病毒加帽酵素及/或帽依賴性2'-O-甲基轉移酶)經由酵素性加帽(enzymatic capping)形成，以生成帽0或帽1或帽2結構。5'-帽結構(帽0或帽1)亦可使用固定化加帽酵素及/或帽依賴性2'-O-甲基轉移酶使用於WO2016/193226中所揭示之方法及手段添加。在一些具體實施例中，至少一種(核糖)核苷三磷酸酯之一部分或所有被經修飾之核苷三磷酸置換。在一些具體實施例中，經修飾之核苷三磷酸酯包含假尿苷(ψ)、N1-甲基假尿苷(m1 ψ)、5-甲基胞嘧啶、或5-甲氧基尿苷。在一些具體實施例中，在核苷酸混合物中之尿嘧啶核苷酸被假尿苷(ψ)及/或N1-甲基假尿苷(m1 ψ)置換(部分地或完全地)，以獲得經修飾之RNA。在一些具體實施例中，經化學修飾之核苷酸係假尿苷(ψ)。在一些實施例中，經化學修飾之核苷酸係N1-甲基假尿苷(m1ψ)。在一些具體實施例中，核苷酸混合物包含併入到RNA中之至少一個核苷酸及/或至少一個核苷酸類似物或核苷酸衍生物。例如，如本文所定義之經修飾之核苷酸可包括核苷酸類似物/修飾，例如主鏈修飾、糖修飾或鹼基修飾。主鏈修飾可包含其中核苷酸之主鏈之磷酸酯經化學修飾的修飾。糖修飾可包含核苷酸之糖的化學修飾。此外，鹼基修飾可包含核苷酸之鹼基部份的化學修飾。在此上下文中，核苷酸類似物或修飾可包含適用於轉錄及/或轉譯之核苷酸類似物。在一些具體實施例中，核苷酸混合物包含至少一個經

修飾之核苷酸及/或至少一個經修飾之核苷酸類似物，該經修飾之核苷酸類似物係選自主鏈修飾之核苷酸、糖修飾之核苷酸及/或鹼基修飾之核苷酸、或其任何組合。

【0100】可包括在核苷酸混合物中並併入到RNA中之經修飾之核苷及核苷酸可係在糖部份中進行修飾。例如，2'羥基(OH)可經數個不同的「氧基」或「去氧基」取代基修飾或置換。「氧基」-2'羥基修飾之實施例包括但不限於烷氧基或芳氧基(-OR，例如R=H、烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或糖)；聚乙二醇(PEG)、$-O(CH_2CH_{20})nCH_2CH_2OR$；「鎖」核酸(LNA)，其中2'羥基例如藉由亞甲基橋連接到相同核糖之4'碳；及胺基(-O-胺基，其中胺基可係烷基胺基、二烷基胺基、雜環基、芳基胺基、二芳基胺基、雜芳基胺基、或二雜芳基胺基、乙二胺、聚胺基)或胺基烷氧基。「去氧基」修飾括包括氫、胺基(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、雜芳基胺基、二雜芳基胺基、或胺基酸)；或可通過連接子附接至糖的胺基酸，其中連接子包含原子C、N、及O中之一或多者。糖基團亦可含有一或多個與核糖中對應的碳擁有相反立體化學構型的碳。因此，經修飾之RNA分子可包括含有例如阿拉伯糖作為糖之核苷酸。

【0101】磷酸酯主鏈可在經修飾之核苷及核苷酸中進一步修飾，該等經修飾之核苷及核苷酸可被包括在核苷酸混合物中並併入到經修飾之體外轉錄之RNA中。主鏈之磷

酸酯基團可藉由用不同的取代基置換一或多個氧原子來修飾。此外，經修飾之核苷及核苷酸可包括用如本文所述之經修飾之磷酸酯完全置換未經修飾之磷酸酯部份。經修飾之磷酸酯基團之實施例包括但不限於硫代磷酸酯、硒代磷酸酯(phosphoroselenate)、硼烷磷酸酯(borano phosphate)、硼烷磷酸酯(borano phosphate ester)、氫膦酸酯(hydrogen phosphonate)、磷醯胺酯(phosphoroamidate)、烷基或芳基膦酸酯及磷酸三酯。二硫代磷酸酯具有之兩個非連接氧均被硫置換。磷酸酯連接子亦可藉由將連接的氧用氮(橋聯磷醯胺酯)、硫(橋聯硫代磷酸酯)及碳(橋聯亞甲基膦酸酯(bridged methylene-phosphonates))置換來修飾。

【0102】如本文所述之核苷酸可在核鹼基部份進行修飾。在RNA中發現的核鹼基之實施例包括但不限於腺嘌呤、鳥嘌呤、胞嘧啶及尿嘧啶。例如，本文所述之核苷及核苷酸可在大溝面(major groove face)上進行化學修飾。在一些具體實施例中，大溝面化學修飾包括胺基、硫醇基、烷基、或鹵基。

【0103】在一些具體實施例中，核苷酸類似物/修飾包含2-胺基-6-氯嘌呤核糖苷-5’-三磷酸酯、2-胺基嘌呤-核糖苷-5’-三磷酸酯；2-胺基腺苷-5‘-三磷酸酯、2’-胺基-2’-去氧胞苷-三磷酸酯、2-硫基胞苷-5’-三磷酸酯、2-硫基尿苷-5’-三磷酸酯、2’-氟胸苷-5’-三磷酸酯、2’-O-甲基-肌苷-5’-三磷酸酯、4-硫基尿苷-5’-三磷酸酯、5-胺基烯丙基胞苷-5’-三磷酸酯、5-胺基烯丙基尿苷-5’-三磷酸酯、5-溴胞

苷-5’-三磷酸酯、5-溴尿苷-5’-三磷酸酯、5-溴-2’-去氧胞苷-5’-三磷酸酯、5-溴-2’-去氧尿苷-5’-三磷酸酯、5-碘胞苷-5’-三磷酸酯、5-碘-2’-去氧胞苷-5’-三磷酸酯、5-碘尿苷-5’-三磷酸酯、5-碘-2’-去氧尿苷-5’-三磷酸酯、5-甲基胞苷-5’-三磷酸酯、5-甲基尿苷-5’-三磷酸酯、5-丙炔基-2’-去氧胞苷-5’-三磷酸酯、5-丙炔基-2’-去氧尿苷-5’-三磷酸酯、6-氮雜胞苷-5’-三磷酸酯、6-氮雜尿苷-5’-三磷酸酯、6-氯嘌呤核糖苷-5’-三磷酸酯、7-去氮腺苷-5’-三磷酸酯、7-去氮鳥苷-5’-三磷酸酯、8-氮雜腺苷-5’-三磷酸酯、8-疊氮腺苷-5’-三磷酸酯、苯并咪唑-核糖苷-5’-三磷酸酯、N1-甲基腺苷-5’-三磷酸酯、N1-甲基鳥苷-5’-三磷酸酯、N6-甲基腺苷-5’-三磷酸酯、O6-甲基鳥苷-5’-三磷酸酯、假尿苷-5’-三磷酸酯、嘌黴素-5’-三磷酸酯、黃嘌呤核苷-5’-三磷酸酯。鹼基修飾之核苷酸可包含5-甲基胞苷-5’-三磷酸酯、7-去氮鳥苷-5’-三磷酸酯、5-溴胞苷-5’-三磷酸酯、及假尿苷-5’-三磷酸酯、吡啶-4-酮核糖核苷、5-氮雜-尿苷、2-硫基-5-氮雜-尿苷、2-硫基尿苷、4-硫基-假尿苷、2-硫基-假尿苷、5-羥基尿苷、3-甲基尿苷、5-羧基甲基-尿苷、1-羧基甲基-假尿苷、5-丙炔基-尿苷、1-丙炔基-假尿苷、5-牛磺酸甲基(taurinomethyl)尿苷、1-牛磺酸甲基-假尿苷、5-牛磺酸甲基-2-硫基-尿苷、1-牛磺酸甲基-4-硫基-尿苷、5-甲基-尿苷基、1-甲基-假尿苷、4-硫基-1-甲基-假尿苷、2-硫基-1-甲基-假尿苷、1-甲基-1-去氮-假尿苷、2-硫基-1-甲基-1-去氮-假尿苷、二氫尿苷、二氫假

尿苷、2-硫基-二氫尿苷、2-硫基-二氫假尿苷、2-甲氧基尿苷、2-甲氧基-4-硫基-尿苷、4-甲氧基-假尿苷、4-甲氧基-2-硫基-假尿苷、5-氮雜-胞苷、假異胞苷(pseudoisocytidine)、3-甲基-胞苷、N4-乙醯基胞苷、5-甲醯基胞苷、N4-甲基胞苷、5-羥基甲基胞苷、1-甲基-假異胞苷、吡咯并-胞苷、吡咯并-假異胞苷、2-硫基-胞苷、2-硫基-5-甲基-胞苷、4-硫基-假異胞苷、4-硫基-1-甲基-假異胞苷、4-硫基-1-甲基-1-去氮-假異胞苷、1-甲基-1-去氮-假異胞苷、澤布拉林(zebularine)、5-氮雜-澤布拉林、5-甲基-澤布拉林、5-氮雜-2-硫基-澤布拉林、2-硫基-澤布拉林、2-甲氧基-胞苷、2-甲氧基-5-甲基-胞苷、4-甲氧基-假異胞苷、及4-甲氧基-1-甲基-假異胞苷、2-胺基嘌呤、2,6-二胺基嘌呤、7-去氮-腺嘌呤、7-去氮-8-氮雜-腺嘌呤、7-去氮-2-胺基嘌呤、7-去氮-8-氮雜-2-胺基嘌呤、7-去氮-2,6-二胺基嘌呤、7-去氮-8-氮雜-2,6-二胺基嘌呤、1-甲基腺苷、N6-甲基腺苷、N6-異戊烯基腺苷、N6-(順-羥基異戊烯基)腺苷、2-甲硫基-N6-(順-羥基異戊烯基)腺苷、N6-甘胺醯基胺甲醯基腺苷(glycinylcarbamoyladenosine)、N6-蘇胺醯基胺甲醯基腺苷(threonylcarbamoyladenosine)、2-甲硫基-N6-蘇胺醯基胺甲醯基腺苷、N6,N6-二甲基腺苷、7-甲基腺嘌呤、2-甲硫基-腺嘌呤、及2-甲氧基-腺嘌呤、肌苷、1-甲基-肌苷、懷俄苷(wyosine)、懷俄丁苷(wybutosine)、7-去氮-鳥苷、7-去氮-8-氮雜-鳥苷、6-硫基-鳥苷、6-硫基-7-去氮-鳥苷、6-硫基-7-去氮-8-氮雜-鳥

苷、7-甲基-鳥苷、6-硫基-7-甲基-鳥苷、7-甲基肌苷、6-甲氧基-鳥苷、1-甲基鳥苷、N2-甲基鳥苷、N2,N2-二甲基鳥苷、8-側氧基-鳥苷、7-甲基-8-側氧基-鳥苷、1-甲基-6-硫基-鳥苷、N2-甲基-6-硫基-鳥苷、及N2,N2-二甲基-6-硫基-鳥苷、5'-O-(1-硫代磷酸酯)-腺苷、5'-O-(1-硫代磷酸酯)-胞苷、5'-O-(1-硫代磷酸酯)-鳥苷、5'-O-(1-硫代磷酸酯)-尿苷、5'-O-(1-硫代磷酸酯)-假尿苷、6-氮雜-胞苷、2-硫基-胞苷、α-硫基-胞苷、假-異-胞苷、5-胺基烯丙基-尿苷、5-碘-尿苷、N1-甲基-假尿苷、5,6-二氫尿苷、α-硫基-鳥苷、4-硫基-尿苷、6-氮雜-尿苷、5-羥基-尿苷、去氧-胸苷、5-甲基-尿苷、吡咯并-胞苷、肌苷、α-硫基-鳥苷、6-甲基-鳥苷、5-甲基-胞苷、8-側氧基-鳥苷、7-去氮-鳥苷、N1-甲基-腺苷、2-胺基-6-氯-嘌呤、N6-甲基-2-胺基-嘌呤、假-異-胞苷、6-氯-嘌呤、N6-甲基-腺苷、α-硫基-腺苷、8-疊氮基-腺苷、或7-去氮-腺苷。

【0104】至少一種經修飾之核苷酸及/或至少一種核苷酸類似物可包含1-甲基腺苷、2-甲基腺苷、N6-甲基腺苷、2'-O-甲基腺苷、2-甲基硫基-N6-甲基腺苷、N6-異戊烯基腺苷、2-甲硫基-N6-異戊烯基腺苷、N6-蘇胺醯基胺甲醯基腺苷、2-甲硫基-N6-蘇胺醯基胺甲醯基腺苷、N6-甲基-N6-蘇胺醯基胺甲醯基腺苷、N6-羥基正纈胺醯基胺甲醯基腺苷(hydroxynorvalylcarbamoyladenosine)、2-甲硫基-N6-羥基正纈胺醯基胺甲醯基腺苷、肌苷、3-甲基胞苷、2-O-甲基胞苷、2-硫基胞苷、N4-乙醯基胞苷、立西

啶(lysidine)、1-甲基鳥苷、7-甲基鳥苷、2'-O-甲基鳥苷、Q核苷(queuosine)、環氧基Q核苷(epoxyqueuosine)、7-氰基-7-去氮鳥苷、7-胺基甲基-7-去氮鳥苷、假尿苷、二氫尿苷、5-甲基尿苷、2'-O-甲基尿苷、2-硫基尿苷、4-硫基尿苷、5-甲基-2-硫基尿苷、3-(3-胺基-3-羧基丙基)尿苷'、5-羥基尿苷、5-甲氧基尿苷、尿苷5-氧基乙酸、尿苷5-氧基乙酸甲基酯、5-胺基甲基-2-硫基尿苷、5-甲基胺基甲基尿苷、5-甲基胺基甲基-2-硫基尿苷、5-甲基胺基甲基-2-硒尿苷(selenouridine)、5-羧基甲基胺基甲基尿苷、5-羧基甲基胺基甲基-2'-O-甲基尿苷、5-羧基甲基胺基甲基-2-硫基尿苷、5-(異戊烯基胺基甲基)尿苷、5-(異戊烯基胺基甲基)-2-硫基尿苷、或5-(異戊烯基胺基甲基)-2'-O-甲基尿苷。

【0105】在一些具體實施例中，化學修飾包含假尿苷、N1-甲基假尿苷、N1-乙基假尿苷、2-硫基尿苷、4'-硫基尿苷、5-甲基胞嘧啶、5-甲基尿苷、2-硫基-1-甲基-1-去氮-假尿苷、2-硫基-1-甲基-假尿苷、2-硫基-5-氮雜-尿苷、2-硫基-二氫假尿苷、2-硫基-二氫尿苷、2-硫基-假尿苷、4-甲氧基-2-硫基-假尿苷、4-甲氧基-假尿苷、4-硫基-1-甲基-假尿苷、4-硫基-假尿苷、5-氮雜-尿苷、二氫假尿苷、5-甲氧基尿苷、或2'-O-甲基尿苷。

【0106】在一些具體實施例中，在如本文所定義之編碼序列中之100%的尿嘧啶可具有化學修飾。在一些具體實施例中，化學修飾係位於尿嘧啶之5'-位置。在一些具

體實施例中，在RNA之編碼序列(cds)中之100%的尿嘧啶可具有化學修飾，例如位於尿嘧啶之5'-位置的化學修飾。在其他具體實施例中，在cds中之至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、或90%的尿嘧啶具有化學修飾，例如位於該等尿嘧啶核苷酸之5'-位置的化學修飾。此類修飾可降低對先天性免疫系統之刺激(在體內投予包含此種經修飾之核苷酸的RNA之後)。

【0107】所屬技術領域具有通常知識者將認可及理解如本文所使用之術語「cds」或「編碼序列(coding sequence)」或「編碼區(coding region)」且例如可係指可經轉譯成肽或蛋白質的數個核苷酸三聯體之序列。RNA之cds可包含至少一個經修飾之核苷酸，其中該至少一個經修飾之核苷酸可選自假尿苷(ψ)、N1-甲基假尿苷(m1ψ)、5-甲基胞嘧啶、及5-甲氧基尿苷。

【0108】如本文中所使用，術語「經修飾之核苷酸(modified nucleotide)」或「經化學修飾之核苷酸(chemically modified nucleotide)」可係指RNA之建構區塊(building block)(即核醣核苷酸A、G、C、及U)的所有潛在的天然或非天然化學修飾。

【0109】在各種具體實施例中，在體外轉錄反應中之核苷酸混合物包含帽類似物。因此，在一些具體實施例中，帽類似物係cap0、cap1、cap2、經修飾之cap0或經修飾之cap1類似物、或如下述之cap1類似物。

【0110】如本文所使用之術語「帽類似物(cap

analog)」或「5'-帽結構(5'-cap structure)」可係指位在RNA(例如mRNA)之5'-端位置處的RNA之5'結構，特別是鳥嘌呤核苷酸。在一些具體實施例中，5'-帽結構係經由5'-5'-三磷酸酯鍵聯連接至RNA。在一些具體實施例中，「5'-帽結構」或「帽類似物」不被視為係「經修飾之核苷酸」或「經化學修飾之核苷酸」。可為合適的5'-帽結構包括帽0(第一個核鹼基的甲基化，例如m7GpppN)、帽1(m7GpppN之相鄰核苷酸之核糖的額外甲基化)、帽2(m7GpppN下游第2個核苷酸之核糖的額外甲基化)、帽3(m7GpppN下游第3個核苷酸之核糖的額外甲基化)、帽4(m7GpppN下游第4個核苷酸之核糖之額外甲基化)、ARCA(抗反向帽類似物(anti-reverse cap analogue))、modARCA(例如經硫代磷酸酯修飾之ARCA)、肌苷、N1-甲基-鳥苷、2'-氟-鳥苷、7-去氮-鳥苷、8-側氧基-鳥苷、2-胺基-鳥苷、LNA-鳥苷、及2-疊氮基-鳥苷。

【0111】5'-帽(帽0或帽1)結構可在化學RNA合成中使用加帽酵素、或在RNA體外轉錄(共同轉錄加帽)中使用帽類似物形成。如本文所使用之術語「帽類似物(cap analog)」可係指具有帽功能性的不可聚合的二核苷酸或三核苷酸，其促進轉譯或定位、及/或當在RNA之5'-端處併入時預防RNA之降解。不可聚合意指該帽類似物將僅在5'-末端處併入，因為其不具有5'三磷酸酯，且因此無法藉由模板依賴性聚合酶(例如DNA依賴性RNA聚合酶)在3'方向上延伸。帽類似物之實施例括m7GpppG、m7GpppA、

m7GpppC；未甲基化帽類似物(例如GpppG)；二甲基化帽類似物(例如m2,7GpppG)、三甲基化帽類似物(例如m2,2,7GpppG)、二甲基化對稱帽類似物(例如m7Gpppm7G)、或抗反向帽類似物(例如ARCA；m7,2'OmeGpppG、m7,2'dGpppG、m7,3'OmeGpppG、m7,3'dGpppG及其四磷酸酯衍生物)。先前已描述進一步帽類似物，例如WO2008/016473、WO2008/157688、WO2009/149253、WO2011/015347、及WO2013/059475。在該上下文中進一步合適的帽類似物描述於例如WO2017/066793、WO2017/066781、WO2017/066791、WO2017/066789、WO2017/053297、WO2017/066782、WO2018/075827及WO2017/066797中，其中關於帽類似物之揭露以引用方式併入本文中。

【0112】在一些具體實施例中，帽1結構使用如於WO2017/053297、WO2017/066793、WO2017/066781、WO2017/066791、WO2017/066789、WO2017/066782、WO2018/075827及WO2017/066797中所揭示之三核苷酸帽類似物生成。例如，可衍生自WO2017/053297之請求項1至5中所揭示之結構的任何帽類似物均可適用於共同轉錄生成帽1結構。在一些具體實施例中，可衍生自WO2018/075827中所述之結構的任何帽類似物均可適用於共同轉錄生成帽1結構。在一些具體實施例中，帽1類似物係帽1三核苷酸帽類似物。在一些具體實施例中，體外轉錄之RNA之帽1結構係使用三核苷酸帽類似物

(m7G(5')ppp(5')(2'OMeA)pG或m7G(5')ppp(5')(2'OMeG)pG)使用共同轉錄加帽形成。在一些具體實施例中，帽1類似物係m7G(5')ppp(5')(2'OMeA)pG。

【0113】在一些具體實施例中，RNA(例如mRNA)包含5'-帽結構，例如帽1結構。在一些具體實施例中，5'帽結構可改善mRNA之穩定性及/或表現。包含mRNA之帽1結構(由體外轉錄產生)具有數個有利的特徵，包括增加轉譯效率及降低對先天性免疫系統之刺激。在一些具體實施例中，體外轉錄之RNA包含至少一個編碼至少一種肽或蛋白質之編碼序列。在一些具體實施例中，蛋白質係RNA引導之核酸內切酶。在一些具體實施例中，RNA引導之核酸內切酶係Cas9或其衍生物。

【0114】本揭露提供編碼釀膿鏈球菌(*S. pyogenes*)Cas9核酸內切酶(「SpCas9 mRNA」)之最佳化mRNA，且其視需要地包括經化學修飾之核苷酸，該等經化學修飾之核苷酸當與一或多種gRNA一起投予時提供對目標細胞群體有效的基因組編輯。在一些具體實施例中，本揭露提供mRNA，其包含(i)5'非轉譯區(UTR)；(ii)開放閱讀框架(ORF)，其包含編碼位點定向核酸內切酶(site-directed endonuclease)之核苷酸序列；及(iii)3'非轉譯區(UTR)。在一些具體實施例中，位點定向核酸內切酶係Cas核酸酶。在一些具體實施例中，Cas核酸酶係Cas9多肽。在一些具體實施例中，Cas9多肽係釀膿鏈球菌衍生之Cas9(SpCas9)多肽。在一些具體實施例中，ORF進一步包

含一或多個編碼核定位訊號(nuclear localization signal)(諸如本文所述者)之核苷酸序列。在一些具體實施例中，ORF包含編碼位點定向核酸內切酶(諸如SpCas9多肽)之核苷酸序列及至少一種NLS(其係核質蛋白質及/或SV40 NLS)。在一些具體實施例中，ORF包含編碼可操作地連接至位點定向核酸內切酶(諸如SpCas9多肽)之N末端及/或C末端NLS之核苷酸序列。在一些具體實施例中，ORF包含編碼可操作地連接至位點定向核酸內切酶(諸如SpCas9多肽)之N末端SV40 NLS、及可操作地連接至位點定向核酸內切酶(諸如SpCas9多肽)之C末端核質蛋白質NLS之核苷酸序列。

【0115】在一些具體實施例中，本揭露提供mRNA，其包含與SEQ ID NO: 17之核苷酸序列至少85%或更多(例如86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%)同一的核苷酸序列。在一些具體實施例中，本揭露提供mRNA，其包含與SEQ ID NO: 17之核苷酸序列100%同一的核苷酸序列。在一些具體實施例中，mRNA包含密碼子最佳化序列，其包含與SEQ ID NO: 17之核苷酸序列至少85%或更多(例如86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%)同一的核苷酸序列。

【0116】在一些具體實施例中，本揭露提供mRNA，其包含與SEQ ID NO: 16之核苷酸序列至少85%或更多(例

如86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%)同一的核苷酸序列。在一些具體實施例中，本揭露提供mRNA，其包含與SEQ ID NO: 16之核苷酸序列100%同一的核苷酸序列。

【0117】在一些具體實施例中，mRNA可包含至少一個經化學修飾之核苷及/或核苷酸。在一些具體實施例中，經化學修飾之核苷係選自假尿苷、N1-甲基假尿苷、及5-甲氧基尿苷。在一些具體實施例中，經化學修飾之核苷係N1-甲基假尿苷(例如1-甲基假尿苷)。在一些具體實施例中，mRNA中之至少約80%或更多(例如約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%)的尿苷經N1-甲基假尿苷修飾或置換。在一些具體實施例中，mRNA中之100%的尿苷(例如尿嘧啶)經N1-甲基假尿苷修飾或置換。在一些具體實施例中，本揭露提供mRNA，其包含與SEQ ID NO: 16之核苷酸序列至少85%或更多(例如86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%)同一的核苷酸序列，其中mRNA之100%的尿苷或尿嘧啶經N1-甲基假尿苷修飾或置換。在一些具體實施例中，二或更多個(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、

63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、200、300、400、500、600、700、800或更多個)的尿苷或尿嘧啶殘基係N1-甲基假尿苷。

【0118】在一些具體實施例中，本揭露提供mRNA，其包含與SEQ ID NO: 18之核苷酸序列至少85%或更多(例如86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%)同一的核苷酸序列。在一些具體實施例中，本揭露提供mRNA，其包含與SEQ ID NO: 18之核苷酸序列具有一個、二個、三個、四個、或五個錯配的核苷酸序列。在一些具體實施例中，本揭露提供mRNA，其包含與SEQ ID NO: 18之核苷酸序列100%同一的核苷酸序列。

【0119】在一些具體實施例中，本揭露提供mRNA，其包含與SEQ ID NO: 19之核苷酸序列至少85%或更多(例如86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%)同一的核苷酸序列。在一些具體實施例中，本揭露提供mRNA，其包含與SEQ ID NO: 19之核苷酸序列具有一個、二個、三個、四個、或五個錯配的核苷酸序列。在一些具體實施例中，本揭露提供mRNA，其包含與SEQ ID NO: 19之核苷酸序列100%同一的核苷酸序列。

【0120】在一些具體實施例中，本揭露提供mRNA，

其包含與SEQ ID NO: 16之核苷酸序列100%同一的核苷酸序列，其中該mRNA之100%的尿苷(例如尿嘧啶)經N1-甲基假尿苷修飾或置換。在一些具體實施例中，本揭露提供mRNA，其包含SEQ ID NO: 18之核苷酸序列或由其所組成。在一些具體實施例中，本揭露提供mRNA，其包含SEQ ID NO: 19之核苷酸序列或由其所組成。在一些具體實施例中，mRNA可進一步包含5'帽，諸如本文所述者。在一些具體實施例中，5'帽係帽-0、帽-1、或帽-2結構。SEQ ID NO: 17係非限制性例示性親本Cas9 mRNA之序列。SEQ ID NO: 18及19係衍生自親本Cas9 mRNA之密碼子最佳化序列，且在SEQ ID No: 18及19中，一些u係N1-甲基假尿苷。

引導RNA(gRNA)

【0121】在一些具體實施例中，用於遺傳編輯*ANGPTL3*基因之CRISPR/Cas媒介之基因編輯系統包含基因組靶定核酸(例如引導RNA)，其可將RNA引導之核酸內切酶之活性定向至在*ANGPTL3*基因內之特異性目標序列。引導RNA包含至少一間隔序列，其與感興趣之目標核酸序列雜交、及CRISPR重複序列。gRNA可係單分子引導RNA(sgRNA)或雙分子引導RNA。RNA引導之核酸內切酶可係例如Cas核酸內切酶，其包括Cas9核酸內切酶。Cas9核酸內切酶可係例如SpyCas9、SaCas9、或SluCas9核酸內切酶。在一些具體實施例中，RNA-核酸內切酶係Cas9變

體。在一些具體實施例中，RNA引導之核酸內切酶係小RNA引導之核酸內切酶。在一些具體實施例中，RNA引導之核酸內切酶係小Cas核酸內切酶。

【0122】在一些具體實施例中，gRNA從5’至3’包含crRNA及tracrRNA，其中crRNA及tracrRNA雜交形成雙股體。在一些具體實施例中，crRNA包含能夠靶定目標核酸(例如基因組DNA分子)中之目標序列的間隔序列及crRNA重複序列。在一些具體實施例中，tracrRNA包含tracrRNA反重覆序列及3’ tracrRNA序列。在一些具體實施例中，crRNA重複序列之3’端例如藉由四環連接至tracrRNA反重覆序列之5’端，其中crRNA重複序列及tracrRNA反重覆序列雜交形成sgRNA。在一些具體實施例中，sgRNA從5’至3’包含間隔序列、crRNA重複序列、四環、tracrRNA反重覆序列、及3’ tracrRNA序列。在一些具體實施例中，sgRNA包含5’間隔延伸序列(5’ spacer extension sequence)。在一些具體實施例中，sgRNA包含3’tracrRNA延伸序列(3’ tracrRNA extension sequence)。3’ tracrRNA可包含一或多個莖環(例如一個、二個、三個、或四個莖環)、或由其所組成。

【0123】在一些具體實施例中，sgRNA之不可變序例包含GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU(SEQ ID NO: 1)之核苷酸序列、或相對於SEQ ID NO: 1具有至多1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10個核

苷酸刪除、插入、或取代之核苷酸序列。在一些具體實施例中，sgRNA與SpyCas9核酸內切酶一起使用。

【0124】本文所揭示之引導RNA可經由crRNA中之間隔序列靶定任何感興趣之序列。gRNA中之間隔序列係定義感興趣之目標基因(例如*ANGPTL3*基因)之目標序列(例如DNA目標序列，諸如基因組目標序列)的序列(例如20個核苷酸序列)。在一些具體實施例中，間隔序列係15至30個核苷酸之範圍。例如，間隔序列可係、可係約、可係至少、或可係最多10、15、16、17、18、19、29、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50、或在此等值中任一者之間的數字或範圍的核苷酸長。在一些具體實施例中，間隔序列含有20個核苷酸。在一些具體實施例中，gRNA能夠與目標dsDNA之前向股(forward strand)雜交。在一些具體實施例中，gRNA能夠與目標dsDNA之反向股(reverse strand)雜交。

【0125】術語「目標核酸(target nucleic acid)」、「目標位點(target site)」、「目標序列(target sequence)」在全文中可互換使用且可係指可被本文所述之gRNA序列靶定之任何核酸序列。在一些具體實施例中，「目標序列」係在與PAM序列相鄰之目標基因中且係要被RNA引導之核酸酶(例如Cas9)修飾之序列。「目標序列」係在「目標核酸」中所謂的PAM股上，該目標核酸係含有PAM股及互補的非PAM股之雙股分子。所屬技術領域中具有通常知識者認識到，gRNA間隔序列與位於感興趣之目標核酸之

非PAM股中之互補序列雜交。因此，gRNA間隔序列係目標序列之RNA等效物。gRNA之間隔子經由雜交(亦即鹼基配對)以序列特異性之方式與感興趣之目標核酸交互作用。因此，間隔子之核苷酸序列取決於感興趣之目標核酸之目標序列而變化。在一些具體實施例中，*ANGPTL3*基因之目標序列係在*ANGPTL3*基因之外顯子1、2、3、4、5、6或7內。在一些具體實施例中，*ANGPTL3*基因之目標序列係在*ANGPTL3*基因之外顯子1內。在一些具體實施例中，gRNA之間隔子與位在chr1: 62597719至62597738(-)(沒有PAM)或位在chr1: 62597716至62597738(-)(具有PAM)處之目標序列互補結合。

【0126】在本文所使用之CRISPR/Cas系統中，間隔序列經設計成與目標核酸之區雜交，該區位於可被該系統中所使用之Cas9酵素識別的PAM之5'。間隔子可與目標序列完美地匹配或可具有錯配。各Cas9酵素具有其在目標DNA中識別的特定PAM序列。例如，釀膿鏈球菌在目標核酸中識別包含序列5'-NRG-3'的PAM，其中R包含A或G，其中N係任何核苷酸且N緊鄰由間隔序列所靶定之目標核酸序列之3'。

【0127】在一些具體實施例中，目標核酸序列具有20個核苷酸長。在一些具體實施例中，目標核酸序列具有少於20個核苷酸長。在一些具體實施例中，目標核酸具有多於20個核苷酸長。在一些具體實施例中，目標核酸具有至少：5、10、15、16、17、18、19、20、21、22、23、

24、25、30或更多個核苷酸長。在一些具體實施例中，目標核酸具有最多：5、10、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30或更多個核苷酸長。在一些具體實施例中，目標核酸序列具有20個鹼基，其緊鄰PAM之第一個核苷酸之5'。例如，在包含5'-NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNRG-3'之序列中，該目標核酸可係對應於Ns的序列，其中N可係任何核苷酸，而加底線之NRG序列(R係G或A)係釀膿鏈球菌PAM。在一些具體實施例中，在本揭露之組成物及方法中用作被SpCas9識別之序列的PAM序列係NGG，其中N可係A、T、C或G。

【0128】在一些具體實施例中，間隔序列與目標核酸之間的互補百分比係約、至少、至少約、最多或最多約30%、40%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、或100%。在一些具體實施例中，引導RNA之間隔序列及目標基因中之目標核酸係100%互補。在一些具體實施例中，間隔序列與目標核酸之間的互補百分比在目標核酸之互補股之目標序列的六個連續5'-最末(5'-most)核苷酸上係100%。在一些具體實施例中，間隔序列與目標核酸之間的互補百分比在約20個連續核苷酸上係至少60%。在其他具體實施例中，引導RNA之間隔序列及目標基因中之目標序列可含有至多10個錯配，例如至多9、至多8、至多7、至多6、至多5、至多4、至多3、至多2、或至多1個錯配。

【0129】在一些具體實施例中，gRNA包含選自SEQ

ID NO: 3至9及SEQ ID NO: 20至26的間隔序列，列於表1中。在一些具體實施例中，gRNA包含能夠與選自列於表1中之SEQ ID NO: 3至9的序列雜交的間隔序列或與選自SEQ ID NO: 3至9的序列互補的序列。

表1：例示性間隔序列

引導 RNA	引導間隔序列/目標位點	*SEQ ID NO:	PAM
ANGPTL3_T10	TAAGACCATGTCCCAACTGA	3, 20	AGG
ANGPTL3_T6	GCCAATGGCCTCCTTCAGTT	4, 21	GGG
ANGPTL3_T1	TATATTGGTCTTCCACGGTC	5, 22	TGG
ANGPTL3_T7	CCAGAAAAGGTAAGGTTGGT	6, 23	AGG
ANGPTL3_T3	GGTCTTCCACGGTCTGGAGA	7, 24	AGG
ANGPTL3_T9	GGCCTCCTTCAGTTGGGACA	8, 25	TGG
A4	TTACTAAAGGAACAACAAAA	9, 26	
***SEQ ID NO: 3至9係DNA而SEQ ID NO: 20至26係RNA**			

【0130】在一些具體實施例中，gRNA包含來自SEQ ID NO: 3至9及SEQ ID NO: 20至26中任一者或其變體的間隔序列，該等變體與SEQ ID NO: 3至9及SEQ ID NO: 20至26中任一間隔子具有約、至少、至少約80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、或100%同源。在一些具體實施例中，gRNA包含SEQ ID NO: 3至9及SEQ ID NO: 20至26中任一者之間隔序列。在一些具體實施例中，gRNA係sgRNA。在一些具體實施例中，gRNA包含來自SEQ ID NO: 3至9及SEQ ID NO: 20至26中任一者或其變體的間隔序列，該等變體相較於SEQ ID NO: 3至9及SEQ ID NO: 20至26中任一者具有不多於3個錯配。

【0131】在一些具體實施例中，向細胞提供包含與*ANGPLT3*基因之目標序列互補的間隔子的二種gRNA。在一些具體實施例中，該等gRNA包含選自由下列所組成之

群組的間隔子的任二種gRNA：SEQ ID NO: 3至9及SEQ ID NO: 20至26、或與SEQ ID NO: 3至9及SEQ ID NO: 20至26具有至少85%同源的其變體、或相較於SEQ ID NO: 3至9及SEQ ID NO: 20至26中任一者具有不多於3個錯配的變體。

【0132】在一些具體實施例中，gRNA包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 21或其變體的間隔序列，該變體與SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 21之間隔子具有約、至少、至少約80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、或100%同源。在一些具體實施例中，gRNA包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 21或其變體的間隔序列，該變體相較於SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 21具有不多於3個錯配。在一些具體實施例中，gRNA包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 21之間隔序列。

【0133】在一些具體實施例中，gRNA包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 20或其變體的間隔序列，該變體與SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 20之間隔子具有約、至少、或至少約80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、或100%同源。在一些具體實施例中，gRNA包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 20或其變體的間隔序列，該變體相較於SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 20具有不多於3個錯配。在一些具體實施例中，gRNA包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 20之間隔序列。在一些具體實施例中，gRNA係sgRNA。

【0134】在一些具體實施例中，該等gRNA包含第一gRNA，其包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 20(或與SEQ ID

NO: 3或SEQ ID NO: 20具有約、至少、或至少約85%同源的變體)之間隔序列及第二gRNA，其包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 21(或與SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 21具有約、至少、或至少約85%同源的變體)之間隔序列。該等gRNA可進一步包含一或多種具有SEQ ID NO: 5至8及SEQ ID NO: 22至25中任一者或變體之間隔序列，該等變體與SEQ ID NO: 5至8及SEQ ID NO: 22至25中任一者具有約、至少、或至少約85%同源。

【0135】在一些具體實施例中，gRNA係經化學修飾之gRNA。可將各種類型的RNA修飾引入至gRNA中以增強穩定性、降低先天性免疫反應之可能性或程度、及/或增強如所屬技術領域中所述之其他屬性。本文所述之gRNA可包含一或多個包括核苷酸間鍵聯、嘌呤或嘧啶鹼基、或糖的修飾。在一些具體實施例中，修飾係用化學合成或用聚合酶酵素引入在gRNA之末端處。經修飾之核酸及其合成之實施例揭示於WO2013/052523中。經修飾之多核酸之合成亦描述於Verma及Eckstein, Annual Review of Biochemistry, vol. 76, 99-134(1998)中。

【0136】在一些具體實施例中，經化學修飾之gRNA包含在gRNA之3'端及5'端處之硫代磷酸酯化2'-O-甲基核苷酸。在一些具體實施例中，經化學修飾之gRNA包含在gRNA之3'端處之硫代磷酸酯化2'-O-甲基核苷酸。在一些具體實施例中，經化學修飾之gRNA包含在gRNA之5'端處之硫代磷酸酯化2'-O-甲基核苷酸。在一些具體實施例

中，經化學修飾之gRNA包含在gRNA之3’端處的三個或四個硫代磷酸酯化2’-O-甲基核苷酸及/或5’端處的三個或四個硫代磷酸酯化2’-O-甲基核苷酸。在一些具體實施例中，包含SEQ ID NO: 3至9及SEQ ID NO: 20至26中任一者之gRNA中之任一者可經化學修飾以在該gRNA之3’端具有四個硫代磷酸酯化2’-O-甲基核苷酸及/或在5’端處具有三個硫代磷酸酯化2’-O-甲基核苷酸。

【0137】硫代磷酸酯鍵聯之數量及位置可有所變化。在一些具體實施例中，該鍵聯可在距gRNA之5’端的第一個與第二個、第二個與第三個、第三個與第四個、第四個與第五個、第五個與第六個、第六個與第七個、第七個與第八個、第八個與第九個之間、第九個或第十個、或更遠的位置。在一些具體實施例中，該鍵聯可在距gRNA之3’端的第一個與第二個、第二個與第三個、第三個與第四個、第四個與第五個、第五個與第六個、第六個與第七個、第七個與第八個、第八個與第九個之間、第九個或第十個、或更遠的位置。

【0138】在一些具體實施例中，核苷酸類似物/修飾可包含2-胺基-6-氯嘌呤核糖苷-5’-三磷酸酯、2-胺基嘌呤-核糖苷-5’-三磷酸酯；2-胺基腺苷-5‘-三磷酸酯、2’-胺基-2’-去氧胞苷-三磷酸酯、2-硫基胞苷-5’-三磷酸酯、2-硫基尿苷-5’-三磷酸酯、2’-氟胸苷-5’-三磷酸酯、2’-O-甲基-肌苷-5’-三磷酸酯、4-硫基尿苷-5’-三磷酸酯、5-胺基烯丙基胞苷-5’-三磷酸酯、5-胺基烯丙基尿苷-5’-三磷酸酯、5-溴

胞苷-5’-三磷酸酯、5-溴尿苷-5’-三磷酸酯、5-溴-2’-去氧胞苷-5’-三磷酸酯、5-溴-2’-去氧尿苷-5’-三磷酸酯、5-碘胞苷-5’-三磷酸酯、5-碘-2’-去氧胞苷-5’-三磷酸酯、5-碘尿苷-5’-三磷酸酯、5-碘-2’-去氧尿苷-5’-三磷酸酯、5-甲基胞苷-5’-三磷酸酯、5-甲基尿苷-5’-三磷酸酯、5-丙炔基-2’-去氧胞苷-5’-三磷酸酯、5-丙炔基-2’-去氧尿苷-5’-三磷酸酯、6-氮雜胞苷-5’-三磷酸酯、6-氮雜尿苷-5’-三磷酸酯、6-氯嘌呤核糖苷-5’-三磷酸酯、7-去氮腺苷-5’-三磷酸酯、7-去氮鳥苷-5’-三磷酸酯、8-氮雜腺苷-5’-三磷酸酯、8-疊氮腺苷-5’-三磷酸酯、苯并咪唑-核糖苷-5’-三磷酸酯、N1-甲基腺苷-5’-三磷酸酯、N1-甲基鳥苷-5’-三磷酸酯、N6-甲基腺苷-5’-三磷酸酯、O6-甲基鳥苷-5’-三磷酸酯、假尿苷-5’-三磷酸酯、嘌黴素-5’-三磷酸酯、或黃嘌呤核苷-5’-三磷酸酯。鹼基修飾之核苷酸可包含5-甲基胞苷-5’-三磷酸酯、7-去氮鳥苷-5’-三磷酸酯、5-溴胞苷-5’-三磷酸酯、及假尿苷-5’-三磷酸酯、吡啶-4-酮核糖核苷、5-氮雜-尿苷、2-硫基-5-氮雜-尿苷、2-硫基尿苷、4-硫基-假尿苷、2-硫基-假尿苷、5-羥基尿苷、3-甲基尿苷、5-羧基甲基-尿苷、1-羧基甲基-假尿苷、5-丙炔基-尿苷、1-丙炔基-假尿苷、5-牛磺酸甲基尿苷、1-牛磺酸甲基-假尿苷、5-牛磺酸甲基-2-硫基-尿苷、1-牛磺酸甲基-4-硫基-尿苷、5-甲基-尿苷基、1-甲基-假尿苷、4-硫基-1-甲基-假尿苷、2-硫基-1-甲基-假尿苷、1-甲基-1-去氮-假尿苷、2-硫基-1-甲基-1-去氮-假尿苷、二氫尿苷、二氫假尿苷、2-硫

基-二氫尿苷、2-硫基-二氫假尿苷、2-甲氧基尿苷、2-甲氧基-4-硫基-尿苷、4-甲氧基-假尿苷、及4-甲氧基-2-硫基-假尿苷、5-氮雜-胞苷、假異胞苷、3-甲基-胞苷、N4-乙醯基胞苷、5-甲醯基胞苷、N4-甲基胞苷、5-羥基甲基胞苷、1-甲基-假異胞苷、吡咯并-胞苷、吡咯并-假異胞苷、2-硫基-胞苷、2-硫基-5-甲基-胞苷、4-硫基-假異胞苷、4-硫基-1-甲基-假異胞苷、4-硫基-1-甲基-1-去氮-假異胞苷、1-甲基-1-去氮-假異胞苷、澤布拉林、5-氮雜-澤布拉林、5-甲基-澤布拉林、5-氮雜-2-硫基-澤布拉林、2-硫基-澤布拉林、2-甲氧基-胞苷、2-甲氧基-5-甲基-胞苷、4-甲氧基-假異胞苷、4-甲氧基-1-甲基-假異胞苷、2-胺基嘌呤、2,6-二胺基嘌呤、7-去氮-腺嘌呤、7-去氮-8-氮雜-腺嘌呤、7-去氮-2-胺基嘌呤、7-去氮-8-氮雜-2-胺基嘌呤、7-去氮-2,6-二胺基嘌呤、7-去氮-8-氮雜-2,6-二胺基嘌呤、1-甲基腺苷、N6-甲基腺苷、N6-異戊烯基腺苷、N6-(順-羥基異戊烯基)腺苷、2-甲硫基-N6-(順-羥基異戊烯基)腺苷、N6-甘胺醯基胺甲醯基腺苷、N6-蘇胺醯基胺甲醯基腺苷、2-甲硫基-N6-蘇胺醯基胺甲醯基腺苷、N6,N6-二甲基腺苷、7-甲基腺嘌呤、2-甲硫基-腺嘌呤、及2-甲氧基-腺嘌呤、肌苷、1-甲基-肌苷、懷俄苷、懷俄丁苷、7-去氮-鳥苷、7-去氮-8-氮雜-鳥苷、6-硫基-鳥苷、6-硫基-7-去氮-鳥苷、6-硫基-7-去氮-8-氮雜-鳥苷、7-甲基-鳥苷、6-硫基-7-甲基-鳥苷、7-甲基肌苷、6-甲氧基-鳥苷、1-甲基鳥苷、N2-甲基鳥苷、N2,N2-二甲基鳥苷、8-側氧基-鳥苷、

7-甲基-8-側氧基-鳥苷、1-甲基-6-硫基-鳥苷、N2-甲基-6-硫基-鳥苷、及N2,N2-二甲基-6-硫基-鳥苷、5'-O-(1-硫代磷酸酯)-腺苷、5'-O-(1-硫代磷酸酯)-胞苷、5'-O-(1-硫代磷酸酯)-鳥苷、5'-O-(1-硫代磷酸酯)-尿苷、5'-O-(1-硫代磷酸酯)-假尿苷、6-氮雜-胞苷、2-硫基-胞苷、α-硫基-胞苷、假-異-胞苷、5-胺基烯丙基-尿苷、5-碘-尿苷、N1-甲基-假尿苷、5,6-二氫尿苷、α-硫基-鳥苷、4-硫基-尿苷、6-氮雜-尿苷、5-羥基-尿苷、去氧-胸苷、5-甲基-尿苷、吡咯并-胞苷、肌苷、α-硫基-鳥苷、6-甲基-鳥苷、5-甲基-胞苷、8-側氧基-鳥苷、7-去氮-鳥苷、N1-甲基-腺苷、2-胺基-6-氯-嘌呤、N6-甲基-2-胺基-嘌呤、假-異-胞苷、6-氯-嘌呤、N6-甲基-腺苷、α-硫基-腺苷、8-疊氮基-腺苷、或7-去氮-腺苷。

【0139】至少一種經修飾之核苷酸及/或至少一種核苷酸類似物可包含1-甲基腺苷、2-甲基腺苷、N6-甲基腺苷、2'-O-甲基腺苷、2-甲基硫基-N6-甲基腺苷、N6-異戊烯基腺苷、2-甲硫基-N6-異戊烯基腺苷、N6-蘇胺醯基胺甲醯基腺苷、2-甲硫基-N6-蘇胺醯基胺甲醯基腺苷、N6-甲基-N6-蘇胺醯基胺甲醯基腺苷、N6-羥基正纈胺醯基胺甲醯基腺苷(hydroxynorvalylcarbamoyladenosine)、2-甲硫基-N6-羥基正纈胺醯基胺甲醯基腺苷、肌苷、3-甲基胞苷、2-O-甲基胞苷、2-硫基胞苷、N4-乙醯基胞苷、立西啶(lysidine)、1-甲基鳥苷、7-甲基鳥苷、2'-O-甲基鳥苷、Q核苷(queuosine)、環氧基Q核苷(epoxyqueuosine)、7-氰

基-7-去氮鳥苷、7-胺基甲基-7-去氮鳥苷、假尿苷、二氫尿苷、5-甲基尿苷、2'-O-甲基尿苷、2-硫基尿苷、4-硫基尿苷、5-甲基-2-硫基尿苷、3-(3-胺基-3-羧基丙基)尿苷'、5-羥基尿苷、5-甲氧基尿苷、尿苷5-氧基乙酸、尿苷5-氧基乙酸甲基酯、5-胺基甲基-2-硫基尿苷、5-甲基胺基甲基尿苷、5-甲基胺基甲基-2-硫基尿苷、5-甲基胺基甲基-2-硒尿苷(selenouridine)、5-羧基甲基胺基甲基尿苷、5-羧基甲基胺基甲基-2'-O-甲基尿苷、5-羧基甲基胺基甲基-2-硫基尿苷、5-(異戊烯基胺基甲基)尿苷、5-(異戊烯基胺基甲基)-2-硫基尿苷、或5-(異戊烯基胺基甲基)-2'-O-甲基尿苷。

【0140】在一些具體實施例中，化學修飾包含假尿苷、N1-甲基假尿苷、N1-乙基假尿苷、2-硫基尿苷、4'-硫基尿苷、5-甲基胞嘧啶、5-甲基尿苷、2-硫基-1-甲基-1-去氮-假尿苷、2-硫基-1-甲基-假尿苷、2-硫基-5-氮雜-尿苷、2-硫基-二氫假尿苷、2-硫基-二氫尿苷、2-硫基-假尿苷、4-甲氧基-2-硫基-假尿苷、4-甲氧基-假尿苷、4-硫基-1-甲基-假尿苷、4-硫基-假尿苷、5-氮雜-尿苷、二氫假尿苷、5-甲氧基尿苷、或2'-O-甲基尿苷。在一些具體實施例中，修飾包含2'-O-甲基尿苷(2'OMe-rU)、2-O-甲基胞苷(2'OMe-rC)、2'-O-甲基腺苷(2'OMe-rA)、或2'-O-甲基鳥苷(2'OMe-rG)。

【0141】gRNA可包含任何數量的經修飾之核酸。在一些具體實施例中，gRNA分子中經修飾的核酸之百分比

可係、可係至少、可係約、或可係至少約gRNA序列之1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、或75%。

【0142】例如，SEQ ID NO: 20可經化學修飾為：「u*a*a* GAC CAU GUC CCA ACU GA」(SEQ ID NO: 12)(T轉換成U)，其中u=2'OMe-rU；a=2'OMe-rA；*=硫基化磷酸酯(Thiolated Phosphate)。

【0143】在一些具體實施例中，gRNA包含SEQ ID NO: 10之序列，且RNA序列可經修飾為：

5'-u*a*a* GAC CAU GUC CCA ACU GAG UUU UAG Agc uag aaa uag cAA GUU AAA AUA AGG CUA GUC CGU UAU Caa cuu gaa aaa gug gca ccg agu cgg ugc u*u*u*u-3'(SEQ ID NO: 13)其中，u=2'OMe-rU；a=2'OMe-rA；c=2'OMe-rC；g=2'OMe-rG；*=硫基化磷酸酯。加底線之序列對應於間隔子。

【0144】在另一實施例中，SEQ ID NO: 9之gRNA間隔序列可經化學修飾為：「u*u*a* CUA AAG GAA CAA CAA

AA」(SEQ ID NO: 14)(T轉換成U)，其中u=2'OMe-rU；a=2'OMe-rA；*=硫基化磷酸酯。

【0145】在一些具體實施例中，gRNA包含SEQ ID NO: 11之序列，且可經修飾為：

5'-u*u*a* CUA AAG GAA CAA CAA AAG UUU UAG Agc uag aaa uag cAA GUU AAA AUA AGG CUA GUC CGU UAU CAa cuu gaa aaa gug gca ccg agu cgg ugc u*u*u* u-3'(SEQ ID NO:15)，其中，u=2'OMe-rU；a=2'OMe-rA；c=2'OMe-rC；g=2'OMe-rG；* =硫基化磷酸酯。加底線之序列對應於間隔子。

【0146】在一些具體實施例中，可將多於一種引導RNA與CRISPR/Cas核酸酶系統一起使用。各引導RNA可含有不同的目標序列，使得CRISPR/Cas系統切割多於一種的目標核酸。在一些具體實施例中，在Cas9 RNP複合物內，一或多種引導RNA可具有相同或不同的性質，諸如活性或穩定性。當使用多於一種引導RNA時，各引導RNA可在相同或不同的載體上編碼。

【0147】在一些具體實施例中，本文所述之gRNA可藉由體外轉錄(IVT)、合成及/或化學合成方法、或其組合產生。可利用酵素IVT(enzymatic IVT)、固相、液相、組合合成方法、小區合成(small region synthesis)、及接合方法中之一或多者。在一些具體實施例中，gRNA係使用IVT酵素合成方法製得。藉由IVT製得多核苷酸之方法係所屬技術領域中已知的且描述於WO2013/151666中。可使用多

核苷酸構築體及載體體外轉錄本文所述之gRNA。

編輯*ANGPTL3*之方法

【0148】本文所提供者包括使用基因組編輯，藉由在細胞之基因組中功能性剔除或降低*ANGPTL3*基因之表現來編輯*ANGPTL3*之方法。該方法可用於治療個體，例如患有ANGPTL3關聯疾病或病況之患者。

【0149】本文所提供者包括用於治療有需要之個體(例如靈長類個體)之ANGPTL3相關疾病或病症之方法。在一些具體實施例中，方法包含向靈長類個體投予與(a)靶定ANGPTL3基因之引導RNA(gRNA)或編碼gRNA之核酸、及(b)編碼RNA引導之核酸內切酶之核酸複合的複數個奈米粒子，從而緩解靈長類個體之ANGPTL3相關疾病或病症。個體可用複數個奈米粒子投予二或更多次(例如兩次)以進行治療。對個體之二次奈米粒子投予可藉由合適的時間段隔開。在一些具體實施例中，合適的時間段係、或係約一週、二週、三週、四週、五週、六週、七週、八週、三個月、四個月、五個月、六個月、一年、二年、三年、或更久。在一些具體實施例中，二或更多次投予中之二次係相隔約二週至約2個月，例如約3週。在一些具體實施例中，二或更多次投予中之每二次係相隔約二週至約2個月，例如約3週。在二次投予之間的合適時間段可與在另二次投予之間的合適時間段相同或不同。在一些具體實施例中，複數個奈米粒子係以每次投予約0.01至5 mg/kg，例

如0.05至2 mg/kg、0.5至3 mg/kg或0.1至1 mg/kg之劑量投予至個體。在一些具體實施例中，ANGPTL3 gRNA或編碼ANGPTL3 gRNA之核酸係以每次投予0.01至5 mg/kg之劑量、或約0.01至5 mg/kg，例如0.1至1 mg/kg gRNA之劑量投予至個體。在一些具體實施例中，編碼RNA引導之核酸內切酶之核酸係以每次投予0.1至5 mg/kg之劑量、或約0.1至5 mg/kg，例如0.5至3 mg/kg或0.3至2 mg/kg之劑量投予至個體。對個體之每次投予的劑量可係相同或不同。

【0150】在一些具體實施例中，gRNA靶定*ANGPTL3*基因中之編碼序列內或其附近。在一些具體實施例中，gRNA靶定*ANGPTL3*基因之12個外顯子中之一者內的序列。在一些具體實施例中，gRNA靶定在*ANGPTL3*基因之外顯子1內的序列。在一些具體實施例中，gRNA靶定在*ANGPTL3*基因之外顯子1內的序列。gRNA可包含與在*ANGPTL3*基因之外顯子1內的目標序列互補的間隔序列。在一些具體實施例中，(多種)間隔子與在*ANGPTL3*基因之外顯子1內或其附近(例如在距其1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100或更多個鹼基中之任一者內)的序列互補。在一些具體實施例中，gRNA之間隔子與位在chr1: 62597719至62597738(-)(沒有PAM)或位在chr1: 62597716至62597738(-)(具有PAM)處之目標序列互補結合。gRNA之間隔子與*ANGPTL3*基因中之目標序列之間的互補性可係完美或不完美的。在一些具體實施例中，

互補性可係至少70%、80%、90%、100%或在此等值中任二者之間的數字或範圍。在一些具體實施例中，互補性係完美的，亦即100%。

【0151】在一些具體實施例中，gRNA包含選自SEQ ID NO: 3至9及SEQ ID NO: 20至26或其變體的間隔序列，該等變體與SEQ ID NO: 3至9及SEQ ID NO: 20至26中任一間隔子具有約、至少、至少約80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、或100%同源。在一些具體實施例中，gRNA包含選自SEQ ID NO: 3至9及SEQ ID NO: 20至26或其變體的間隔序列，該等變體相較於SEQ ID NO: 3至9及SEQ ID NO: 20至26中任一者具有不多於3個錯配。在一些具體實施例中，gRNA包含選自SEQ ID NO: 3至9及SEQ ID NO: 20至26的間隔序列。在一些具體實施例中，gRNA包含SEQ ID NO: 12之間隔序列或由其所組成。

【0152】在一些具體實施例中，在本文方法中使用之gRNA可包含二或更多種gRNA，其各自包含與*ANGPLT3*基因之目標序列互補的間隔子(例如SEQ ID NO: 3至9及SEQ ID NO: 20至26中任一者、或與SEQ ID No: 3至9及SEQ ID NO: 20至26中任一者具有至少85%同源的其變體、或相較於SEQ ID NO: 3至9及SEQ ID NO: 20至26具有不多於3個錯配的變體)。

【0153】在一些具體實施例中，引導序列包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 21或其變體的間隔序列，該變體與SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 21之間隔子具有約、至少、至

少約80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、或100%同源。在一些具體實施例中，引導序列包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 21之間隔序列。

【0154】在一些具體實施例中，引導序列包含SEQ ID NO: 3，SEQ ID NO: 20，或其變體的間隔序列，該變體與SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 20之間隔子具有約、至少、至少約80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、或100%同源。在一些具體實施例中，引導序列包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 20之間隔序列。在一些具體實施例中，引導序列包含SEQ ID NO: 12之間隔序列或由其所組成。在一些具體實施例中，引導序列包含SEQ ID NO: 10或其變體的序列，該變體與SEQ ID NO: 10之序列具有約、至少、至少約80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、或100%同源。在一些具體實施例中，引導序列包含SEQ ID NO: 10之序列。在一些具體實施例中，引導序列包含SEQ ID NO: 13之間隔序列或由其所組成。

【0155】本文所使用之gRNA可增強在靶活性(on-target activity)同時顯著降低潛在的脫靶效應(亦即在除*ANGPTL3*基因之外的非所欲位置處切割基因組DNA)。在一些實施例中，脫靶結合降低約、至少或至少約80%、85%、90%、95%、98%、99%、或100%。

【0156】在一些具體實施例中，DNA核酸內切酶係本文所述或所屬技術領域中已知之Cas核酸內切酶。Cas核酸內切酶可係天然存在或非天然存在的(例如重組體或具有

突變)。在一些具體實施例中，DNA核酸內切酶係選自由下列所組成之群組：Cas1、Cas1B、Cas2、Cas3、Cas4、Cas5、Cas6、Cas7、Cas8、Cas9(亦稱為Csn1及Csx12)、Cas100、Csy1、Csy2、Csy3、Cse1、Cse2、Csc1、Csc2、Csa5、Csn2、Csm2、Csm3、Csm4、Csm5、Csm6、Cmr1、Cmr3、Cmr4、Cmr5、Cmr6、Csb1、Csb2、Csb3、Csx17、Csx14、Csx10、Csx16、CsaX、Csx3、Csx1、Csx15、Csf1、Csf2、Csf3、Csf4、或Cpf1核酸內切酶、或其功能性衍生物。在一些具體實施例中，DNA核酸內切酶係Cas9核酸內切酶或其變體。在一些實施例中，Cas9核酸內切酶係來自釀膿鏈球菌(SpyCas9)。在一些具體實施例中，Cas9核酸內切酶係來自金黃色葡萄球菌(SluCas9)。

【0157】在一些具體實施例中，*ANGPTL3*基因之遺傳修飾導致個體(例如哺乳動物、NHP、人類個體)中之血漿ANGPTL3蛋白質、血漿ApoB蛋白質、及/或脂質水平(諸如三酸甘油酯水平)顯著降低。在一些具體實施例中，血漿ANGPTL3蛋白質水平降低20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、

87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%或在此等值中任二者之間的數字或範圍。在一些具體實施例中，本文所述之方法可將血漿ANGPTL3蛋白質水平減少約、至少或至少約50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%或在此等值中任二者之間的數字或範圍。

【0158】在一些具體實施例中，*ANGPTL3*基因之遺傳修飾導致個體(例如哺乳動物、NHP、人類個體)中之脂質水平(例如總膽固醇、三酸甘油酯、HDL、LDL、及其他非HDL脂質)顯著降低。在一些具體實施例中，本文所述之基因編輯方法可將非HDL脂質水平(例如LDL、VDL、及/或三酸甘油酯)降低20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、

89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%或在此等值中任二者之間的數字或範圍。在一些具體實施例中，血漿三酸甘油酯水平降低約、至少或至少約50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%或在此等值中任二者之間的數字或範圍。

【0159】在一些具體實施例中，*ANGPTL3*基因之遺傳修飾導致個體(例如哺乳動物、NHP、人類個體)中之血漿ApoB蛋白質水平顯著降低。在一些具體實施例中，血漿ApoB蛋白質水平降低20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%或在此等值中任二者之間的數字或範圍。在一些具體實施例中，本文所述之方法可將血漿

ApoB蛋白質水平降低約、至少或至少約50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%或在此等值中任二者之間的數字或範圍。

【0160】在一些具體實施例中，如相較於對應的未經修飾之哺乳動物，在經遺傳修飾之個體(例如哺乳動物、NHP、人類個體)中之血漿ANGPTL3蛋白質、ApoB蛋白質、及/或非HDL脂質水平(例如三酸甘油酯)係約、小於或小於約20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%。

【0161】在一些具體實施例中，在投予之後三週、四週、五週、一個月、二個月、三個月、四個月、五個月、

六個月、七個月、八個月、九個月、十個月、十一個月、十二個月、或更久，個體(例如哺乳動物、NHP、人類個體)中ANGPTL3蛋白質之濃度、非高密度脂蛋白(非HDL)脂質中之一或多者之水平、及/或ApoB蛋白質之濃度之降低係至少20%、至少40%、或至少70%。在一些具體實施例中，在投予之後三週、四週、五週、一個月、二個月、三個月、四個月、五個月、六個月、七個月、八個月、九個月、十個月、十一個月、十二個月、或更久，ANGPTL3蛋白質之濃度、非高密度脂蛋白(非HDL)脂質中之一或多者之水平、及/或ApoB蛋白質之濃度之降低係至少20%、至少40%、或至少70%。

【0162】在一些具體實施例中，本文所揭示之方法的可受試性及終點(例如在6個月時)包括：在治療之前個體係非HDL-C>160 mg/dl、三酸甘油酯>300 mg/dL、及/或ApoB>100 mg/dL，且該方法之結果係由測量非HDL-C(總膽固醇-HDL)自基線起之變化、三酸甘油酯自基線起之變化、及/或ApoB自基線起之變化來判定。非HDL水平在LDL之上30mg/dL非HDL=LDL、VLDL、IDL及Lp(a)。在一些具體實施例中，個體具有多於300 mg/dL之三酸甘油酯水平、多於160 mg/dL之非高密度脂蛋白(HDL)水平、大於100 mg/dL之低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)水平、多於100 mg/dL之ApoB水平、或其組合。方法可包含在投予前、期間、及/或之後測量個體中之ANGPTL3、ApoB、三酸甘油酯、極低密度脂蛋白(VLDL)、低密度脂蛋白

(LDL)、LDL-C、HDL、及非HDL脂質中之一或多者之血液水平。

【0163】在一些具體實施例中，個體在篩選前至少12週對一或多種(或所有)可用的SOC治療線(包括依澤替米貝(ezetimibe)及/或PCSK9抑制劑)具有難治性。在一些具體實施例中，接受依伐單抗(Evinacumab)治療，未達到治療相關目標脂質之目標且滿足非HDL招募之可受試性準則的HoFH個體可接受治療。個體可能先前接受過PCSK9抑制劑治療。在一些具體實施例中，個體尚未接受PCSK9抑制劑治療。

醫藥組成物及治療應用

【0164】本文所提供者亦包括用於進行本文所揭示之方法的醫藥組成物。一種組成物，其可包括一或多種gRNA、RNA引導之核酸內切酶或編碼本文所述之RNA引導之核酸內切酶之核苷酸序列。在一些具體實施例中，組成物可進一步包含待插入在*ANGPTL3*基因中以影響本文所揭示之方法的所欲遺傳修飾的多核苷酸(例如供體模板)。

【0165】在一些具體實施例中，一或多種gRNA各自包含與在*ANGPTL3*基因之任何外顯子內或其附近(例如在距其1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100或更多個鹼基中之任一者內)的基因組序列互補的間隔子。在一些具體實施例中，gRNA靶定在

*ANGPTL3*基因之外顯子1內的序列。gRNA可包含與在*ANGPTL3*基因之外顯子1內的目標序列互補的間隔序列。在一些具體實施例中，gRNA包含SEQ ID NO: 3至9及SEQ ID NO: 20至26中任一者或其變體的間隔序列，該等變體與SEQ ID NO: 3至9及SEQ ID NO: 20至26中任一者的間隔序列具有至少85%同源。在一些具體實施例中，gRNA包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 20或其變體的間隔子，該變體與具有SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 20之序列的間隔子具有至少85%同源。在一些具體實施例中，gRNA包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 21、或其變體的間隔子，該變體與具有SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 21之序列的間隔子具有至少85%同源。在一些具體實施例中，gRNA包含間隔子，該間隔子包含SEQ ID NO: 12之序列或由其所組成。在一些具體實施例中，gRNA包含SEQ ID NO: 10或其變體的序列，該變體與SEQ ID NO: 10之序列具有至少85%同源。在一些具體實施例中，gRNA包含SEQ ID NO: 13之序列或由其所組成。

【0166】在一些具體實施例中，RNA引導之核酸內切酶係Cas1、Cas1B、Cas2、Cas3、Cas4、Cas5、Cas6、Cas7、Cas8、Cas9(亦稱為Csn1及Csx12)、Cas100、Csy1、Csy2、Csy3、Cse1、Cse2、Csc1、Csc2、Csa5、Csn2、Csm2、Csm3、Csm4、Csm5、Csm6、Cmr1、Cmr3、Cmr4、Cmr5、Cmr6、Csb1、Csb2、Csb3、Csx17、Csx14、Csx10、Csx16、CsaX、Csx3、Csx1、Csx15、

Csf1、Csf2、Csf3、Csf4、及Cpf1核酸內切酶、或其功能性衍生物。在一些具體實施例中，DNA核酸內切酶係Cas9。在一些實施例中，Cas9核酸內切酶係來自釀膿鏈球菌(SpyCas9)。在一些具體實施例中，Cas9核酸內切酶係來自金黃色葡萄球菌(SluCas9)。在一些具體實施例中，轉錄成編碼DNA核酸內切酶的DNA序列係經密碼子最佳化。在一些具體實施例中，編碼DNA核酸內切酶之核酸(例如mRNA)包含5'帽結構及3'聚A尾部(polyA tail)。在一些具體實施例中，編碼DNA核酸內切酶之核酸係經由共價鍵連接至gRNA。

【0167】在一些具體實施例中，一或多種的核酸序列及/或多肽可經由基於病毒或基於非病毒之遞送系統在體外或體內遞送至細胞中，該遞送系統包括腺病毒載體、腺關聯病毒(AAV)載體、反轉錄病毒載體、慢病毒載體、疱疹病毒載體、脂質體、脂質奈米粒子、痘病毒、裸DNA投予、質體、黏質體、噬菌體、包覆細胞技術(encapsulated cell technology)等。

【0168】在一些具體實施例中，本文所揭示之組成物的化合物(例如ANGPTL3 gRNA或編碼ANGPTL3 gRNA之核酸、及編碼RNA引導之核酸內切酶之核酸)可調製於脂質體或脂質奈米粒子中。在一些具體實施例中，組成物之化合物係調製於脂質奈米粒子(lipid nanoparticle, LNP)中。LNP係非病毒遞送系統，其將核酸安全地且有效地遞送至目標器官(例如肝)中。術語「脂質奈米粒子(lipid

nanoparticle)」係指由具有以奈米測量之尺寸(例如1至5,000 nm)的脂質所構成之奈米級粒子。在一些具體實施例中，包含在脂質奈米粒子中之脂質包含陽離子脂質及/或可離子化脂質。所屬技術領域中已知之任何合適的陽離子脂質及/或可離子化脂質均可用於調配用於將gRNA及Cas核酸內切酶遞送至細胞的LNP中。例示性陽離子脂質包括一或多個帶有正電荷的胺基。在一些具體實施例中，陽離子脂質係可離子化的，使得其可取決於pH而以帶正電荷或中性存在。在一些具體實施例中，脂質奈米粒子之陽離子脂質包含可質子化三級胺頭端基(tertiary amine head group)，其在低pH下顯示正電荷。脂質奈米粒子可進一步包含一或多種中性脂質(例如二硬脂醯基磷脂醯基膽鹼(DSPC)、1,2-二油醯基-sn-甘油-3-磷膽鹼(DOPC)、1,2-二肉豆蔻醯基-sn-甘油-3-磷乙醇胺(DMPE)、1,2-二棕櫚醯基-sn-甘油-3-磷醯基乙醇胺(DPPE)等作為輔助脂質)、帶電荷之脂質、類固醇、及聚合物接合之脂質。在一些實施例中，LNP可包含膽固醇。在一些具體實施例中，LNP可包含聚乙二醇(PEG)脂質。

【0169】脂質奈米粒子可包含不同濃度的構成脂質。在一些具體實施例中，在脂質奈米粒子之總脂質中可離子化脂質之莫耳百分比係約、至少、至少約、最多或最多約30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、或在此等值中任二者之間的數字或範圍。在一些具體實施例中，在脂質奈米粒子中可離子化脂質之莫耳百分比係在

約40至70%之間的範圍內(例如約60%)。在一些具體實施例中，脂質奈米粒子可進一步包含輔助脂質(例如DSPC)、固醇脂質(例如膽固醇)、及PEG脂質或磷脂質PEG接合物。在一些具體實施例中，在脂質奈米粒子中輔助脂質之莫耳百分比係約5%至20%(例如約10.5%)，固醇脂質之莫耳百分比係約10%至40%(例如約21%)，及PEG脂質之莫耳百分比係約0.5%至10%(例如約8.5%)。

【0170】LNP可由脂蛋白元E-低密度脂蛋白受體(ApoE-LDLR)或*N*-乙醯基-*D*-半乳胺糖/去唾液酸糖蛋白受體路徑(GalNAc-ASGPR)所媒介而攝入肝細胞中(Sato et al., 2020, Journal of Controlled Release, 322, 217-226.)。在一些具體實施例中，本文所述用於將gRNA及Cas核酸內切酶遞送至細胞中之LNP可經調配成循ApoE-LDLR攝取路徑進行。在一些具體實施例中，本文所述用於將gRNA及Cas核酸內切酶遞送至細胞中之LNP可經調配成循GalNAc-ASGPR攝取路徑進行。在一些具體實施例中，本文所述之LNP配方可用於治療患有對低密度脂蛋白(LDLR)之缺失呈現為異合子型(HeFH)或同合子型(HoFH)的疾病或病症的個體。

【0171】在一些具體實施例中，脂質奈米粒子包含N-乙醯基半乳胺糖(GalNAc)，其係一種半乳糖之胺基糖衍生物。在一些具體實施例中，GalNAc係以約、至少、至少約、最多、或最多約1.0%、1.5%、2.0%、2.5%、3.0%、3.5%、4.0%、4.5%、5.0%、5.5%、或6.0%之莫耳百分比

存在於LNP中。在一些具體實施例中，GalNAc係以約2.5%之莫耳百分比存在於LNP中。

【0172】在一些具體實施例中，在本文所揭示之組成物中奈米粒子之濃度係約58.2 mg/mL(例如總脂質)，且奈米粒子係與總共約2 mg/mL的(a)ANGPTL3 gRNA及(b)Cas9 mRNA之核酸複合。在一些具體實施例中，複數個奈米粒子之濃度係約58.2 mg/mL，且奈米粒子係與(a)約1.5 mg/mL之ANGPTL3 gRNA、及(b)約0.5 mg/mL之Cas9 mRNA複合。

【0173】在不同具體實施例中，在奈米粒子中總RNA((a)ANGPTL3 gRNA或編碼靶定ANGPTL3基因的gRNA之核酸，及(b)編碼RNA引導之核酸內切酶之核酸)及總脂質之相對量可有所變化。例如，奈米粒子可具有約15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1、26:1、27:1、28:1、29:1、或30:1之重量比的總脂質及總RNA。在一些具體實施例中，奈米粒子可具有約30:1之重量比的總脂質及總RNA。在一些具體實施例中，奈米粒子可具有約30:1、31:1、32:1、33:1、34:1、35:1、36:1、37:1、38:1、39:1、40:1、41:1、42:1、43:1、44:1、45:1、46:1、47:1、48:1、49:1或50:1之莫耳比的總脂質及總RNA。在一些具體實施例中，奈米粒子可具有約40:1之莫耳比的總脂質及總RNA。

【0174】在一些具體實施例中，本文所揭示之組成物中奈米粒子之濃度(例如總脂質)係約、至少、至少約、最

多或最多約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100 mg/mL、或在此等值中任二者之間的數字或範圍。在一些具體實施例中，在奈米粒子中之RNA係以約、至少、至少約、最多、或最多約50、75、100、200、400、600、800、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000 μg/ml或在此等值中任二者之間的數字或範圍的濃度調配。

【0175】在奈米粒子中之量(例如(a)ANGPTL3 gRNA或編碼靶定ANGPTL3基因的gRNA之核酸，及(b)編碼RNA引導之核酸內切酶之核酸(例如編碼Cas蛋白質之mRNA(例如Cas9 mRNA))之相對量)可有所變化。例如，奈米粒子可具有1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、或5:1比率(以重量計)之編碼RNA引導之核酸內切酶之核酸(例如SpCas9 mRNA)及ANGPTL3 gRNA。在一些具體實施例中，奈米粒子可具有3:1比率(以重量計)之編碼RNA引導之核酸內切酶之核酸及ANGPTL3 gRNA。

【0176】在一些具體實施例中，複數個奈米粒子係以

每次投予約0.01至5 mg/kg(由總核酸(例如ANGPTL3 gRNA及Cas9 mRNA之總和)判定)之劑量投予至個體。例如，投予至個體之複數個奈米粒子的單次劑量或各劑量可係與0.01 mg/kg、0.05 mg/kg、0.1 mg/kg、0.2 mg/kg、0.3 mg/kg、0.4 mg/kg、0.5 mg/kg、0.6 mg/kg、0.7 mg/kg、0.8 mg/kg、0.9 mg/kg、1 mg/kg、1.1 mg/kg、1.2 mg/kg、1.3 mg/kg、1.4 mg/kg、1.5 mg/kg、1.6 mg/kg、1.7 mg/kg、1.8 mg/kg、1.9 mg/kg、2 mg/kg、2.1 mg/kg、2.2 mg/kg、2.3 mg/kg、2.4 mg/kg、2.5 mg/kg、2.6 mg/kg、2.7 mg/kg、2.8 mg/kg、2.9 mg/kg、3 mg/kg、3.5 mg/kg、4 mg/kg、4.5 mg/kg、或5 mg/kg、或在此等值中任二者之間的數字或範圍的總RNA(例如ANGPTL3 gRNA及Cas9 mRNA之總和)複合的奈米粒子。在一些具體實施例中，複數個奈米粒子係以下列之劑量、或約下列之劑量投予至個體：0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.6 mg/kg、1 mg/kg、1.5 mg/kg、2.0 mg/kg、2.5 mg/kg或3 mg/kg(由ANGPTL3 gRNA及SpCas9 mRNA之總和判定)。

【0177】本文揭示者包括組成物。在一些具體實施例中，組成物包含與(a)靶定ANGPTL3基因之引導RNA(gRNA)(ANGPTL3 gRNA)、及(b)編碼Cas9核酸內切酶之mRNA複合的複數個奈米粒子，其中該gRNA包含SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 20或SEQ ID NO: 12之間隔序列。在一些具體實施例中，gRNA包含SEQ ID NO: 10或SEQ ID NO: 13之序列。Cas9核酸內切酶可係釀膿鏈球菌Cas9核酸

內切酶。在一些具體實施例中，複數個奈米粒子之濃度係約58.2 mg/mL，且與總共約2 mg/mL的(a)ANGPTL3 gRNA及(b)Cas9 mRNA之核酸複合。在一些具體實施例中，複數個奈米粒子之濃度係約58.2 mg/mL，且係與(a)約1.5 mg/mL之ANGPTL3 gRNA、及(b)約0.5 mg/mL之Cas9 mRNA複合。

【0178】在表2中提供本文所揭示之組成物(例如與ANGPTL3 gRNA或編碼ANGPTL3 gRNA之核酸、及編碼RNA引導之核酸內切酶之核酸複合之脂質奈米粒子)之劑量遞增的非限制性實施例。劑量係由與奈米粒子複合之ANGPTL3 gRNA及Cas9 mRNA之總和判定。

表2：ANGPTL3劑量遞增

劑量(mg/kg)	患者體重 (kg)	單次劑量 (mg)	患者數
0.1	80	8	3
0.3	80	24	3
0.6	80	48	3
1	80	80	3

【0179】在一些具體實施例中，脂質奈米粒子可具有約、至少、至少約、最多或最多約30 nm、40 nm、50 nm、60 nm、70 nm、80 nm、90 nm、100 nm、110 nm、120 nm、130 nm、140 nm、150 nm、或在此等值中任一者之間的數字或範圍的平均直徑。在一些具體實施例中，脂質奈米粒子粒徑係直徑約50至約100 nm、或直徑約70至約90 nm、或直徑約55至約95 nm。

【0180】在一些具體實施例中，本文所述之組成物之化合物係包覆在脂質奈米粒子之脂質部分中或在由脂質奈

米粒子之一些或所有脂質部分所包裹之水性空間中。包覆可係完全包覆、部分包覆、或兩者兼具。在一些具體實施例中，核酸及/或多肽係完全或實質上包覆(例如大於90%的RNA)在脂質奈米粒子中。

【0181】在一些具體實施例中，本文所述之一或多種化合物係經由共價鍵或非共價鍵與脂質體或脂質奈米粒子締合。在一些具體實施例中，組成物中之任何化合物可單獨或一起含在脂質體或脂質奈米粒子中。

【0182】上述組成物可進一步具有一或多種額外試劑，其中此類額外試劑係選自緩衝劑、用於將多肽或多核苷酸引入到細胞中之緩衝劑、洗滌緩衝劑、對照組試劑、對照載體、對照RNA多核苷酸、用於自DNA體外產生多肽之試劑、用於定序之轉接子等。緩衝劑可係穩定緩衝劑、重構緩衝劑、稀釋緩衝劑等。在一些具體實施例中，組成物亦可包括一或多種可用於促進或增強DNA被核酸內切酶在靶結合(on-target binding)或切割、或改善靶定之特異性的組分。

【0183】在一些具體實施例中，將組成物之任何組分用醫藥上可接受之賦形劑諸如載劑、溶劑、穩定劑、佐劑、稀釋劑等調配，其取決於投予之特定模式及劑型。在一些具體實施例中，引導RNA組成物通常經調配成以達成生理相容的pH，且為約pH 3至約pH 11之範圍、約pH 3至約pH 7，其取決於配方及投予之途徑。在一些具體實施例中，pH係調節至約pH 5.0至約pH 8之範圍。

【0184】合適的賦形劑可包括例如載劑分子，其包括大的，代謝緩慢的巨分子，諸如蛋白質、多糖、聚乳酸、聚乙醇酸、聚合型胺基酸、胺基酸共聚物、及無活性病毒粒子。其他例示性賦形劑包括抗氧化劑(例如但不限於抗壞血酸)、螯合劑(例如但不限於EDTA)、碳水化合物(例如但不限於糊精、羥烷基纖維素、及羥烷基甲基纖維素)、硬脂酸、液體(例如但不限於油、水、食鹽水、甘油及乙醇)、潤濕或乳化劑、pH緩衝物質等。

【0185】生理上可耐受之載劑係所屬技術領域中眾所周知的。例示性液體載劑係無菌水溶液，其不含有除了活性成分及水以外的物質，或含有緩衝劑，諸如生理pH值下之磷酸鈉、生理食鹽水或兩者，諸如磷酸鹽緩衝食鹽水。水性載劑可含有多於一種緩衝鹽，以及鹽(諸如氯化鈉及氯化鉀)、右旋糖、聚乙二醇及其他溶質。液體組成物亦可含有除了水以外及排除水的液相。此類額外液相之示例係丙三醇、植物油諸如棉籽油、及水-油乳劑。有效治療特定病症或病況的細胞組成物中所使用之活性化合物之量將取決於病症或病況之性質，且可由標準臨床技術判定。

【0186】如本文所使用之術語「穩定(stable)」或「穩定性(stability)」可係指本文所述之化合物(例如RNA引導之核酸內切酶或編碼RNA引導之核酸內切酶之核酸及/或gRNA)在延長的時間段內維持治療功效(例如所有或大部分的其預期生物活性及/或物理化學完整性)的能力。本文所述之化合物(例如RNA引導之核酸內切酶或編碼RNA

引導之核酸內切酶之核酸及/或gRNA、及奈米粒子)中之一或多者的穩定性可係2週、15天、16天、17天、18天、19天、20天、3週、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天、31天、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、1年、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、2年、3年、或多於3年。儲存溫度可有所變化。例如，儲存溫度可係、可係約、可係至少、或可係至少約-80℃、-65℃、-20℃、5℃、或在此等值中任二者之間的數字或範圍。在一些具體實施例中，儲存溫度係小於或等於-65℃。

【0187】本文化合物之穩定性可藉由測量其相對效力(例如相對於參考)來評定。在一些具體實施例中，可判定藉由例如CTX310在不同的目標：效應物比率下對目標細胞(例如Hep3B肝細胞系)之編輯。可相對於陰性對照(亦即無CTX310)製劑計算編輯百分比。在一些具體實施例中，將CTX310之濃度對由NGS或桑格測序(sanger sequencing)測定之編輯百分比作圖，使用4-四參數邏輯擬合以生成效力曲線。樣本之相對效力係針對參考標準計算。

【0188】在一些具體實施例中，組成物之本文所述之化合物(例如RNA引導之核酸內切酶或編碼RNA引導之核酸內切酶之核酸及/或gRNA)可經由轉染遞送，諸如磷酸鈣轉染、DEAE-右旋糖酐媒介之轉染、陽離子脂質媒介之轉

染、電穿孔、電核運輸(electrical nuclear transport)、化學轉導、電轉導、脂染胺(Lipofectamine)媒介之轉染、Effectene媒介之轉染、脂質奈米粒子(LNP)媒介之轉染、或其任何組合。在一些具體實施例中，組成物使用脂質奈米粒子經由脂質媒介之轉染引入到細胞中。

【0189】可將本文所述之組成物投予至有需要之個體以治療ANGPTL3關聯病況。因此，本揭露亦提供基因治療方法，其藉由編輯個體之*ANGPTL3*基因來治療個體之ANGPTL3關聯病況。在一些具體實施例中，該基因治療方法功能性剔除在患者中相關細胞類型(例如肝)之基因組中的*ANGPTL3*基因。個體中(例如肝)相關細胞之*ANGPTL3*基因係使用本文所述之物質及方法編輯，該等物質及方法使用RNA引導之核酸內切酶(諸如Cas9)自基因組永久地刪除、插入、編輯、修正或置換目標序列或插入外源序列，從而功能性剔除*ANGPTL3*基因。此可提供藉由永久地降低血液中ANGPTL3蛋白質、ApoB蛋白質、及脂質(諸如三酸甘油酯、LDL、VLDL、總膽固醇、HDL、非HDL、及/或其他脂肪磷脂質)之水平來永久治癒ANGPTL3關聯病症。如本文所使用之涉及二種項目(例如ANGPTL3及疾病/病況)之術語「關聯(associated)」表示二種項目之間的關係使得一個項目(例如ANGPTL3蛋白質水平)之發生伴隨另一項目(例如疾病或病況)之發生，該關係包括但不限於因果關係及徵象/症狀-疾病關係。

【0190】如本文所述，在一些具體實施例中，與(a)引

導RNA(gRNA)或編碼靶定ANGPTL3基因的gRNA之核酸、及(b)編碼RNA引導之核酸內切酶之核酸(例如Cas9 mRNA)複合之奈米粒子(例如包含可離子化脂質之LNP)係經由IV輸注投予至有需要之個體。投予可係例如單次劑量、或二或更多次劑量。奈米粒子可例如快速分布至例如個體之肝，且奈米粒子可進入個體之肝細胞(例如，經由內吞作用)中。在一些具體實施例中，胞吞體之可離子化脂質破壞(ionizable lipid disruption)可打破奈米粒子，從而自奈米粒子中釋放編碼RNA引導之核酸內切酶之核酸(例如Cas9 mRNA)。可合成RNA引導之核酸內切酶(例如Cas9)並形成核酸內切酶-gRNA RNP複合物以達成基因編輯。在一些具體實施例中，通過非同源末端接合(NHEJ)之內源性DNA修復導致將插入及刪除(indel)引入到*ANGPTL3*基因中，導致防止產生功能性ANGPTL3蛋白質的框移突變。如本文所證，使用本文所述之方法、組成物、系統及套組可在無脫靶編輯之情況下穩健的在靶編輯ANGPTL3基因。

【0191】在一些具體實施例中，治療ANGPTL3相關疾病或病症之方法包含向有需要之個體(例如靈長類個體)投予與(a)靶定ANGPTL3基因之引導RNA(gRNA)或編碼gRNA之核酸、及(b)編碼RNA引導之核酸內切酶之核酸複合的複數個奈米粒子，從而緩解靈長類個體之ANGPTL3相關疾病或病症。

【0192】ANGPTL3相關疾病及病症包括但不限於動

脈硬化、動脈粥樣硬化、心血管疾病、冠狀動脈心臟病、糖尿病、糖尿病、非胰島素依賴型糖尿病、脂肪肝、高胰島素症、高脂血症、高三酸甘油酯血症、低β脂蛋白血症、炎症、胰島素抗性、代謝疾病、肥胖、口之惡性腫瘤、脂質代謝病症、唇及口腔癌、異常血脂症、代謝症候群X、低三酸甘油酯血症(Hypotriglyceridemia)、奧皮茲三角頭症候群(Opitz trigonocephaly syndrome)、缺血性中風、高三酸甘油酯血症結果(Hypertriglyceridemia result)、家族性低β脂蛋白血症2(Hypobetalipoproteinemia Familial 2)、家族性低β脂蛋白血症、及缺血性腦血管意外。使用本文所述之方法中任一者編輯ANGPTL3基因可用於治療、預防及/或緩和本文所述之疾病及病症的症狀。

【0193】在一些具體實施例中，使用本文中所述之方法及組成物以藉由永久地降低血液中ANGPTL3蛋白質及脂質(諸如總膽固醇、三酸甘油酯、LDL、HDL、及/或其他非HDL)之水平來治療異常血脂症、低β脂蛋白血症、家族性高膽固醇血症(包括同合子型家族性高膽固醇血症(homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH)及異合子型家族性高膽固醇血症(heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH))、高三酸甘油酯血症、家族性混合性高脂血症、家族性乳糜微粒血症症候群、多因子乳糜微粒血症症候群、家族性混合性高脂血症(familial combined hyperlipidemia, FCHL)、代謝性症候群

(metabolic syndrome, MetS)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、升高之脂蛋白(a)及總膽固醇。在一些具體實施例中，本文所揭示之方法包含對患者執行遺傳篩選。例如，針對HoFH及/或HeFH，可對*LDLr*、*APOB*及*PCSK9*中之一或多者執行遺傳篩選。針對FCS及/或MCS，可對*LPL*、*Apo CII*、*Apo V*、*LMF-1*、及*GP1HBP1*中之一或多者執行遺傳篩選。在一些具體實施例中，接受本文所述之ANGPTL3基因編輯治療之個體在接受該治療前已經過遺傳篩選，例如針對*LDLr*、*APOB*及*PCSK9*中之一或多者的遺傳篩選(例如用於治療HoFH及/或HeFH)，或針對*LPL*、*Apo CII*、*Apo V*、*LMF-1*、及*GP1HBP1*基因型中之一或多者的遺傳篩選(例如用於治療FCS及/或MCS)。在一些具體實施例中，個體不帶有LPL突變、GP1HBP1突變、或其組合。個體可具有單基因、異基因、或多基因的背景。

【0194】在一些具體實施例中，本文所述之方法、組成物及套組可用於治療異常血脂症。異常血脂症係一種遺傳性疾病，其特徵在於血液中升高之脂質水平，該升高之脂質水平促成動脈阻塞之發展(動脈粥樣硬化)。此等脂質包括血漿膽固醇、三酸甘油酯、或高密度脂蛋白。異常血脂症增加心臟病發作、中風、或其他循環問題之風險。目前的管理包括改變生活方式，諸如運動及飲食修正以及使用降脂質藥物(諸如斯他汀)。非斯他汀降脂質藥物包括膽酸螯隔劑(bile acid sequestrant)、膽固醇吸收抑制劑、同合子型家族性高膽固醇血症之藥物、貝特類(fibrates)、菸

鹼酸、ω-3脂肪酸及/或組合產品。治療選項通常取決於具體的脂質異常，儘管不同的脂質異常經常共存。治療兒童更具挑戰性，因為飲食變化可能難以進行，且降脂質療法尚未被證實有效。

【0195】在一些具體實施例中，本文所述之方法、組成物及套組可用於治療低β脂蛋白血症。低β脂蛋白血症係一種遺傳性疾病(體染色體隱性)，其影響全世界1/1000與1/3000的人。低β脂蛋白血症之常見症狀包括低於第5百分位之LDL膽固醇或脂蛋白元B之血漿水平，此削弱身體吸收及運輸脂肪之能力，且可導致視網膜變性、神經病變、凝血障礙、或肝中之脂肪異常累積(稱為肝脂肪變性)。在重度影響的患者中，肝脂肪變性可能進展成慢性肝病(肝硬化)。目前對低β脂蛋白血症之治療包括將長鏈脂肪酸嚴格限制在每天15克，以改善脂肪吸收。在患有低β脂蛋白血症的嬰兒中，短暫補充中鏈三酸甘油酯(medium-chain triglyceride)可能有效，但量必需密切監測以避免肝毒性。用於治療低β脂蛋白血症之另一選項係投予高劑量的維生素E以預防神經性併發症。替代地，若凝血酶原時間升高提示維生素K耗盡，則補充維生素A(10,000至25,000 IU/d)可能有效。

【0196】在一些具體實施例中，本文所述之方法、組成物及套組可用於治療家族性高膽固醇血症。家族性高膽固醇血症(「FH」)係一種低密度脂蛋白之遺傳性病症，其特徵在於自出生開始膽固醇水平就升高及早發性冠狀動脈

心臟病之高風險。已知三種基因(LDLR、APOB及PCSK9)中任一者之突變會造成體染色體顯性FH。

【0197】在一些具體實施例中，本文所述之方法、組成物及套組可用於治療高三酸甘油酯血症。高三酸甘油酯血症定義為血液中異常的三酸甘油酯濃度。高三酸甘油酯血症性質上可係原發性或繼發性。原發性高三酸甘油酯血症係各種遺傳缺陷導致三酸甘油酯代謝失調之結果。繼發性原因係後天性原因，諸如高脂肪飲食、肥胖、糖尿病、甲狀腺功能低下、及某些用藥。

【0198】在一些具體實施例中，本文所述之組成物及方法目標組織係肝組織。在一些具體實施例中，本文所述之組成物及方法的目標細胞係肝細胞。

【0199】在一些具體實施例中，其醫藥組成物可藉由氣溶膠遞送、鼻腔遞送、陰道遞送、直腸遞送、口頰遞送、眼部遞送、局部遞送(local delivery)、外用遞送(topical delivery)、腦池內遞送、腹膜內遞送、口服遞送、肌內注射、靜脈內注射、皮下注射、結內注射、腫瘤內注射、腹膜內注射、及/或皮內注射、或其任何組合。投予可係局部性或全身性。全身性投予包括腸內及腸胃外投予。在一些具體實施例中，可採用多於一次的投予以在各種間隔時期(例如每天、每週、每個月、或每年)達成所欲水平的基因表現。

【0200】其醫藥組成物可以醫藥有效量投予至有需要之個體。如本文所使用之術語「醫藥有效量

(pharmaceutically effective amount)」意指將引起組織、系統、動物或人類之所欲治療效應及/或生物學或醫學反應的醫藥組成物之量。投予可導致所欲之*ANGPTL3*基因之表現降低，諸如血液中所欲之ANGPTL3蛋白質及脂質(諸如三酸甘油酯、膽固醇及/或脂肪磷脂質)之水平降低。

【0201】在一些具體實施例中，個體被投予額外治療。額外治療包含投予皮質類固醇、抗H1抗組織胺、抗H2抗組織胺、或其任何組合。在一些具體實施例中，在向個體投予複數個奈米粒子前1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時、18小時、19小時、20小時、21小時、22小時、23小時、1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、或更久將額外治療投予至個體。在一些具體實施例中，額外治療係在投予複數個奈米粒子前最多2小時投予至個體。在一些具體實施例中，額外治療及複數個奈米粒子係同時投予。

【0202】在一些具體實施例中，額外治療包含保肝藥物(水飛薊素(silymarin)、多烯磷脂醯膽鹼(polyene phosphatidylcholine)、雙環醇(bicyclol)、甘草酸(Glycyrrhizin acid)製劑、N-乙醯化L-半胱胺酸(NAC)及麩胱甘肽(GSH))；抗膽汁鬱積藥物(Anticholeestatic drug)(熊去氧膽酸(Ursodeoxycholic acid)、S-腺苷甲硫胺酸(S-adenosylmethionine)、銷膽胺)；免疫抑制劑(糖皮質素)、及/或抗組織胺。在一些具體實施例中，抗組織胺包含阿

伐斯汀(acrivastine)、氮卓斯汀(azelastine)、伊曼斯汀(emadastine)、依匹斯汀(epinastine)、溴苯那敏(brompheniramine)、卡比沙明(carbinoxamine)、西替利嗪(cetirizine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)、氯馬斯汀(clamastine)、賽庚啶(cyproheptadine)、地氯雷他定(desloratidine)、苯海拉明(diphenhydramine)、萘唑啉(naphazoline)、非索非那定(fexofenadine)、安泰樂(hydroxyzine)、可多替芬(ketotifen)、左西替利嗪(levociterizine)、洛拉他定(loratadine)、奧洛帕定(olopatadine)、及/或其醫藥上可接受之鹽。在一些具體實施例中，皮質類固醇包含皮質類固醇類，諸如氫化可體松(hydrocortisone)、羥基-曲安奈德(hydroxyl-triamcinolone)、α-甲基-地塞米松(alpha-methyl dexamethasone)、磷酸地塞米松、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、戊酸氯倍他索(clobetasol valerate)、地奈德(desonide)、去氧米塞松(desoxymethasone)、乙酸去氧皮質酮(desoxycorticosterone acetate)、地塞米松、二氯松(dichlorisone)、二乙酸二氟拉松(diflorasone diacetate)、戊酸二氟可龍(diflucortolone valerate)、氟特龍(fluadrenolone)、氟氯縮松丙酮化合物(fluclorolone acetonide)、氟氫可體松(fludrocortisone)、新戊酸氟米松(flumethasone pivalate)、氟輕鬆丙酮化合物(fluosinolone acetonide)、乙酸氟輕鬆(fluocinonide)、氟可定丁酯(flucortine butylester)、氟可龍(fluocortolone)、乙酸氟潑

尼定(fluprednidene/fluprednylidene acetate)、氟氫縮松(flurandrenolone)、氯氟舒松(halcinonide)、乙酸氫化可體松(hydrocortisone acetate)、丁酸氫化可體松(hydrocortisone butyrate)、甲基潑尼龍(methylprednisolone)、曲安奈德丙酮化合物(triamcinolone acetonide)、可體松、可托多松(cortodoxone)、氟丙酮化合物(flucetonide)、氟氫可體松(fludrocortisone)、二乙酸二氟洛松(difluorosone diacetate)、氟若卓龍(fluradrenolone)、氟氫可體松(fludrocortisone)、二乙酸二氟拉松(diflurosone diacetate)、氟若卓龍丙酮化合物(fluradrenolone acetonide)、甲羥松(medrysone)、安西非特(amcinafel)、氨萘非特(amcinafide)(倍他米松(betamethasone)及其酯之平衡物(the balance of its ester)、氯潑尼松(chloroprednisone)、乙酸氯潑尼松(chlorprednisone acetate)、氯可托龍(clocortelone)、可雷西龍(clescinolone)、二氯松(dichlorisone)、二氟波尼酯(diflurprednate)、氟二氯松(flucloronide)、氟尼縮松(flunisolide)、氟米龍(fluoromethalone)、氟培龍(fluperolone)、氟潑尼龍(fluprednisolone)、戊酸氫化可體松、氫化可體松環戊丙酸酯(hydrocortisone cyclopentylpropionate)、氫可他酯(hydrocortamate)、甲潑尼松(meprednisone)、帕拉米松(paramethasone)、潑尼松龍(prednisolone)、潑尼松(prednisone)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、曲安奈德、或其任何組合。在一些具體實

施例中，皮質類固醇係地塞米松。在一些具體實施例中，抗組織胺包含苯海拉明、西替利嗪、法莫替丁(famotidine)、或其任何組合。

【0203】額外治療(例如皮質類固醇及/或抗組織胺)可口服、肌內、靜脈內、皮下、或其任何組合投予。在一些具體實施例中，皮質類固醇及抗組織胺之投予途徑係不同的。在一些具體實施例中，皮質類固醇及抗組織胺之投予途徑係相同的。在一些具體實施例中，皮質類固醇係以、約、至少、或最多10 mg之劑量靜脈內投予。在一些具體實施例中，係以10 mg或更少(如10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、或0.5 mg或在此等值中任二者之間的數字或範圍)之劑量投予。在一些具體實施例中，皮質類固醇係以、約、至少、或最多5至約60 mg(例如約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60 mg或在此等值中任二者之間的數字或範圍)之劑量投予。在一些具體實施例中，個體係以10 mg之劑量靜脈內投予地塞米松。

【0204】在一些具體實施例中，抗組織胺係以約10 mg、約20 mg、或約50 mg(例如約10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、

39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50 mg或在此等值中任二者之間的數字或範圍)之劑量投予。在一些具體實施例中，個體係投予H1-抗組織胺及H2-抗組織胺中之至少一者。在一些具體實施例中，H1-抗組織胺係苯海拉明。在一些具體實施例中，苯海拉明係以約50 mg之劑量靜脈內投予。在一些具體實施例中，H1-抗組織胺係西替利嗪且西替利嗪係以約10 mg之劑量口服投予。在一些具體實施例中，H2-抗組織胺係法莫替丁。在一些具體實施例中，法莫替丁係以20 mg之劑量口服或靜脈內投予。

【0205】在一些具體實施例中，有需要治療之個體具有高的ANGPTL3蛋白質(例如血漿ANGPTL3蛋白質)水平。具有高ANGPTL3水平之個體可包括，例如具有比90%的人類群體更高的ANGPTL3水平之個體。在一些具體實施例中，個體患有ANGPTL3關聯疾病或病況之症狀。在一些具體實施例中，個體沒有ANGPTL3關聯疾病或病況之症狀。在一些具體實施例中，個體處於正在發展ANGPTL3關聯疾病或病況之風險中。在一些具體實施例中，個體被懷疑患有或正在發展ANGPTL3關聯疾病或病況。

【0206】在一些具體實施例中，個體具有異常的ApoB蛋白質(例如血漿ApoB蛋白質)水平。在一些具體實施例中，個體具有超過100 mg/dL之血漿ApoB水平(諸如超過約100 mg/dL、110 mg/dL、120 mg/dL、130 mg/dL、140

mg/dL、150 mg/dL、160 mg/dL、180 mg/dL、200 mg/dL、250 mg/dL、300 mg/dL、350 mg/dL、400 mg/dL、500 mg/dL、750mg/dL、1000 mg/dL中任一者或更高)。

【0207】在一些具體實施例中，個體具有異常的脂質(例如總膽固醇、HDL、三酸甘油酯、LDL、VLDL、及其他非HDL)水平。可執行諸如血液及尿液實驗室測試之診斷測試以測量脂質水平。在一些具體實施例中，個體具有超過200 mg/dL之總膽固醇水平(諸如超過約225 mg/dL、250 mg/dL、300 mg/dL、350 mg/dL、400 mg/dL、500 mg/dL、750mg/dL、1000 mg/dL中任一者或更高)。在一些具體實施例中，個體具有超過約150 mg/dL之血漿三酸甘油酯水平(諸如超過約160 mg/dL、180 mg/dL、200 mg/dL、250 mg/dL、300 mg/dL、350 mg/dL、400 mg/dL、500 mg/dL、750mg/dL、1000 mg/dL中任一者或更高)。在一些具體實施例中，個體具有超過約60 mg/dL之血漿HDL水平(諸如超過約65 mg/dL、70 mg/dL、80 mg/dL、90 mg/dL、100 mg/dL、150 mg/dL或更高)。在一些具體實施例中，個體具有超過約30 mg/dL之血漿VLDL水平(諸如超過約35 mg/dL、40 mg/dL、50 mg/dL、60 mg/dL、70 mg/dL、80 mg/dL、90 mg/dL、100 mg/dL或更高)。在一些具體實施例中，個體具有超過約50 mg/dL之血漿LDL水平(諸如超過約60 mg/dL、70 mg/dL、75 mg/dL、80 mg/dL、90 mg/dL、100 mg/dL、130 mg/dL、150 mg/dL、200 mg/dL、或更高)。在一些具體實施例中，個體具有超過

100 mg/dL之血漿LDL-C水平(諸如超過約100 mg/dL、110 mg/dL、120 mg/dL、130 mg/dL、140 mg/dL、150 mg/dL、160 mg/dL、180 mg/dL、200 mg/dL、250 mg/dL、300 mg/dL、350 mg/dL、400 mg/dL、500 mg/dL、750mg/dL、1000 mg/dL中任一者或更高)。在一些具體實施例中，個體具有超過約50 mg/dL之血漿Lp(a)水平(諸如超過約60 mg/dL、70 mg/dL、80 mg/dL、90 mg/dL、100 mg/dL、125 mg/dL、150 mg/dL或更高)。在一些具體實施例中，脂質(例如三酸甘油酯及LDL)之水平係脂質之血液水平。在一些具體實施例中，脂質(例如三酸甘油酯及LDL)之水平係脂質之血漿水平。

【0208】在一些具體實施例中，個體在內源性*ANGPTL3*基因或其調控序列中具有一或多種遺傳標記(例如刪除、插入、及/或突變)，使得ANGPTL3蛋白質之活性(包括表現水平或功能性)相較於正常、健康個體大幅增加。在一些具體實施例中，個體在與脂質或脂蛋白代謝(例如家族性高膽固醇血症)直接或間接相關之基因中具有一或多種遺傳突變。在一些具體實施例中，個體係哺乳動物。在一些具體實施例中，個體係人類。

【0209】在一些具體實施例中，有需要之個體患有臨床動脈粥樣硬化心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)。臨床ASCVD被定義為已確診為冠狀動脈心臟病、心血管疾病、中風、或周邊動脈疾病之患者。在一些具體實施例中，患有ASCVD之個體具有升高之三酸

甘油酯及/或LDL膽固醇水平。在一些具體實施例中，患有ASCVD，具有升高之三酸甘油酯及/或LDL膽固醇水平之個體亦患有第2型糖尿病、慢性腎病、及/或肝脂肪變性(例如非酒精性脂肪肝病)。

【0210】在一些具體實施例中，有需要之個體具有約、至少、至少約、最多、或最多約5.0%、5.5%、6.0%、6.5%、7.0%、7.5%、8.0%、8.5%、9.0%、9.5%、10.0%、10.5%、11%或在此等值中任一者之間的數字或範圍的血糖水平(例如血紅素A1C，其測量具有經糖覆蓋之血紅素的紅血球細胞之百分比)。在一些具體實施例中，有需要之個體具有約、至少、至少約、最多或最多約50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、275、300、325、350 mg/dL或在此等值中任一者之間的數字或範圍的估計平均血糖水平。在一些具體實施例中，有需要之個體具有正常血糖水平。在一些具體實施例中，有需要之個體患有糖尿病前期或糖尿病。在一些具體實施例中，有需要之個體具有在約5.7%至約6.4%之範圍內的血紅素A1C。在一些具體實施例中，有需要之個體具有約6.5%或更高的血紅素A1C。

【0211】在一些具體實施例中，有需要之個體具有約、至少、至少約、最多或最多約10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40或在此等值中任一者之間的數字或範圍的身體質量指數(BMI)。在

一些具體實施例中，有需要之個體具有健康體重，BMI在約18.5至約24.9之範圍內。在一些具體實施例中，有需要之個體體重過重，BMI在約25至約29.9之範圍內。在一些具體實施例中，有需要之個體患有肥胖，BMI為約30或更高。

【0212】在一些具體實施例中，有需要之個體具有約、至少、至少約、最多或最多約10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、或在此等值中任一者之間的數字或範圍的估計腎絲球過濾率。在一些具體實施例中，有需要之個體具有在60至90之範圍內的估計腎絲球過濾率(亦即輕度腎功能損失)。在一些具體實施例中，有需要之個體具有輕度至中度、中度至重度、或重度腎功能損失。例如，有需要之個體具有低於60之估計腎絲球過濾率，諸如在45至59、30至44、15至29、小於15之範圍內。

【0213】在一些具體實施例中，有需要之個體患有脂肪肝病或肝脂肪變性，其包括酒精性肝病及非酒精性脂肪肝病。在一些具體實施例中，相對於肝的重量，有需要之個體具有約、至少或至少約5%、6%、7%、8%、9%或10%之肝脂肪。可藉由升高之肝酵素水平、超音波、磁共振造影(MRI)電腦斷層攝影(CT掃描)、或肝生檢來診斷個體患有脂肪肝病。

【0214】在一些具體實施例中，在進行該方法後，個體中之血漿ANGPTL3蛋白質水平降低約、至少或至少約

50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、或在此等值中任一者之間的數字或範圍。在一些具體實施例中，在進行該方法後，個體中之血漿ANGPTL3蛋白質水平降低約、至少或至少約75%、80%、90%、95%、98%、99%、或更多。

【0215】在一些具體實施例中，在進行該方法後，個體中之血漿ApoB蛋白質水平降低約、至少或至少約50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、或在此等值中任一者之間的數字或範圍。在一些具體實施例中，在進行該方法後，個體中之血漿ApoB蛋白質水平降低約、至少或至少約75%、80%、90%、95%、98%、99%、或更多。

【0216】在一些具體實施例中，本文所述之組成物及方法可導致已被指示為心血管疾病之風險因子的三酸甘油酯及其他非HDL中之膽固醇含量降低。

【0217】在一些具體實施例中，在進行該方法後，個體中之血漿三酸甘油酯水平降低至約150 mg/dL或更低(例如約、最多、或最多約145 mg/dL、140 mg/dL、130 mg/dL、120 mg/dL、110 mg/dL、100 mg/dL、90 mg/dL、80 mg/dL、70mg/dL、60 mg/dL、50 mg/dL、40 mg/dL、30 mg/dL、20 mg/dL、或更低)。在一些具體實施例中，在進行該方法後，個體中之血漿三酸甘油酯水平降低至約40 mg/dL或更低。在一些具體實施例中，在進行該方法後，個體中之血漿三酸甘油酯水平降低至約30 mg/dL或更低。

在一些具體實施例中，在進行該方法後，個體中之血漿三酸甘油酯水平降低至約20 mg/dL或更低。

【0218】在一些具體實施例中，在進行該方法後，個體中之血漿三酸甘油酯水平降低約、至少或至少約30%，35%，40%，50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、或在此等值中任一者之間的數字或範圍。在一些具體實施例中，在進行該方法後，個體中之血漿三酸甘油酯水平降低約、至少或至少約75%、80%、90%、95%、98%、99%、或更多。

【0219】在一些具體實施例中，在進行該方法後，個體中之血漿LDL水平降低至約、最多、或最多約130 mg/dL、100 mg/dL、70 mg/dL、50 mg/dL、或在此等值中任一者之間的數字或範圍。在一些具體實施例中，在進行該方法後，個體中之血漿LDL-C水平降低至約、最多、或最多約90 mg/dL、80 mg/dL、70 mg/dL、60 mg/dL、50 mg/dL或在此等值中任一者之間的數字或範圍。在一些具體實施例中，在進行該方法後，個體中之血漿VLDL水平降低至約、最多、或最多約30 mg/dL、25 mg/dL、20 mg/dL、10 mg/dL、或在此等值中任一者之間的數字或範圍。在一些具體實施例中，在進行該方法後，個體中之總膽固醇水平降低至約、最多、或最多約200 mg/dL，175 mg/dL、150 mg/dL、100 mg/dL、75 mg/dL、或在此等值中任一者之間的數字或範圍。

【0220】在一些具體實施例中，在進行該方法後，個

體中之血漿LDL水平降低約、至少或至少約50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、或在此等值中任一者之間的數字或範圍。在一些具體實施例中，在進行該方法後，個體中之血漿LDL-C水平降低約、至少或至少約50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、或在此等值中任一者之間的數字或範圍。在一些具體實施例中，在進行該方法後，個體中之血漿VLDL水平降低約、至少或至少約50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、或在此等值中任一者之間的數字或範圍。在一些具體實施例中，在進行該方法後，個體中之總膽固醇水平降低約、至少或至少約50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、或在此等值中任一者之間的數字或範圍。

【0221】在一些具體實施例中，使用臨床研究來測定本文所述之醫藥配方及組成物之安全性及功效。該研究之納入/排除準則可有所變化(亦參見下文實施例5)。在一些具體實施例中，納入準則可包括以下中之一或多者：

【0222】1.個體係介於年齡18與70之間的人類個體，且最大體重不超過100 kg。

【0223】2.個體能夠提供書面知情同意書。

【0224】3.個體經確診為臨床動脈粥樣硬化心血管疾病(ASCVD)，且具有大於200 mg/dl之高TG水平及/或大於100 mg/dl之高LDL水平。研究群體包括患有冠狀動脈心臟病、心血管疾病、中風、或周邊動脈疾病史之患者。

【0225】4.接受斯他汀之個體應該正接受斯他汀之最大耐受劑量。若要被認為對斯他汀耐受不良，患者應該對二種不同斯他汀配方之所有劑量均耐受不良。

-根據調研究人員判斷，對額外現行標準照護(SOC)治療線(包括依澤替米貝、PCSK9抑制劑等)具有難治性。

-接受斯他汀或依澤替米貝之個體在篩選之前應接受穩定劑量>30天，且在研究參與期間沒有計劃性用藥或劑量增加。

【0226】5.具有生育潛力之個體(初經後，具有完整子宮及至少一卵巢，且停經後不滿1年)及生物學上的男性個體必須同意自同意到藥物輸注(例如CTX310輸注)之後至少6個月使用可接受的(多種)避孕方法。

【0227】6.個體願意並能夠遵從排定的訪視、治療計劃、實驗室測試、避孕指南、及其他研究程序。

【0228】7.個體願意在完成此研究之後參與額外長期持續追蹤(long-term follow-up)研究。

【0229】排除準則可包括以下準則中之一或多者。在一些具體實施例中，要符合進入臨床研究的資格，個體不得滿足以下所列之任何排除準則。

【0230】1.個體具有顯著的凝血病症史。

【0231】2.根據研究人員之意見，個體具有可能混淆研究結果或對個體投予研究藥物會帶來額外風險的任何疾病或任何臨床病況史。此可能包括但不限於：相關藥物過敏史；中樞神經系統疾病史；具有臨床上顯著之病理學史

或存在臨床上顯著之病理學；或精神病史、或家族性癌症症候群史。

【0232】3.個體具有任何先前或當前惡性腫瘤或骨髓增生性病症或顯著之免疫不全病症。

【0233】4.個體係患有經確診為同合子型家族性高膽固醇血症之患者。

【0234】5.個體具有以下全血計數(complete blood count, CBC)：正常白血球細胞(WBC)小於2,500個細胞/mcL、血紅素(Hb)小於11g/dL(男性)及10g/dL(女性)、血小板計數小於100,000/mcL。

【0235】6.個體患有晚期肝病，定義為：(a)天冬胺酸轉胺酶(AST)、丙胺酸轉胺酶(ALT)大於正常上限(ULN)的3倍、或直接膽紅素值(direct bilirubin value)大於ULN的2倍，或(b)基線凝血酶原時間(國際標準化比值(International Normalized Ratio)[INR])大於ULN的1.5倍，或(c)肝硬化史。

【0236】7.藉由超音波心動圖，個體具有小於40%之心臟左心室射血分數(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

【0237】8.個體患有失控的高血壓、失控的心律不整、或紐約心臟協會(NYHA)第II、第III及第IV類心臟衰竭(heart failure, HF)。

【0238】9.個體在第1天之24週內具有急性冠狀動脈症候群事件。

【0239】10.個體在第1天之24週內患有中樞神經系統(CNS)中風。

【0240】11.個體具有小於60 mL/min/1.73 m^2之基線估計腎絲球過濾率。

【0241】12.個體先前已用基因療法/編輯產品治療過。

【0242】13.個體對人類免疫不全病毒-1(HIV-1)或人類免疫不全病毒-2(HIV-2)、B型肝炎病毒(HBV)(B型肝炎核心抗體(Hepatitis B core antibody)[HBcAb]或核酸測試(nuclei acid testing)[NAT])、或C型肝炎病毒(HCV)(NAT)呈血清學陽性。

【0243】14.個體目前正在使用或在距第1天之365天內使用過任何肝細胞靶定siRNA或反義寡核苷酸分子。

【0244】15.個體目前正在使用或在距第1天之90天內使用過任何單株Ab治療。

【0245】16.個體在篩選之30天內或在少於研究藥物之5倍半衰期內(篩選時以較長者為準)參與過另一研究藥物/產品之臨床研究。

【0246】17.個體被研究者評定為不遵從規程中概述之研究程序的個體。

【0247】18.個體係懷孕或哺乳期女性。

【0248】19.個體患有非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

【0249】本文所述之方法、系統、套組及組成物可用於治療患有下列疾病中之一或多者的個體：臨床動脈粥樣

硬化心血管疾病(ASCVD)、同合子型家族性高膽固醇血症(HoFH)、異合子型家族性高膽固醇血症(HeFH)、家族性乳糜微粒血症症候群(FCS)、多因子乳糜微粒血症症候群(MCS)、家族性混合性高脂血症(FCH或FCHL)、代謝性症候群(MetS)、第2型糖尿病(T2D)、及非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。HoFH及FCS係罕見疾病。在一些具體實施例中，該方法有效降低LDL，從而治療家族性高膽固醇血症(FH)。在一些具體實施例中，個體係患有ASCVD及增加之三酸甘油酯(TG)水平及/或高低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)水平的個體，其包括對目前可用的治療具有難治性(例如對依伐單抗、依夕蘭(Inclisiran)、依澤替米貝、及斯他汀中之一或多者無反應)的此種個體。

【0250】本文所提供者亦包括用於進行本文所揭示之方法的套組。套組可包括基因組靶定核酸(例如靶定*ANGPTL3*基因之gRNA)及RNA引導之核酸內切酶(例如Cas9)或編碼RNA引導之核酸內切酶之核酸。在上文套組中之任一者中，套組可進一步包含待插入以實現所欲之遺傳修飾的多核苷酸(例如供體模板)。套組之組分可放在單獨的容器中，或組合在單一容器中。

【0251】上述任何套組可進一步具有一或多種額外試劑，其選自緩衝劑、用於將多肽或多核苷酸引入到細胞中之緩衝劑、洗滌緩衝劑、對照組試劑、對照載體、對照RNA多核苷酸、用於自DNA體外產生多肽之試劑、用於定序之轉接子等。緩衝劑可係穩定緩衝劑、重構緩衝劑、稀

釋緩衝劑等。套組亦可包括一或多種可用於促進或增強DNA被核酸內切酶在靶結合或切割、或改善靶定之特異性的組分。

【0252】在一些具體實施例中，套組可進一步包括使用該套組之組分來實踐本文所述之方法的說明書。用於實踐該等方法的說明書通常記錄在合適的記錄介質上。例如，說明書可印刷在基材(諸如紙或塑膠等)上。說明書可作為包裝仿單存在於套組中、存在於套組或其組分之容器標籤中(亦即與包裝或分包裝聯合)等。說明書可呈現為存在於合適的電腦可讀的儲存介質(例如CD-ROM、磁片、快閃驅動器等)中之電子儲存數據檔案。在一些情況下，實際的說明書沒有存在於套組中，但可提供用以自遠端來源(例如經由網際網路)獲得說明書之方式。此具體實施例之一實施例係套組包括一網址，其中可瀏覽說明書及/或可自該網址下載說明書。如與說明書一樣，用以獲得說明書之此方式可記錄在合適的基材上。

實施例

【0253】以上所討論之實施例之一些態樣將在下列實施例中進一步詳細揭示，其並非以任何方式意圖限制本揭露之範圍。

實施例1

評估在非人靈長類(NHP)中之*ANGPTL3*基因編輯效率

【0254】此實施例藉由測量治療前後ANGPTL3蛋白質水平及三酸甘油酯水平來評估在非人靈長類(NHP)(例如食蟹獼猴)中之*ANGPTL3*基因編輯效率。

【0255】已評定許多CRISPR-Cas9/gRNA組合，並在NHP中體內測試出在ANGPTL3基因中產出高刪除效率且脫靶效應實質上低的先導配方(lead formulation)。將包覆SEQ ID NO: 4(例如SEQ ID NO: 21)之gRNA分子及Cas9 mRNA之脂質奈米粒子注射到NHP中，並在給藥後第一天內每小時及根據圖1中所示之研究設計收集血漿樣本。

【0256】如表3中所示，根據圖1之研究設計將五組動物(2個動物/組)用1劑或2劑處理(亦參見表3之最後一列)。例如，第1組之NHP(表3)在第1天用第一劑(例如2 mg/kg)處理及在第22天用第2劑(例如2 mg/kg)處理。在第4天、第8天、第15天、第22天、第29天及第36天收集血漿樣本。第II組之NHP(表3)在第1天僅用第一劑處理。在第4天、第8天、第15天及第22天收集血漿樣本。使用ANGPTL3蛋白質之夾心法酵素聯結免疫吸附檢定法(ELISA)來偵測所收集之血漿中ANGPTL3蛋白質之濃度並使用EasyRA分析來分析樣本之脂質譜(lipid profile)。

表3：非限制性例示性NHP研究設計

組編號	每組之動物	配方	動物 ID	# 劑	內部血漿樣本*
1	2	FM-1746C (T6.02/RNA097)	6925939304 6076075382	2	基線：第-14天、第-10天、第1天(給藥前) 治療：第4天、第8天、第15天、 第22(第2次給藥前)、第29天、第36天
2	2	FM-1796A (T39.02/RNA010)	9113322743 8101164842	2	基線：第-14天(2組)、第-10天(2組)、 第1天(給藥前) 治療：第4天、第8天、第15天、第22天
3	2	FM-1796C (T6.02/RNA010)	7084909232 8956929929	2	基線：第-14天、第-10天、第1天(給藥前) 治療：第4天、第8天、第15天、第22天
4	2	FM-1746B (T4.01/RNA097)	4796156004 9427798992	2	基線：第-14天(2組)、第-10天(2組)、 第1天(給藥前) 治療：第4天、第8天、第15天、第22天
5	2	FM-1796B (T4.01/RNA010)	3434257266 3539408714	1	基線：第-14天、第-10天、第1天(給藥前) 治療：第4天、第8天、第15天、第22天

【0257】圖2係顯示在第1組NHP及第3組NHP中之血漿ANGPTL3蛋白質自基線起之百分比變化的圖。結果表明，使用靶定在*ANGPTL3*基因的Cas9 mRNA及gRNA，NHP血漿ANGPTL3水平顯著減少。大致上，在NHP中觀察到自基線起減少約70%至90%。例如，在第I組中觀察到ANGPTL3蛋白質自基線起降低73%及90%。

【0258】圖3A係顯示在處理前後在第1組中之NHP之血漿三酸甘油酯水平的圖。圖3B係顯示第1組中之NHP之血漿三酸甘油酯水平自基線起之百分比變化的圖。圖4A係顯示在處理前後在第3組中之NHP之血漿三酸甘油酯水平的圖。圖4B係顯示在第3組中之NHP之血漿三酸甘油酯水平自基線起之百分比變化的圖。圖5A至圖5B係顯示在第1組(圖5A)及第3組(圖5B)中之NHP之血漿三酸甘油酯水平之

最大百分比變化的二個圖。圖5C至圖5D係顯示在第36天時在第I組(圖5C)及第3組(圖5D)中血漿三酸甘油酯水平自基線起之百分比變化的二個圖。在第36天時，在第1組中觀察到三酸甘油酯水平自基線起降低約50%及76%，在第3組中觀察到降低約31%。

【0259】結果表明，使用靶定在*ANGPTL3*基因的Cas9 mRNA及gRNA，ANGPTL3蛋白質及血漿三酸甘油酯水平均顯著減少。

實施例2

評估在肝及其他器官組織中之*ANGPTL3*基因編輯效率

【0260】在此實施例中，在肝及其他器官(包括脾、腦、腎、肺及睪丸)中測量*ANGPTL3*基因編輯效率(例如插入及刪除編輯百分比)。

【0261】對NHP的器官執行生檢，自生檢物質中單離細胞，自此等細胞中萃取染色體DNA，並藉由使用TIDES分析測定插入及刪除頻率來測量在靶切割頻率。

【0262】圖6A至圖6D係顯示在不同器官組織中之*ANGPTL3*基因編輯效率的圖。結果表明，*ANGPTL3*基因編輯效率在肝中顯著高於在其他器官組織中。在4個測試之NHP之肝細胞中，插入及刪除頻率在約30%至65%之範圍，且在其他器官細胞中具有實質上低的插入及刪除頻率(例如在0%至10%之間)。圖7係顯示在第I組及第III組NHP之肝細胞中ANGPTL3基因編輯之百分比的圖。

【0263】在治療前後亦進行肝功能測試以提供有關NHP的肝的狀態資訊。圖8A至圖8E係顯示丙胺酸轉胺酶(ALT)(圖8A)、鹼性磷酸酶(ALP)(圖8B)、天冬胺酸轉胺酶(AST)(圖8C)、白蛋白血(ALB)(圖8D)及膽紅素(TBIL)(圖8E)之肝功能測試的圖。在*ANGPTL3*基因編輯之後，未偵測到肝功能受損或損害。

實施例3

ANGPTL3 gRNA配方之毒性研究

【0264】在此實施例中，在NHP中進行毒性研究。將包覆SEQ ID NO: 3(ANGPTL3_T10，例如SEQ ID NO: 20)之gRNA分子及Cas9 mRNA之脂質奈米粒子調配成ANGPTL3 gRNA配方，稱為「CTX310」。在第一天將CTX310配方以0.5 mg/kg、1.5 mg/kg、及3.0 mg/kg之劑量水平經由60-分鐘IV輸注以單次劑量之方式分別投予到三組的NHP(例如食蟹獼猴)中。各組的NHP包括四個雌性及四個雄性食蟹獼猴。根據圖9中所示之研究設計收集血漿樣本。在第37天執行期中屍體剖檢並在第103天執行終期屍體剖檢。

【0265】將自CTX310實驗性毒性研究中獲得之數據與來自實施例1中進行之ANGPTL3 NHP研究數據一起顯示。

表4：CTX310實驗性毒性研究之結果

	ANGPTL3概念驗證	CTX310實驗性毒性研究		
時間點	5週	1個月	1週	1個月
劑量水平	2 mg/kg	0.5 mg/kg	1.5 mg/kg	3 mg/kg
個體數	4	8	8	8
ANGPTL3 降低%	76 ± 9 %	56 ± 16 %	84 ± 13 %	89 ± 5 %
肝編輯 (屍體剖檢)	53 ± 11 %	41.18 ± 15.09%	64.76 ±11.02 %	71.35 ± 1.80%
三酸甘油酯 (變化%)	47 ± 21 %	26 ± 27 %	58 ± 11 %	52 ± 15 %
絕對三酸甘油酯	22 ± 4 mg/dL	39 ± 11 mg/dL	23 ± 9 mg/dL	25 ± 7 mg/dL
LDL(變化%)	無數據(NHP死亡)			
數據：平均值± SD				

【0266】亦測定在CTX310處理之食蟹獼猴中基因編輯之組織分佈(參見例如圖10A至圖10D)。給食蟹獼猴IV輸注三種不同劑量的CTX310：0.5 mg/kg(圖10A)、1.5 mg/kg(圖10B)及3.0 mg/kg(圖10C)。在第37天將各處理組中之四個猴子處死，並收集不同組織並且使用次世代定序(next-generation sequencing)測量屍體剖檢樣本中之編輯頻率。將在第37天時0.5、1.5及3 mg/kg處理群別的數據分別顯示於圖10A、圖10B、及圖10C中。數據呈現為平均值±SEM。圖10D顯示在針對各給藥群別投予後到3個月的基因編輯效率數據。結果表明，*ANGPTL3*基因編輯效率在肝中顯著高於在其他器官組織中。1個月之編輯效率(表10A)及3個月之編輯效率(表10B)亦顯示如下。

表10A：脫靶評定之組織及細胞類型 -1個月群別

組織	對照組		CTX310 0.5 mg/kg		CTX310 1.5 mg/kg		CTX310 3.0 mg/kg	
	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD
肝	0.06	0.01	41.18	15.09	64.76	11.02	71.35	1.80
脾	0.04	0.01	1.87	2.52	7.19	2.99	9.42	2.14
腎上腺	0.05	0.02	0.47	0.70	0.44	0.18	2.02	0.79
腦	0.09	0.05	0.09	0.04	0.10	0.04	0.18	0.14
心臟	0.04	0.01	0.09	0.03	0.12	0.03	0.23	0.03
腎	0.07	0.02	0.11	0.03	0.36	0.21	0.76	0.53
肺	0.06	0.01	0.05	0.01	0.14	0.10	0.12	0.05
附睪	0.08	0.03	0.19	0.20	0.09	0.02	0.18	0.10
睪丸	0.05	0.01	0.11	0.03	0.32	0.16	0.25	NA
卵巢	0.06	0.02	0.13	0.08	0.23	0.12	0.81	0.20

表10B：脫靶評定之組織及細胞類型-3個月群別

組織								
	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD
肝	0.07	0.02	41.89	16.37	64.43	5.46	63.46	3.85
脾	0.09	0.08	0.62	0.06	3.02	1.2	7.79	2.18
腎上腺	0.14	0.12	0.16	0.02	0.51	0.14	2.22	1.36
腦	0.22	0.23	0.12	0.08	0.15	0.08	0.28	0.22
心臟	0.07	0.03	0.23	0.18	0.26	0.16	0.29	0.15
腎	0.06	0.02	0.15	0.1	0.51	0.33	0.83	0.43
肺	0.11	0.03	0.07	0.03	0.09	0.04	0.25	0.1
附睪	0.07	0.02	0.38	0.01	0.24	0.13	0.36	0.03
睪丸	0.04	0.01	0.16	0.03	0.36	0.21	0.3	0.03
卵巢	0.29	0.35	0.09	0.05	0.08	0.03	0.68	0.82

【0267】圖11及下表5顯示在用0.5、1.5及3 mg/kg CTX310處理之食蟹獼猴的肝細胞中*ANGPTL3*基因編輯之百分比。達成在肝中之有效編輯。圖11顯示在NHP中劑量依賴性肝編輯至多70%。

表5：肝中ANGPTL3基因編輯之百分比

0.5 mg/kg	1.5 mg/kg	3 mg/kg
31	66	73
51	49	69
26	72	71
57	73	72

【0268】表6及圖12A顯示與對照組相比，用三種不同

劑量的CTX310(0.5、1.5及3.0 mg/kg)處理之食蟹獼猴之ANGPTL3蛋白質之血漿水平。表7及圖12B顯示CTX310處理之食蟹獼猴之ANGPTL3蛋白質血漿水平自基線起之百分比變化。該基線係處理前十三天(第-13天)及十天(第-10天)及第1天(給藥前)之ANGPTL3蛋白質水平的平均值。

表6：ANGPTL3血漿蛋白質水平(NG/ML)

	給藥前		處理期間				
	第-13天	第-10天	第1天	第8天	第15天	第29天	第37天
對照組	56	50	76	80	54	62	62
0.5 mg/kg	60	50	72	39	33	29	27
1.5 mg/kg	60	50	47	11	7	7	8
3 mg/kg	45	32	35	5	4	3	4

表7：ANGPTL3血漿蛋白質水平自基線起之百分比變化

	第8天	第15天	第29天	第37天
對照組	40	-9	5	7
0.5 mg/kg	-34	-46	-52	-56
1.5 mg/kg	-79	-88	-87	-84
3 mg/kg	-85	-90	-92	-89

【0269】圖12A及12B均表明在CTX310給藥之後，血漿ANGPTL3蛋白質之劑量依賴性降低。在用0.5 mg/kg CTX310處理之食蟹獼猴中觀察到ANGPTL3蛋白質自基線起降低約56%，且在用1.5 mg/kg及3 mg/kg CTX310處理之食蟹獼猴中觀察到ANGPTL3蛋白質自基線起降低約84%至89%(參見圖12B)。圖12C係顯示在CTX310處理之後第37天，食蟹獼猴之血漿ANGPTL3蛋白質自基線起之百分比變化的圖。圖12D係顯示血清ANGPTL3蛋白質之百分比變化的圖，其表明血清ANGPTL3蛋白質降低約90%。圖12E係顯示在CTX310處理之後約3個月，食蟹獼猴之血漿

ANGPTL3蛋白質自基線起之百分比變化的圖。

【0270】圖13A至圖13C係顯示在用三種不同劑量：0.5 mg/kg(圖13A)、1.5 mg/kg(圖13B)及3.0 mg/kg(圖13C)的CTX310處理之後，食蟹獼猴之血漿三酸甘油酯水平(對基線標準化)之百分比變化的圖。該基線係在處理前十天(第-10天)之三酸甘油酯水平及在第1天(給藥前)之三酸甘油酯水平的平均值。表8及圖13D顯示在CTX310處理之後第37天，食蟹獼猴之血漿三酸甘油酯水平自基線起之百分比變化。在第37天，在用1.5 mg/kg及3 mg/kg CTX310配方處理之NHP中觀察到三酸甘油酯水平自基線起降低超過50%。圖13E係顯示在CTX310處理之後一個月，血清三酸甘油酯水平自基線起之百分比變化的圖，其表明在一個月時血清三酸甘油酯劑之降低>50%。圖13F至圖13H繪示在用三種不同劑量：0.5 mg/kg(圖13F)、1.5 mg/kg(圖13G)及3.0 mg/kg(圖13H)的CTX310處理之後，食蟹獼猴之血漿三酸甘油酯水平(mg/dL)。圖13I係顯示在CTX310處理之後3個月，三酸甘油酯水平自基線起之百分比變化的圖。

表8：三酸甘油酯自基線起之百分比變化

組	變化%
對照組	-0.2
0.5 mg/kg	-26.1
1.5 mg/kg	-57.7
3 mg/kg	-51.5

【0271】圖14A係顯示在三酸甘油酯降低與在肝中之*ANGPTL3*基因編輯百分比之間的關聯性的圖。圖14B係顯示在ANGPTL3蛋白質降低與在肝中之*ANGPTL3*基因編輯

百分比之間的相關性的圖。該等結果表明，在肝中之*ANGPTL3*基因編輯效率與三酸甘油酯水平及ANGPTL3蛋白質水平之降低呈正相關。

【0272】在治療前後亦進行肝功能測試以提供有關NHP的肝的狀態資訊。數據指示CTX310引起ALT、AST、ALP及膽紅素之劑量依賴性的瞬時升高。在投予之後(例如在投予之後14天)，未偵測到肝功能受損或損害(圖20A至圖21B)。圖20A至圖20B中所示之數據係來自非優良實驗室操作規範(GLP)毒物學研究(參見下文)，而圖21A至圖21B係來自GLP毒物學研究的數據。

【0273】進行CTX310之非GLP確定劑量範圍毒性研究(dose range finding toxicity study)。此研究包括安全性藥理學之數據。進行3個月的確定劑量範圍研究，以評定單次劑量的CTX310在食蟹獼猴中之毒性(非GLP，表11)。此研究之終點包括臨床觀察、臨床病理學(血液學、血清化學、及凝血)、快照ECG、及組織學。

表11：確定劑量範圍研究設計

測試物品	劑量水平 (mg/kg)	期中屍體剖檢 (5週)		終期屍體剖檢 (12週)		終點
		雄性	雌性	雄性	雌性	
媒劑	0	2	2	2	2	臨床觀察、體重、血液學、血清化學、凝血、病理組織學、心電圖
CTX310	0.5	2	2	2	2	
	1.5	2	2	2	2	
	3.0	2	2	2	2	

【0274】此研究沒有計劃外的死亡。沒有觀察到與CTX310相關異常臨床徵象或體重變化。如圖20A至圖20B所示，在用1.5或3.0 mg/kg的CTX310處理之動物中，觀察

到肝酵素(鹼性磷酸酶、天冬胺酸轉胺酶、丙胺酸轉胺酶)呈劑量依賴性之方式瞬時增加。此等增加在第3天達到頂峰，在第8天部分消失，並在第15天恢復至基線水平。膽紅素水平僅在3.0 mg/kg組中升高，且在第15天完全消失。TG水平在第3天在3.0 mg/kg組中之2個動物中急遽增加，但在第8天迅速消失。在所有用CTX310處理之動物中，TG水平及總膽固醇水平均呈劑量依賴性之方式減少。沒有任何血液學或凝血參數之CTX310相關變化。

【0275】在適應期第-6天期間擷取ECG軌跡圖一次，然後在第28天擷取一次及在第79天擷取一次。在本研究中所評估之所有心電圖在定性及定量上被認為正常。在任何劑量水平下均未發現節律或波形型態異常，此係基於在適應期第-6天期間及在給藥後第28天及第79天的平均值與對照組之比較。在任何劑量水平下，均未觀察到對心率之CTX310相關影響。

【0276】在期中及終期屍體剖檢時均收集組織，稱重、並評定病理組織學。在整個12週研究中，在大體病理學(gross pathology)或器官重量方面未觀察到異常發現。在對照組及處理組兩者中存在最小的混合炎性細胞浸潤(minimal mixed inflammatory cell infiltration)之單一異常病理組織學發現，儘管在3 mg/kg組中之頻率較高(媒劑組中有1/4的動物，3 mg/kg組中有4/4的動物)。此發現與變性及壞死無關，且因此被認為無害的。此發現之發生率及嚴重性在一個月及三個月的屍體剖檢中類似。在投予之後

分析LNP持久性之研究已發現，大部分的LNP在投予之1週內自循環中清除。

實施例4

LDL受體對脂質奈米粒子攝取之影響

【0277】傳統上LNP攝入肝細胞中可由脂蛋白元E-低密度脂蛋白受體(ApoE-LDLR)或*N*-乙醯基-*D*-半乳胺糖/去唾液酸糖蛋白受體路徑(GalNAc-ASGPR)媒介。ApoE-LDLR路徑需要在目標肝細胞上存在LDLR而GalNAc-ASGPR路徑需要在給藥之LNP上存在GalNAc。此等路徑對家族性高膽固醇血症之基於LNP之治療特別重要，因為患有此遺傳病症之患者一般對LDLR之缺失呈現為異合子型(HeFH)或同合子型(HoFH)。在肝細胞上在LDLR不存在之情況下，此等患者可能無法進行基於LNP之治療。替代地，可將GalNAc併入到LNP中，以經由GalNAc-ASGPR路徑促使LDLR缺陷型患者之攝取。

【0278】在此實施例中，將包含靶定小鼠*ANGPTL3*基因之gRNA的不同LNP投予至小鼠以判定是否LNP遞送至肝係取決於LDL受體。調配二種LNP(RIV-000005及RIV-000006)以循GalNAc-ASGPR攝取路徑，一種不具有GalNAc(RIV-000005)而另一種具有2.5% GalNAc(RIV-000006)。第三種LNP(RIV-000004)係用ALN-369/DSPC/膽固醇/DMPE-PEG調配。RIV-000004已知會循ApoE-LDLR攝取路徑且預計在具有同合子型LDLR缺失之小鼠中不會

有效。所有三種LNP均包含本文所述之靶定小鼠*ANGPTL3*基因之相同gRNA及SpCas9 RNA。在此實施例中評定配方RIV-000004、RIV-000005及RIV-000006之肝中編輯效率、血漿ANGPTL3蛋白質水平、及血漿脂質水平。

【0279】在此等研究中使用總共71隻，4至5週齡，稱重在20至25g之間的雌性小鼠。21隻C57BL/6J或野生型小鼠(庫存號000664)、25隻B6.129S7-*Ldlr*^{tm1Her}/J或LDLR KO小鼠(LDLR-/-)(庫存號002207)、及25隻LDLR異合子型(LDLR+/-)小鼠皆獲自The Jackson Laboratory(Bar Harbor, ME)。LDLR異合子型小鼠係自The Jackson Laboratory(Bar Harbor, ME)客製化訂購並藉由將C57BL/6J或野生型品系與LDLR KO小鼠交叉配對所產生。

【0280】體內實驗設計總結於表9中。

表9：研究細節總結

<table>
<tr><td>研究細節</td><td>說明</td></tr>
<tr><td>來源材料</td><td>LNP 配方：RIV-000004, RIV-000005 及 RIV-000006</td></tr>
<tr><td>組及組數量</td><td>研究1：靜脈內投予2 mg/kg
<table>
<tr><th>測試物品</th><th>小鼠品系</th><th>樣本數量 (n)</th></tr>
<tr><td rowspan="3">RIV-000005</td><td>WT</td><td>3</td></tr>
<tr><td>LDLR$^{-/-}$</td><td>5</td></tr>
<tr><td>LDLR$^{+/-}$</td><td>5</td></tr>
<tr><td rowspan="3">RIV-000006</td><td>WT</td><td>3</td></tr>
<tr><td>LDLR$^{-/-}$</td><td>5</td></tr>
<tr><td>LDLR$^{+/-}$</td><td>5</td></tr>
<tr><td rowspan="3">對照 (PBS)</td><td>WT</td><td>3</td></tr>
<tr><td>LDLR$^{-/-}$</td><td>3</td></tr>
<tr><td>LDLR$^{+/-}$</td><td>3</td></tr>
</table>
研究2：靜脈內投予1 mg/kg
<table>
<tr><th>測試物品</th><th>小鼠品系</th><th>樣本數量 (n)</th></tr>
<tr><td>RIV-000004</td><td>WT</td><td>3</td></tr>
<tr><td></td><td>LDLR$^{-/-}$</td><td>3</td></tr>
<tr><td></td><td>LDLR$^{+/-}$</td><td>3</td></tr>
<tr><td rowspan="3">RIV-000005</td><td>WT</td><td>3</td></tr>
<tr><td>LDLR$^{-/-}$</td><td>3</td></tr>
<tr><td>LDLR$^{+/-}$</td><td>3</td></tr>
<tr><td rowspan="3">RIV-000006</td><td>WT</td><td>3</td></tr>
<tr><td>LDLR$^{-/-}$</td><td>3</td></tr>
<tr><td>LDLR$^{+/-}$</td><td>3</td></tr>
<tr><td rowspan="3">對照 (PBS)</td><td>WT</td><td>3</td></tr>
<tr><td>LDLR$^{-/-}$</td><td>3</td></tr>
<tr><td>LDLR$^{+/-}$</td><td>3</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>分析方法</td><td>EasyRA血漿分析：LDL及三酸甘油酯水平
TIDE分析：肝中之編輯效率
mANGPTL3 ELISA：循環mANGPTL3蛋白質水平</td></tr>
</table>

【0281】在研究1(參見表9研究設計)中，給予野生型及LDLR缺陷型小鼠2 mg/kg的RIV-000005或RIV-000006。給藥後96小時，將老鼠處死。處死後立即收集肝及血漿以測定編輯效率、循環mANGPTL3水平及三酸甘油酯。

【0282】圖15A至圖15C係顯示在用具有靶定小鼠ANGPTL3基因之gRAN之二種例示性脂質奈米粒子(RIV-000005及RIV-000006)處理之野生型(WT)及LDLR$^{-/-}$小鼠(Hom)中之肝中之編輯效率(圖15A)、Angptl3蛋白質水平(圖15B)、及三酸甘油酯水平(圖15C)的圖。肝中之編輯效

率係在給藥後96小時藉由TIDE測定(圖15A)。循環mANGPTL3蛋白質水平係藉由ELISA在所收集之血漿樣本中測定(圖15B)。血漿三酸甘油酯係在所收集之血漿中藉由EasyRA測定(圖15C)。

【0283】在給予RIV-000005或RIV-000006之野生型及LDLR缺陷型小鼠之間觀察到可相比的編輯效率(圖15A)。與編輯效率一致，相較於未處理之對照，循環mANGPTL3蛋白質及血漿三酸甘油酯在LNP-給藥之小鼠中均降低(圖15B至圖15C)。

【0284】類似於研究1，在研究2中，給予野生型及LDLR缺陷型小鼠1 mg/kg的RIV-000005或RIV-000006。將一額外的WT及LDLR缺陷型小鼠研究組給予RIV-000004 LNP。在給藥之後96小時，將老鼠處死。處死後立即收集肝及血漿以測定編輯效率、循環mANGPTL3水平、三酸甘油酯及LDL。

【0285】圖16A至圖16C係顯示在用具有靶定小鼠ANGPTL3基因之gRAN之三種例示性脂質奈米粒子(RIV-000004、RIV-000005及RIV-000006)處理之野生型(WT)及$LDLR^{-/-}$小鼠(Hom)中之肝中之編輯效率(圖16A)、Angptl3蛋白質水平(圖16B)、及三酸甘油酯水平(圖16C)的圖。肝中之編輯效率係在給藥後96小時藉由TIDE測定。循環mANGPTL3蛋白質水平係藉由ELISA在所收集之血漿樣本中測定。血漿三酸甘油酯係在所收集之血漿中藉由EasyRA測定。在用RIV-000005及RIV-000006處理之野生

型或LDLR缺陷型小鼠中偵測到的編輯效率沒有差異(圖16A)。然而，在給予RIV-000004之LDLR同合子型小鼠中未觀察到編輯，表示此LNP在LDLR不存在之情況下無法被攝取。循環mANGPTL3及血漿三酸甘油酯之降低與編輯數據一致(圖16B至圖16C)。

【0286】亦測定研究2動物之血漿LDL水平並顯示於圖16D中。LDL水平係使用EasyRA測定。紅色虛線代表EasyRA對LDL之偵測極限6mg/dL。

【0287】圖16E至圖16H繪示在1個月之後用指示之治療處理之LDLR同合子型小鼠中之編輯效率(圖16E)、ANGPTL3水平(圖16F)、三酸甘油酯水平(圖16G)、及LDL水平(圖16H)數據。

【0288】野生型小鼠生來具有低水平的LDL，且野生型小鼠之LDL測量值係偵測極限以下(數據未顯示)。LDL之異合子型缺失使血漿LDL上升至足夠偵測到，然而水平仍太低以至無法測定處理組之間的差異。LDLR之同合子型缺失導致血漿LDL水平明顯增加。用RIV-000005處理之同合子型小鼠具有之血漿水平降低至偵測極限以下。用RIV-000006處理之三隻小鼠中有二隻具有之血漿LDL水平降低至偵測極限以下，但一隻小鼠具有之LDL水平與未處理之同合子型小鼠一致。應注意，具有高LDL水平之小鼠與具有降低之LDL水平的小鼠呈現類似的肝編輯效率。與編輯數據一致，RIV-000004處理之同合子型小鼠顯示血漿LDL未降低(圖16D)。

【0289】綜合所述，在兩個研究中，用本文所述之LNP配方處理之野生型小鼠及LDLR缺陷型小鼠顯示可相比的肝中*mANGPTL3*編輯，且無論GalNAc是否存在，循環小鼠ANGPTL3蛋白質及血漿三酸甘油酯均降低。此等數據指示，調配成遵循GalNAc-ASGPR攝取路徑之LNP在異合子型及同合子型LDLR缺陷型環境中均有效，且無需添加GalNAc，而調配成遵循ApoE-LDLR攝取路徑之LNP在具有同合子型LDLR缺失之小鼠中無效。

實施例5

在臨床研究中之例示性納入及排除準則

【0290】此實施例描述對臨床試驗患者之納入及排除的非限制性例示性準則，以判定本文所述之醫藥調配方之安全性及功效。

【0291】納入準則可包括以下準則中之一或多者：在一些具體實施例中，個體必須滿足所有以下準則才能被視為符合參與臨床研究的資格。

【0292】1.年齡≥18歲及≤75歲；2.能夠提供書面知情同意書；3.經診斷為患有持續性異常血脂症之個體，如由高TG水平(>300mg/dL)及/或高LDL-C水平(>100mg/dL)(對於ASCVD為>70mg/dL)及或非HDL水平>160 mg/dL及/或ApoB水平>100 mg/dL之記載史所定義；4.接受斯他汀之個體在篩選前必須穩定給藥>30天且在篩選前至少26週必須對通過常規臨床照護可用之標準治療照護線(包括依澤替

米貝及/或貝派地酸(bempedoic acid)及/或PCSK9(阿利羅庫單抗(alirocumab)或依伏羅庫單抗(evolocumab))及/或ANGPTL3(依伐單抗)單株抗體)具有難治性；5.接受PCSK9靶定干擾RNA療法(依夕蘭)之患有同合子型高膽固醇血症之個體必須在篩選前至少365天的暴露期具有難治性；6.接受現有標準治療照護線(包括斯他汀、依澤替米貝、及/或貝派地酸及/或PCSK9及/或ANGPTL3抑制劑)的個體在篩選前必須穩定給藥>30天且在研究參與期間沒有計劃性用藥或劑量增加；7.具有生育潛力之個體(初經後，具有完整子宮及至少一卵巢，及停經後不滿1年)及生物學上的男性個體必須同意自同意到CTX310輸注之後至少1年使用如規程中所定義之可接受的(多種)避孕方法；8.願意並能夠遵從排定的訪視、治療計劃、實驗室測試、避孕指南、及其他研究程序；及9.願意在完成此研究之後參與至多15年之長期持續追蹤研究。

【0293】為符合進入研究的資格，個體不得滿足以下所列之任何排除準則：1.患有確診為雙對偶基因LPL或GP1HBP1突變之FCS患者；2.全血計數(CBC)：正常白血球細胞(WBC)<2,500個細胞/mcL、血紅素(Hb)<11 g/dL(男性)及10 g/dL(女性)、血小板計數小於<100,000/mcL；3.肝病之證據，定義為：天冬胺酸轉胺酶、丙胺酸轉胺酶>正常上限(ULN)的2倍，或總膽紅素值>ULN的2倍，或：基線凝血酶原時間(國際標準化比值)>ULN的1.5倍，或纖維化分數(Fibrosis score)≥2(NAFLD活性分數)；4.目前使用(依

夕蘭除外)或在距第1天之365天內使用過任何肝細胞靶定之小干擾RNA或反義寡核苷酸分子；5.目前使用(依伏羅庫單抗、阿利羅庫單抗、或依伐單抗除外)或在距第1天之90天內使用過任何單株抗體治療；6.在篩選之30天內或在少於研究藥物之5倍半衰期內(篩選時以較長者為準)參與過另一研究藥物/產品之臨床研究，7.藉由超音波心動圖，心臟左心室射血分數<50%；8.失控的高血壓或失控的心律不整；9.在第1天24週內發生急性冠狀動脈症候群，8.在第1天前24週內發生CNS中風；10.在第1天前12週內發生急性胰臟炎；11.基線估計腎絲球過濾率<60 mL/min/1.73 m^2；12.診斷為腎病症候群或尿測試紙檢測為蛋白尿>2+；13.糖尿病控制不當，醣化血紅素(HbA1C)>10%；14.在研究期間有酒精或藥物濫用史且不遵守禁慾；15.顯著的凝血病症史；16.失控或未治療之甲狀腺疾病；17.接受選擇性血清素再吸收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitor)用藥或慢性全身性皮質類固醇療法(chronic systemic corticosteroid therapy)治療的患者；18.先前有用基因療法/編輯產品治療；19.目前使用可能影響脂質水平的基於菸鹼酸之補充劑或類藥劑營養品，其劑量/量在篩選訪視前>30天不穩定；20.對人類免疫不全病毒-1(HIV-1)或HIV-2、B型肝炎病毒(B型肝炎核心抗體或核酸測試[NAT])、或C型肝炎病毒(NAT)呈血清學陽性；21根據研究人員之意見，有可能混淆研究結果或對個體投予研究藥物會帶來額外風險的任何疾病或任何臨床病況史。此可能

包括但不限於：相關藥物過敏史；中樞神經系統(CNS)疾病史；具有臨床上顯著之病理學史或存在臨床上顯著之病理學；或精神病史、或家族性癌症症候群史；22.任何先前或當前的惡性腫瘤或骨髓增生性病症或顯著之免疫不全病症；23.懷孕或哺乳期女性；24.被研究者評定為不遵從規程中概述之研究程序的個體。

實施例6

1期研究設計

【0294】圖17及圖18顯示針對本文所述之*ANGPTL3*基因編輯奈米粒子(例如CTX310)中之一或多者的1期安全性及耐受性臨床研究，及如何基於1期研究之結果來判定是否進展至2期臨床研究的非限制性例示性設計。在圖17及圖18中，在2期中繼續的適應症1至4及群別1至4包括但不限於：臨床動脈粥樣硬化心血管疾病(ASCVD)、同合子型家族性高膽固醇血症(HoFH)、異合子型家族性高膽固醇血症(HeFH)、家族性乳糜微粒血症症候群(FCS)、多因子乳糜微粒血症症候群(MCS)、家族性混合性高脂血症(FCH或FCHL)、及代謝性症候群(MetS)、其他(第2型糖尿病(T2D)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD))。HoFH及FCS係罕見疾病。年齡18至75(包括)歲，患有異常血脂症，儘管接受最大耐受劑量的可用降脂治療、飲食及生活方式修正，仍具有在ACC及AHA指南所建議之閥值之上的持續性高水平的TG及/或非HDL-C[包括LDL、VLDL、IDL、及Lp(a)]及/

或ApoB水平的個體(*難治性群體*)。常見的HeFH突變可包括*LDLR*、*ApoB*、*PCSK9*及*LDLRAP1*。

【0295】在一些具體實施例中，目標包括以下：評定LNP調配之CRISPR-引導RNA-Cas9核酸酶在肝中之ANGPTL3之體內編輯之安全性、確定劑量之安全性研究以建立第2期研究之最佳生物學劑量(optimal biological dose, OBD)或最大耐受劑量(maximum tolerated dose, MTD)、及藉由評估ANGPTL3水平之百分比降低及脂質之百分比下降來評定活性。例示性研究目標及終點描述於下表13中。圖23中顯示非限制性研究示意圖。

表13：研究目標及終點

主要目標	主要終點
評估單次遞增劑量的CTX310在患有難治性異常血脂症伴有升高之TG水平及/或升高之非HDL-C水平及/或升高之ApoB水平及/或LDL-C之個體中之安全性及耐受性。	AE之發生率，包括TEAE、AESI、及DLT 臨床上顯著之安全性措施
次要目標	次要終點
評定CTX310之初步療效	相較於基線，在26及52週時TG、ApoB、非HDL-C [包括LDL、VLDL、IDL、及Lp(a)]、及HDL-C濃度之百分比變化
評定CTX310之PK	LNP之血漿水平、Cas9蛋白質之血漿水平
評定CTX310之PD	ANGPTL3濃度隨時間推移相較於基線之百分比變化
AE，不良事件；TEAE，治療中出現之不良事件；AESI，特別感興趣之不良事件； DLT，劑量限制性毒性。	

【0296】如圖23中所示，可提供個體口服類固醇及/或抗組織胺。口服類固醇及/或抗組織胺係用於LNP調配之藥物Tx(Onpatro, NTLA-2001及Verve 101)以控制炎性反應(IR)及LFT之標準治療。對於持續追蹤，在輸注後12個月

監測每位個體之不良事件(AE)、特別感興趣之不良事件(AESI)、及對脂質參數之影響。對於長期持續追蹤，可將個體轉入至多15年之單獨持續追蹤研究中。

【0297】在一些情況下，CTX310之1期安全性及耐受性研究係在患有臨床動脈粥樣硬化心血管疾病(ASCVD)及增加之三酸甘油酯(TG)水平及/或高的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)水平，對可用治療具有難治性之患者中進行(圖17)。臨床ASCVD被定義為已確診為冠狀動脈心臟病、心血管疾病、中風、或周邊動脈疾病之患者。例如，患者可具有TG≥200 mg/dL、LDL-C≥100 mg/dL、或兩者兼具。患者可在18至70歲之間。在一些情況下，CTX310之1期安全性及耐受性研究係在患有難治性異常血脂症，伴有升高之水平及/或升高之ApoB水平及/或升高之非HDL水平之患者中進行(圖18)。例如，在一些情況下，患者具有、或需要具有非HDL-C≥160 mg/dL、TG≥300 mg/dL、ApoB≥100 mg/dL、或其組合。

【0298】按加拿大心臟學學會、美國心臟協會、及歐洲心臟學學會指南，相較於LDL-C，ApoB及非HDL係計算CVD風險更優越的標記。提出以下在下表14中所示用於納入之截止值。截止值包括：TG水平>300 mg/dL及/或LDL-C>100mg/dL)(或對於ASCVD為>70mg/dL)及/或非HDL水平>160 mg/dL及/或-ApoB水平>100 mg/dL。

表14：APOB及非HDL-C閥值選擇

LDL-C (nmol/L)	LDL-C (mg/dL)	非-HDL-C (nmol/L)	非-HDL-C (mg/dL)	apoB (nmol/L)	apoB (mg/dL)	apoB (g/L)
1.8	70	2.4	93	1.8	70	0.7
2.6	100	4.1	160	2.6	100	1
3.5	135	4.2	162	2.7	105	1.05
5	193	*5.8	224	3.7	145	*1.45

* 所選擇之值保持較接近由2021 CCS FH指南所定義之第95個百分位。
第1行及第3至4行中之值表示與LDL-C同等的相同百分位。
第2行中之值表示納入截止值。

【0299】正常TG水平係<150mg/dL(1.7mml/L)。邊界高水平係150至199，高為200至500，500係非常高。對於HoFH，TG水平>300而對於HeFH，TG水平可係>130。

【0300】在一些情況下，患者對斯他汀、依澤替米貝及/或PCSK9抑制劑之一或多種先前治療已失敗。在一些情況下，在篩選前，患者已接受斯他汀、依澤替米貝及/或PCSK9抑制劑之一或多種先前治療至少12週。在一些情況下，患者患有難治性異常血脂症。在一些情況下，接受斯他汀之個體已接受斯他汀之最大耐受劑量，或若要被認為對斯他汀耐受不良，該個體要對二種不同斯他汀配方之所有劑量均耐受不良。難治性：儘管在生活方式改變、飲食干預及所有可用及可得之用藥情況下仍未達到建議的目標脂質水平之個體。

【0301】接受斯他汀之個體在篩選前必須穩定給藥>30天且在篩選前至少26週必須對通過常規臨床照護可用之標準治療照護線(包括斯他汀、依澤替米貝及/或貝派地酸及/或PCSK9(阿利羅庫單抗或依伏羅庫單抗)及/或ANGPTL3(依伐單抗)單株抗體)具有難治性。

【0302】接受PCSK9靶定干擾RNA療法(依夕蘭)之患有同合子型高膽固醇血症之個體必須在篩選前至少365天的治療期對該療法具有難治性。

【0303】在此研究中，執行單次劑量遞增3+3。建議之劑量水平顯示於表2中。基於臨床前實驗性毒性，3mg/kg經判定為未觀察到不良反應水平(no-observed-adverse-effect level, NOAEL)。當3mg/kg係該GLP研究中之預期NOAEL時，該劑量的1/3加上1/10的安全係數=0.1mg/kg起始劑量。當在該GLP研究中測定之NOAEL係1mg/kg時，1/3異速定標(allometric scaling)接著為~3倍的安全係數=0.1mg/kg起始劑量。

【0304】為了安全性監測及毒性管理，使用30天的劑量限制性毒性(dose-limiting toxicity, DLT)急性毒性監測期以遞增至下一個劑量水平(DL)。此確保LFT在進行下一個患者/DL前已恢復至基線水平。可受試性準則基於嚴格肝功能準則來排除個體。在篩選時ALT/AST>正常上限(ULN)的2倍，或膽紅素值>ULN的2倍，或基線凝血酶原時間(國際標準化比值)>ULN的1.5倍，或纖維化分數≥2(NAFLD活性分數)。在各評定時間點時監測LFT及凝血，例如第1、2、3、4天；第1、2、3週；第30天；及第2、3、6、9、及12個月。在輸注前使用預防性類固醇及抗組織胺以緩和潛在的輸注相關反應及LFT之升高。

【0305】1期研究之一或多個的終點可係6個月終點(或3個月、4個月、5個月、7個月、8個月、9個月、10個

月、11個月、或12個月終點)，例如LDL-C水平之終點為不多於70 mg/dL。在一些情況下，LDL-C水平之終點係不多於80 mg/dL、75 mg/dL、65 mg/dL、60 mg/dL、55 mg/dL、或50 mg/dL。在一些具體實施例中，非HDL之終點係在LDL水平之上約、至少、或至少約20 mg/dL、25 mg/dL、30 mg/dL、35 mg/dL、或40 mg/dL。在一些情況下，患者在治療後三個月、四個月、五個月、六個月、七個月、八個月、九個月、十個月、十一個月、十二個月、或更久接受肝生檢。

【0306】圖19中顯示基於劑量遞增結果(例如在治療後6個月)之例示性2期患者群體。

實施例7

基因組編輯表徵

【0307】採用計算及實驗方法來評定CTX310引入非期望基因組改變(表12)之潛力。使用同源依賴性及全基因組(genome-wide)同源非依賴性方法提名具有誘導CTX310 sgRNA脫靶編輯之潛力的基因組位點。使用雜交捕獲接著為深度定序，在PHH(意欲編輯之細胞類型)及代表脾及腎上腺組織(在NHP研究中在體內觀察到顯著在靶編輯之組織，指示對CTX310編輯組分之非意欲暴露)之細胞類型中評定在此等候選位點處之插入及刪除形成。重要的是，雜交捕獲定序實驗包括測量在靶編輯，且亦評定樣本之ANGPTL3蛋白質降低。脫靶評定使用藥理學相關之體外

編輯條件。判定具有統計上確認編輯之脫靶位點並以近端基因組元件之潛在功能破壞之討論及對安全性風險之總體評定呈現。

【0308】與CTX310編輯關聯之染色體重排係用2種互補檢定表徵：用於同源易位定量之ddPCR、及用於表徵大的插入及刪除之長讀取定序(long-read sequencing)。對用藥理學相關之CTX310濃度處理之PHH之3個供體批次執行各檢定。下表12中顯示所計畫之基因組研究綜述。

表12：基因組研究綜述

研究	在藥理學相關條件下用CTX310編輯之細胞類型
對用同源依賴性及非依賴性方法提名之位點進行深度定序的脫靶編輯評定。	初代人類肝細胞(PHH)、初代脾細胞、初帶腎上腺細胞
用PacBio長讀取定序對結構變體之在靶編輯表徵。	PHH
用ddPCR檢定對同源易位之易位定量。	PHH

【0309】可選擇匹配猴子之體內條件的計畫性體外編輯條件，其由在靶編輯校正(圖22A至圖22B)。匹配的體內條件係以人類之1 mg/kg之最高建議CTX310劑量水平的3倍異速定標而衍生出猴子中之3 mg/kg劑量。將邏輯曲線與體內編輯率(猴子中之3個CTX310劑量)及體外編輯率(4個PHH供體中之CTX310劑量滴定)擬合。自所有曲線中計算EC90，保留PHH供體中之最高者。可自體內數據中計算定標因子(scale factor)c，以將EC90調整至所欲條件：c=(3 mg/kg)/ EC90=2.7。可將定標因子c應用至體外EC90，以衍生EC90 x c之最終體外CTX310濃度(0.43 ng/μL)。

【0310】對具有最高風險之組織進行脫靶編輯評定。非意欲組織脾及腎上腺對CTX310具有升高之暴露(參見圖10A至圖10D及表10A至表10B)。在PHH、脾初代細胞、及腎上腺初代細胞中評定脫靶編輯。對於脾及腎上腺細胞，計畫性編輯預計達成超過在3 mg/kg劑量之猴子中所觀察到的平均比率的在靶編輯率。具有低平均在靶編輯之組織具有低脫靶編輯風險。

【0311】為了識別出潛在脫靶編輯之基因組位點，使用同源依賴性及非依賴性方法兩者。對於同源依賴性位點提名(nomination)，搜尋人類基因組與sgRNA目標序列類似之位點。此包括至多4個錯配之同源距離及NGG及7個非典型PAM。對於同源非依賴性位點提名，用Digenome-seq之無細胞檢定來識別具有高靈敏度之切割位點。缺乏染色質意指位點不特異於任何細胞類型。使用來自3個獨特供體之DNA。

【0312】對於評估脫靶編輯，進行體外編輯評定。對於體外編輯，使用初代肝細胞(PHH)及來自脾及腎上腺組織之細胞類型。對於PHH，有4個供體及各供體之3個技術複製，與供體匹配之未處理對照。用與預定體內條件匹配的CTX310 LNP條件執行特異於組織類型之編輯。對於NGS評定，在提名之脫靶位點執行雜交捕獲，接著為深度定序。在任何供體中若編輯係比未處理之對照高≥ 0.2%且處理與未處理之間的t檢驗(t-test)係顯著的，則確認為脫靶編輯。

【0313】亦評定結構變體及染色體重排表徵。由於在靶編輯，可能發生結構變體及染色體重排。對於體外編輯，PHH細胞係用CTX310以EC90 x c之濃度編輯，該其條件針對脫靶評定而衍生。為評定染色體重排，用ddPCR檢定定量同源易位率(2個物種)。對於在靶位點之結構變體，使用在目標位點處之~10 kb擴增子的PacBio定序，以半定量的測量率來表徵大的插入及刪除。

實施例8

持久性研究

【0314】本實施例中描述評估血漿中ANGPTL3蛋白質減弱之持久性(ELISA)及評定肝組織中之*ANGPTL3*破壞(>1年)的研究。在一些具體實施例中，本文描述在單次投予CTX310(例如包含Cas9序列及用於靶定ANGPTL3之gRNA的LNP)後2個月之結果。在一些具體實施例中，用投予類固醇及/或抗組織胺進行預處理。下表15展示本文所述之持久性研究。

表15：持久性研究綜述

	組大小	劑量水平	ANGPTL3 ELISA	ANGPTL3 編輯
CTX310-無預處理 CTX310-預處理	4 (2個雄性+ 2個雌性)	2.0 mg/kg	7天、14天、21天、 28天、6週、8週、 10週、12週、每個月 (4個月至24個月)	12個月、18個月、 24個月-只有肝

【0315】表16中顯示持久性研究之給藥及終點。在一些具體實施例中，用投予地塞米松、苯海拉明、及法莫替丁進行預處理。在一些具體實施例中，在LNP投予之前一

天投予1 mg/kg地塞米松、0.5 mg/kg法莫替丁、及5 mg/kg苯海拉明，然後在LNP投予之前30至60分鐘再次投予。

表16：持久性研究綜述-給藥

組	處理	劑量 (mg/kg)	研究之動物		終點
			雄性	雌性	
1	CTX310*	2	2	2	屍體剖檢：2年 生檢：12及18個月 血清化學 PD樣本 生物分析/毒物動力學(TK)樣本
2	CTX310	2	2	2	
*接受預處理用藥，肌內投予：5 mg/kg苯海拉明；1mg/kg皮質類固醇；0.5 mg/kg法莫替丁					

研究目標

【0316】在一些具體實施例中，本文所述之研究的主要目標係測定ANGPTL3減弱之持久性及調節脂質水平之功效。

【0317】在一些具體實施例中，在投予CTX310後觀察到LFT(例如AST)升高大約一週，然而在1週之後，水平恢復至基線。在一些具體實施例中，投予CTX310導致在投予後1至5週總膽固醇水平、三酸甘油酯水平、及HDL水平減少至少40%。

【0318】如圖24至圖27所示，在投予CTX310後ANGPTL3水平減少。該效應係特異性的，因為投予靶定涉及脂血症之不同蛋白質的對照，對ANGPTL3水平沒有任何影響。用抗組織胺及類固醇之預處理對CTX310之活性沒有影響。2mg/kg的劑量導致血漿ANGPTL3蛋白質水平降低約90%。將給予對照靶定之LNP的NHP組用作比較

組。

實施例9

例示性I期試驗規程

【0319】在此預示性實施例中提供用於測試本文所揭示之用於治療患有例如難治性異常血脂症之個體的組成物及方法之功效及安全性的例示性臨床試驗規程(參見圖28)。

【0320】CTX310係CRISPR-Cas9(成簇規律間隔短回文重複序列-CRISPR-關聯蛋白質9)組分之LNP配方，其用於體內編輯目標基因*ANGPTL3*。在一些具體實施例中，研究藥物產品包含含有N1-甲基假尿苷之加帽及聚腺苷酸化間隔子Cas9 mRNA及靶定感興趣之基因的100個核苷酸長之單引導RNA。CTX310經設計以利用CRISPR-Cas9破壞肝中之人類*ANGPTL3*之外顯子1，導致ANGPTL3蛋白質水平減少。

基本原理

【0321】心血管疾病(CVD)仍然係全球致死率之主要原因，且異常血脂症之管理仍然係CVD預防之基石。據美國心臟協會(AHA)於2021年報告，自2015至2018年美國有38%的成人(9390萬)具有之總膽固醇水平≥200 mg/dL，伴隨升高之低密度脂蛋白膽固醇水平(LDL-C；≥130 mg/dL)，在2013至2016年之間報告為29%的成人。涉及升

高之LDL-C(高膽固醇血症)、三酸甘油酯(TG；高三酸甘油酯血症[HTG])、或兩者水平的異常血脂症促成CVD及相關風險，包括第2型糖尿病、慢性腎病、及非酒精性脂肪肝病。額外臨床結果與罕見異常血脂症關聯，諸如TG之嚴重升高會增加胰臟炎之風險。

【0322】加拿大、澳洲、歐洲、及美國心臟病學協會最新的建議強調增加之非高密度脂蛋白膽固醇(非HDL-C)及脂蛋白元B(ApoB)在評估CVD之風險方面的作用，而不是LDL-C及TG。非HDL膽固醇(亦即總膽固醇-HDL-C)係LDL、中密度脂蛋白(IDL)、極低密度脂蛋白(VLDL)、及脂蛋白(a)(Lp(a))膽固醇之複合物。ApoB(為在VLDL、IDL、LDL-C、及Lp(a)中之主要結構蛋白質)由於其滯留，導致隨時間推移會在動脈壁上形成斑塊，所以係一種高度致動脈粥樣化之脂蛋白(atherogenic lipoprotein)。儘管在計算CVD風險時LDL-C與ApoB之間一般存在良好關聯性，但在大約20%的案例中，該等2個參數之間存在不一致。因此，非HDL-C(間接)及ApoB(直接)提供對致動脈粥樣化粒子之總濃度的更精確評定，尤其在較高TG濃度下、在非空腹樣本中及在具有低LDL-C濃度的個體中。2021年加拿大心血管學會指南使用非HDL-C或ApoB作為風險評定之較佳參數。ApoB及非HDL-C之達成治療目標值已自此等指南之先前版本中修正，以精確的表示與所有建議之閥值的LDL-C相同的百分位等效值(same percentile equivalents)(如下表17中所列)並在此研究中納入非HDL-C

及ApoB。

表17：APOB及非HDL-C閥值選擇

LDL-C		非–HDL-C		ApoB		
mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	g/L
1.8	70	2.4	93	1.8	70	0.7
2.0	78	2.6	101	2.1	80	0.8
3.5	135	4.2	162	2.7	105	1.05
5	193	5.8	224	3.7	145	1.45

ApoB：脂蛋白元**B**；**CCS**：加拿大心血管學會；**HDL-C**：高密度脂蛋白膽固醇；
LDL-C：低密度脂蛋白膽固醇。
改編自**2021 CCS**指南。

【0323】患有異常血脂症之患者一般用降脂療法治療，該等降脂療法可包括斯他汀、依澤替米貝、及第9型前蛋白轉化酶枯草溶菌素/科星(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制劑、單株抗體、及RNA抑制劑及ANGPTL3單株抗體(在有指示且可得之情況下)。儘管用所有可用的治療，僅有45%的患者達到由AHA及美國心臟學學院(ACC)指南所建議之目標脂質水平，尤其是處於心血管事件之風險非常高的患者。

【0324】本文所揭示之方法包括利用CRISPR-Cas9特異性靶定及破壞*ANGPTL3*的基因編輯療法，ANGPTL3編碼在肝中表現之脂蛋白代謝之調節子且已成為患有混合性異常血脂症之患者的治療目標。ANGPTL3已顯示抑制脂蛋白脂酶(LPL)(其為參與富含TG脂蛋白之水解的主要酵素)活性及內皮細胞脂酶(EL)(其水解HDL磷脂質)，且因此增加TG及其他脂質之水平。已顯示ANGPTL3水平減少會展現更高的LPL活性，因此TG之水平降低。*ANGPTL3* 抑制亦可經由在LDL受體(LDLR)非依賴性機制中EL之活化

而導致有效清除VLDL粒子，導致LDL-C、非HDL-C、及ApoB水平之降低。

【0325】*ANGPTL3*已被識別為家族性混合性低脂血症之突變基因，該病症之特徵在於低空腹血漿TG水平及低LDL-C及HDL-C水平。人類之大規模遺傳研究顯示*ANGPTL3*之功能缺失型變體具有低TG及LDL-C水平，並減少動脈粥樣硬化心血管疾病(ASCVD)之風險。此外，針對*ANGPTL3*之降低或失活的臨床研究通過反義寡核苷酸或單株抗體治療已證實在患有各種形式的異常血脂症之患者中明顯降低血漿LDL-C及TG水平之功效。

【0326】除了清除及降低VLDL及LDL(非HDL)膽固醇及TG以外，*ANGPTL3*抑制實質上降低了ApoB水平，其已顯示成比例地減少CVD風險。綜合所述，此等研究指示*ANGPTL3*係降低患有異常血脂症之患者(該等患者用目前可用之治療無法達到最低可接受的目標水平，且仍然處於高CVD風險中)之血漿非HDL-C、ApoB、及TG水平的有效治療目標。

【0327】在非人靈長類(NHP)研究中，單次劑量的CTX310導致TG水平以劑量依賴性方式顯著及持續的降低，且在小鼠*LDLR*剔除模型中，CTX310之小鼠代理物導致LDL-C之顯著降低。綜合所述，此等基本原理及臨床前數據支持將CTX310作為一次性治療使用，以降低致動脈粥樣化脂質之水平。

投予模式

【0328】在一些具體實施例中，個體接受單次靜脈內(IV)輸注。

研究群體

【0329】該研究群體由下列個體所組成：年齡18至70(包括)歲，患有異常血脂症，儘管接受最大耐受劑量的可用降脂治療、飲食及生活方式修正仍具有在ACC及AHA指南所建議之閥值之上的持續性高水平的TG及/或非HDL-C(包括LDL、VLDL、IDL、及Lp(a))、及/或ApoB(*難治性群體*)。在一些具體實施例中，本文所述之1期研究包括患有以下單基因或多基因，伴有或不伴有ASCVD之難治性異常血脂症的個體，該等難治性異常血脂症涵蓋HTG及/或高膽固醇血症症候群：家族性乳糜微粒血症症候群(FCS)、多因子乳糜微粒血症症候群、同合子型家族性高膽固醇血症、異合子型家族性高膽固醇血症、及其他不明病因之HTG/高膽固醇血症症候群。

【0330】由於多基因高膽固醇血症及HTG之高盛行率，所以預計大多數招募之個體具有多基因背景。基於降脂治療在降低CVD風險方面之總體已知益處，具有不明病因之脂質升高的個體亦符合登記的資格。個體均被要求在整個研究期以相同劑量繼續服用其基線降脂用藥直到觀察到CTX310之顯著有益效應(亦即達成目標脂質目標)為止。

個體參與之持續期

【0331】在試驗中，所有個體在輸注後均被監測安全性、耐受性、藥物動力學(PK)、藥效動力學(PD)效應12個月。所有個體均被要求在完成或退出/中斷後參與一單獨的長期持續追蹤研究。

表18：目標及終點

主要目標	主要終點
評估單次遞增劑量的CTX310在患有難治性異常血脂症伴有升高之TG及/或非HDL-C及/或ApoB及/或LDL-C水平之個體中之安全性及耐受性，並測定建議之2期劑量。	AE之發生率，包括TEAE、AESI、及DLT；臨床上顯著之實驗室檢驗異常；及臨床上顯著之異常生命徵象。
次要目標	次要終點
評定CTX310在人類個體中之初步療效	TG、ApoB、非HDL-C(包括LDL、VLDL、IDL、及Lp(a))、及HDL-C濃度隨時間推移相較於基線之百分比變化
評定CTX310之PK	LNP之血漿水平 Cas9蛋白質之血漿水平
評定CTX310之PD	ANGPTL3濃度隨時間推移相較於基線之百分比變化
探索目標	探索終點
識別與CTX310關聯之變化，該等變化可能指示或預測臨床反應、免疫原性、安全性、或PD活性	FFA水平隨時間推移相較於基線之百分比變化 脂肪肝病之變化 CTX310之免疫原性(若有需要，則儲存樣本並評估針對LNP及Cas9之ADA)
ADA：抗藥物抗體；AE：不良事件；AESI：特別感興趣之不良事件；ALC-0159：CTX310之胺基及PEG脂質組分；ALC-0307：CTX310之胺基及PEG脂質組分；ANGPTL3：類血管生成素3；ApoB：脂蛋白元B；Cas9：CRISPR關聯蛋白質9；CRISPR：成簇規律間隔短回文重複序列；DLT：劑量限制性毒性；FFA：游離脂肪酸；HDL-C：高密度脂蛋白膽固醇；IDL：中密度脂蛋白；LDL-C：低密度脂蛋白膽固醇；LNP：脂質奈米粒子；Lp(a)：脂蛋白(a)；PD：藥效動力學；PEG：聚乙二醇；PK：藥物動力學；TEAE：治療中出現之不良事件；TG：三酸甘油酯；VLDL：極低密度脂蛋白。	

研究設計

【0332】本文描述單臂、開放標籤、多中心、遞增單

次劑量的1期研究，該研究招募至多24位，年齡18至70歲，患有異常血脂症及增加之TG(>300 mg/dL)及/或LDL-C(>100 mg/dL；ASCVD為>70 mg/dL)及/或非HDL-C(>160 mg/dL)及/或ApoB(>100 mg/dL)水平的個體，該等個體對指示及可用治療具有難治性。

【0333】在各劑量水平招募三至六位個體：在LNP配方中，0.1、0.3、0.6、及1 mg/kg的總RNA。每位個體均接受單次IV劑量的CTX310且在一些具體實施例中，在CTX310輸注之後住院最少72小時(或若當地法規或現場實施要求則更久)並在30天急性安全性評估期期間密切監測輸注後定義為劑量限制性毒性(DLT)之不良事件(AE)。在一些具體實施例中，所有個體在接受CTX310前均接受皮質類固醇及抗組織胺(H1及H2阻斷劑)之預用藥(premedication)。

【0334】在CTX310輸注之後，個體接下來12個月接受身體檢查、定期實驗室評估、及對AE之評定及對*ANGPTL3*表現及脂質譜之效應。在完成此研究之後，所有個體被要求參與在輸注後至多15年之單獨長期持續追蹤研究。在各劑量水平下，所有AE(包括特別感興趣之不良事件(AESI))在進入下一群別之前均由安全性審查委員會(SRC)審查。一旦完成劑量遞增並判定建議劑量，在相同劑量水平下還要招募3至6位更多的個體以確認安全性及PD效應(確認性群別)。每位個體均經受以下階段：(1)篩選：6週，(2)CTX310輸注(第1天)及急性安全性評估期(輸

注後30天)，(3)持續追蹤：在輸注後總共12個月監測每位個體之AE、AESI、及對脂質參數之效應。可將個體轉入至多15年之單獨長期持續追蹤研究中以進行長期持續追蹤。

研究治療

投予CTX310

【0335】在一些具體實施例中，個體在第1天接受在1小時時段內之單次IV輸注，其係在入院留醫(inpatient hospitalization)期間在醫學監督下投予。

輸注前額外治療

【0336】在投予研究藥物前1至2小時內，將額外治療輸注方案投予至個體。在一些具體實施例中，該方案由下列所組成：IV類固醇(例如地塞米松10 mg或等效物)；IV H1阻斷劑(例如苯海拉明50 mg或等效物)或口服H1阻斷劑(例如西替利嗪10 mg或等效物)；及IV或口服H2阻斷劑(例如法莫替丁20 mg或等效物)。

CTX310輸注後監測

【0337】在完成投予後，在一些具體實施例中，個體作為入院患者觀察72小時或更久(若當地法規或現場實施要求)。在一些具體實施例中，執行安全性及臨床實驗室評估，並收集血液及尿液樣本進行PK分析。在一些具體

實施例中，記錄AE及合併用藥。入院留醫觀察可根據需要延長。

研究產品製備、處理、儲存、及責任

【0338】CTX310藥物產品(例如包含靶定ANGPTL3之gRNA及編碼Cas9之mRNA的奈米粒子)係作為由於磷酸鹽緩衝鹽水中之300 mM蔗糖所組成之冷凍液體配方提供，目標濃度為2.0(±0.4)mg/mL的總RNA。在一些具體實施例中，CTX310必須在≤-60℃下冷凍儲存於玻璃小瓶中直到使用時為止，且係在現場儲存、解凍、並在投予前立即調配。

【0339】在一些具體實施例中，在輸注CTX310之前60天開始及直到第1天之後60天為止不投予依夕蘭。在一些具體實施例中，在輸注CTX310之前14天開始及直到第1天之後14天為止不執行血球分離術程序。

【0340】若在研究過程期間觀察到脂質(LDL-C或TG)顯著降低，亦即脂質水平減少至所欲水平(例如LDL<70 mg/dL、TG<150 mg/dL、或非HDL-C<160 mg/dL)，則可進行調整相關用藥及血球分離術程序之頻率。預計在一些具體實施例中，逐漸縮減其他降脂用藥或血球分離術程序之計劃將針對每位個體個別化，其取決於對研究治療之反應、潛在基因型、及未來心血管事件之風險因子的評定。

研究程序

【0341】以下提供研究程序之描述。除了本文所述之評定以外，可根據機構指南對個體進行追蹤，且可在臨床指示時執行不定期的評定。除非若根據研究人員之意見，重新排定會因其與下一次排定評估時間太接近而在醫學上變成沒有必要或不安全，否則錯過的評估可重新排定並儘可能接近原本排定日期執行。在該情況下，錯過的評估將被記錄為規程偏差且應予以捨棄。出於此規程之目的，沒有第0天。所有的訪視日期及視窗均將使用第1天作為CTX310輸注日期來計算。

篩選及招募

【0342】在一些具體實施例中，會保留所有潛在個體審查及評估參與研究之日誌。在一些具體實施例中，篩選期在個體簽署知情同意書(ICF)之日期開始，並繼續到確認可受試性並招募入研究中為止。一旦獲得知情同意書，在一些具體實施例中，將對個體進行篩選以確認研究可受試性。在一些具體實施例中，所有篩選評定應在個體簽署ICF之後42天內完成。醫學監測員可審查可受試性文件包並驗證由現場所提供之資訊以確認個體符合招募的資格。

CTX310之輸注

【0343】在一些具體實施例中，所有個體均接受預治療方案及研究治療，如上述。每位個體在輸注CTX310後之急性安全性評估期係30天。在30天急性安全性評估期

後，可對個體進行額外11個月的追蹤。在一些具體實施例中，個體在第12個月完成研究結束(end of study, EOS)訪視之後被視為已完成研究。在一些具體實施例中，研究結束經定義為最後一位個體完成第12個月的訪視、被視為失去持續追蹤、撤回同意書、或死亡的時間。在一些具體實施例中，為遵從當地對個體投予基因療法之法規要求/指南，所有接受CTX310之輸注並中止或完成此研究之個體均被要求參與輸注後至多15年的單獨長期持續追蹤研究，以評定長期安全性、持久性、及對心血管事件之效應。

研究評定及程序

【0344】可收集人口統計數據，包括出生日期、性別、種族、及族群。獲得包括個體疾病之完整史及自診斷日期起對治療之反應的病史。亦可獲得心臟及手術史。可在篩選時、在第30天時、及在研究結束(EOS)訪視時執行完整的身體檢查，其包括一般外觀、皮膚、頸部、頭部、眼睛、耳朵、鼻子、喉嚨、心臟、肺、腹部、淋巴結、四肢、及神經系統，並記載結果。在所有其他研究訪視時可執行以症狀為導向之簡略身體檢查。可將自篩選時執行之檢查中發現的變化記錄為AE。亦可獲得體重。在一些具體實施例中，在篩選及研究結束時獲得身高、身體質量指數、及腰/臀比。

【0345】在一些具體實施例中，在每次研究訪視時記錄生命徵象，且可包括血壓、心率、呼吸率、由脈搏血氧

儀測量之血氧濃度、及體溫。在一些具體實施例中，執行肝成像。可使用標準局部程序以進行影像採集及分析。在一些具體實施例中，在進行以下成像程序前建議空腹3小時。在篩選時可執行肝FibroScan或MRE(取決於可用性)並可將結果用於排除肝硬度與纖維化徵象一致之患者(參見排除準則)。在篩選及EOS訪視時可執行肝MRI-質子密度脂肪分數(MRI-proton density fat fraction)或超音波(評定脂肪肝/脂肪變性)。可在個案報表(CRF)內收集基線肝脂肪狀態及肝脂肪變性之定量變化，且將臨床上顯著之發現視情況報告為病史或AE。

【0346】可執行一或多次胸前超音波心動圖(transthoracic echocardiogram)(用於評定左心室射血分數)。可獲得額外的超音波心動圖。在一些具體實施例中，獲得十二(12)-導聯ECG。自ECG測定校正之QT間期(QTc)及QRS間期。可獲得額外的ECG。

【0347】可收集並分析實驗室樣本。實驗室評定列於下表21及表22中。

表 21：當地實驗室測試

血清化學	ALT(SGPT)、AST(SGOT)、膽紅素(總膽紅素及直接膽紅素)、總蛋白質、白蛋白、鹼性磷酸酶、碳酸氫鹽、BUN、鈣、氯、肌酐、eGFR、葡萄糖、鎂、磷、鉀、鈉、HbA1c、C 反應蛋白質
尿分析法	比重、pH、葡萄糖、蛋白質、血液、酮、膽紅素、尿膽素原、亞硝酸鹽、白血球酯解酶、顯微鏡檢查(若血液或蛋白質異常)
凝血	PT、PTT、纖維蛋白原
血清或尿液懷孕試驗	hCG
CBC 伴差異比較	血容比、血紅素、紅血球計數、白血球計數、嗜中性球、淋巴球、單核球、嗜鹼性球、嗜酸性球、血小板計數、嗜中性球絕對計數
甲狀腺功能	T3、T4、TSH
病毒血清學	HIV-1、HIV-2、HCV 抗體及 RNA、HBV 表面抗原、HBV 表面抗體、HBV 核心抗體
ALT：丙胺酸轉胺酶；AST：天冬胺酸轉胺酶；BUN：血尿素氮；CBC：全血計數；eGFR：估計腎絲球過濾率；HbA1c：醣化血紅素；HBV：B 型肝炎病毒；hCG：人絨毛膜促性腺激素；HCV：C 型肝炎病毒；HIV：人類免疫不全病毒；PT：凝血酶原時間；PTT：部分凝血酶時間；SGOT：血清麩胺草醋酸轉胺酶；SGPT：血清麩胺丙酮酸轉胺酶；T3：三碘甲狀腺素；T4：甲狀腺素；TSH：促甲狀腺素。	

表22：中心測試

遺傳測試	HoFH/HeFH：*LDLR*、*APOB*、*PCSK9* FCS/MCS：*LPL*、*APOC2*、*APOA5*、*LMF-1*、*GP1HBP1*
脂質組	總膽固醇、三酸甘油酯、非-HDL-C、LDL-C、VLDL、ApoB、ApoC-III、脂蛋白(a)[1,2]
APOA5：脂蛋白元 A5；ApoB 或 *APOB*：脂蛋白元 B；*APOC2*：脂蛋白元 C2；ApoC-III：脂蛋白元 C-III；FCS：家族性乳糜微粒血症症候群；*GP1HBP1*：醣基磷脂醯肌醇錨定高密度脂蛋白結合蛋白質 1(glycosylphosphatidylinositol anchored high-density lipoprotein binding protein 1)；HDL：高密度脂蛋白；HoFH/HeFH：同合子型家族性高膽固醇血症/異合子型家族性高膽固醇血症；LDL-C：低密度脂蛋白膽固醇；*LDLR*：低密度脂蛋白受體；*LMF-1*：脂酶突變因子 1(lipase maturation factor 1)；LPL：脂蛋白脂酶；MCS：多因子乳糜微粒血症症候群；*PCSK9*：第 9 型前蛋白轉化酶枯草溶菌素/科星；VLDL：極低密度脂蛋白。 [1] 接受血球分離術之個體應該在程序前 5 天內取得脂質水平樣本(血球分離術當天之血球分離術前樣本亦可)。 [2] 所有脂質組樣本均在空腹狀態下執行。	

免疫原性

【0348】CTX310係由被包覆在LNP中之編碼SpCas9

之mRNA及靶定感興趣之基因(例如ANGPTL3)之sgRNA所構成。在一些具體實施例中，若有需要，則收集並儲存血液樣本以用於未來潛在的免疫原性評定(針對LNP及Cas9之抗藥物抗體)。

CTX310藥物動力學分析

【0349】在一些具體實施例中，對所收集之血液樣本執行奈米粒子及Cas9蛋白質之PK分析。在一些具體實施例中，在第1天在輸注前5分鐘內、及在完成CTX310輸注之後1、2、及7小時收集樣本。在一些具體實施例中，對於所有其他時間點，收集單一樣本。

ANGPTL3

【0350】在一些具體實施例中，獲得血漿樣本以追蹤ANGPTL3濃度。

探索性生物標記研究

【0351】在一些具體實施例中，可進行探索性生物標記研究以識別基因組、代謝、及/或蛋白質體生物標記，該等生物標記可指示或預測臨床反應、抗性、安全性、PD活性、及/或治療作用機制。此外，在過量樣本可用以前，可將為規程特定之終點所收集之樣本用於探索性研究。

【0352】可在篩選時獲得全血樣本並儲存於

PAXgene®管(PreAnalytiX GmbH, Hombrechtikon, Switzerland)中。儲存用之血漿樣本係在篩選時獲得。獲得血清樣本以追蹤探索性生物標記(例如細胞介素)。

研究監督

安全性審查委員會

【0353】在一些具體實施例中，當各群別中所招募之最後一位個體的DLT觀察期結束時，安全性審查委員會(SRC)會審查所有可用之安全性數據，並負責做出關於劑量遞增或遞減的決定。在整個劑量遞增中，在其中劑量已清除且允許劑量遞增之案例中，在與SRC協商後，可替代地決定在當前劑量水平下招募額外數量的個體(總共至多6位個體)，以收集額外安全性數據。SRC在劑量遞增期繼續定期開會以討論毒性管理算法並審查個別個體案例。

【0354】在與SRC討論後，可諮詢獨立數據安全性監測委員會(DSMB)關於緊急安全性數據，並討論對DLT準則或替代劑量模式之潛在修訂。基於正在進行的益處及風險評定，SRC可在判定最大耐受劑量(MTD)之前停止劑量遞增。

數據安全性監測委員會

【0355】在研究開始時，成立由具有適當科學及醫學專業知識之至少3位醫師及1位統計學家所組成之獨立數據安全性監測委員會(DSMB)，且其角色及職責在DSMB章程

中有所描述。在整個研究中，DSMB審查來自劑量遞增之安全性及療效性數據，並核准建議之2期劑量(recommended Phase 2 dose, RP2D)。在一些具體實施例中，DSMB會得到關於與CTX310相關之任何可疑、意外、嚴重不良反應之警告。

建議之起始劑量及劑量遞增

【0356】建議在研究中之4個計劃性劑量遞增水平中評估下表19中所示之以下劑量，其中各劑量水平(DL)最少3位及最多6位可評估個體。首次人類(first-in-human)起始劑量係自於NHP優良實驗室操作規範安全性及毒理學研究中所測定之未觀察到不良反應水平(NOAEL)推算出。CTX310之0.1 mg/kg之初始起始劑量係指總RNA劑量，其係基於1 mg/kg之預期NOAEL。基於總身體表面，NHP對人類之三分之一異速定標及應用安全係數3，衍生出0.1 mg/kg之起始劑量。新出現的全身性輸注LNP關聯療法之臨床數據表明相對安全的特性。基於非臨床研究，基於預測人體肝相關AE中之缺乏，提出3倍的安全係數。在劑量水平之增量預期為3至2倍之情況下，劑量遞增預定自0.1進行到≤1 mg/kg。在一些具體實施例中，劑量遞增決定係與研究者及SRC一起基於整體的安全性、耐受性、及活性數據做出。

表 19：CTX310 之劑量遞增

劑量水平	計劃性劑量(mg/kg)[1]
1	0.1
2	0.3
3	0.6
4	1[2]

DL：劑量水平
[1] CTX310 之劑量係指所投予之總 RNA 之量，其係每公斤體重之引導 RNA+傳訊 RNA 的總量。
[2] 在由贊助者及安全性審查委員會審查 DL3 之臨床數據後，在 DL4 可探索在 0.7 至≤1 mg/kg 之範圍內的劑量。

在劑量水平群別內之給藥

【0357】劑量遞增係使用標準3+3設計執行，其中取決於DLT之發生而定，在各劑量水平下治療3至6位個體。

【0358】基於NHP研究，在給予CTX310之後肝功能測試(LFT)之瞬時升高在14天內消失，將在群別內之每位個體之間的給藥交錯以評估最少14天之潛在毒性或直到實驗室值(包括LFT)已恢復至<2倍基線或正常水平為止，以較晚者為準。若對一個體之安全性評估係可接受的，則可對在該群別中之下一位個體給藥。當前面劑量群別中之所有個體已完成給藥，最後一位個體已完成≥30天安全性評估，且所有治療之個體在該劑量水平下之累積安全性數據表明可接受的安全性特性時，可進行劑量遞增，如在一些具體實施例中由SRC所判定。

劑量限制性毒性評定

【0359】個體必須接受CTX310以評估DLT。若DLT可評估(DLT-evaluable)個體(亦即已投予CTX310，且已完成

30天DLT評估期的個體)已有潛在DLT之徵象或症狀，則DLT評估期將根據規程定義之窗口延長，以允許在宣告DLT之前進行改善或解決。每個群別需要最少3位可評估個體。在個體正在接收之當前降脂治療(亦即單株抗體及/或抑制劑RNA療法)與CTX310輸注之間採用適當間隔以避免毒性重疊。經歷DLT之個體被視為可評估。接受CTX310之所有個體之數據均係安全性分析集之一部分。

【0360】劑量遞增係根據以下規則執行：(1)若3位個體中有0位個體經歷DLT，則遞增至下一個劑量水平，(2)若3位個體中有1位個體經歷DLT，則將目前劑量水平擴增至6位個體，(3)若6位個體中有1位個體經歷DLT，則遞增至下一個劑量水平，(4)若在DL2、3、或4中，6位個體中有≥2位個體經歷DLT，則遞減至先前劑量水平，或若6位個體已經在先前劑量水平下測試過，則宣告先前劑量為MTD，(5)若在DL2、3、或4中，3位個體中有≥2位個體經歷DLT，則遞減至先前劑量水平，或若6位個體已經在先前劑量水平下測試過，則宣告先前劑量為MTD，(6)沒有超過研究計劃或列出之最高劑量的劑量遞增(參見上述劑量水平表)。

【0361】基於次要終點之分析，宣告RP2D為MTD或在MTD之下、或替代地若未達到MTD，則宣告為最佳生物劑量。在選擇RP2D之前，至少有3位更多的個體用此劑量水平之CTX310(確認性群別)投予。在一些具體實施例中，發生在DLT評估期之外，經評定為與CTX310相關之所有

累積AE亦與DSMB討論。

劑量限制性毒性基本原理及準則

【0362】本文所使用之DLT定義係由CTX310之非臨床研究，及已發表之LNP包覆，基於CRISPR-Cas-9之基因組編輯療法之臨床經驗報告制定。與CTX310沒有合理因果關係的AE不被視為DLT。DLT係根據不良事件通用術語準則(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)5.0版分級及記載。在給藥之後前30天中發生歸類為DLT之AE的評定準則包括以下：(1)與研究藥物相關之任何CTCAE等級≥3的AE，(2)持續≥7天且與研究藥物相關之任何CTCAE等級3的實驗室異常，(3)與研究藥物相關之任何CTCAE等級4的實驗室異常。

研究可受試性

納入準則

【0363】為了被視為符合參與此研究的資格，個體必須滿足下列所有納入準則：(1)在簽署知情同意書時年齡為≥18及≤70歲；(2)能夠提供書面知情同意書；(3)經診斷為患有持續性異常血脂症；其由升高之空腹(若適用，在血球分離術前)TG(>300 mg/dL)及/或LDL-C(>100 mg/dL；對患有ASCVD之個體為>70 mg/dL)及/或非HDL-C(>160 mg/dL)及/或ApoB(>100 mg/dL)水平所定義；(4)個體在篩選前至少26週必須對通過常規臨床照護指示且可用之標準

治療照護線之最大耐受劑量具有難治性，該等標準治療照護線包括斯他汀、依澤替米貝、及/或貝派地酸、二十碳五烯酸乙酯、及針對PCSK9之單株抗體(阿利羅庫單抗或依伏羅庫單抗)或對ANGPTL3之單株抗體(依伐單抗)；(5)接受PCSK9靶定干擾RNA療法(依夕蘭)之患有同合子型家族性高膽固醇血症之個體必須在篩選前至少365天的暴露期具有難治性；(6)接受可用標準治療照護線(包括斯他汀、依澤替米貝、及/或貝派地酸及/或PCSK9及/或ANGPTL3抑制劑)之個體必須在篩選之前接受最大耐受及穩定劑量>30天，且在研究參與期間沒有計劃性劑量增加；(7)接受血球分離術之個體在篩選前至少12週應該保持穩定的程序頻率，且在研究參與期間沒有計劃性頻率變化；(8)女性個體必須為停經後(例如具有子宮之女性至少連續12個月停經，且沒有其他醫學原因或手術絕孕(亦即在篩選前至少1個月記載之子宮切除術、雙側輸卵管切除術、及/或雙側卵巢切除術)；(9)自同意起到CTX310輸注之後12個月所有男性個體必須同意使用可接受之有效避孕方法且其女性伴侶亦應同意使用有效避孕方法，如規程中所定義；(10)願意並能夠遵從排定的訪視、治療計劃、實驗室測試、避孕指南、及其他研究程序；(11)願意在完成此研究之後參與至多15年之長期持續追蹤研究。

排除準則

【0364】為符合進入研究的資格，個體不得滿足以下

所列之任何排除準則：(1)具有雙對偶基因*LPL*或*GP1HBP1*突變之確認基因型的FCS個體；(2)肝病證據(例如天冬胺酸轉胺酶、丙胺酸轉胺酶>正常上限(ULN)的2倍，或總膽紅素值>ULN的2倍，或基線凝血酶原時間(國際標準化比值)>ULN的1.5倍，或FibroScan之肝彈性成像測量(liver elastography measurement)為≥7.5 kPa或磁共振彈性成像之肝硬度測量值為>4.15 kPa)；(3)全血計數：白血球<2,500個細胞/μL；血紅素，男性<11 g/dL，女性<10 g/dL；血小板計數<100,000/μL；(4)基線估計腎絲球過濾率<60 mL/min/1.73 m^2，如藉由腎臟疾病飲食修正方程式(Modification of Diet in Renal Disease equation)測量；(5)診斷為腎病症候群或尿測試紙檢測為蛋白尿>2+；(6)糖尿病控制不當，其中醣化血紅素>9%；(7)在研究期間有酒精或藥物濫用史且不遵守禁慾；(8)顯著的凝血病症史；(9)失控或未治療之甲狀腺疾病(促甲狀腺激素<0.1 mIU/L或>10 mIU/L)；(10)藉由超音波心動圖，心臟左心室射血分數<50%；(11)周邊脈搏血氧飽和度為<90%；(12)失控的高血壓，定義為平均心縮壓>160 mmHg而舒張壓>90 mmHg；(13)12-導聯心電圖(ECG)發現表明，例如篩選時男性QTc >450 ms且女性QTc>470 ms及/或研究者認為臨床上顯著之任何其他ECG發現；(14)在第1天前24週內有急性冠狀動脈症候群；(15)在第1天前24週內有中樞神經系統(CNS)中風；(16)在第1天前12週內有急性胰腺炎；(17)目前使用或距第1天起365天內使用過任何肝細胞靶定小干擾

RNA或反義寡核苷酸分子(依夕蘭除外)；(18)目前使用或距第1天起90天內使用過任何單株抗體治療(依伏羅庫單抗、利羅庫單抗、或依伐單抗除外)；(19)在篩選之30天內或在小於研究劑之5倍半衰期內(篩選時以較長者為準)參與過另一研究藥物/產品之臨床研究；(20)目前使用選擇性血清素再吸收抑制劑、慢性全身性皮質類固醇療法、或同化劑；(21)目前使用的基於菸鹼酸之補充劑或類藥劑營養品，其劑量/量在篩選訪視前>30天不穩定可能影響脂質水平；(22)先前用基因療法/編輯產品治療過；(23)對人類免疫不全病毒1型(HIV-1)或HIV-2、B型肝炎病毒(B型肝炎核心抗體或核酸測試[NAT])、或C型肝炎病毒(NAT)呈血清學陽性；(24)根據研究人員之意見，有可能混淆研究結果或對個體投予研究藥物會帶來額外風險的任何疾病或任何臨床病況史。此可能包括但不限於相關藥物過敏史、CNS疾病史、具有臨床上顯著之病理學史或存在臨床上顯著之病理學、精神病史、或家族性癌症症候群史；(25)任何先前或當前的惡性腫瘤或骨髓增生性病症或顯著之免疫不全病症；(26)具有生育潛力之女性(初經後，具有完整子宮及至少一卵巢，且自發性經停不滿1年)或哺乳期女性；(27)被研究者評定為不遵從規程中概述之研究程序的個體。

統計方法

【0365】研究最初招募大約24位個體以提供CTX310之安全性及療效之初步評估。CTX310之安全性及耐受性

係在安全性分析集中使用描述性總結(descriptive summaries)評定。針對CTX310之各劑量水平及整體提供AE、AESI、臨床實驗室數據、及其他適用的安全性措施(例如ECG)之總結。在一些具體實施例中，AE之總結聚焦在治療中出現之AE(TEAE)。TEAE之發生率係依系統器官類別(system organ class)及較佳術語(preferred term)、規程規定之嚴重性等級、及與CTX310之相關性總結。亦總結DLT、嚴重不良事件、及AESI之發生率。總結臨床實驗室數據包括絕對值之描述性統計及/或在排定訪視時選定之實驗室參數自基線起之變化。總結臨床上顯著之實驗室異常及其他臨床上顯著之安全性措施異常(例如ECG)之發生率。

【0366】CTX310之初步療效係在全分析集中使用描述性總結評定。脂質濃度(包括TG、ApoB、非HDL-C [包括LDL、VLDL、IDL、及Lp(a)]、及HDL-C)隨時間推移相較於基線之百分比變化係使用各劑量水平之描述性統計總結。可提供基於選定時間點(包括在輸注之後第26週及第52週)之適當截止點的分類總結。PK及PD數據係以描述性及藉探索性模型(如適用)進行評定。

研究目標及假設

【0367】在一些具體實施例中，主要目標係評估單次遞增劑量的CTX310在患有難治性異常血脂症伴有升高之TG及/或非HDL-C及/或LDL-C及/或ApoB水平之患者中之

安全性及耐受性，並測定RP2D。在一些具體實施例中，次要目標係評定CTX310之初步療效、PK、及PD。沒有執行正式的假設測試。

研究終點

【0368】在一些具體實施例中，主要終點包括：AE之發生率，其包括治療中出現之不良事件(TEAE)、AESI、DLT；臨床上顯著之實驗室異常；及臨床上顯著之異常生命徵象。

【0369】在一些具體實施例中，次要療效終點包含：TG、ApoB、非HDL-C(包括LDL、VLDL、IDL、及Lp(a))、及HDL-C濃度隨時間推移相較於基線之百分比變化。在一些具體實施例中，次要藥物動力學/藥效動力學終點包含：LNP之血漿水平、Cas9蛋白質之血漿水平、及ANGPTL3濃度隨時間推移相較於基線之百分比變化。

【0370】在一些具體實施例中，探索性終點包含：FFA水平隨時間推移相較於基線之百分比變化、脂肪肝之變化、及CTX310之免疫原性(如有需要，儲存樣本並評估針對LNP及Cas9之抗藥物抗體)。

分析集

【0371】在一些具體實施例中，評估以下分析集並用於數據之呈現。在一些具體實施例中，招募集(enrolled set)包括簽署知情同意書並滿足納入/排除標準之所有個

體。在一些具體實施例中，安全性分析集係招募集之子集，其包括接受CTX310輸注之個體。安全性評定之分析係基於安全性分析集。在安全性分析集中之個體係以接受之CTX310劑量水平分類。在一些具體實施例中，全分析集(FAS)係安全性分析集之子集，其包括接受CTX310輸注並具有至少1次基線後脂質評定或更早中止之個體。療效分析係基於FAS執行。在FAS中之個體係以接受之CTX310劑量水平分類。

樣本數

【0372】研究之樣本數係大約24位個體。

期中分析

【0373】在一些具體實施例中，沒有計劃正式的療效期中分析。在研究期間按需要審查安全性及療效數據以監測停止規則並對招募或規程修訂提供建議。

計劃性分析方法

【0374】在一些具體實施例中，主要分析發生在所有個體已完成在CTX310輸注之後的26週的持續追蹤或更早中止之後。當所有個體完成或退出研究時進行最終分析。在一些具體實施例中，針對適當的處置、人口統計、基線、療效、及安全性參數製作表格。所有數據均按個體列出，除非另有說明。

療效分析

【0375】將全分析集(FAS)用作療效之分析集。脂質濃度(包括TG、ApoB、非HDL-C[包括LDL、VLDL、IDL、及Lp(a)]、及HDL-C)隨時間推移相較於基線之百分比變化的療效終點係使用各劑量水平之描述性統計總結。可提供基於適當截止點之選定時間點(包括第26週及第52週)的分類總結。

安全性分析

【0376】安全性分析係對安全性分析集執行。針對CTX310之各劑量水平及整體提供AE、AESI、臨床實驗室數據、及其他適用的安全性措施(例如ECG)之總結。在一些具體實施例中，AE之總結聚焦在TEAE，定義為在CTX310輸注時或之後開始或惡化的AE。AE係根據CTCAE v5.0分級。TEAE之發生率係依系統器官類別及較佳術語、等級、及與CTX310之相關性總結。分別總結TEAE之關鍵子集，包括DLT、AESI、≥3級的AE、相關AE、及SAE。在一些具體實施例中，總結臨床實驗室數據包括絕對值之描述性統計及/或在排定訪視時選定之實驗室參數自基線起之變化。總結臨床上顯著之實驗室異常及臨床上顯著之異常生命徵象之發生率。若適用，亦總結其他臨床上顯著之安全性措施異常(例如ECG)。

藥物動力學及藥效動力學分析

【0377】使用描述性統計總結LNP及Cas9蛋白質隨時間推移之血漿水平。可執行基於適用的PK模型之探索性分析。使用描述性統計總結ANGPTL3濃度隨時間推移相較於基線之百分比變化。

生物標記分析

【0378】額外的探索性生物標記包括例如，FFA水平、(多種)脂肪肝病標記、及(多種)免疫原性標記，若數據可用，則使用描述性統計總結。

實施例10

ANGPTL3 GLP毒性研究血漿蛋白質水平

【0379】此實施例中提供之數據顯示在使用本文所述之方法及組成物(例如CTX310藥物產品，其包含靶定ANGPTL3之sgRNA及編碼Cas9之核酸)處理之非人靈長類中之ANGPTL3血漿蛋白質水平下降。

【0380】下表23顯示例示性研究設計(亦參見圖29)。

表23：CTX310 GLP TOX NHP研究設計

劑量	號碼	1個月	6個月
3 mg/kg	10 (5F/5M)	4 (2F/2M)	5 (2F/3M)
1 mg/kg	10 (5F/5M)	5 (3F/2M)	5 (2F/3M)
0.5 mg/kg	10 (5F/5M)	5 (3F/2M)	5 (2F/3M)
媒劑對照	10 (5F/5M)	5 (3F/2M)	5 (2F/3M)
M，雄性；**F**，雌性			

【0381】圖30至圖33中顯示在將CTX310投予至NHP之後0至6個月，ANGPTL3血漿蛋白質水平(ng/mL)或自基

線起之變化%。

術語

【0382】在先前描述的具體實施例中之至少一些中，在一具體實施例中所使用之一或多個元件可互換用於另一具體實施例中，除非此種替換在技術上係不可行的。所屬技術領域中具有通常知識者將理解，可對上述方法及結構作出各種其他省略、新增及修改而不背離所請求之標的的範疇。所有此類修改及變化皆意欲落在由隨附之申請專利範圍所定義之標的的範疇內。

【0383】關於在本文中使用實質上任何複數及/或單數術語，所屬技術領域中具有通常知識者可視適合上下文及/或應用之情況，從複數轉換成單數及/或從單數轉換成複數。各種單數/複數排列組合可在本文中明確闡述以求清晰。如本說明及隨附之申請專利範圍中所使用，單數形式之「一(a/an)」及「該(the)」包含複數之指涉物，除非上下文另有清楚說明。本文對「或(or)」之任何提及係意欲涵蓋「及/或(and/or)」，除非另有說明。

【0384】所屬技術領域中具有通常知識者將理解，一般來說，在本文及尤其於隨附之申請專利範圍(例如，隨附之申請專利範圍的主體)中所使用之術語通常意欲作為「開放式(open)」術語(例如，術語「包括(including)」應解讀為「包括但不限於(including but not limited to)」，術語「具有(having)」應解讀為「具有至少(having at

least)」，術語「包括(includes)」應解讀為「包括但不限於(includes but is not limited to)」等)。所屬技術領域中具有通常知識者將進一步理解，若意欲引入特定數目的請求項記述，則此種意圖將會明確地記述在請求項中，且在此種記述不存在下便無此種意圖。例如，為幫助理解，以下隨附之申請專利範圍可含有導入性短語「至少一個(at least one)」及「一或多個(one or more)」之使用以引入請求項記述。然而，此類短語之使用不應被解讀為表示藉由不定冠詞「一(a/an)」所引入之請求項記述限制含有此種引入請求項記述的任何特定請求項為含有僅一個此種記述之具體實施例，即使當相同請求項包括引入性短語「一或多個」或「至少一個」及不定冠詞諸如「一」時(例如，「一」應解讀為意指「至少一個」或「一或多個」)；用於引入請求項記述之定冠詞之使用亦如此。此外，即使明確地記述特定數目的引入請求項記述，所屬技術領域中具有通常知識者將認可此種記述應解讀為意指至少該記述數目(例如，無其他修飾語之「二個記述」之裸記述意指至少二個記述、或二或多個記述)。此外，在使用類似於「A、B及C中之至少一者等(at least one of A, B, and C, etc)」之慣例的情況下，此種架構通常意欲為所屬技術領域中具有通常知識者所將理解之慣例意義(例如，「具有A、B及C中之至少一者的系統(a system having at least one of A, B, and C)」將包括但不限於具有僅A、僅B、僅C、A及B一起、A及C一起、B及C一起、及/或A、B及C一起等

的系統)。在使用類似於「A、B或C中之至少一者等(at least one of A, B, or C, etc)」之慣例的情況下，此種架構通常意欲為所屬技術領域中具有通常知識者所將理解之慣例意義(例如，「具有A、B或C中之至少一者的系統(a system having at least one of A, B, or C)」將包括但不限於具有僅A、僅B、僅C、A及B一起、A及C一起、B及C一起、及/或A、B及C一起等的系統)。所屬技術領域中具有通常知識者將進一步理解，呈現二或更多個替代術語之幾乎任何轉折詞及/或短語，不論在說明、請求項或圖式中，應理解為考慮包括該等術語中之一者、該等術語中之任一者、或兩個術語之可能性。例如，短語「A或B(A or B)」將理解為包括「A」或「B」或「A及B」之可能性。

【0385】此外，當本揭露之特徵或態樣係以馬庫西群組之術語描述時，所屬技術領域中具有通常知識者將了解本揭露亦藉此以該馬庫西群組之任何個別成員或成員子群之術語描述。

【0386】如所屬技術領域中具有通常知識者將理解，就任何及所有目的而言，諸如就提供書面說明方面，在本文所揭示之所有範圍亦涵蓋任何及所有可能的子範圍及其子範圍之組合。任何列出的範圍可輕易地被辨識為充分描述且使相同範圍得以被拆解成至少相等的兩等分、三等分、四等分、五等分、十等分等。作為非限制性實施例，在本文中所討論之各範圍可輕易地被拆解為下三分之一、中間三分之一及上三分之一等。如所屬技術領域中具有通

常知識者亦將理解，所有諸如「至多(up to)」、「至少(at least)」、「高於(greater than)」、「低於(less than)」的語言等包括所記述之數目且係指後續可拆解成如上所討論之子範圍的範圍。最後，如所屬技術領域中具有通常知識者將理解，範圍包括各個別成員。因此，例如，具有1至3個物件的群組係指具有1、2或3個物件的群組。類似地，具有1至5個物件的群組係指具有1、2、3、4或5個物件的群組等。

【0387】雖然本文已揭示各種態樣及具體實施例，其他態樣及具體實施例將對所屬技術領域中具有通常知識者顯而易見。本文中所揭示之各種態樣及具體實施例係為了說明之目的且無意限制由以下請求項所指示之真實範疇及精神。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="895221中譯序列表
.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0" productionDate="2023-
03-27">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>112107379</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-03-01</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>80EM-341711-TW</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/315,372</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-03-01</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">瑞士商ＣＲＩＳＰＲ治療公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>CRISPR THERAPEUTICS AG</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">治療類血管生成素３（ＡＮＧＰＴＬ３）相關病況
之方法及組成物</InventionTitle>
 <InventionTitle languageCode="en">Methods and compositions for treating
angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) related conditions</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>26</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>80</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..80</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic nucleotide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成核苷酸</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..80</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccgttatcaacttgaaaaagtgg
caccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q6">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic nucleotide</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成核苷酸</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q7">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>taagaccatgtcccaactga</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="4">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q8">
```

```
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic nucleotide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成核苷酸</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q9">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gccaatggcctccttcagtt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q10">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic nucleotide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成核苷酸</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q11">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>tatattggtcttccacggtc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q12">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic nucleotide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成核苷酸</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q13">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ccagaaaaggtaaggttggt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q14">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic nucleotide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成核苷酸</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q15">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ggtcttccacggtctggaga</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="8">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q16">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic nucleotide</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成核苷酸</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q17">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ggcctccttcagttgggaca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q18">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic polynucleotide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成多核苷酸</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q19">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttactaaaggaacaacaaaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q20">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthetic polynucleotide</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成多核苷酸</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q21">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taagaccatgtcccaactgagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q22">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic polynucleotide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成多核苷酸</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q23">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttactaaaggaacaacaaaagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q24">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>1^2</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q25">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkage</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>硫代磷酸酯鍵聯</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q26">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2^3</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q27">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkage</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>硫代磷酸酯鍵聯</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q28">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>3^4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q29">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkage</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>硫代磷酸酯鍵聯</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>taagaccatgtcccaactga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
```

```
<INSDSeq>
 <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
 <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
 <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
 <INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q30">
     <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
   </INSDFeature_quals>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
   <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
   <INSDFeature_location>1^2</INSDFeature_location>
   <INSDFeature_quals>
    <INSDQualifier>
     <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
     <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q31">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkage</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>硫代磷酸酯鍵聯</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q32">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2^3</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q33">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkage</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>硫代磷酸酯鍵聯</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q34">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3^4</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q35">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkage</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>硫代磷酸酯鍵聯</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>29</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>gm</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>30</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>cm</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>31</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>32</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q36">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>33</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>gm</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>34..36</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q37">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>37</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>38</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q38">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>39</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>gm</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>40</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>cm</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>68..69</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q39">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>70</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>cm</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>71..72</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>73</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>gm</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>74..78</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
  <INSDQualifier id="q40">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>79</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>gm</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>80</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>81..82</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>gm</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>83</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>cm</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>84</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q41">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>85..86</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>cm</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>87</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>gm</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>88</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q42">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>90</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>91</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>cm</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>92..93</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>gm</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>94</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>95</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>gm</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>96</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>cm</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>97</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>97^98</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q43">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkage</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>硫代磷酸酯鍵聯</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>98</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>98^99</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q44">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkage</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>硫代磷酸酯鍵聯</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>99</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>99^100</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q45">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkage</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>硫代磷酸酯鍵聯</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>89</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q67">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taagaccatgtcccaactgagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="14">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q68">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1^2</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q69">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkage</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>硫代磷酸酯鍵聯</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2^3</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q70">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkage</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>硫代磷酸酯鍵聯</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q71">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&amp;apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&amp;apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3^4</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q72">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkage</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>硫代磷酸酯鍵聯</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ttactaaaggaacaacaaaa</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="15">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>100</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q73">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1^2</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q74">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkage</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>硫代磷酸酯鍵聯</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2^3</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q75">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkage</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>硫代磷酸酯鍵聯</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q76">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3^4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q77">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkage</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>硫代磷酸酯鍵聯</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>29</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>gm</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>30</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>cm</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>31</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>32</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q78">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>gm</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>34..36</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q79">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>37</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>38</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q80">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>39</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>gm</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>40</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>cm</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>69</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q81">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>70</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>cm</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>71..72</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>73</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>gm</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>74..78</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q82">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>79</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>gm</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>80</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>81..82</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>gm</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>83</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>cm</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>84</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q83">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>85..86</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
```

```
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>cm</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>87</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>gm</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>88</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q84">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>2&apos;-O-甲基腺苷</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>89</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>gm</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>90</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>91</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>cm</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>92..93</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>gm</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>94</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>95</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>gm</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>96</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>cm</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>97</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>97^98</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q85">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkage</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>硫代磷酸酯鍵聯</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>98</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>98^99</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q86">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkage</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>硫代磷酸酯鍵聯</NonEnglishQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>99</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>99^100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q87">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>phosphorothioate linkage</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>硫代磷酸酯鍵聯</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>um</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttactaaaggaacaacaaaagttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="16">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>4506</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..4506</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q88">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..4506</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q89">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agaggaaataagagagaaaagaagagtaagaagaaatataagagccaccatggcccctaaga
agaagagaaaagtcggaattcacggagtccccgccgccgacaaaaagtactccattggccttgatattggaaccaactcc
gtgggttgggccgtgatcactgacgagtacaaggtgccgtccaagaagttcaaggtgctggggaacactgaccggcactc
aattaagaagaacctgattggggcgctgctgttcgactccggagaaaccgcggaggctacccgcctgaagcggactgccc
ggcggagatacacgcgcaggaagaaccggatttgctacctccaagaaatcttcagcaacgaaatggcaaaggtggacgat
tccttcttccatcgcctggaagagagcttcctggtggaagaggacaagaagcacgaaagacacccgattttcggcaacat
cgtggatgaggtcgcataccacgaaaagtaccccaccatctatcatcttcggaagaagctggtcgactccaccgataagg
ccgatctgcgcctgatctacttggcgctggctcacatgattaagttcagaggacactttctgatagagggcgacctcaat
cccgataactccgacgtggataagctgttcatccaactggtgcagacgtacaaccaactgtttgaagagaatccaatcaa
cgccagcggggtggacgccaaggccatcctgtccgcccggctgtcaaagtccagacgcctggagaatctcatcgcgcaac
tccctggcgaaaaaaagaacggactcttcgggaatctgattgctctgtccctggggctcactccgaacttcaagtcgaac
```

ttcgacctggcggaggacgctaagctgcagctgtccaaggacacctacgatgacgatctggataaccttctggcccagat
cggggatcaatacgccgatctcttcctggccgcaaagaacttgtcggatgctattctgctgagcgacattctgcgggtca
atactgaaatcaccaaggcgcccctgtcggccagcatgatcaagcgctacgacgaacaccaccaagacctgactctgctg
aaggccctcgtgcgccagcagctgcctgaaaagtacaaggagattttcttcgaccagtccaagaacggatacgccggata
cattgacggaggggccagccaggaggaattttacaaattcatcaagcccattctcgagaaaatggacggaaccgaagagt
tgctcgtgaagctgaacagagaggatctcctccggaagcagcggaccttcgacaacggttccatcccgcaccaaatccac
ctgggcgaattgcacgccatcctccggcggcaggaagatttctacccattcttgaaggacaatcgcgaaaagatcgaaaa
gatcttgactttccgcatcccgtactacgtgggccctctggcccgcggcaactcccgcttcgcttggatgacacggaagt
ccgaggaaaccattacgccctggaacttcgaggaagtggtggacaaggggcgtccgcccagagcttcatcgaacgcatg
accaatttcgacaagaacctcccgaacgaaaaagtgctgccaaagcactcgctcctctacgaatacttcaccgtgtacaa
cgagctgactaaggtcaaatacgtgactgagggaatgcggaagccggccttcctgtcgggagagcagaagaaggccatag
tggacttgcttttcaagactaaccggaaggtcactgtgaagcaactcaaggaggactacttcaagaagatcgagtgtttc
gactcggtggagatctcgggtgtcgaggaccgcttcaacgcctccctgggaacttaccacgatctgctgaagatcatcaa
ggacaaggacttcctcgataacgaagaaaatgaggacatcctcgaggatatcgtgctgaccctgaccttgttcgaggata
gggagatgatcgaggagcggctcaagacctacgcccacctgtttgacgacaaagtgatgaagcaactgaaacggcggagg
tataccggctggggtcggctgtcccgcaagctgatcaacgggatcagggacaagcagtccggaaagaccatcctcgactt
ccttaagtccgacggattcgcgaaccgcaacttcatgcaacttatccacgacgactcgctgacattcaaggaagatatcc
agaaggcccaggtgtccggacaggggactcgcttcatgagcacatcgctaacctggccggatcccccgccataaaaaag
ggcattctgcagaccgtcaaagtggtggatgagctggtcaaggtcatgggccggcataagccggaaaacatcgtcatcga
gatggcccgcgagaaccagactacgcagaagggccagaagaactcccgggagcggatgaagcggattgaagagggcatca
aggagctcggcagccagattctgaaggaacatcccgtggaaaacacccagctgcaaaacgaaaagctctatttgtactat
ctgcaaaacggacgcgatatgtacgtggatcaggagctggacattaacagactgagcgactatgacgtggatcacattgt
gcctcaaagcttcctcaaggacgactcaattgacaacaaggtcctgaccagaagcgacaagaacagaggaaagtcggata
atgtgccgtccgaagaagtggtcaagaagatgaagaattactggagacagctcctgaatgcgaagctcattacccagcgg
aagttcgataacctgaccaaggccgaaaggggtggactgtccgaactcgacaaagctggcttcatcaagcgccaactggt
cgaaaccaggcagatcaccaagcacgtcgcccagattctggacagccgcatgaacactaagtacgacgagaacgataagc
tgatccgcgaagtgaaggtcatcaccctgaagtccaagctcgtgtccgactttcggaaggatttccagttttacaaggtc
cgcgagatcaacaactaccatcacgcccacgacgcgtaccttaacgcagtcgtgggaacggctcttatcaagaagtaccc
aaagctggagtcggaatttgtgtacggagactacaaagtgtacgacgtgcgcaagatgatcgccaaatctgagcaagaga
tcgggaaggcaaccgccaaatacttcttctactcaaacattatgaatttttcaaaactgagattaccctggctaacgga
gaaattcggaagcgccccctgattgaaaccaacggagaaactggagaaattgtgtgggacaagggacgggacttcgccac
cgtccgcaaggtcctctcaatgccccaagtcaacatcgtgaaaaagaccgaagtgcaaaccggcggcttctcaaaggagt
ccatcctgcctaagcgcaacagcgacaagctgattgccaggaagaaggactgggacccgaagaagtacggaggatttgat
tcccctaccgtggcctactccgtgctcgtggtggccaaagtggaaaaggggaaatccaagaagctgaagtcggtgaagga
gcttttgggtatcaccatcatggaacgctcctcgttcgaaaagaacccaatcgatttcctggaagctaagggttataagg
aagtgaaaaaggacctgattatcaagctgcccaagtactcactgttcgagctggaaaacggtcggaaaaggatgctggcc
agcgccggagaactccagaagggaaacgaactggcactgccgtccaaatacgtcaacttcctctaccttgcatcccatta
cgaaaaactcaagggatcgccggaggacaacgagcagaagcagcttttcgtggagcaacacaagcattacttggacgaga
tcatcgagcagatttccgagttctcaaagcgcgtgatcctggccgacgcaaatctggacaaggtcctgtccgcgtacaat
aagcatcgggacaagcctatccgcgaacaggccgagaacatcatccatctgttcactctgacaaacctgggcgcacccgc

cgcgttcaagtactttgacaccaccatcgataggaagcgatacacctcaactaaggaagtgttggacgcgacccttatcc
atcagtcgatcaccgggctgtacgaaacacggatcgacctcagccagttgggaggcgacaagcgccctgcggctaccaag
aaggccggacaggccaagaagaagaaatgagcggccgcttaattaagctgccttctgcggggcttgccttctggccatgc
ccttcttctctcccttgcacctgtacctcttggtctttgaataaagcctgagtaggaagtctagaaaaaaaaaaaaaaaa
aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa
aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>4444</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..4444</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q90">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..4444</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q91">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>

</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aggaaataagagagaaaagaagagtaagaagaaatataagagccaccatggccccaaagaag
aagcggaaggtcggtatccacggagtcccagcagccgacaagaagtacagcatcggcctggacatcggcaccaactctgt
gggctgggccgtgatcaccgacgagtacaaggtgcccagcaagaaattcaaggtgctgggcaacaccgaccggcacagca
tcaagaagaacctgatcggagccctgctgttcgacagcggcgaaacagccgaggccacccggctgaagagaaccgccaga
agaagatacaccagacggaagaaccggatctgctatctgcaagagatcttcagcaacgagatggccaaggtggacgacag
cttcttccacagactggaagagtccttcctggtggaagaggacaagaagcacgagagacaccccatcttcggcaacatcg
tggacgaggtggcctaccacgagaagtaccccaccatctaccacctgagaaagaaactggtggacagcaccgacaaggcc
gacctgagactgatctacctggccctggcccacatgatcaagttcagaggccacttcctgatcgagggcgacctgaaccc
cgacaacagcgacgtggacaagctgttcatccagctggtgcagacctacaaccagctgttcgaggaaaaccccatcaacg
ccagcggcgtggacgccaaggctatcctgtctgccagactgagcaagagcagaaggctggaaaatctgatcgcccagctg
cccggcgagaagaagaacggcctgttcggcaacctgattgccctgagcctgggcctgacccccaacttcaagagcaactt
cgacctggccgaggatgccaaactgcagctgagcaaggacacctacgacgacgacctggacaacctgctggcccagatcg
gcgaccagtacgccgacctgttcctggccgccaagaacctgtctgacgccatcctgctgagcgacatcctgagagtgaac
accgagatcaccaaggcccccctgagcgcctctatgatcaagagatacgacgagcaccaccaggacctgaccctgctgaa
agctctcgtgcggcagcagctgcctgagaagtacaaagaaatcttcttcgaccagagcaagaacggctacgccggctaca
tcgatggcggcgctagccaggaagagttctacaagttcatcaagcccatcctggaaaagatggacggcaccgaggaactg
ctcgtgaagctgaacagagaggacctgctgagaaagcagagaaccttcgacaacggcagcatcccccaccagatccacct
gggagagctgcacgctatcctgagaaggcaggaagatttttacccattcctgaaggacaaccgggaaaagatcgagaaga
tcctgaccttcaggatcccctactacgtgggcccccctggccagaggcaacagcagattcgcctggatgaccagaaagagc
gaggaaaccatcacccccctggaacttcgaggaagtggtggacaagggcgccagcgcccagagcttcatcgagagaatgac
aaacttcgataagaacctgcccaacgagaaggtgctgcccaagcacagcctgctgtacgagtacttcaccgtgtacaacg
agctgaccaaagtgaaatacgtgaccgagggaatgagaaagcccgccttcctgagcggcgagcagaaaaaggccatcgtg
gacctgctgttcaagaccaacagaaaagtgaccgtgaagcagctgaaagaggactacttcaagaaaatcgagtgcttcga
ctccgtggaaatctccggcgtggaagatagattcaacgcctccctgggcacataccacgatctgctgaaaattatcaagg
acaaggacttcctggataacgaagagaacgaggacattctggaagatatcgtgctgaccctgacactgtttgaggaccgc
gagatgatcgaggaaaggctgaaaacctacgctcacctgttcgacgacaaagtgatgaagcagctgaagagaaggcggta
caccggctggggcaggctgagcagaaagctgatcaacggcatcagagacaagcagagcggcaagacaatcctggatttcc
tgaagtccgacggcttcgccaaccggaacttcatgcagctgatccacgacgacagcctgacattcaaagaggacatccag
aaagcccaggtgtccggccagggcgactctctgcacgagcatatcgctaacctggccggcagccccgctatcaagaaggg
catcctgcagacagtgaaggtggtggacgagctcgtgaaagtgatgggcagacacaagcccgagaacatcgtgatcgaga
tggctagagagaaccagaccacccagaagggacagaagaactcccgcgagaggatgaagagaatcgaagagggcatcaaa
gagctgggcagccagatcctgaaagaacaccccgtggaaaacacccagctgcagaacgagaagctgtacctgtactacct
gcagaatggccgggatatgtacgtggaccaggaactggacatcaacagactgtccgactacgatgtggaccatatcgtgc
ctcagagctttctgaaggacgactccatcgataacaaagtgctgactcggagcgacaagaacagaggcaagagcgacaac
gtgccctccgaagaggtcgtgaagaagatgaagaactactggcgacagctgctgaacgccaagctgattacccagaggaa
gttcgataacctgaccaaggccgagagaggcggcctgagcgagctggataaggccggcttcatcaagaggcagctggtgg
aaaccagacagatcacaaagcacgtggcacagatcctggactcccggatgaacactaagtacgacgaaaacgataagctg
atccgggaagtgaaagtgatcaccctgaagtccaagctggtgtccgatttccggaaggatttccagttttacaaagtgcg

cgagatcaacaactaccaccacgcccacgacgcctacctgaacgccgtcgtgggaaccgccctgatcaaaaagtaccccta
agctggaaagcgagttcgtgtacggcgactacaaggtgtacgacgtgcggaagatgatcgccaagagcgagcaggaaatc
ggcaaggctaccgccaagtacttcttctacagcaacatcatgaactttttcaagaccgaaatcaccctggccaacggcga
gatcagaaagcgccctctgatcgagacaaacggcgaaaccggggagatcgtgtgggataagggcagagacttcgccacag
tgcgaaaggtgctgagcatgccccaagtgaatatcgtgaaaaagaccgaggtgcagacaggcggcttcagcaaagagtct
atcctgcccaagaggaacagcgacaagctgatcgccagaaagaaggactgggaccccaagaagtacggcggcttcgacag
ccctaccgtggcctactctgtgctggtggtggctaaggtggaaaagggcaagtccaagaaactgaagagtgtgaaagagc
tgctggggatcaccatcatggaaagaagcagctttgagaagaaccctatcgactttctggaagccaagggctacaaagaa
gtgaaaaaggacctgatcatcaagctgcctaagtactccctgttcgagctggaaaacggcagaaagagaatgctggcctc
tgccggcgaactgcagaagggaaacgagctggccctgcctagcaaatatgtgaacttcctgtacctggcctcccactatg
agaagctgaagggcagccctgaggacaacgaacagaaacagctgtttgtggaacagcataagcactacctggacgagatc
atcgagcagatcagcgagttctccaagagagtgatcctggccgacgccaatctggacaaggtgctgtctgcctacaacaa
gcacagggacaagcctatcagagagcaggccgagaatatcatccacctgttcaccctgacaaacctgggcgctcctgccg
ccttcaagtactttgacaccaccatcgaccggaagaggtacaccagcaccaaagaggtgctggacgccaccctgatccac
cagagcatcaccggcctgtacgagacaagaatcgacctgtctcagctgggaggcgacaagagacctgccgccactaagaa
ggccggacaggccaaaaagaagaagtgagcggccgcttaattaagctgccttctgcggggcttgccttctggccatgccc
ttcttctctcccttgcacctgtacctcttggtctttgaataaagcctgagtaggaagtctagaaaaaaaaaaaaaaaaaa
aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa</INSDSeq_sequence
>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>4506</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..4506</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q92">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..4506</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q93">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..4506</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q94">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>For every position there is a t/u, it is substituted with an N1-methylpseudouridine.</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>針對每個有t/u之位置，其經N1-甲基假尿苷取代</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agaggaaataagagagaaaagaagagtaagaagaaatataagagccaccatggcccctaaga
agaagagaaaagtcggaattcacggagtccccgccgccgacaaaaagtactccattggccttgatattggaaccaactcc
gtgggttgggccgtgatcactgacgagtacaaggtgccgtccaagaagttcaaggtgctggggaacactgaccggcactc
aattaagaagaacctgattggggcgctgctgttcgactccggagaaaccgcggaggctacccgcctgaagcggactgccc
ggcggagatacacgcgcaggaagaaccggatttgctacctccaagaaatcttcagcaacgaaatggcaaaggtggacgat
tccttcttccatcgcctggaagagagcttcctggtggaagaggacaagaagcacgaaagacacccgattttcggcaacat
cgtggatgaggtcgcataccacgaaaagtaccccaccatctatcatcttcggaagaagctggtcgactccaccgataagg
ccgatctgcgcctgatctacttggcgctggctcacatgattaagttcagaggacactttctgatagagggcgacctcaat
cccgataactccgacgtggataagctgttcatccaactggtgcagacgtacaaccaactgtttgaagagaatccaatcaa
cgccagcggggtggacgccaaggccatcctgtccgcccggctgtcaaagtccagacgcctggagaatctcatcgcgcaac
tccctggcgaaaaaaagaacggactcttcgggaatctgattgctctgtccctggggctcactccgaacttcaagtcgaac
ttcgacctggcggaggacgctaagctgcagctgtccaaggacacctacgatgacgatctggataaccttctggcccagat

cggggatcaatacgccgatctcttcctggccgcaaagaacttgtcggatgctattctgctgagcgacattctgcgggtca
atactgaaatcaccaaggcgcccctgtcggccagcatgatcaagcgctacgacgaacaccaccaagacctgactctgctg
aaggccctcgtgcgccagcagctgcctgaaaagtacaaggagattttcttcgaccagtccaagaacggatacgccggata
cattgacggaggggccagccaggaggaattttacaaattcatcaagcccattctcgagaaaatggacggaaccgaagagt
tgctcgtgaagctgaacagagaggatctcctccggaagcagcggaccttcgacaacggttccatcccgcaccaaatccac
ctgggcgaattgcacgccatcctccggcggcaggaagatttctacccattcttgaaggacaatcgcgaaaagatcgaaaa
gatcttgactttccgcatcccgtactacgtgggccctctggcccgcggcaactcccgcttcgcttggatgacacggaagt
ccgaggaaaccattacgccctggaacttcgaggaagtggtggacaaggggcgtccgcccagagcttcatcgaacgcatg
accaatttcgacaagaacctcccgaacgaaaaagtgctgccaaagcactcgctcctctacgaatacttcaccgtgtacaa
cgagctgactaaggtcaaatacgtgactgagggaatgcggaagccggccttcctgtcgggagagcagaagaaggccatag
tggacttgcttttcaagactaaccggaaggtcactgtgaagcaactcaaggaggactacttcaagaagatcgagtgtttc
gactcggtggagatctcgggtgtcgaggaccgcttcaacgcctccctgggaacttaccacgatctgctgaagatcatcaa
ggacaaggacttcctcgataacgaagaaaatgaggacatcctcgaggatatcgtgctgaccctgaccttgttcgaggata
gggagatgatcgaggagcggctcaagacctacgcccacctgtttgacgacaaagtgatgaagcaactgaaacggcggagg
tataccggctggggtcggctgtcccgcaagctgatcaacgggatcagggacaagcagtccggaaagaccatcctcgactt
ccttaagtccgacggattcgcgaaccgcaacttcatgcaacttatccacgacgactcgctgacattcaaggaagatatcc
agaaggcccaggtgtccggacaggggactcgcttcatgagcacatcgctaacctggccggatcccccgccataaaaaag
ggcattctgcagaccgtcaaagtggtggatgagctggtcaaggtcatgggccggcataagccggaaaacatcgtcatcga
gatggcccgcgagaaccagactacgcagaagggccagaagaactcccgggagcggatgaagcggattgaagagggcatca
aggagctcggcagccagattctgaaggaacatcccgtggaaaacacccagctgcaaaacgaaaagctctatttgtactat
ctgcaaaacggacgcgatatgtacgtggatcaggagctggacattaacagactgagcgactatgacgtggatcacattgt
gcctcaaagcttcctcaaggacgactcaattgacaacaaggtcctgaccagaagcgacaagaacagaggaaagtcggata
atgtgccgtccgaagaagtggtcaagaagatgaagaattactggagacagctcctgaatgcgaagctcattacccagcgg
aagttcgataacctgaccaaggccgaaaggggtggactgtccgaactcgacaaagctggcttcatcaagcgccaactggt
cgaaaccaggcagatcaccaagcacgtcgcccagattctggacagccgcatgaacactaagtacgacgagaacgataagc
tgatccgcgaagtgaaggtcatcaccctgaagtccaagctcgtgtccgactttcggaaggatttccagttttacaaggtc
cgcgagatcaacaactaccatcacgcccacgacgcgtaccttaacgcagtcgtgggaacggctcttatcaagaagtaccc
aaagctggagtcggaatttgtgtacggagactacaaagtgtacgacgtgcgcaagatgatcgccaaatctgagcaagaga
tcgggaaggcaaccgccaaatacttcttctactcaaacattatgaatttttcaaaactgagattaccctggctaacgga
gaaattcggaagcgccccctgattgaaaccaacggagaaactggagaaattgtgtgggacaagggacgggacttcgccac
cgtccgcaaggtcctctcaatgccccaagtcaacatcgtgaaaaagaccgaagtgcaaaccggcggcttctcaaaggagt
ccatcctgcctaagcgcaacagcgacaagctgattgccaggaagaaggactgggacccgaagaagtacggaggatttgat
tcccctaccgtggcctactccgtgctcgtggtggccaaagtggaaaaggggaaatccaagaagctgaagtcggtgaagga
gcttttgggtatcaccatcatggaacgctcctcgttcgaaaagaacccaatcgatttcctggaagctaagggttataagg
aagtgaaaaaggacctgattatcaagctgcccaagtactcactgttcgagctggaaaacggtcggaaaaggatgctggcc
agcgccggagaactccagaagggaaacgaactggcactgccgtccaaatacgtcaacttcctctaccttgcatcccatta
cgaaaaactcaagggatcgccggaggacaacgagcagaagcagcttttcgtggagcaacacaagcattacttggacgaga
tcatcgagcagatttccgagttctcaaagcgcgtgatcctggccgacgcaaatctggacaaggtcctgtccgcgtacaat
aagcatcgggacaagcctatccgcgaacaggccgagaacatcatccatctgttcactctgacaaacctgggcgcacccgc
cgcgttcaagtactttgacaccaccatcgataggaagcgatacacctcaactaaggaagtgttggacgcgacccttatcc

atcagtcgatcaccgggctgtacgaaacacggatcgacctcagccagttgggaggcgacaagcgccctgcggctaccaag
aaggccggacaggccaagaagaagaaatgagcggccgcttaattaagctgccttctgcggggcttgccttctggccatgc
ccttcttctctcccttgcacctgtacctcttggtctttgaataaagcctgagtaggaagtctagaaaaaaaaaaaaaaaa
aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa
aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>4506</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4506</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q95">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Synthetic</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4506</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q96">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>

<INSDFeature>
<INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>27</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>37</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>39</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>51</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>58</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>75</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>81</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>82</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>90</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>110</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>113</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>117</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>118</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>123</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>124</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>127</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>129</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>130</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>140</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>144</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>148</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>149</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>156</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>159</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>163</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>170</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>177</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>182</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>191</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>192</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>198</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>201</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>211</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>221</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>225</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>226</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>237</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>240</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>241</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>249</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>252</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>254</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>255</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>260</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>280</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>288</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>298</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>311</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>333</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>334</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>335</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>338</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>342</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>351</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>353</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>354</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>366</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>375</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>382</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>383</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>386</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>387</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>389</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>390</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>394</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>399</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>410</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>411</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>414</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>417</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>450</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>451</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>452</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>453</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>462</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>465</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>469</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>474</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>479</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>491</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>501</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>503</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>505</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>508</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>510</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>511</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>522</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>525</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>530</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>538</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>547</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>549</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>555</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>558</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>560</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>563</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>564</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>570</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>574</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>579</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>582</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>583</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>587</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>588</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>599</INSDFeature_location>
```

```
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>600</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>601</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>603</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>606</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>618</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>622</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>628</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>632</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>639</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>643</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>648</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>650</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>651</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>654</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>660</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>663</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>671</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>681</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>683</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>684</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>685</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>694</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>699</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>714</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>729</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>732</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>734</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>744</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>746</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>752</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>762</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>769</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>771</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>774</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>783</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>787</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>807</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>809</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>810</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>817</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>819</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>822</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>823</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>826</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>828</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>830</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>834</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>840</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>844</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>851</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>852</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>857</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>863</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>864</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>870</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>883</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>888</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>894</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>896</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>908</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>913</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>919</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>921</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>925</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>930</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>931</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>933</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>942</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>949</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>953</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>961</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>963</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>965</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>966</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>969</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>983</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>984</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>986</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>991</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>994</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>996</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>997</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>999</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1002</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1011</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1012</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1014</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1020</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1024</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1027</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1032</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1047</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1049</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1059</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1062</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1070</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1092</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1096</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1098</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1101</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1110</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1113</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1125</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1129</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1136</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1146</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1147</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1148</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1149</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1151</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1152</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1160</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1172</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1181</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1185</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1186</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1211</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1212</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1213</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1214</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>1220</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1221</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1224</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1233</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1234</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1236</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1245</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1262</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1263</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1266</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1269</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1275</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1288</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1290</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1293</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1310</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1311</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1321</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1322</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1326</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1338</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1344</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1352</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1353</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1362</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1365</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1381</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1382</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1383</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1385</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1391</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1392</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1394</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1395</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1405</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1416</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1425</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1427</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1428</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>1432</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1433</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1434</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1440</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1445</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1448</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1452</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1459</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1461</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1475</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1481</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1482</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1486</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1487</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1491</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1502</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1515</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1516</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1523</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1529</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1530</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1539</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1542</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1556</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1568</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1569</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1572</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1581</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1588</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1589</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1590</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1602</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1617</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1620</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1631</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1635</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1638</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1640</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1646</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>1649</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1650</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1656</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1658</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1668</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1672</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1677</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1682</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1686</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1690</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1698</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1712</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1713</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1716</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1718</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1740</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1743</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1748</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1749</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1752</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1753</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1754</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1755</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1762</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1773</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1777</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1779</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1788</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1799</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1802</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1803</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1812</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1817</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1819</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1820</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1821</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1826</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1830</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1836</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>1838</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1843</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1845</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1856</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1857</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1865</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1869</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1876</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1877</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1885</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1887</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1890</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1896</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1899</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1913</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1914</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1917</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1921</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1933</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1941</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1944</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1951</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1953</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1956</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1959</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1965</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1970</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1971</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1973</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1974</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1981</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1989</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1992</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2004</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2012</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2022</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2024</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2025</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2026</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>2037</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2040</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2049</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2063</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2065</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2072</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2077</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2082</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2084</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2094</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2097</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2106</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2120</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2133</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2136</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2141</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2142</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2145</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2146</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2150</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2159</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2160</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2174</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2175</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2178</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2184</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2185</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2187</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2198</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2202</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2207</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2208</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2218</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2220</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2235</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2237</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2252</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2256</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2257</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>2260</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2268</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2272</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2277</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2285</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2295</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2307</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2308</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2310</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2319</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2325</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2328</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2332</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2337</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2340</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2346</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2349</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2359</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2373</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2376</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2379</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2385</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2404</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2426</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2439</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2448</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2449</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2460</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2469</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2481</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2482</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2484</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2494</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2499</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2514</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2529</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2531</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2533</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2534</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>2535</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2537</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2540</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2542</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2544</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2560</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2562</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2564</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2568</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2572</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2580</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2586</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2587</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2595</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2603</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2605</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2610</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2614</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2619</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2620</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2622</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2626</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2633</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2634</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2637</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2648</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2652</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2653</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2664</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2667</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2696</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2701</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2704</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2706</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2711</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2721</INSDFeature_location>
```

```
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2724</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2733</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2740</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>2741</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2744</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2754</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2757</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2761</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2769</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2772</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2773</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2786</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2787</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2791</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2796</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2815</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2820</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2822</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2829</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2839</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2843</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2844</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2847</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2859</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2862</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2877</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2889</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2898</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2899</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2901</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2913</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2920</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2924</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2938</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2943</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2946</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2955</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2961</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>2964</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2970</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2975</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2982</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>2985</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2987</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2993</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2994</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2995</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3004</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3005</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3006</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3011</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3012</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3013</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3014</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3021</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3030</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3038</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3043</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3059</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3063</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3064</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3072</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3075</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3085</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3087</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3088</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3090</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3098</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3108</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3113</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3119</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3120</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3121</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3123</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3125</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3134</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3141</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3143</INSDFeature_location>
```

```
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3150</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3159</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3162</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>3170</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3172</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3183</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3203</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3206</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3207</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3209</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3210</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3212</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3215</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3222</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3223</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3225</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3229</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3230</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3231</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3232</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3233</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3234</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3241</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3246</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3247</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3252</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3256</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3267</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3268</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3282</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3285</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3286</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3304</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3312</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3313</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3315</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3317</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3335</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3336</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3345</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3354</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3357</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>3359</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3363</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3372</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3378</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3381</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3396</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3410</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3411</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3413</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3422</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3426</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3429</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3433</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3453</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3456</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3457</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3473</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3488</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3497</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3498</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3499</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3502</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3503</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3508</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3513</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3518</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3521</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3525</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3528</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3531</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3534</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3543</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3557</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3567</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3572</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3576</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3585</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3586</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3587</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>3588</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3592</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3594</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3600</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3603</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3611</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3614</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3617</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3618</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3633</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3637</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3638</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3639</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3642</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3649</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3655</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3656</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3658</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3666</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3678</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3681</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3682</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3684</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3690</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3698</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3701</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3705</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3707</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3708</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3714</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3724</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3735</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3738</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3756</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3774</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3780</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3785</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3791</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3795</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>3800</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3801</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3804</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3806</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3810</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3811</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3815</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3820</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3821</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3831</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3839</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3867</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3868</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3869</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3870</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3873</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3889</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3890</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3893</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3894</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3903</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3906</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3915</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3916</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3917</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3923</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3924</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3926</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3936</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3939</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3942</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3955</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3957</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3966</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3969</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3971</INSDFeature_location>
```

```
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3977</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3982</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>3988</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>4000</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4002</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4023</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4026</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4030</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4032</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4034</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4035</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4039</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4041</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4050</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4067</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4068</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4073</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4076</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4077</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4078</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4089</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4093</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4103</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4109</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4114</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4122</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4124</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4125</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4137</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4138</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4140</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4144</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4148</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4152</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4161</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4163</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4176</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4182</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4190</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4191</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4210</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4216</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>4250</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4261</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4262</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4265</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4266</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4271</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4275</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4276</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4278</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4286</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4287</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4291</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>m1f</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4292</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4294</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4300</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4305</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4306</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4308</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4309</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4311</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4313</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4317</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4318</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4324</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4326</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4330</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4332</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4333</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4336</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4338</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4339</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4340</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
```

```
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4344</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4351</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4355</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4362</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>4364</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>mlf</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agaggaaataagagagaaaagaagagtaagaagaaatataagagccaccatggcccctaaga
agaagagaaaagtcggaattcacggagtccccgccgccgacaaaaagtactccattggccttgatattggaaccaactcc
gtgggttgggccgtgatcactgacgagtacaaggtgccgtccaagaagttcaaggtgctggggaacactgaccggcactc
aattaagaagaacctgattggggcgctgctgttcgactccggagaaaccgcggaggctacccgcctgaagcggactgccc
ggcggagatacacgcgcaggaagaaccggatttgctacctccaagaaatcttcagcaacgaaatggcaaaggtggacgat
tccttcttccatcgcctggaagagagcttcctggtggaagaggacaagaagcacgaaagacacccgattttcggcaacat
cgtggatgaggtcgcataccacgaaaagtaccccaccatctatcatcttcggaagaagctggtcgactccaccgataagg
ccgatctgcgcctgatctacttggcgctggctcacatgattaagttcagaggacactttctgatagagggcgacctcaat
cccgataactccgacgtggataagctgttcatccaactggtgcagacgtacaaccaactgtttgaagagaatccaatcaa
cgccagcggggtggacgccaaggccatcctgtccgcccggctgtcaaagtccagacgcctggagaatctcatcgcgcaac
tccctggcgaaaaaaagaacggactcttcgggaatctgattgctctgtccctggggctcactccgaacttcaagtcgaac
ttcgacctggcggaggacgctaagctgcagctgtccaaggacacctacgatgacgatctggataaccttctggcccagat
cggggatcaatacgccgatctcttcctggccgcaaagaacttgtcggatgctattctgctgagcgacattctgcgggtca
atactgaaatcaccaaggcgcccctgtcggccagcatgatcaagcgctacgacgaacaccaccaagacctgactctgctg
aaggccctcgtgcgccagcagctgcctgaaaagtacaaggagattttcttcgaccagtccaagaacggatacgccggata
cattgacggaggggccagccaggaggaattttacaaattcatcaagcccattctcgagaaaatggacggaaccgaagagt
tgctcgtgaagctgaacagagaggatctcctccggaagcagcggaccttcgacaacggttccatcccgcaccaaatccac
ctgggcgaattgcacgccatcctccggcggcaggaagatttctacccattcttgaaggacaatcgcgaaaagatcgaaaa
gatcttgactttccgcatcccgtactacgtgggccctctggcccgcggcaactcccgcttcgcttggatgacacggaagt
ccgaggaaaccattacgccctggaacttcgaggaagtggtggacaaggggcgtccgcccagagcttcatcgaacgcatg
accaatttcgacaagaacctcccgaacgaaaaagtgctgccaaagcactcgctcctctacgaatacttcaccgtgtacaa
cgagctgactaaggtcaaatacgtgactgagggaatgcggaagccggccttcctgtcgggagagcagaagaaggccatag
```

tggacttgcttttcaagactaaccggaaggtcactgtgaagcaactcaaggaggactacttcaagaagatcgagtgtttc
gactcggtggagatctcgggtgtcgaggaccgcttcaacgcctccctgggaacttaccacgatctgctgaagatcatcaa
ggacaaggacttcctcgataacgaagaaaatgaggacatcctcgaggatatcgtgctgaccctgaccttgttcgaggata
gggagatgatcgaggagcggctcaagacctacgcccacctgtttgacgacaaagtgatgaagcaactgaaacggcggagg
tataccggctggggtcggctgtcccgcaagctgatcaacgggatcagggacaagcagtccggaaagaccatcctcgactt
ccttaagtccgacggattcgcgaaccgcaacttcatgcaacttatccacgacgactcgctgacattcaaggaagatatcc
agaaggcccaggtgtccggacaggggactcgcttcatgagcacatcgctaacctggccggatcccccgccataaaaaag
ggcattctgcagaccgtcaaagtggtggatgagctggtcaaggtcatgggccggcataagccggaaaacatcgtcatcga
gatggcccgcgagaaccagactacgcagaagggccagaagaactcccgggagcggatgaagcggattgaagagggcatca
aggagctcggcagccagattctgaaggaacatcccgtggaaaacacccagctgcaaaacgaaaagctctatttgtactat
ctgcaaaacggacgcgatatgtacgtggatcaggagctggacattaacagactgagcgactatgacgtggatcacattgt
gcctcaaagcttcctcaaggacgactcaattgacaacaaggtcctgaccagaagcgacaagaacagaggaaagtcggata
atgtgccgtccgaagaagtggtcaagaagatgaagaattactggagacagctcctgaatgcgaagctcattacccagcgg
aagttcgataacctgaccaaggccgaaaggggtggactgtccgaactcgacaaagctggcttcatcaagcgccaactggt
cgaaaccaggcagatcaccaagcacgtcgcccagattctggacagccgcatgaacactaagtacgacgagaacgataagc
tgatccgcgaagtgaaggtcatcaccctgaagtccaagctcgtgtccgactttcggaaggatttccagttttacaaggtc
cgcgagatcaacaactaccatcacgcccacgacgcgtaccttaacgcagtcgtgggaacggctcttatcaagaagtaccc
aaagctggagtcggaatttgtgtacggagactacaaagtgtacgacgtgcgcaagatgatcgccaaatctgagcaagaga
tcgggaaggcaaccgccaaatacttcttctactcaaacattatgaatttttcaaaactgagattaccctggctaacgga
gaaattcggaagcgccccctgattgaaaccaacggagaaactggagaaattgtgtgggacaagggacgggacttcgccac
cgtccgcaaggtcctctcaatgccccaagtcaacatcgtgaaaaagaccgaagtgcaaaccggcggcttctcaaaggagt
ccatcctgcctaagcgcaacagcgacaagctgattgccaggaagaaggactgggacccgaagaagtacggaggatttgat
tcccctaccgtggcctactccgtgctcgtggtggccaaagtggaaaaggggaaatccaagaagctgaagtcggtgaagga
gcttttgggtatcaccatcatggaacgctcctcgttcgaaaagaacccaatcgatttcctggaagctaagggttataagg
aagtgaaaaaggacctgattatcaagctgcccaagtactcactgttcgagctggaaaacggtcggaaaaggatgctggcc
agcgccggagaactccagaagggaaacgaactggcactgccgtccaaatacgtcaacttcctctaccttgcatcccatta
cgaaaaactcaagggatcgccggaggacaacgagcagaagcagcttttcgtggagcaacacaagcattacttggacgaga
tcatcgagcagatttccgagttctcaaagcgcgtgatcctggccgacgcaaatctggacaaggtcctgtccgcgtacaat
aagcatcgggacaagcctatccgcgaacaggccgagaacatcatccatctgttcactctgacaaacctgggcgcacccgc
cgcgttcaagtactttgacaccaccatcgataggaagcgatacacctcaactaaggaagtgttggacgcgacccttatcc
atcagtcgatcaccgggctgtacgaaacacggatcgacctcagccagttgggaggcgacaagcgccctgcggctaccaag
aaggccggacaggccaagaagaagaaatgagcggccgcttaattaagctgccttctgcggggcttgccttctggccatgc
ccttcttctctcccttgcacctgtacctcttggtctttgaataaagcctgagtaggaagtctagaaaaaaaaaaaaaaaaa
aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa
aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
<INSDSeq>

```
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q100">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>taagaccatgtcccaactga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q102">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gccaatggcctccttcagtt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q104">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tatattggtcttccacggtc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q106">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ccagaaaaggtaaggttggt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q108">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ggtcttccacggtctggaga</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="25">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q110">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ggcctccttcagttgggaca</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="26">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q112">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ttactaaaggaacaacaaaa</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種治療有需要之個體之類血管生成素3(ANGPTL3)相關疾病或病症之方法，其包含向該個體投予與(a)靶定ANGPTL3基因之引導RNA(gRNA)或編碼該gRNA之核酸、及(b)編碼RNA引導之核酸內切酶之核酸複合的複數個奈米粒子，從而治療該個體之該ANGPTL3相關疾病或病症。

【請求項2】如請求項1之方法，其中在該投予之後，在該個體中之ANGPTL3表現係降低至少20%、至少40%、或至少70%。

【請求項3】如請求項1至2中任一項之方法，其中在該投予之後，在該個體之該血漿中之ANGPTL3之濃度係降低至少20%、至少40%、或至少70%。

【請求項4】如請求項2至3中任一項之方法，其中該降低係相對於(a)在投予該等複數個奈米粒子前在該個體之該血漿中之ANGPTL3表現或ANGPTL3蛋白質之濃度；(b)在一或多個未經治療之個體中之ANGPTL3表現或ANGPTL3蛋白質之濃度；及/或(3)健康個體之ANGPTL3表現之參考水平或ANGPTL3蛋白質之濃度。

【請求項5】如請求項1至4中任一項之方法，其中在該投予之後，該個體之非高密度脂蛋白(non-HDL)脂質中之一或多者之血漿水平係降低至少20%、至少40%、或至少70%。

【請求項6】如請求項5之方法，其中非HDL脂質中之

該一或多者係三酸甘油酯、極低密度脂蛋白(VLDL)、低密度脂蛋白(LDL)、或其組合。

【請求項7】如請求項5至6中任一項之方法，其中該非HDL水平之降低係相對於(a)在投予該等複數個奈米粒子前在該個體之該血漿中之非HDL水平；(b)在一或多個未經治療之個體中之非HDL水平；及/或(3)在健康個體中之參考非HDL水平。

【請求項8】如請求項至1至7中任一項之方法，其中在該投予之後，在該個體之該血漿中之脂蛋白元B(ApoB)蛋白質之濃度係降低至少20%、至少40%、或至少70%。

【請求項9】如請求項8之方法，其中該降低係相對於(a)在投予該等複數個奈米粒子前在該個體之該血漿中之ApoB蛋白質之濃度；(b)在一或多個未經治療之個體中之ApoB蛋白質之濃度；及/或(3)健康個體之ApoB蛋白質之濃度之參考水平。

【請求項10】如請求項2至9中任一項之方法，其中在該投予之後，ANGPTL3蛋白質之濃度、該等非高密度脂蛋白(非HDL)脂質中之一或多者之水平、及/或ApoB蛋白質之濃度之該降低係至少20%、至少40%、或至少70%三週、四週、五週、一個月、二個月、三個月、四個月、五個月、六個月、七個月、八個月、九個月、十個月、十一個月、十二個月、或更久。

【請求項11】如請求項2至9中任一項之方法，其中在該投予之後，ANGPTL3蛋白質之濃度、該等非高密度脂

蛋白（非HDL）脂質中之一或多者之水平、及/或ApoB蛋白質之濃度降低至少20%、至少40%、或至少70%係持續四週、二個月、三個月、六個月、一年、三年、六年、十年、或更久。

【請求項12】如請求項1至11中任一項之方法，其中有需要之該個體具有多於300 mg/dL之三酸甘油酯水平、多於160 mg/dL之非高密度脂蛋白(HDL)水平、大於100 mg/dL之低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)水平、多於100 mg/dL之ApoB水平、或其組合。

【請求項13】如請求項1至11中任一項之方法，其包含在投予前、期間、及/或之後測量該個體中之ANGPTL3、ApoB、三酸甘油酯、極低密度脂蛋白(VLDL)、低密度脂蛋白(LDL)、LDL-C、HDL、及非HDL脂質中之一或多者之血液水平。

【請求項14】如請求項1至13中任一項之方法，其包含識別有需要該治療之個體。

【請求項15】如請求項1至14中任一項之方法，其中該ANGPTL3相關疾病或病症係代謝性疾病、心血管疾病、脂質代謝疾病、或其組合。

【請求項16】如請求項1至15中任一項之方法，其中該個體之該ANGPTL3相關疾病或病症之一或多種症狀經降低或緩解。

【請求項17】如請求項1至16中任一項之方法，其中該ANGPTL3相關疾病或病症係肥胖、糖尿病、動脈粥樣

硬化、異常血脂症、冠狀動脈心臟病、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、高脂肪酸血症(hyperfattyacidemia)、代謝性症候群、或其組合。

【請求項18】如請求項17之方法，其中該異常血脂症係高脂血症、且視需要地該高脂血症係高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、或兩者。

【請求項19】如請求項18之方法，其中該ANGPTL3相關疾病或病症係家族性高膽固醇血症、家族性混合性高脂血症、家族性乳糜微粒血症症候群(familial chylomicronemia syndrome)、多因子乳糜微粒血症症候群(multifactorial chylomicronemia syndrome)、升高之Lp(a)、或其組合。

【請求項20】如請求項17之方法，其中該NAFLD係肝脂肪變性或脂肪性肝炎。

【請求項21】如請求項17之方法，其中該糖尿病係第2型糖尿病或伴有異常血脂症之第2型糖尿病。

【請求項22】如請求項1至21中任一項之方法，其中向該個體投予該等複數個奈米粒子降低異常血脂症、心血管風險、與心血管事件相關之死亡可能性、或其組合。

【請求項23】如請求項1至22中任一項之方法，其中該RNA引導之核酸內切酶係Cas9核酸內切酶。

【請求項24】如請求項1至23中任一項之方法，其中編碼該RNA引導之核酸內切酶之該核酸係該RNA引導之核酸內切酶之mRNA。

【請求項25】如請求項23之方法，其中該Cas9核酸內切酶係釀膿鏈球菌(*S. pyogenes*) Cas9、金黃色葡萄球菌(*S. aureus*) Cas9、腦膜炎奈瑟氏菌(*N. meningitides*) Cas9、嗜熱鏈球菌(*S. thermophilus*)Cas9、嗜熱鏈球菌3 Cas9、齒垢密螺旋體(*T. denticola*) Cas9、或其變體。

【請求項26】如請求項1至25中任一項之方法，其中該gRNA係單引導RNA (sgRNA)。

【請求項27】如請求項1至26中任一項之方法，其中該gRNA靶定ANGPTL3基因之外顯子1。

【請求項28】如請求項1至26中任一項之方法，其中該gRNA包含SEQ ID NO: 3至9及SEQ ID NO: 20至26中任一者之間隔序列。

【請求項29】如請求項1至28中任一項之方法，其中該gRNA或編碼該gRNA之該核酸、及該RNA引導之核酸酶經包覆在該等奈米粒子中；且視需要地該等奈米粒子係脂質奈米粒子。

【請求項30】如請求項1至29中任一項之方法，其中該個體係靈長類，且視需要地該個體係人類。

【請求項31】如請求項1至30中任一項之方法，其進一步包含在該投予之前、在該投予之後、或在該投予之前及之後測定該個體中之(i)丙胺酸轉胺酶(ALT)、天冬胺酸轉胺酶(AST)、γ-麩胺醯基轉移酶(GGT)、膽紅素、鹼性磷酸酶(Alk Phos)及白蛋白中之一或多者之水平；(ii)凝血酶原時間(PT)、及/或(iii)部分凝血酶時間(PTT)。

【請求項32】如請求項31之方法，其中該測定包含在該投予之後直到第28天測定該個體中之(i)、(ii)及/或(iii)一次、二次、三次、或每天測定。

【請求項33】如請求項31之方法，其中該測定包含在該投予之後持續至少3個月、至少6個月、至少12個月每天、每週、或每月測定該個體中之(i)、(ii)及/或(iii)。

【請求項34】如請求項1至33中任一項之方法，其中該等複數個奈米粒子係以約0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.6 mg/kg、1 mg/kg、1.5 mg/kg、2.0 mg/kg、2.5 mg/kg、或3.0 mg/kg的核酸(a)及(b)之單次劑量投予至該個體。

【請求項35】一種治療有需要之個體之類血管生成素3 (ANGPTL3)相關疾病或病症之方法，其包含以約0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、0.6 mg/kg、1 mg/kg、1.5 mg/kg、2.0 mg/kg、2.5 mg/kg或3.0 mg/kg的核酸(a)及(b)之單次劑量向該個體投予與(a)靶定ANGPTL3基因之gRNA (ANGPTL3 gRNA)及(b) Cas9 mRNA複合的複數個奈米粒子，從而治療該個體之該ANGPTL3相關疾病或病症。

【請求項36】如請求項1至35中任一項之方法，其中該方法包含向該個體單次投予該等複數個奈米粒子。

【請求項37】如請求項36之方法，其中該等複數個奈米粒子係在該單次投予中以下列之劑量、或約下列之劑量投予至該個體：0.5 mg/kg、0.6 mg/kg、1 mg/kg、1.5 mg/kg、2.0 mg/kg、2.5 mg/kg、或3.0 mg/kg的核酸(a)及

(b)。

【請求項38】如請求項1至37中任一項之方法，其中該個體經投予該等複數個奈米粒子二或更多次，且視需要地其中該等二或更多次投予中之每二次係相隔約二週或約四週，或其中該等二或更多次投予中之每二次係相隔至少約1年、約2年、或約5年。

【請求項39】如請求項1至38中任一項之方法，其中該個體經投予額外治療，其中該額外治療包含投予皮質類固醇、抗H1抗組織胺、抗H2抗組織胺、或其任何組合。

【請求項40】如請求項39之方法，其中在向該個體投予該等複數個奈米粒子前1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時、18小時、19小時、20小時、21小時、22小時、23小時、1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、或更久將該額外治療投予至該個體。

【請求項41】如請求項39之方法，其中該額外治療及該等複數個奈米粒子係同時投予。

【請求項42】如請求項1至41中任一項之方法，其中該gRNA包含SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 20、或SEQ ID NO: 12之間隔序列。

【請求項43】如請求項1至42中任一項之方法，其中該gRNA包含SEQ ID NO: 10或SEQ ID NO: 13之序列。

【請求項44】如請求項1至43中任一項之方法，其中

單次劑量的該等複數個奈米粒子係與(a)約1.5 mg/mL之ANGPTL3 gRNA、及(b)約0.5 mg/mL之Cas9 mRNA複合；且視需要地該單次劑量的該等複數個奈米粒子係約58.2 mg/mL。

【請求項45】一種組成物，其包含與(a)靶定ANGPTL3基因之引導RNA (gRNA)(ANGPTL3 gRNA)、及(b)編碼Cas9核酸內切酶之mRNA複合的複數個奈米粒子，其中該gRNA包含SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 20、或SEQ ID NO: 12之間隔序列。

【請求項46】如請求項45之組成物，其中該gRNA包含SEQ ID NO: 10或SEQ ID NO: 13之序列。

【請求項47】如請求項45至46中任一項之組成物，其中該Cas9核酸內切酶係釀膿鏈球菌Cas9核酸內切酶。

【請求項48】如請求項45至47中任一項之組成物，其中該等複數個奈米粒子之濃度係約58.2 mg/mL，且係與總共約2 mg/mL的(a) ANGPTL3 gRNA及(b) Cas9 mRNA之核酸複合。

【請求項49】如請求項45至47中任一項之組成物，其中該等複數個奈米粒子之濃度係約58.2 mg/mL，且係與(a)約1.5 mg/mL之ANGPTL3 gRNA及(b)約0.5 mg/mL之Cas9 mRNA複合。

【發明圖式】

第一次ハイ検索
第一次ハイ検索と第二次ハイ検索の分析
第一次ハイ検索 R8760
第二次ハイ検索 R8760
第三次ハイ検索 R10576
第四次ハイ検索 R10576
70-90% ANGIオン検索
%CC-70
%CC-90
%CC-100
%CC-110
%CC-120
%CC-130
%CC-140
%CC-150
%CC-160
%CC-170
%CC-180
%CC-190
%CC-200
%CC-210
%CC-220
%CC-230
%CC-240
%CC-250
%CC-260
%CC-270
%CC-280
%CC-290
%CC-300
%CC-310
%CC-320
%CC-330
%CC-340
%CC-350
%CC-360
%CC-370
%CC-380
%CC-390
%CC-400
%CC-410
%CC-420
%CC-430
%CC-440
%CC-450
%CC-460
%CC-470
%CC-480

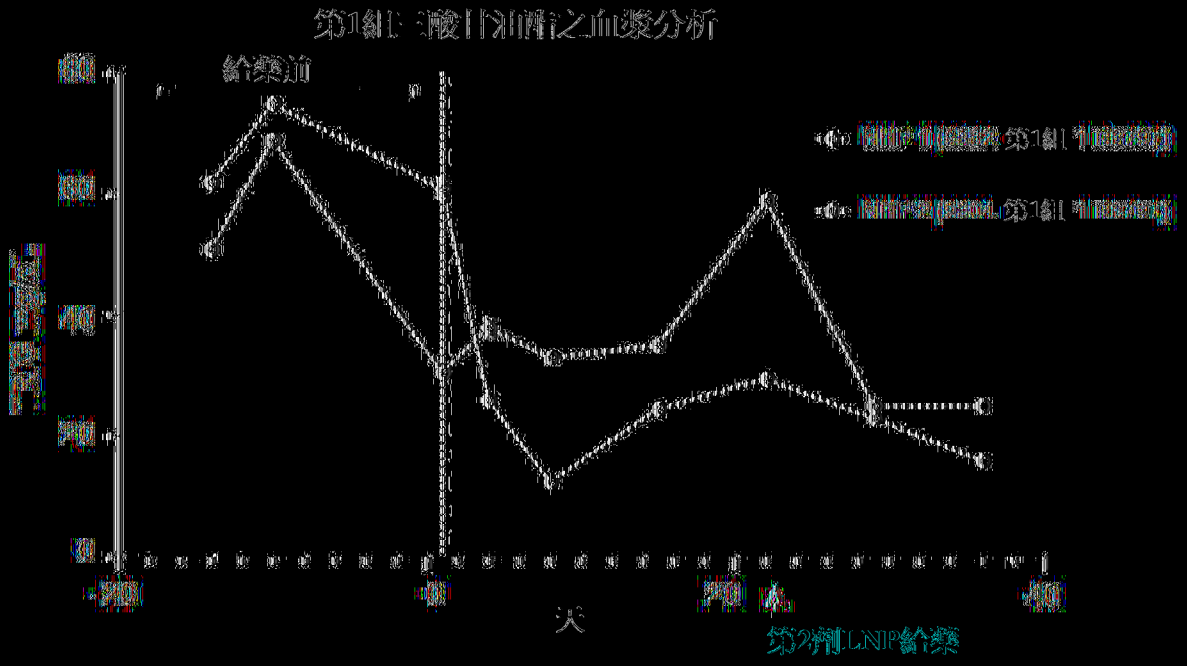


圖 3A

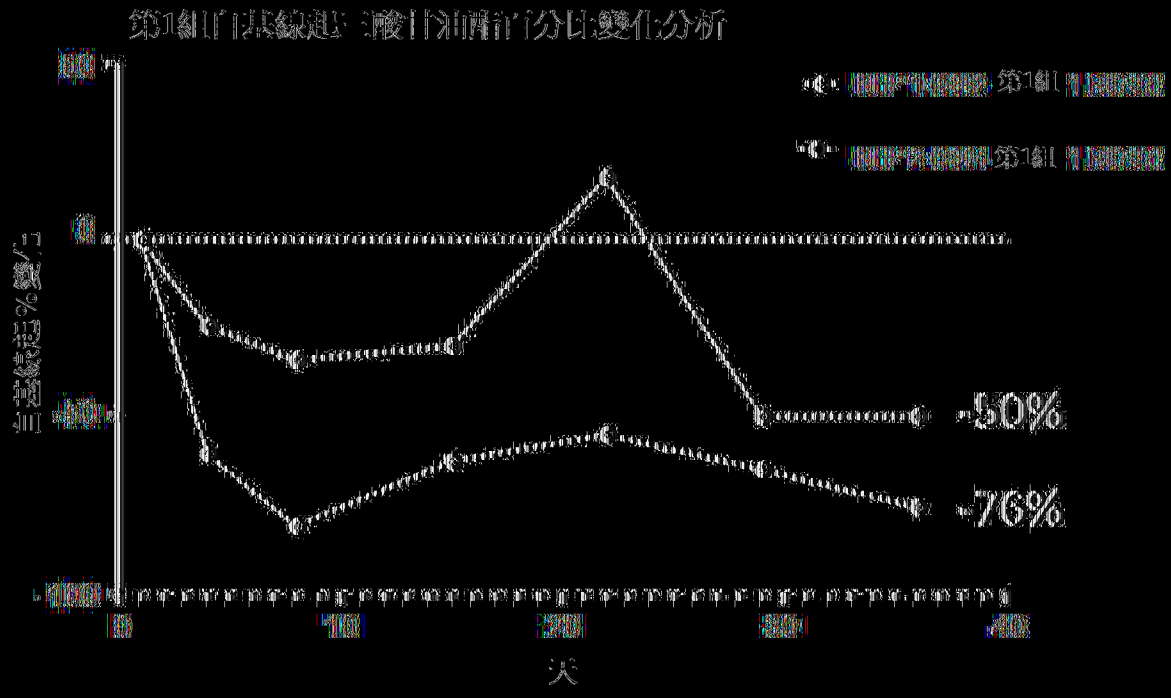


圖 3B

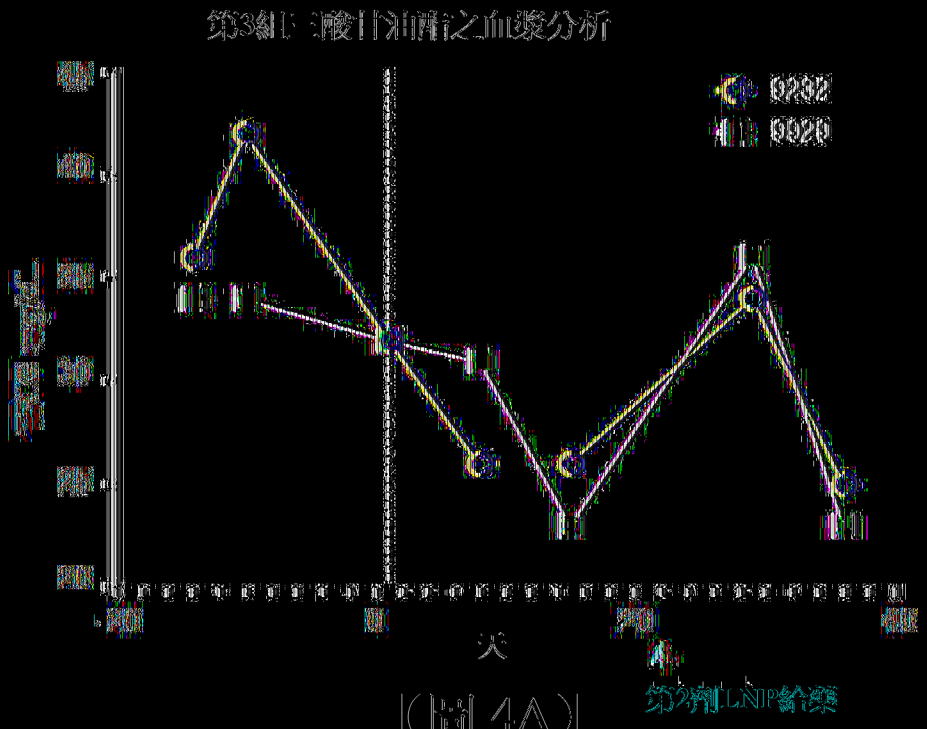

第3組：3酸甘油酯之血漿分析
0232
0020
天
第2劑LNP給藥

圖 4A

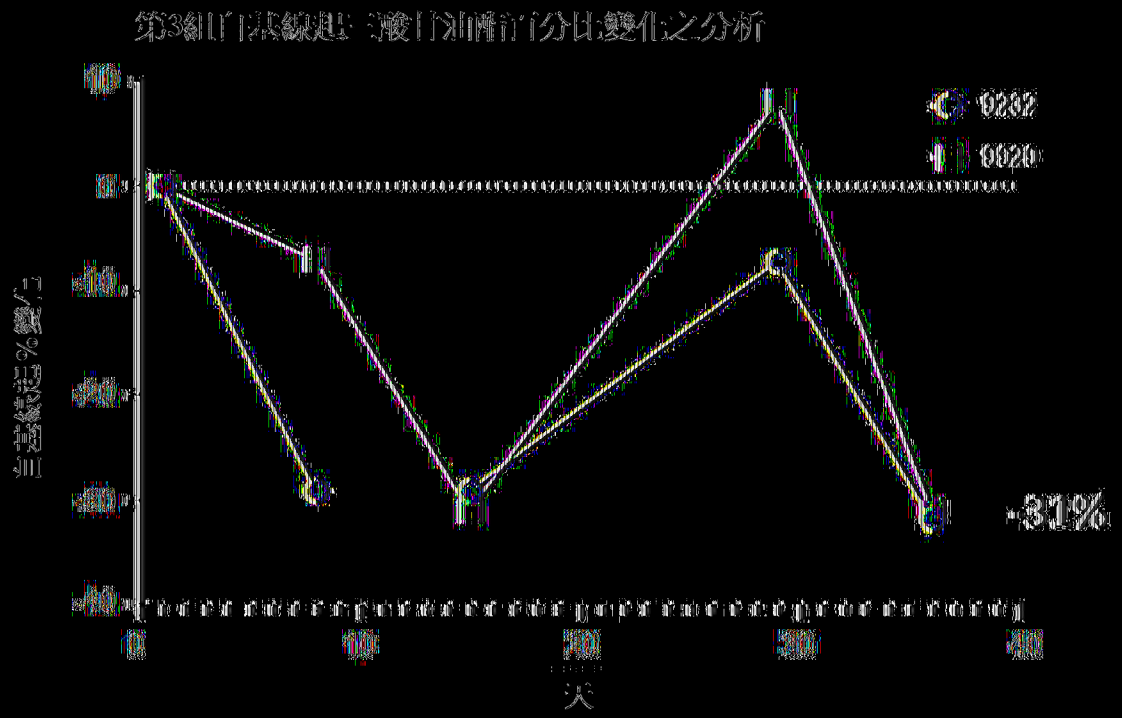

第3組相對基線起：3酸甘油酯百分比變化之分析
0232
0020
-31%
天

圖 4B

NHP-1 (SEQ ID NO:2) を含む
NHP-2 (SEQ ID NO:3) を含む
NHP-3 (SEQ ID NO:4) を含む
NHP-4 (SEQ ID NO:5) を含む
NHP-5 (SEQ ID NO:6) を含む
NHP-6 (SEQ ID NO:7) を含む
NHP-7 (SEQ ID NO:8) を含む
NHP-8 (SEQ ID NO:9) を含む
NHP-9 (SEQ ID

MHP 4 (0.0023 重量% 至 0.0057 重量%)
MHP 3 (0.0023 重量% 至 0.0057 重量%)
MHP 2 (0.0023 重量% 至 0.0057 重量%)
MHP 1 (0.0023 重量% 至 0.0057 重量%)
其他組分
二氧化鈦

圖 5C)

MHP 4 (0.0023 重量% 至 0.0057 重量%)
MHP 3 (0.0023 重量% 至 0.0057 重量%)
MHP 2 (0.0023 重量% 至 0.0057 重量%)
MHP 1 (0.0023 重量% 至 0.0057 重量%)
其他組分
二氧化鈦

圖 5C)

實施後
實施前
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
1.8
2.0
2.2
2.4
2.6
2.8
3.0
3.2
3.4
3.6
3.8
4.0
4.2
4.4
4.6
4.8
5.0
5.2
5.4
5.6
5.8
6.0
6.2
6.4
6.6
6.8
7.0
7.2
7.4
7.6
7.8

圖(3)
未婚
北部
離婚
中
南部
喪偶
其他
11-8
11-7
11-6
11-5
11-4
11-3
11-2
11-1
15%
10%
5%
0%
5%
10%
15%
20%
無人/無配偶者(%)

圖3

VIP 第3章 - 9999
(6)
(5)
(4)
(3)
(2)
(1)
(0)
(-1)
(-2)
(-3)
(-4)
(-5)
(-6)
(-7)
(-8)
(-9)
(-10)
(-11)
(-12)
(-13)
(-14)
(-15)
(-16)
(-17)
(-18)
(-19)
(-20)
(-21)
(-22)
(-23)
(-24)
(-25)
(-26)
(-27)
(-28)
(-29)
(-30)
(-31)
(-32)
(-33)
(-34)
(-35)
(-36)
(-37)
(-38)
(-39)
(-40)

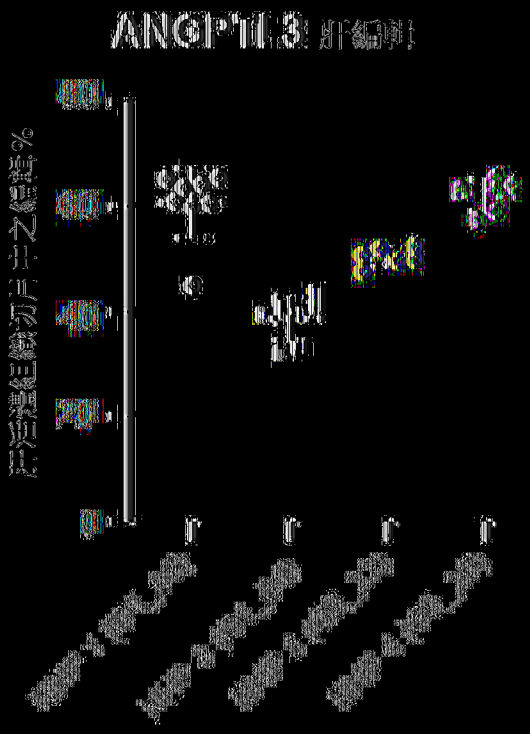

ANGPTL3 肝細胞
100
80
60
40
20
0
%

圖 7

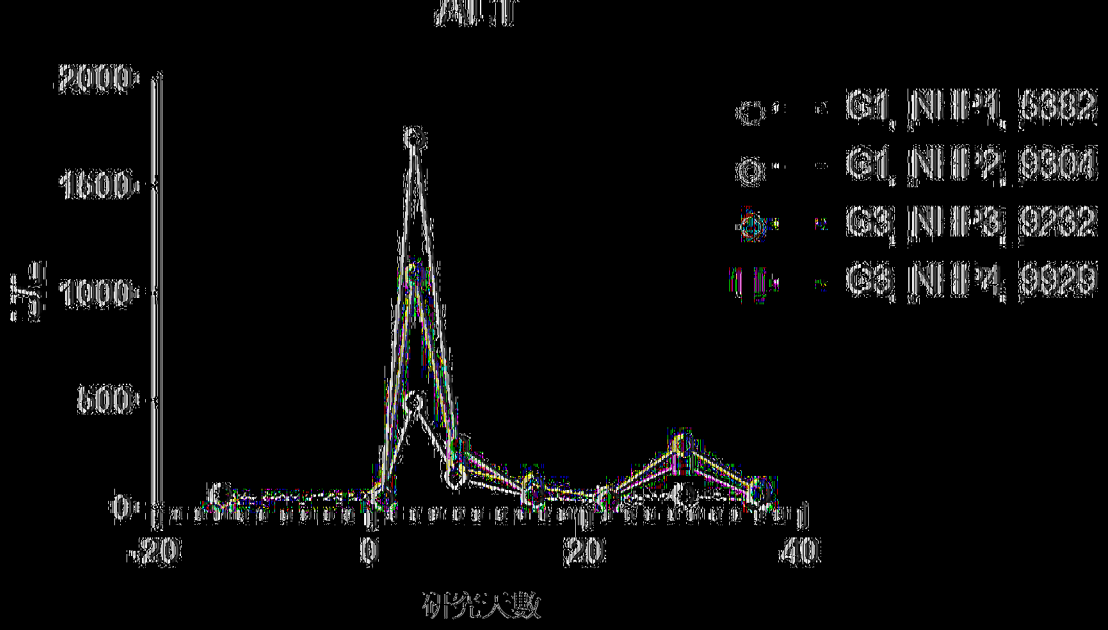
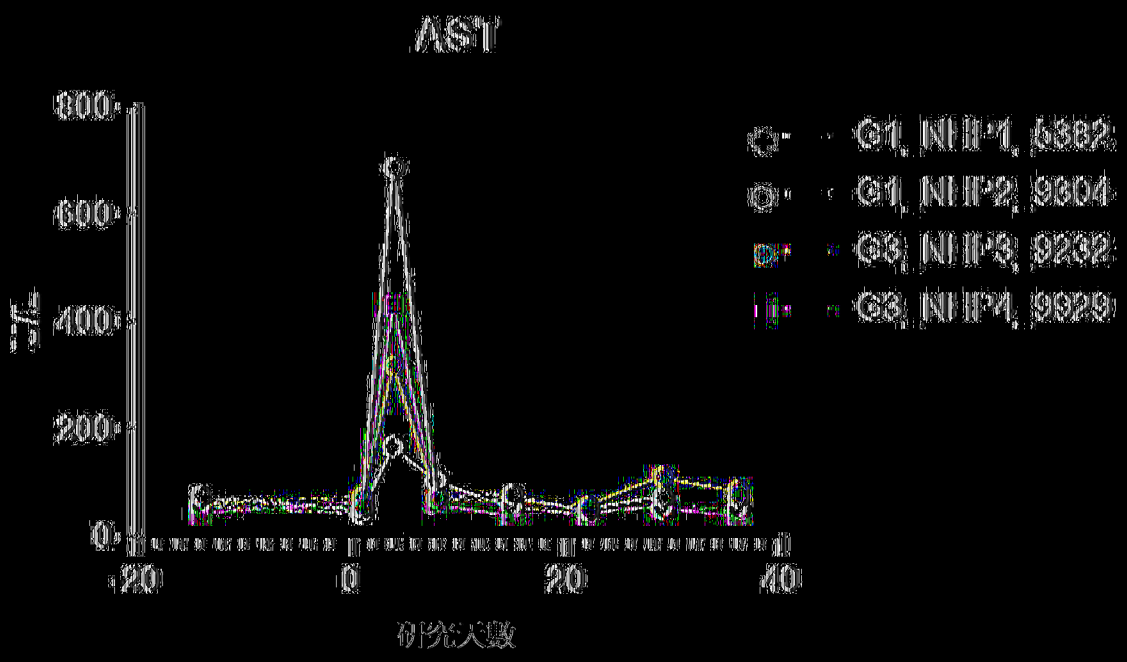
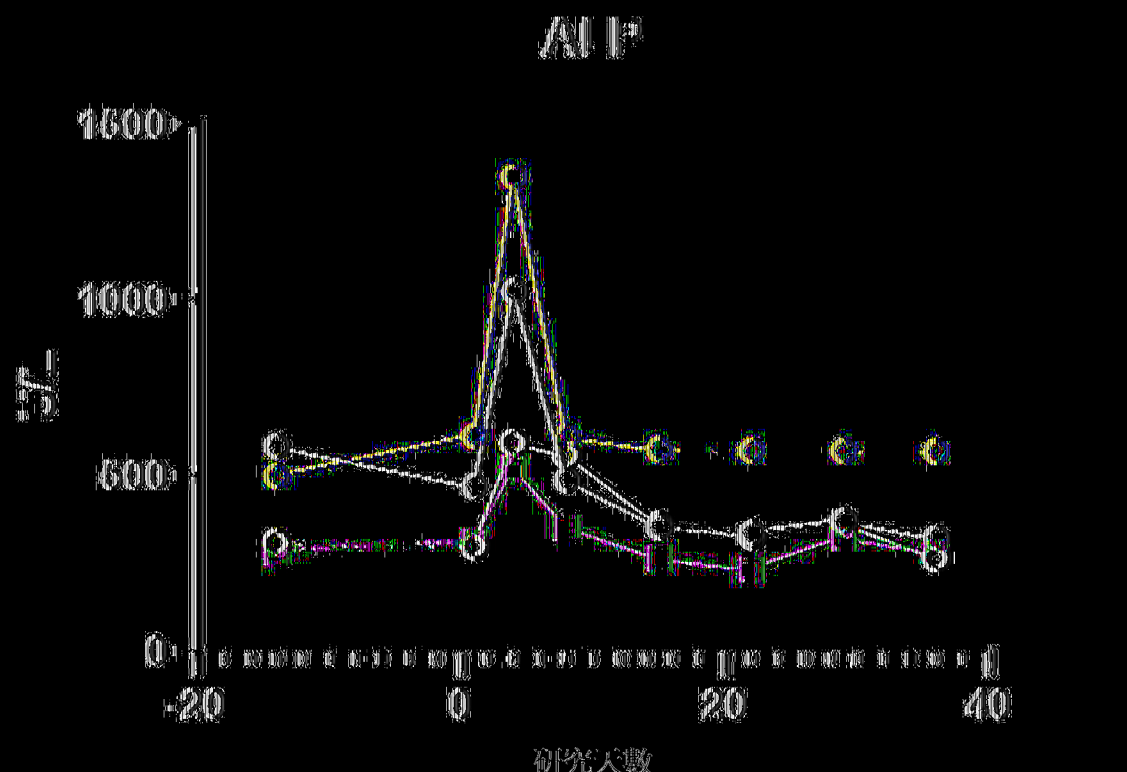

AUT
2000
1600
1000
600
0
-20
0
20
40
研究天數
G1, NIP1, 6382
G1, NIP2, 9304
G3, NIP3, 9232
G3, NIP4, 9920

圖 8A


AST
800
600
400
200
0
-20
0
20
40
G1, NHP1, 6382
G1, NHP2, 9304
G3, NHP3, 9232
G3, NHP4, 9929
研究天數

圖(圖 8B)


ALP
1600
1000
600
0
-20
0
20
40
研究天數

圖(圖 8C)

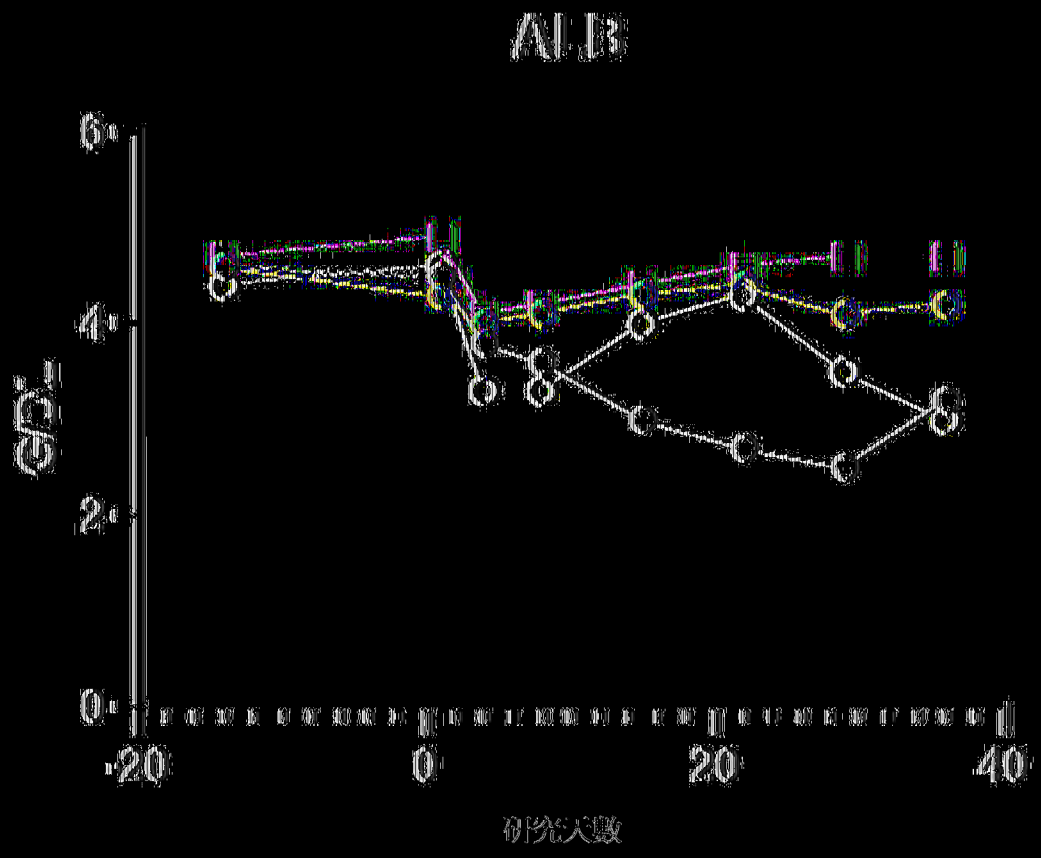

A1 B
6
4
2
0
-20
0
20
40
研究天數

圖 8D

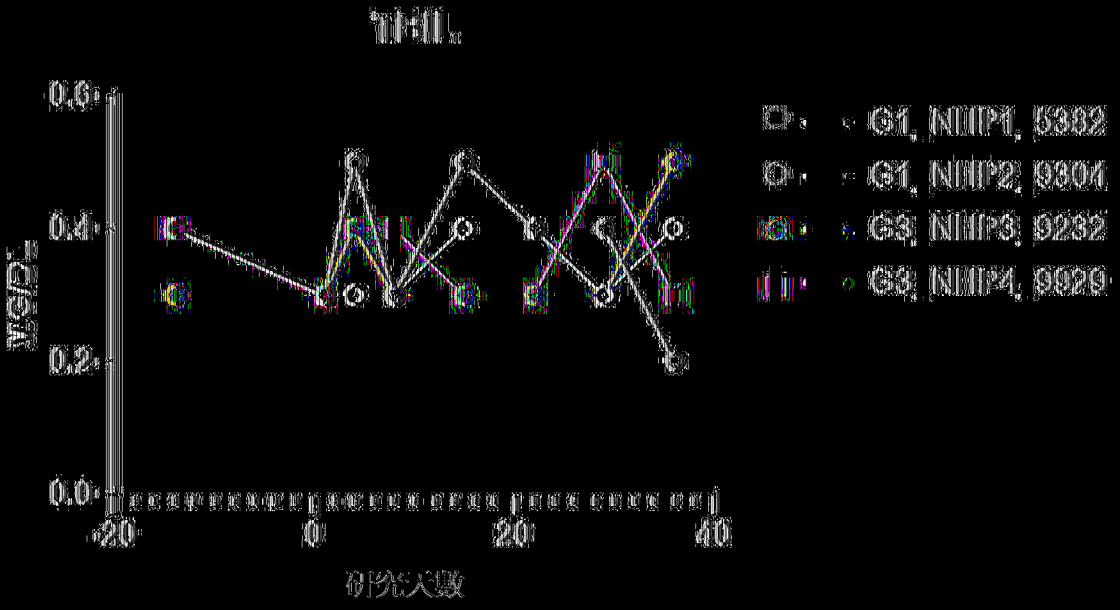

0.6
0.4
0.2
0.0
-20
0
20
40
研究天數
G1, NHP1, 5382
G1, NHP2, 9304
G3, NHP3, 9232
G3, NHP4, 9929

圖 8E

一般發文收發
收發單位：ANGEL...
國家分析
國家分析
國家分析



圖 10A

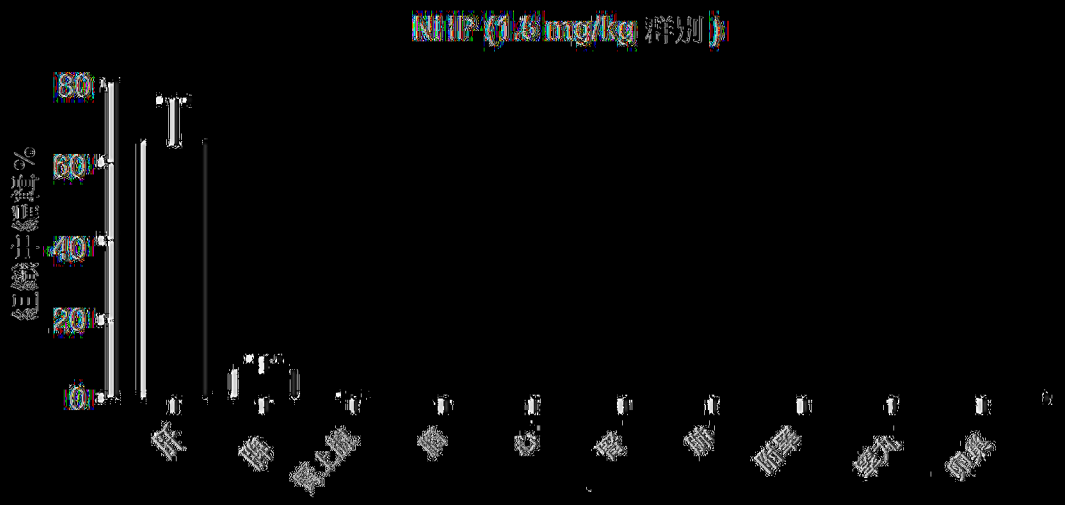


圖 10B

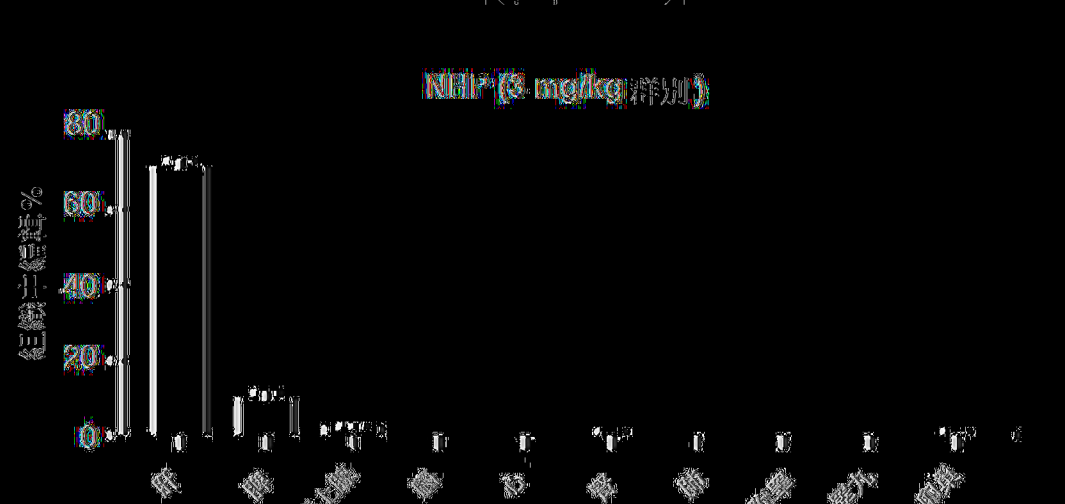
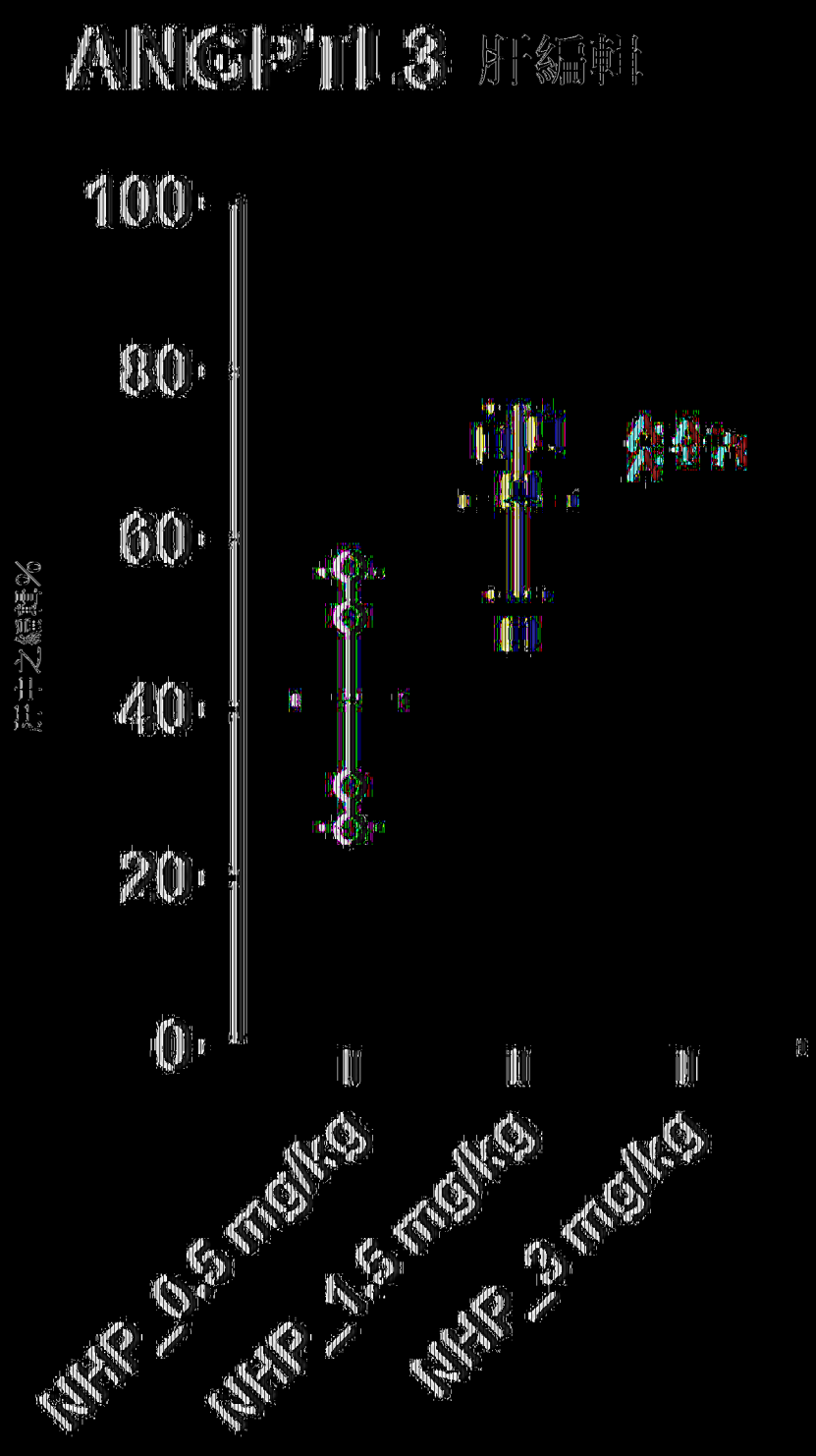


圖 10C

0.5 mg/kg 濃度
1.5 mg/kg 濃度
3.0 mg/kg 濃度
(%)時發生頻率
80
60
40
20
0
苦味
不適
胃脹
噁心
腹瀉
嘔吐
(cm)

圖3



(圖 11)

Cyno ANGPTL3 蛋白質之二級分析
結構域
胺基酸
mg/mL
280
260
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
38
40
42
44
46
48
50
52
54
56
58
60
62
64
66
68
70
72
74
76
78

（圖23）

(5000) 張強
(5002) 李明宏
(5003) 王建國
(5004) 陳美玲
Cyrus ANGELL 3 簡言論之二幾分行
(5000) 0x1bw.5
(5008) 0x1bw.91
(5002) 0x1bw.90
(5001)
(5007) 0x1bw.6
(23, 20)
"小孩%律師到"

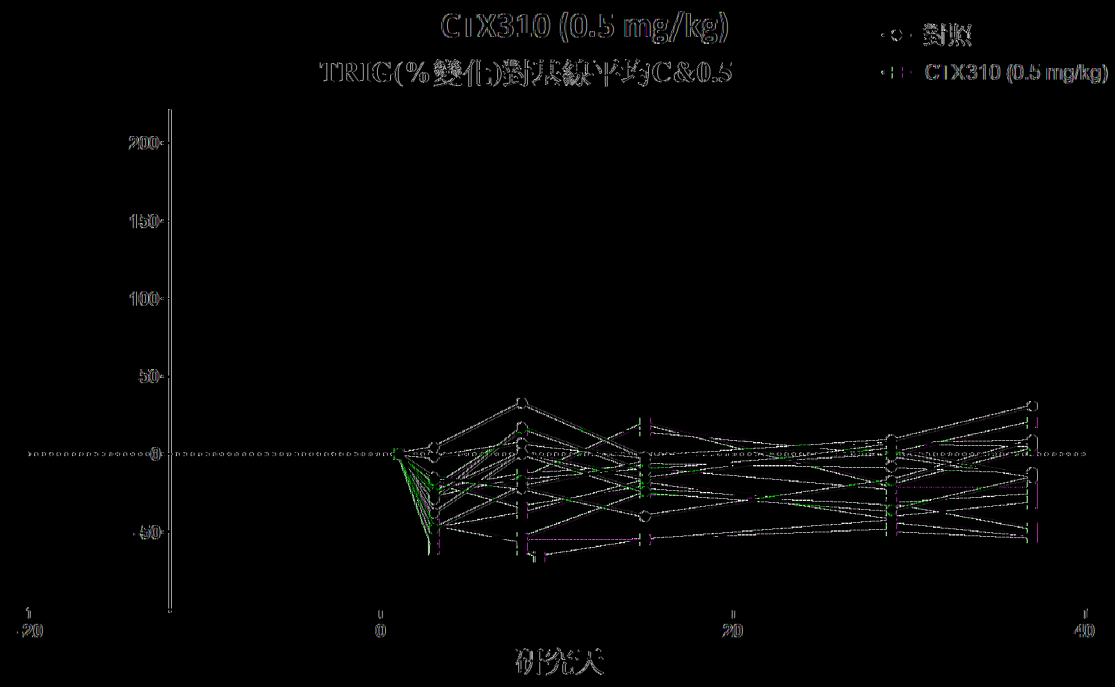

C1X310 (0.5 mg/kg)
TRIG(%變化)對基線平均C&0.5
對照
C1X310 (0.5 mg/kg)
200
150
100
50
0
-50
-20
0
20
40
研究天

圖 13A

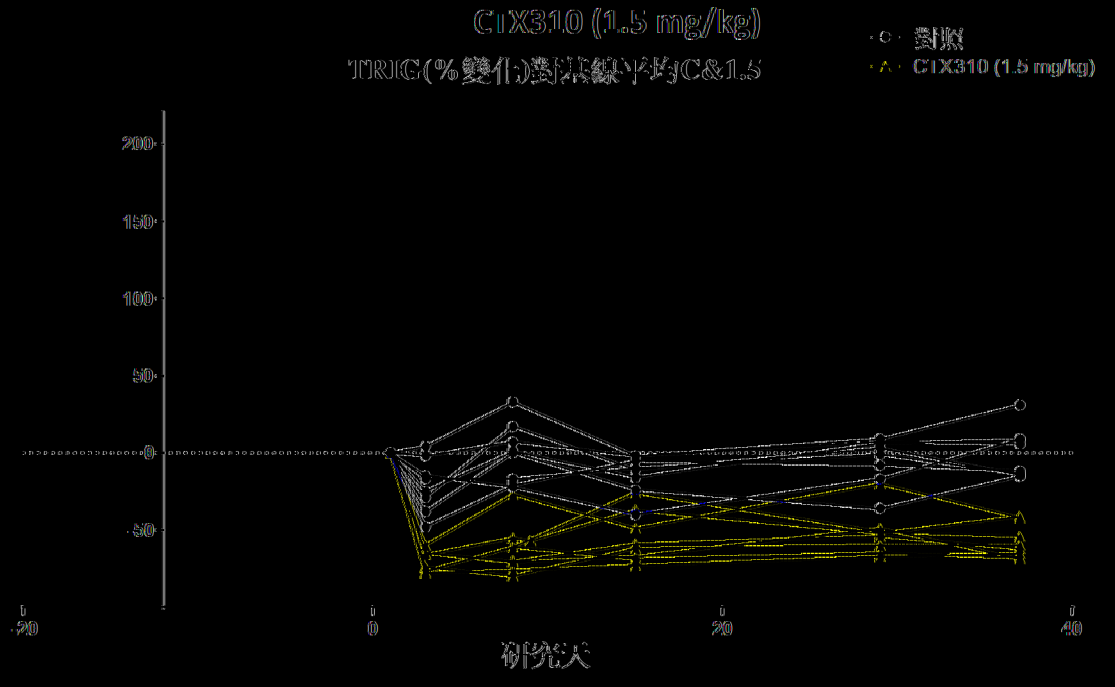

C1X310 (1.5 mg/kg)
TRIG(%變化)對基線平均C&1.5
對照
C1X310 (1.5 mg/kg)
200
150
100
50
0
-50
-20
0
20
40
研究天

圖 13B

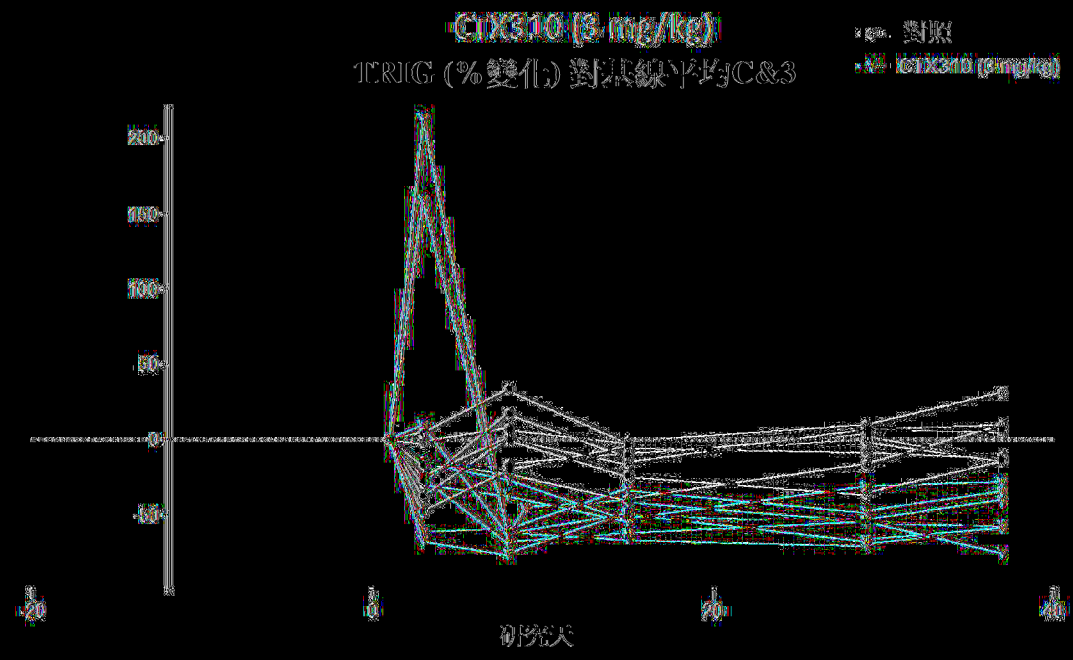

GDC310 (3 mg/kg)
TRIG (% 變化) 對基線平均C&3
對照
GDC310 (3 mg/kg)
200
150
100
50
0
-50
-20
0
20
40
研究天

圖 13C

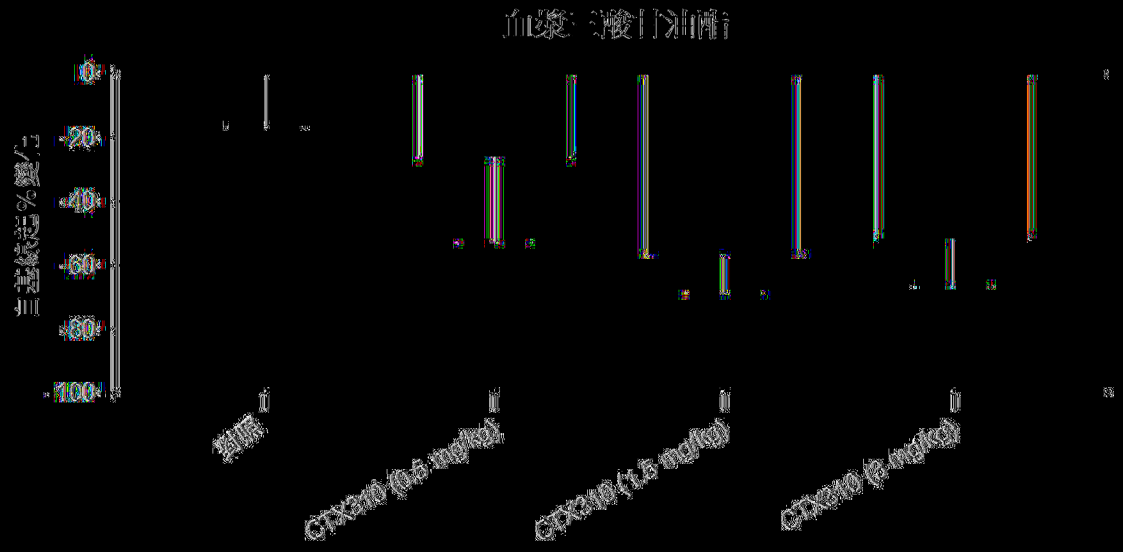
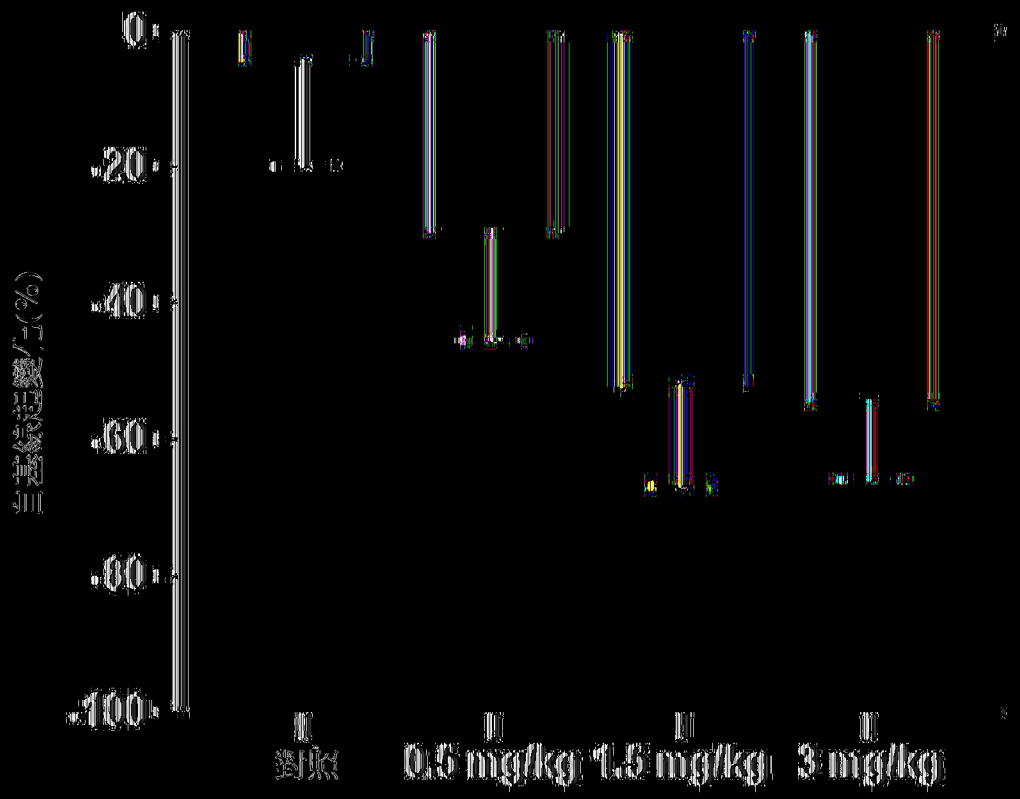

血漿 葡萄糖濃
0
-20
-40
-60
-80
-100
對照
GDC310 (0.5 mg/kg)
GDC310 (1.5 mg/kg)
GDC310 (3 mg/kg)

圖 13D



圖(圖 13E)

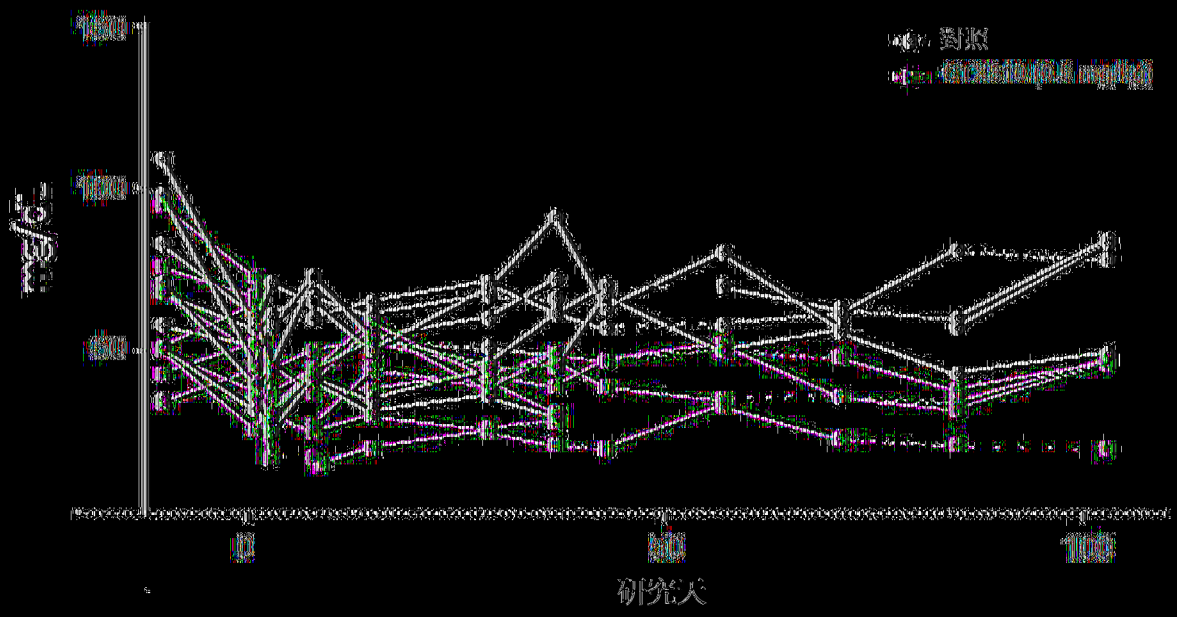


圖 13F

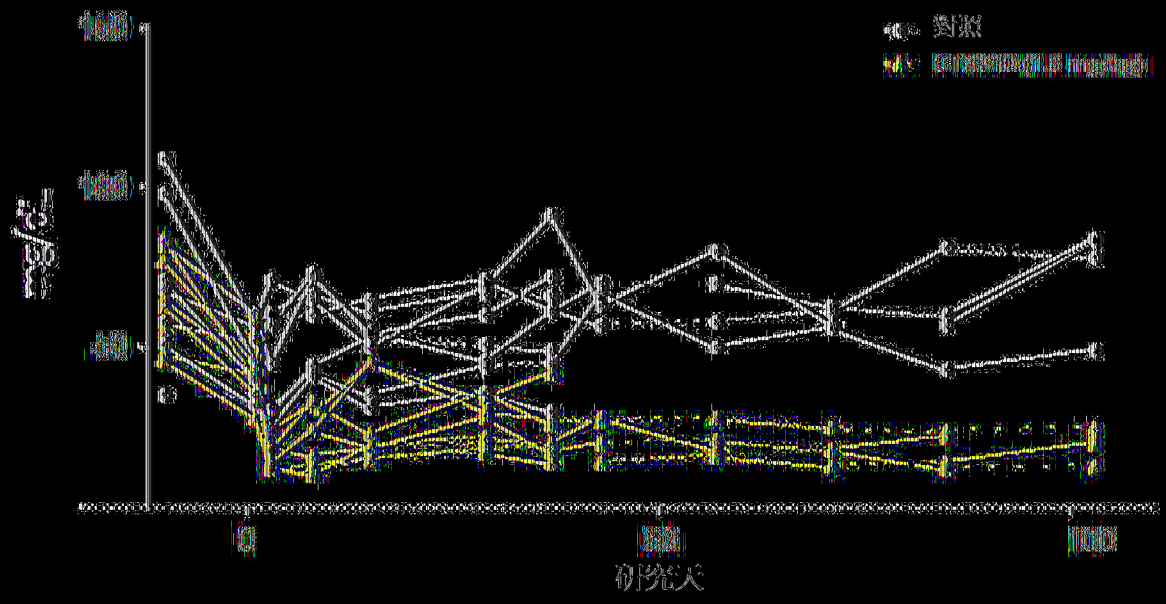


圖 13G

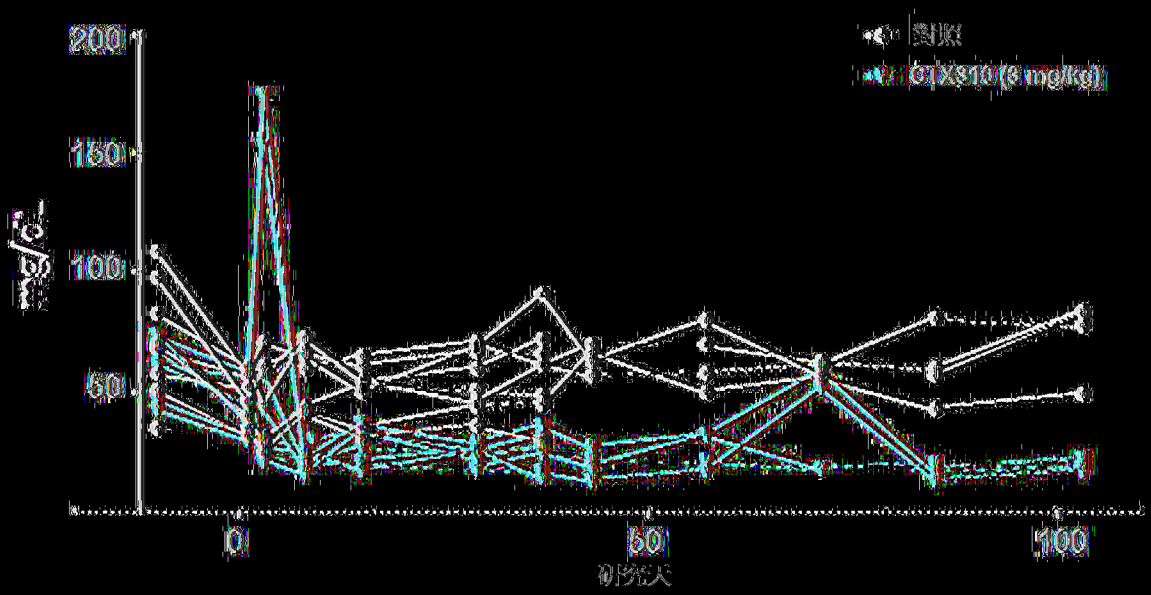


圖 130

血漿三酸甘油酯

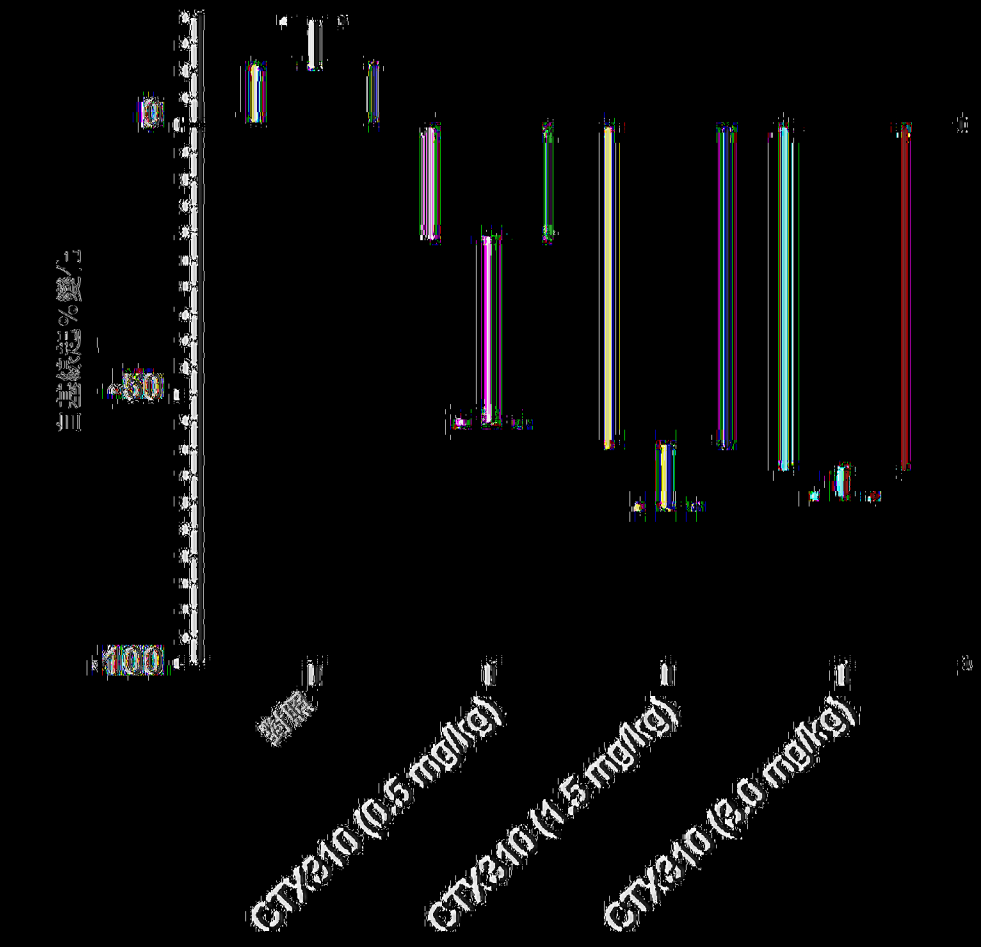
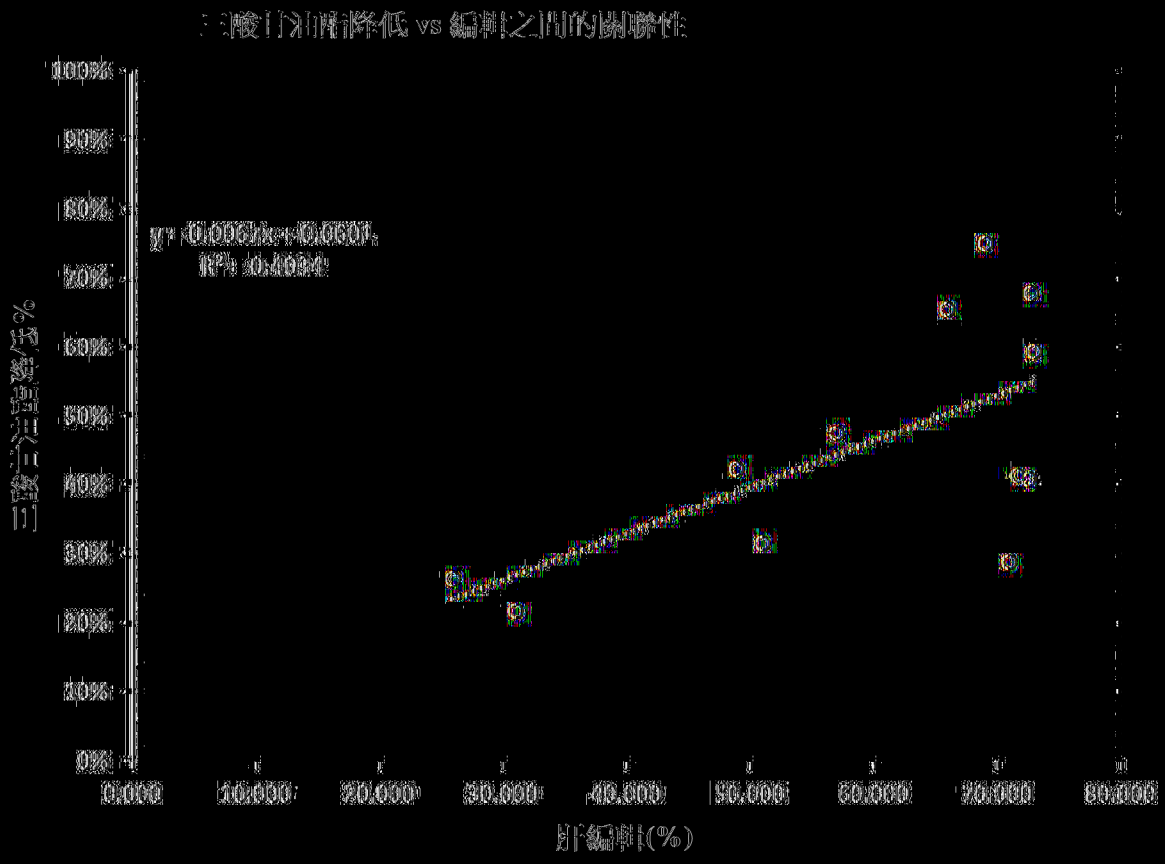


圖 131


三酸甘油酯降低 vs 編輯之間的關聯性
y = 0.0064x + 0.0601
R² = 0.8894
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
0.000
10.000
20.000
30.000
40.000
50.000
60.000
70.000
80.000
肝編輯(%)

|(圖 14A)|

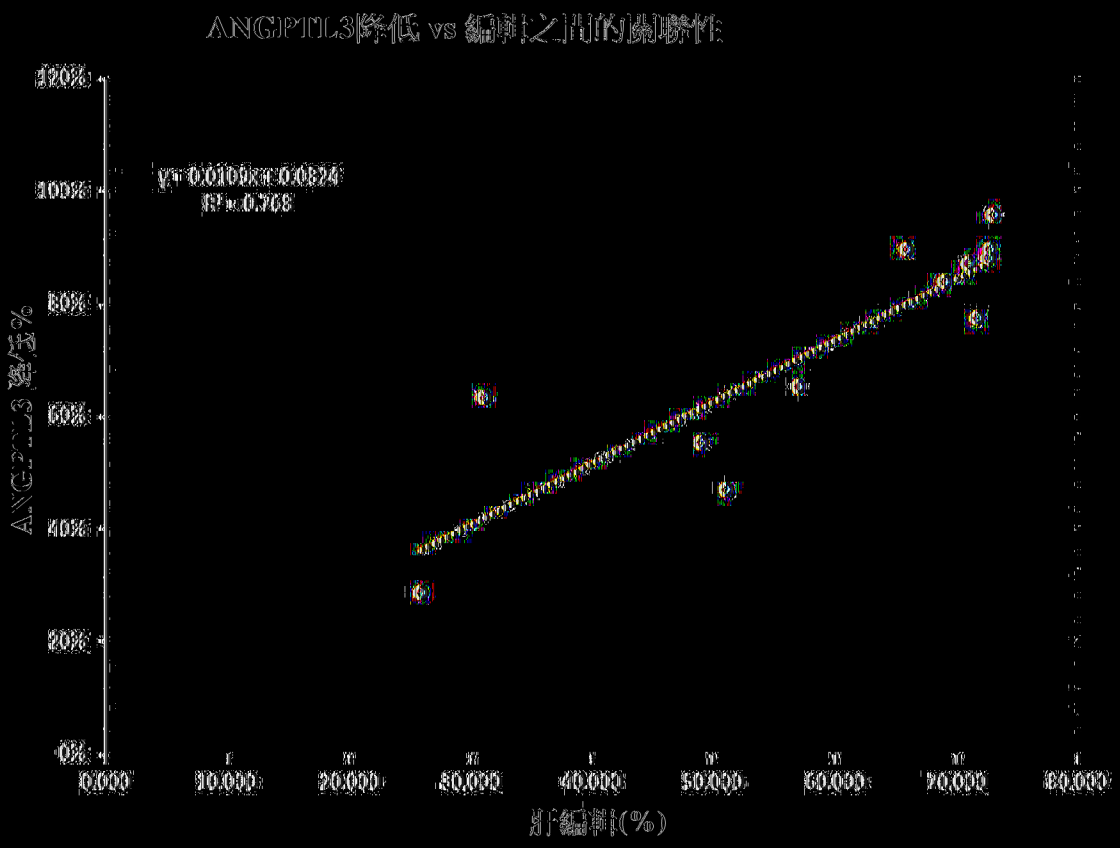

ANGPTL3降低 vs 編輯之間的關聯性
y = 0.0104x + 0.0824
R² = 0.768
ANGPTL3 降低%
非編輯(%)
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
0.000
10.000
20.000
30.000
40.000
50.000
60.000
70.000
80.000

圖 14B

圖5A
RIV-000006 WT
RIV-000006 Het
RIV-000006 Hom
RIV-000005 WT
RIV-000005 Het
RIV-000005 Hom
腫瘤發生率(%)

CLK_HOM
RW_000005_HOM
RW_000005_HOM
CLK_HAL
RW_000005_HAL
RW_000005_HAL
CLK_WT
RW_000005_WT
RW_000005_WT
圖3C

(150)
CH-0000-AW
CH-0000-AW
CH-0000-AW
CH-0000-AW
CH-0000-AW
CH-0000-AW
CH-0000-AW
CH-0000-AW

(%)率效對相勝
(A、6A)
電流
AW-00006-Ha
AW-00006-Hb
AW-00006-Hc
電流
AW-00006-Ma
AW-00006-Mb
AW-00006-Mc
電流
AW-00006-Ka
AW-00006-Kb
AW-00006-Kc

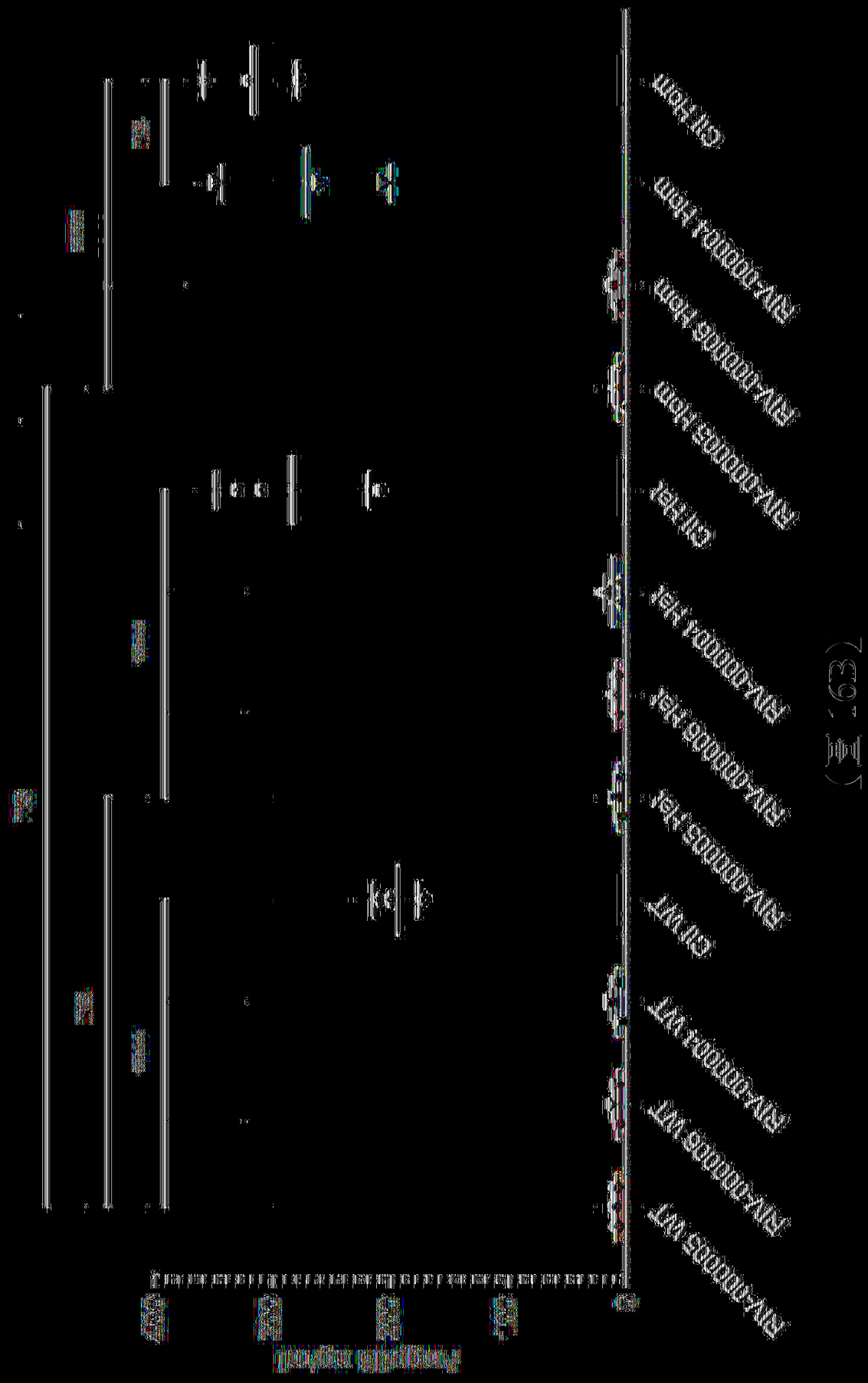

CH.hbm
AW.00000.hbm
AW.00000.hbm
AW.00000.hbm
CH.hbt
AW.00000.hbt
AW.00000.hbt
AW.00000.hbt
UH.hbt
UH.00000.hbt
UH.00000.hbt
UH.00000.hbt

圖 3

CLIENT
AW-000000-CLIENT
AW-000000-CLIENT
AW-000000-CLIENT
CLIENT
AW-000000-CLIENT
AW-000000-CLIENT
AW-000000-CLIENT
CLIENT
AW-000000-CLIENT
AW-000000-CLIENT
AW-000000-

CLK bus
RAY-006 bus
RAY-005 bus
RAY-004 bus
CLK bel
RAY-003 bel
RAY-002 bel
RAY-001 bel
圖 6

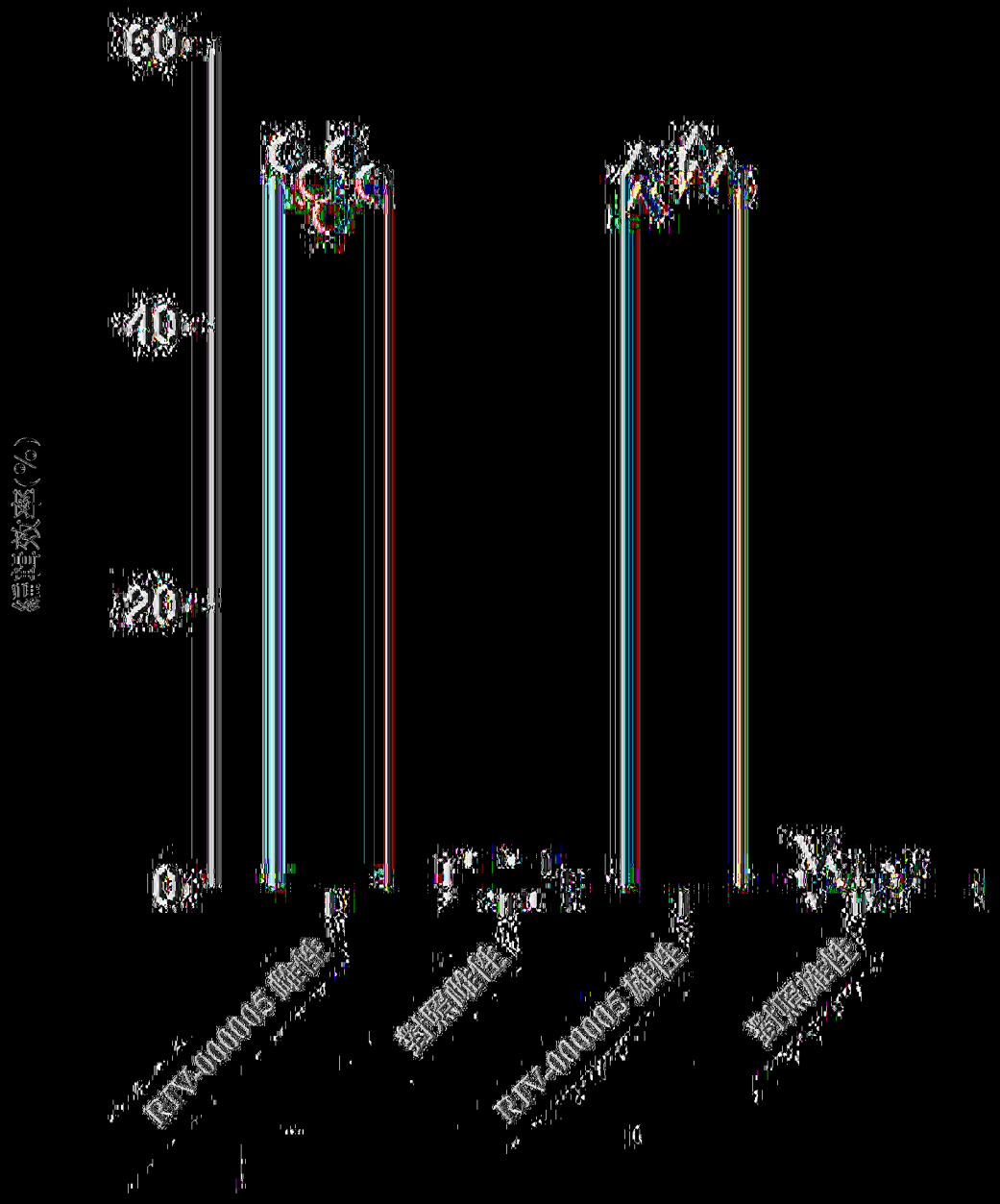


圖 16E

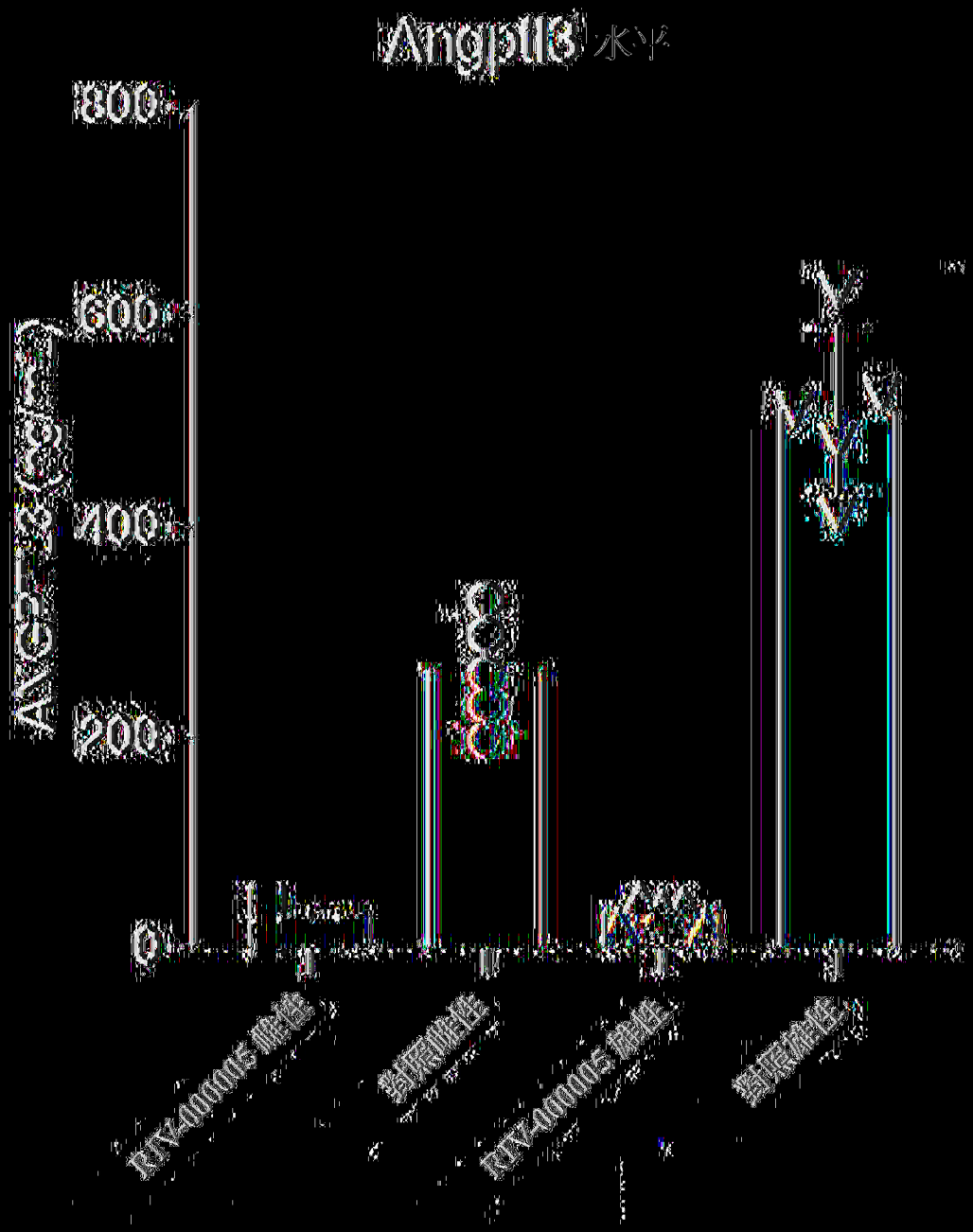
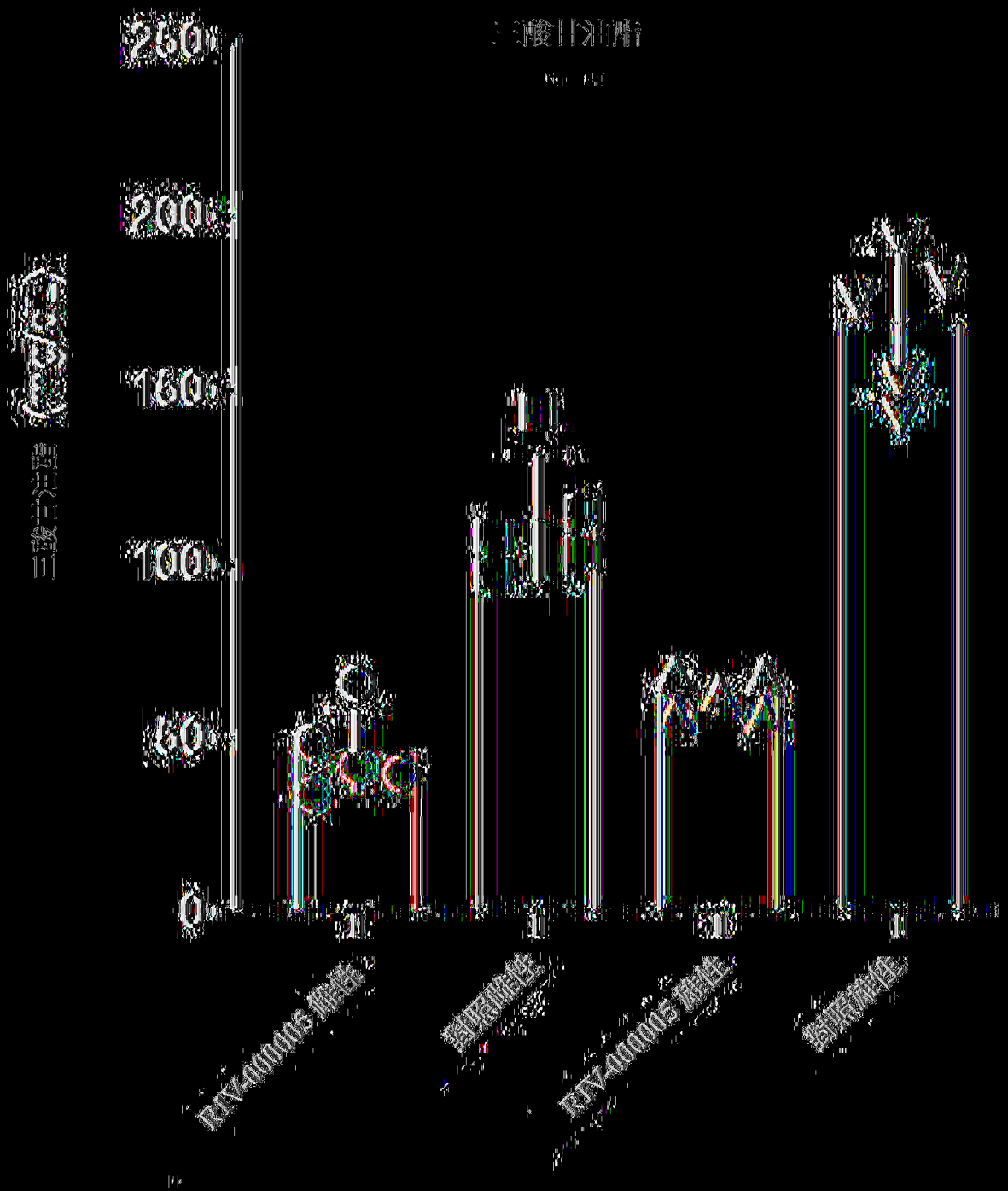

Angptl3 水平
800
600
400
200
0
Angptl3 (ng/mL)
RIV-000005 療法
對照療法
RIV-000005 療法
對照療法

圖 16F



(附 16G)

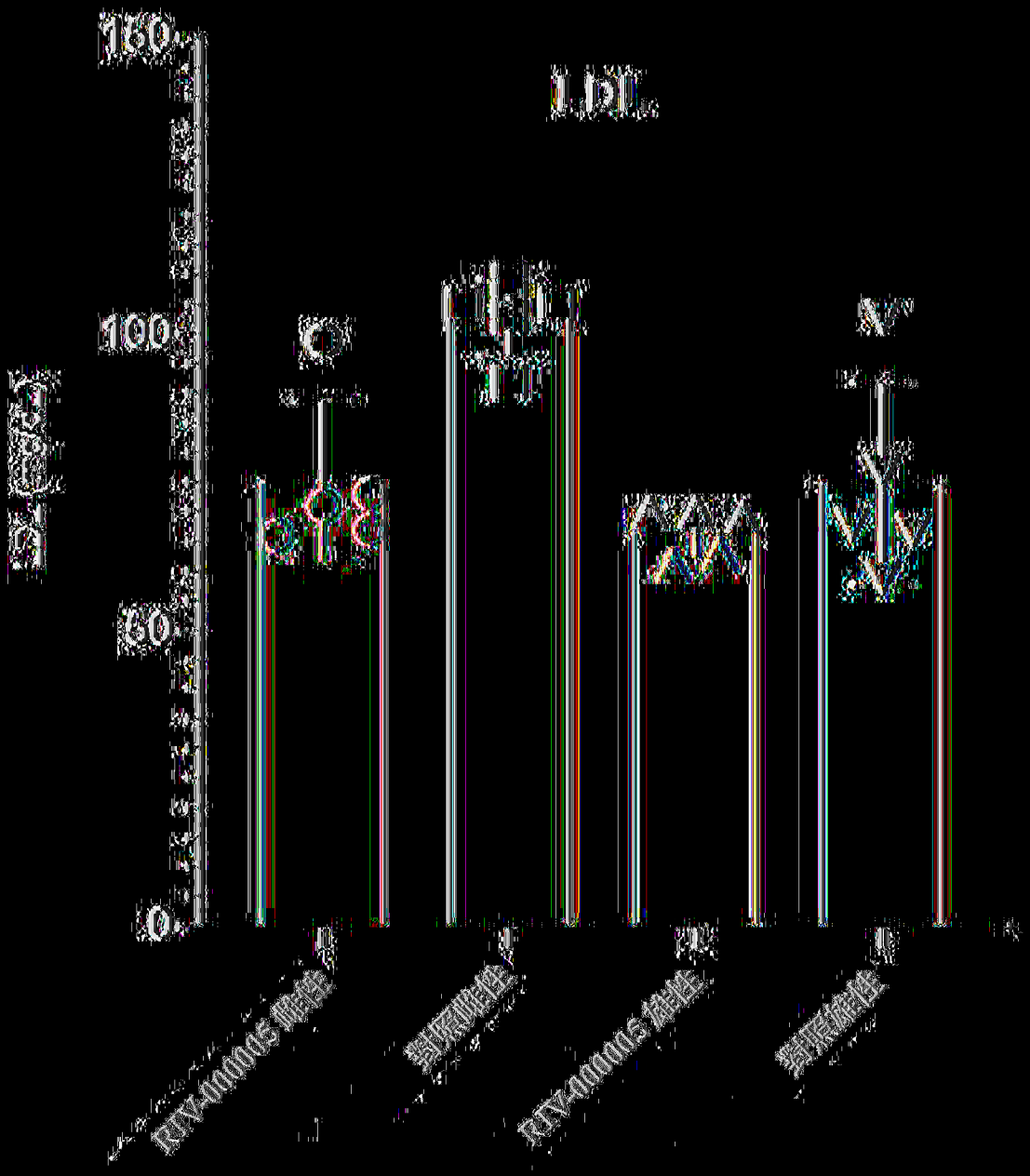


圖 160

第一記憶體
第二記憶體
第三記憶體
第四記憶體
第五記憶體
第一記憶體至第五記憶體
第一記憶體至第五記憶體
第一記憶體至

202345910

圖 3

步驟一
步驟二
步驟三
步驟四
步驟五
步驟六
步驟七
步驟八
步驟九
步驟十
步驟十一
步驟十二
步驟十三
步驟十四
步驟十五
步驟十六
步驟十七
步驟十八
步驟十九
步驟二十
步驟二十一
步驟二十二
步驟二十三
步驟二十四
步驟二十五
步驟二十六
步驟二十七
步驟二十八
步驟二十九
步驟三十
步驟三十一
步驟三十二
步驟三十三
步驟三十四
步驟三十五
步驟三十六
步驟三十七
步驟三十八
步驟三十九
步驟四十
步驟四十一
步驟四十二
步驟四十三
步驟四十四
步驟四十五
步驟四十六
步驟四十七
步驟四十八
步驟四十九
步驟五十
步驟五十一
步驟五十二
步驟五十三
步驟五十四
步驟五十五
步驟五十六
步驟五十七
步驟五十八
步驟五十九
步驟六十
步驟六十一
步驟六十二
步驟六十三
步驟六十四
步驟六十五
步驟六十六
步驟六十七
步驟六十八
步驟六十九
步驟七十
步驟七十一
步驟七十二
步驟七十三
步驟七十四
步驟七十五
步驟七十六
步驟七十七
步驟七十八
步驟七十九
步驟八十
步驟八十一
步驟八十二
步驟八十三
步驟八十四
步驟八十五
步驟八十六
步驟八十七
步驟八十八
步驟八十九
步驟九十
步驟九十一
步驟九十二
步驟九十三
步驟九十四
步驟九十五
步驟九十六
步驟九十七
步驟九十八
步驟九十九
步驟一百
步驟一百一
步驟一百二
步驟一百三
步驟一百四
步驟一百五
步驟一百六
步驟一百七
步驟一百八
步驟一百九
步驟一百十
步驟一百十一
步驟一百十二
步驟一百十三
步驟一百十四
步驟一百十五
步驟一百十六
步驟一百十七
步驟一百十八
步驟一百十九
步驟一百二十
步驟一百二十一
步驟一百二十二
步驟一百二十三
步驟一百二十四
步驟一百二十五
步驟一百二十六
步驟一百二十七
步驟一百二十八
步驟一百二十九
步驟一百三十
步驟一百三十一
步驟一百三十二
步驟一百三十三
步驟一百三十四
步驟一百三十五
步驟一百三十六
步驟一百三十七
步驟一百三十八
步驟一百三十九
步驟一百四十
步驟一百四十一
步驟一百四十二
步驟一百四十三
步驟一百四十四
步驟一百四十五
步驟一百四十六
步驟一百四十七
步驟一百四十八
步驟一百四十九
步驟一百五十
步驟一百五十一
步驟一百五十二
步驟一百五十三
步驟一百五十四
步驟一百五十五
步驟一百五十六
步驟一百五十七
步驟一百五十八
步驟一百五十九
步驟一百六十
步驟一百六十一
步驟一百六十二
步驟一百六十三
步驟一百六十四
步驟一百六十五
步驟一百六十六
步驟一百六十七
步驟一百六十八
步驟一百六十九
步驟一百七十
步驟一百七十一
步驟一百七十二
步驟一百七十三
步驟一百七十四
步驟一百七十五
步驟一百七十六
步驟一百七十七
步驟一百七十八
步驟一百七十九
步驟一百八十
步驟一百八十一
步驟一百八十二
步驟一百八十三
步驟一百八十四
步驟一百八十五
步驟一百八十六
步驟一百八十七
步驟一百八十八
步驟一百八十九
步驟一百九十
步驟一百九十一
步驟一百九十二
步驟一百九十三
步驟一百九十四
步驟一百九十五
步驟一百九十六
步驟一百九十七
步驟一百九十八
步驟一百九十九
步驟二百
步驟二百一
步驟二百二
步驟二百三
步驟二百四
步驟二百五
步驟二百六
步驟二百七
步驟二百八
步驟二百九
步驟二百十
步驟二百十一
步驟二百十二
步驟二百十三
步驟二百十四
步驟二百十五
步驟二百十六
步驟二百十七
步驟二百十八
步驟二百十九
步驟二百二十
步驟二百二十一
步驟二百二十二
步驟二百二十三
步驟二百二十四
步驟二百二十五
步驟二百二十六
步驟二百二十七
步驟二百二十八
步驟二百二十九
步驟二百三十
步驟二百三十一
步驟二百三十二
步驟二百三十三
步驟二百三十四
步驟二百三十五
步驟二百三十六
步驟二百三十七
步驟二百三十八
步驟二百三十九
步驟二百四十
步驟二百四十一
步驟二百四十二
步驟二百四十三
步驟二百四十四
步驟二百四十五
步驟二百四十六
步驟二百四十七
步驟二百四十八
步驟二百四十九
步驟二百五十
步驟二百五十一
步驟二百五十二
步驟二百五十三
步驟二百五十四
步驟二百五十五
步驟二百五十六
步驟二百五十七
步驟二百五十八
步驟二百五十九
步驟二百六十
步驟二百六十一
步驟二百六十二
步驟二百六十三
步驟二百六十四
步驟二百六十五
步驟二百六十六
步驟二百六十七
步驟二百六十八
步驟二百六十九
步驟二百七十
步驟二百七十一
步驟二百七十二
步驟二百七十三
步驟二百七十四
步驟二百七十五
步驟二百七十六
步驟二百七十七
步驟二百七十八
步驟二百七十九
步驟二百八十
步驟二百八十一
步驟二百八十二
步驟二百八十三
步驟二百八十四
步驟二百八十五
步驟二百八十六
步驟二百八十七
步驟二百八十八
步驟二百八十九
步驟二百九十
步驟二百九十一
步驟二百九十二
步驟二百九十三
步驟二百九十四
步驟二百九十五
步驟二百九十六
步驟二百九十七
步驟二百九十八
步驟二百九十九
步驟三百
步驟三百一
步驟三百二
步驟三百三
步驟三百四
步驟三百五
步驟三百六
步驟三百七
步驟三百八
步驟三百九
步驟三百十
步驟三百十一
步驟三百十二
步驟三百十三
步驟三百十四
步驟三百十五
步驟三百十六
步驟三百十七
步驟三百十八
步驟三百十九
步驟三百二十
步驟三百二十一
步驟三百二十二
步驟三百二十三
步驟三百二十四
步驟三百二十五
步驟三百二十六
步驟三百二十七
步驟三百二十八
步驟三百二十九
步驟三百三十
步驟三百三十一
步驟三百三十二
步驟三百三十三
步驟三百三十四
步驟三百三十五
步驟三百三十六
步驟三百三十七
步驟三百三十八
步驟三百三十九
步驟三百四十
步驟三百四十一
步驟三百四十二
步驟三百四十三
步驟三百四十四
步驟三百四十五
步驟三百四十六
步驟三百四十七
步驟三百四十八
步驟三百四十九
步驟三百五十
步驟三百五十一
步驟三百五十二
步驟三百五十三
步驟三百五十四
步驟三百五十五
步驟三百五十六
步驟三百五十七
步驟三百五十八
步驟三百五十九
步驟三百六十
步驟三百六十一
步驟三百六十二
步驟三百六十三
步驟三百六十四
步驟三百六十五
步驟三百六十六
步驟三百六十七
步驟三百六十八
步驟三百六十九
步驟三百七十
步驟三百七十一
步驟三百七十二
步驟三百七十三
步驟三百七十四
步驟三百七十五
步驟三百七十六
步驟三百七十七
步驟三百七十八
步驟三百七十九
步驟三百八十
步驟三百八十一
步驟三百八十二
步驟三百八十三
步驟三百八十四
步驟三百八十五
步驟三百八十六
步驟三百八十七
步驟三百八十八
步驟三百八十九
步驟三百九十
步驟三百九十一
步驟三百九十二
步驟三百九十三
步驟三百九十四
步驟三百九十五
步驟三百九十六
步驟三百九十七
步驟三百九十八
步驟三百九十九
步驟四百
步驟四百一
步驟四百二
步驟四百三
步驟四百四
步驟四百五
步驟四百六
步驟四百七
步驟四百八
步驟四百九
步驟四百十
步驟四百十一
步驟四百十二
步驟四百十三
步驟四百十四
步驟四百十五
步驟四百十六
步驟四百十七
步驟四百十八
步驟四百十九
步驟四百二十
步驟四百二十一
步驟四百二十二
步驟四百二十三
步驟四百二十四
步驟四百二十五
步驟四百二十六
步驟四百二十七
步驟四百二十八
步驟四百二十九
步驟四百三十
步驟四百三十一
步驟四百三十二
步驟四百三十三
步驟四百三十四
步驟四百三十五
步驟四百三十六
步驟四百三十七
步驟四百三十八
步驟四百三十九
步驟四百四十
步驟四百四十一
步驟四百四十二
步驟四百四十三
步驟四百四十四
步驟四百四十五
步驟四百四十六
步驟四百四十七
步驟四百四十八
步驟四百四十九
步驟四百五十
步驟四百五十一
步驟四百五十二
步驟四百五十三
步驟四百五十四
步驟四百五十五
步驟四百五十六
步驟四百五十七
步驟四百五十八
步驟四百五十九
步驟四百六十
步驟四百六十一
步驟四百六十二
步驟四百六十三
步驟四百六十四
步驟四百六十五
步驟四百六十六
步驟四百六十七
步驟四百六十八
步驟四百六十九
步驟四百七十
步驟四百七十一
步驟四百七十二
步驟四百七十三
步驟四百七十四
步驟四百七十五
步驟四百七十六
步驟四百七十七
步驟四百七十八
步驟四百七十九
步驟四百八十
步驟四百八十一
步驟四百八十二
步驟四百八十三
步驟四百八十四
步驟四百八十五
步驟四百八十六
步驟四百八十七
步驟四百八十八
步驟四百八十九
步驟四百九十
步驟四百九十一
步驟四百九十二
步驟四百九十三
步驟四百九十四
步驟四百九十五
步驟四百九十六
步驟四百九十七
步驟四百九十八
步驟四百九十九
步驟五百
步驟五百一
步驟五百二
步驟五百三
步驟五百四
步驟五百五
步驟五百六
步驟五百七
步驟五百八
步驟五百九
步驟五百十
步驟五百十一
步驟五百十二
步驟五百十三
步驟五百十四
步驟五百十五
步驟五百十六
步驟五百十七
步驟五百十八
步驟五百十九
步驟五百二十
步驟五百二十一
步驟五百二十二
步驟五百二十三
步驟五百二十四
步驟五百二十五
步驟五百二十六
步驟五百二十七
步驟五百二十八
步驟五百二十九
步驟五百三十
步驟五百三十一
步驟五百三十二
步驟五百三十三
步驟五百三十四
步驟五百三十五
步驟五百三十六
步驟五百三十七
步驟五百三十八
步驟五百三十九
步驟五百四十
步驟五百四十一
步驟五百四十二
步驟五百四十三
步驟五百四十四
步驟五百四十五
步驟五百四十六
步驟五百四十七
步驟五百四十八
步驟五百四十九
步驟五百五十
步驟五百五十一
步驟五百五十二
步驟五百五十三
步驟五百五十四
步驟五百五十五
步驟五百五十六
步驟五百五十七
步驟五百五十八
步驟五百五十九
步驟五百六十
步驟五百六十一
步驟五百六十二
步驟五百六十三
步驟五百六十四
步驟五百六十五
步驟五百六十六
步驟五百六十七
步驟五百六十八
步驟五百六十九
步驟五百七十
步驟五百七十一
步驟五百七十二
步驟五百七十三
步驟五百七十四
步驟五百七十五
步驟五百七十六
步驟五百七十七
步驟五百七十八
步驟五百七十九
步驟五百八十
步驟五百八十一
步驟五百八十二
步驟五百八十三
步驟五百八十四
步驟五百八十五
步驟五百八十六
步驟五百八十七
步驟五百八十八
步驟五百八十九
步驟五百九十
步驟五百九十一
步驟五百九十二
步驟五百九十三
步驟五百九十四
步驟五百九十五
步驟五百九十六
步驟五百九十七
步驟五百九十八
步驟五百九十九
步驟六百
步驟六百一
步驟六百二
步驟六百三
步驟六百四
步驟六百五
步驟六百六
步驟六百七
步驟六百八
步驟六百九
步驟六百十
步驟六百十一
步驟六百十二
步驟六百十三
步驟六百十四
步驟六百十五
步驟六百十六
步驟六百十七
步驟六百十八
步驟六百十九
步驟六百二十
步驟六百二十一
步驟六百二十二
步驟六百二十三
步驟六百二十四
步驟六百二十五
步驟六百二十六
步驟六百二十七
步驟六百二十八
步驟六百二十九
步驟六百三十
步驟六百三十一
步驟六百三十二
步驟六百三十三
步驟六百三十四
步驟六百三十五
步驟六百三十六
步驟六百三十七
步驟六百三十八
步驟六百三十九
步驟六百四十
步驟六百四十一
步驟六百四十二
步驟六百四十三
步驟六百四十四
步驟六百四十五
步驟六百四十六
步驟六百四十七
步驟六百四十八
步驟六百四十九
步驟六百五十
步驟六百五十一
步驟六百五十二
步驟六百五十三
步驟六百五十四
步驟六百五十五
步驟六百五十六
步驟六百五十七
步驟六百五十八
步驟六百五十九
步驟六百六十
步驟六百六十一
步驟六百六十二
步驟六百六十三
步驟六百六十四
步驟六百六十五
步驟六百六十六
步驟六百六十七
步驟六百六十八
步驟六百六十九
步驟六百七十
步驟六百七十一
步驟六百七十二
步驟六百七十三
步驟六百七十四
步驟六百七十五
步驟六百七十六
步驟六百七十七
步驟六百七十八
步驟六百七十九
步驟六百八十
步驟六百八十一
步驟六百八十二
步驟六百八十三
步驟六百八十四
步驟六百八十五
步驟六百八十六
步驟六百八十七
步驟六百八十八
步驟六百八十九
步驟六百九十
步驟六百九十一
步驟六百九十二
步驟六百九十三
步驟六百九十四
步驟六百九十五
步驟六百九十六
步驟六百九十七
步驟六百九十八
步驟六百九十九
步驟七百
步驟七百一
步驟七百二
步驟七百三
步驟七百四
步驟七百五
步驟七百六
步驟七百七
步驟七百八
步驟七百九
步驟七百十
步驟七百十一
步驟七百十二
步驟七百十三
步驟七百十四
步驟七百十五
步驟七百十六
步驟七百十七
步驟七百十八
步驟七百十九
步驟七百二十
步驟七百二十一
步驟七百二十二
步驟七百二十三
步驟七百二十四
步驟七百二十五
步驟七百二十六
步驟七百二十七
步驟七百二十八
步驟七百二十九
步驟七百三十
步驟七百三十一
步驟七百三十二
步驟七百三十三
步驟七百三十四
步驟七百三十五
步驟七百三十六
步驟七百三十七
步驟七百三十八
步驟七百三十九
步驟七百四十
步驟七百四十一
步驟七百四十二
步驟七百四十三
步驟七百四十四
步驟七百四十五
步驟七百四十六
步驟七百四十七
步驟七百四十八
步驟七百四十九
步驟七百五十
步驟七百五十一
步驟七百五十二
步驟七百五十三
步驟七百五十四
步驟七百五十五
步驟七百五十六
步驟七百五十七
步驟七百五十八
步驟七百五十九
步驟七百六十
步驟七百六十一
步驟七百六十二
步驟七百六十三
步驟七百六十四
步驟七百六十五
步驟七百六十六
步驟七百六十七
步驟七百六十八
步驟七百六十九
步驟七百七十
步驟七百七十一
步驟七百七十二
步驟七百七十三
步驟七百七十四
步驟七百七十五
步驟七百七十六
步驟七百七十七
步驟七百七十八
步驟七百七十九
步驟七百八十
步驟七百八十一
步驟七百八十二
步驟七百八十三
步驟七百八十四
步驟七百八十五
步驟七百八十六
步驟七百八十七
步驟七百八十八
步驟七百八十九
步驟七百九十
步驟七百九十一
步驟七百九十二
步驟七百九十三
步驟七百九十四
步驟七百九十五
步驟七百九十六
步驟七百九十七
步驟七百九十八
步驟七百九十九
步驟八百
步驟八百一
步驟八百二
步驟八百三
步驟八百四
步驟八百五
步驟八百六
步驟八百七
步驟八百八
步驟八百九
步驟八百十
步驟八百十一
步驟八百十二
步驟八百十三
步驟八百十四
步驟八百十五
步驟八百十六
步驟八百十七
步驟八百十八
步驟八百十九
步驟八百二十
步驟八百二十一
步驟八百二十二
步驟八百二十三
步驟八百二十四
步驟八百二十五
步驟八百二十六
步驟八百二十七
步驟八百二十八
步驟八百二十九
步驟八百三十
步驟八百三十一
步驟八百三十二
步驟八百三十三
步驟八百三十四
步驟八百三十五
步驟八百三十六
步驟八百三十七
步驟八百三十八
步驟八百三十九
步驟八百四十
步驟八百四十一
步驟八百四十二
步驟八百四十三
步驟八百四十四
步驟八百四十五
步驟八百四十六
步驟八百四十七
步驟八百四十八
步驟八百四十九
步驟八百五十
步驟八百五十一
步驟八百五十二
步驟八百五十三
步驟八百五十四
步驟八百五十五
步驟八百五十六
步驟八百五十七
步驟八百五十八
步驟八百五十九
步驟八百六十
步驟八百六十一
步驟八百六十二
步驟八百六十三
步驟八百六十四
步驟八百六十五
步驟八百六十六
步驟八百六十七
步驟八百六十八
步驟八百六十九
步驟八百七十
步驟八百七十一
步驟八百七十二
步驟八百七十三
步驟八百七十四
步驟八百七十五
步驟八百七十六
步驟八百七十七
步驟八百七十八
步驟八百七十九
步驟八百八十
步驟八百八十一
步驟八百八十二
步驟八百八十三
步驟八百八十四
步驟八百八十五
步驟八百八十六
步驟八百八十七
步驟八百八十八
步驟八百八十九
步驟八百九十
步驟八百九十一
步驟八百九十二
步驟八百九十三
步驟八百九十四
步驟八百九十五
步驟八百九十六
步驟八百九十七
步驟八百九十八
步驟八百九十九
步驟九百
步驟九百一
步驟九百二
步驟九百三
步驟九百四
步驟九百五
步驟九百六
步驟九百七
步驟九百八
步驟九百九
步驟九百十
步驟九百十一
步驟九百十二
步驟九百十三
步驟九百十四
步驟九百十五
步驟九百十六
步驟九百十七
步驟九百十八
步驟九百十九
步驟九百二十
步驟九百二十一
步驟九百二十二
步驟九百二十三
步驟九百二十四
步驟九百二十五
步驟九百二十六
步驟九百二十七
步驟九百二十八
步驟九百二十九
步驟九百三十
步驟九百三十一
步驟九百三十二
步驟九百三十三
步驟九百三十四
步驟九百三十五
步驟九百三十六
步驟九百三十七
步驟九百三十八
步驟九百三十九
步驟九百四十
步驟九百四十一
步驟九百四十二
步驟九百四十三
步驟九百四十四
步驟九百四十五
步驟九百四十六
步驟九百四十七
步驟九百四十八
步驟九百四十九
步驟九百五十
步驟九百五十一
步驟九百五十二
步驟九百五十三
步驟九百五十四
步驟九百五十五
步驟九百五十六
步驟九百五十七
步驟九百五十八
步驟九百五十九
步驟九百六十
步驟九百六十一
步驟九百六十二
步驟九百六十三
步驟九百六十四
步驟九百六十五
步驟九百六十六
步驟九百六十七
步驟九百六十八
步驟九百六十九
步驟九百七十
步驟九百七十一
步驟九百七十二
步驟九百七十三
步驟九百七十四
步驟九百七十五
步驟九百七十六
步驟九百七十七
步驟九百七十八
步驟九百七十九
步驟九百八十
步驟九百八十一
步驟九百八十二
步驟九百八十三
步驟九百八十四
步驟九百八十五
步驟九百八十六
步驟九百八十七
步驟九百八十八
步驟九百八十九
步驟九百九十
步驟九百九十一
步驟九百九十二
步驟九百九十三
步驟九百九十四
步驟九百九十五
步驟九百九十六
步驟九百九十七
步驟九百九十八
步驟九百九十九
步驟一千
步驟一千一
步驟一千二
步驟一千三
步驟一千四
步驟一千五
步驟一千六
步驟一千七
步驟一千八
步驟一千九
步驟一千十
步驟一千十一
步驟一千十二
步驟一千十三
步驟一千十四
步驟一千十五
步驟一千十六
步驟一千十七
步驟一千十八
步驟一千十九
步驟一千二十
步驟一千二十一
步驟一千二十二
步驟一千二十三
步驟一千二十四
步驟一千二十五
步驟一千二十六
步驟一千二十七
步驟一千二十八
步驟一千二十九
步驟一千三十
步驟一千三十一
步驟一千三十二
步驟一千三十三
步驟一千三十四
步驟一千三十五
步驟一千三十六
步驟一千三十七
步驟一千三十八
步驟一千三十九
步驟一千四十
步驟一千四十一
步驟一千四十二
步驟一千四十三
步驟一千四十四
步驟一千四十五
步驟一千四十六
步驟一千四十七
步驟一千四十八
步驟一千四十九
步驟一千五十
步驟一千五十一
步驟一千五十二
步驟一千五十三
步驟一千五十四
步驟一千五十五
步驟一千五十六
步驟一千五十七
步驟一千五十八
步驟一千五十九
步驟一千六十
步驟一千六十一
步驟一千六十二
步驟一千六十三
步驟一千六十四
步驟一千六十五
步驟一千六十六
步驟一千六十七
步驟一千六十八
步驟一千六十九
步驟一千七十
步驟一千七十一
步驟一千七十二
步驟一千七十三
步驟一千七十四
步驟一千七十五
步驟一千七十六
步驟一千七十七
步驟一千七十八
步驟一千七十九
步驟一千八十
步驟一千八十一
步驟一千八十二
步驟一千八十三
步驟一千八十四
步驟一千八十五
步驟一千八十六
步驟一千八十七
步驟一千八十八
步驟一千八十九
步驟一千九十
步驟一千九十一
步驟一千九十二
步驟一千九十三
步驟一千九十四
步驟一千九十五
步驟一千九十六
步驟一千九十七
步驟一千九十八
步驟一千九十九
步驟二千
步驟二千一
步驟二千二
步驟二千三
步驟二千四
步驟二千五
步驟二千六
步驟二千七
步驟二千八
步驟二千九
步驟二千十
步驟二千十一
步驟二千十二
步驟二千十三
步驟二千十四
步驟二千十五
步驟二千十六
步驟二千十七
步驟二千十八
步驟二千十九
步驟二千二十
步驟二千二十一
步驟二千二十二
步驟二千二十三
步驟二千二十四
步驟二千二十五
步驟二千二十六
步驟二千二十七
步驟二千二十八
步驟二千二十九
步驟二千三十
步驟二千三十一
步驟二千三十二
步驟二千三十三
步驟二千三十四
步驟二千三十五
步驟二千三十六
步驟二千三十七
步驟二千三十八
步驟二千三十九
步驟二千四十
步驟二千四十一
步驟二千四十二
步驟二千四十三
步驟二千四十四
步驟二千四十五
步驟二千四十六
步驟二千四十七
步驟二千四十八
步驟二千四十九
步驟二千五十
步驟二千五十一
步驟二千五十二
步驟二千五十三
步驟二千五十四
步驟二千五十五
步驟二千五十六
步驟二千五十七
步驟二千五十八
步驟二千五十九
步驟二千六十
步驟二千六十一
步驟二千六十二
步驟二千六十三
步驟二千六十四
步驟二千六十五
步驟二千六十六
步驟二千六十七
步驟二千六十八
步驟二千六十九
步驟二千七十
步驟二千七十一
步驟二千七十二
步驟二千七十三
步驟二千七十四
步驟二千七十五
步驟二千七十六
步驟二千七十七
步驟二千七十八
步驟二千七十九
步驟二千八十
步驟二千八十一
步驟二千八十二
步驟二千八十三
步驟二千八十四
步驟二千八十五
步驟二千八十六
步驟二千八十七
步驟二千八十八
步驟二千八十九
步驟二千九十
步驟二千九十一
步驟二千九十二
步驟二千九十三
步驟二千九十四
步驟二千九十五
步驟二千九十六
步驟二千九十七
步驟二千九十八
步驟二千九十九
步驟三千
步驟三千一
步驟三千二
步驟三千三
步驟三千四
步驟三千五
步驟三千六
步驟三千七
步驟三千八
步驟三千九
步驟三千十
步驟三千十一
步驟三千十二
步驟三千十三
步驟三千十四
步驟三千十五
步驟三千十六
步驟三千十七
步驟三千十八
步驟三千十九
步驟三千二十
步驟三千二十一
步驟三千二十二
步驟三千二十三
步驟三千二十四
步驟三千二十五
步驟三千二十六
步驟三千二十七
步驟三千二十八
步驟三千二十九
步驟三千三十
步驟三千三十一
步驟三千三十二
步驟三千三十三
步驟三千三十四
步驟三千三十五
步驟三千三十六
步驟三千三十七
步驟三千三十八
步驟三千三十九
步驟三千四十
步驟三千四十一
步驟三千四十二
步驟三千四十三
步驟三千四十四
步驟三千四十五
步驟三千四十六
步驟三千四十七
步驟三千四十八
步驟三千四十九
步驟三千五十
步驟三千五十一
步驟三千五十二
步驟三千五十三
步驟三千五十四
步驟三千五十五
步驟三千五十六
步驟三千五十七
步驟三千五十八
步驟三千五十九
步驟三千六十
步驟三千六十一
步驟三千六十二
步驟三千六十三
步驟三千六十四
步驟三千六十五
步驟三千六十六
步驟三千六十七
步驟三千六十八
步驟三千六十九
步驟三千七十
步驟三千七十一
步驟三千七十二
步驟三千七十三
步驟三千七十四
步驟三千七十五
步驟三千七十六
步驟三千七十七
步驟三千七十八
步驟三千七十九
步驟三千八十
步驟三千八十一
步驟三千八十二
步驟三千八十三
步驟三千八十四
步驟三千八十五
步驟三千八十六
步驟三千八十七
步驟三千八十八
步驟三千八十九
步驟三千九十
步驟三千九十一
步驟三千九十二
步驟三千九十三
步驟三千九十四
步驟三千九十五
步驟三千九十六
步驟三千九十七
步驟三千九十八
步驟三千九十九
步驟四千
步驟四千一
步驟四千二
步驟四千三
步驟四千四
步驟四千五
步驟四千六
步驟四千七
步驟四千八
步驟四千九
步驟四千十
步驟四千十一
步驟四千十二
步驟四千十三
步驟四千十四
步驟四千十五
步驟四千十六
步驟四千十七
步驟四千十八
步驟四千十九
步驟四千二十
步驟四千二十一
步驟四千二十二
步驟四千二十三
步驟四千二十四
步驟四千二十五
步驟四千二十六
步驟四千二十七
步驟四千二十八
步驟四千二十九
步驟四千三十
步驟四千三十一
步驟四千三十二
步驟四千三十三
步驟四千三十四
步驟四千三十五
步驟四千三十六
步驟四千三十七
步驟四千三十八
步驟四千三十九
步驟四千四十
步驟四千四十一
步驟四千四十二
步驟四千四十三
步驟四千四十四
步驟四千四十五
步驟四千四十六
步驟四千四十七
步驟四千四十八
步驟四千四十九
步驟四千五十
步驟四千五十一
步驟四千五十二
步驟四千五十三
步驟四千五十四
步驟四千五十五
步驟四千五十六
步驟四千五十七
步驟四千五十八
步驟四千五十九
步驟四千六十
步驟四千六十一
步驟四千六十二
步驟四千六十三
步驟四千六十四
步驟四千六十五
步驟四千六十六
步驟四千六十七
步驟四千六十八
步驟四千六十九
步驟四千七十
步驟四千七十一
步驟四千七十二
步驟四千七十三
步驟四千七十四
步驟四千七十五
步驟四千七十六
步驟四千七十七
步驟四千七十八
步驟四千七十九
步驟四千八十
步驟四千八十一
步驟四千八十二
步驟四千八十三
步驟四千八十四
步驟四千八十五
步驟四千八十六
步驟四千八十七
步驟四千八十八
步驟四千八十九
步驟四千九十
步驟四千九十一
步驟四千九十二
步驟四千九十三
步驟四千九十四
步驟四千九十五
步驟四千九十六
步驟四千九十七
步驟四千九十八
步驟四千九十九
步驟五千
步驟五千一
步驟五千二
步驟五千三
步驟五千四
步驟五千五
步驟五千六
步驟五千七
步驟五千八
步驟五千九
步驟五千十
步驟五千十一
步驟五千十二
步驟五千十三
步驟五千十四
步驟五千十五
步驟五千十六
步驟五千十七
步驟五千十八
步驟五千十九
步驟五千二十
步驟五千二十一
步驟五千二十二
步驟五千二十三
步驟五千二十四
步驟五千二十五
步驟五千二十六
步驟五千二十七
步驟五千二十八
步驟五千二十九
步驟五千三十
步驟五千三十一
步驟五千三十二
步驟五千三十三
步驟五千三十四
步驟五千三十五
步驟五千三十六
步驟五千三十七
步驟五千三十八
步驟五千三十九
步驟五千四十
步驟五千四十一
步驟五千四十二
步驟五千四十三
步驟五千四十四
步驟五千四十五
步驟五千四十六
步驟五千四十七
步驟五千四十八
步驟五千四十九
步驟五千五十
步驟五千五十一
步驟五千五十二
步驟五千五十三
步驟五千五十四
步驟五千五十五
步驟五千五十六
步驟五千五十七
步驟五千五十八
步驟五千五十九
步驟五千六十
步驟五千六十一
步驟五千六十二
步驟五千六十三
步驟五千六十四
步驟五千六十五
步驟五千六十六
步驟五千六十七
步驟五千六十八
步驟五千六十九
步驟五千七十
步驟五千七十一
步驟五千七十二
步驟五千七十三
步驟五千七十四
步驟五千七十五
步驟五千七十六
步驟五千七十七
步驟五千七十八
步驟五千七十九
步驟五千八十
步驟五千八十一
步驟五千八十二
步驟五千八十三
步驟五千八十四
步驟五千八十五
步驟五千八十六
步驟五千八十七
步驟五千八十八
步驟五千八十九
步驟五千九十
步驟五千九十一
步驟五千九十二
步驟五千九十三
步驟五千九十四
步驟五千九十五
步驟五千九十六
步驟五千九十七
步驟五千九十八
步驟五千九十九
步驟六千
步驟六千一
步驟六千二
步驟六千三
步驟六千四
步驟六千五
步驟六千六
步驟六千七
步驟六千八
步驟六千九
步驟六千十
步驟六千十一
步驟六千十二
步驟六千十三
步驟六千十四
步驟六千十五
步驟六千十六
步驟六千十七
步驟六千十八
步驟六千十九
步驟六千二十
步驟六千二十一
步驟六千二十二
步驟六千二十三
步驟六千二十四
步驟六千二十五
步驟六千二十六
步驟六千二十七
步驟六千二十八
步驟六千二十九
步驟六千三十
步驟六千三十一
步驟六千三十二
步驟六千三十三
步驟六千三十四
步驟六千三十五
步驟六千三十六
步驟六千三十七
步驟六千三十八
步驟六千三十九
步驟六千四十
步驟六千四十一
步驟六千四十二
步驟六千四十三
步驟六千四十四
步驟六千四十五
步驟六千四十六
步驟六千四十七
步驟六千四十八
步驟六千四十九
步驟六千五十
步驟六千五十一
步驟六千五十二
步驟六千五十三
步驟六千五十四
步驟六千五十五
步驟六千五十六
步驟六千五十七
步驟六千五十八
步驟六千五十九
步驟六千六十
步驟六千六十一
步驟六千六十二
步驟六千六十三
步驟六千六十四
步驟六千六十五
步驟六千六十六
步驟六千六十七
步驟六千六十八
步驟六千六十九
步驟六千七十
步驟六千七十一
步驟六千七十二
步驟六千七十三
步驟六千七十四
步驟六千七十五
步驟六千七十六
步驟六千七十七
步驟六千七十八
步驟六千七十九
步驟六千八十
步驟六千八十一
步驟六千八十二
步驟六千八十三
步驟六千八十四
步驟六千八十五
步驟六千八十六
步驟六千八十七
步驟六千八十八
步驟六千八十九
步驟六千九十
步驟六千九十一
步驟六千九十二
步驟六千九十三
步驟六千九十四
步驟六千九十五
步驟六千九十六
步驟六千九十七
步驟六千九十八
步驟六千九十九
步驟七千
步驟七千一
步驟七千二
步驟七千三
步驟七千四
步驟七千五
步驟七千六
步驟七千七
步驟七千八
步驟七千九
步驟七千十
步驟七千十一
步驟七千十二
步驟七千十三
步驟七千十四
步驟七千十五
步驟七千十六
步驟七千十七
步驟七千十八
步驟七千十九
步驟七千二十
步驟七千二十一
步驟七千二十二
步驟七千二十三
步驟七千二十四
步驟七千二十五
步驟七千二十六
步驟七千二十七
步驟七千二十八
步驟七千二十九
步驟七千三十
步驟七千三十一
步驟七千三十二
步驟七千三十三
步驟七千三十四
步驟七千三十五
步驟七千三十六
步驟七千三十七
步驟七千三十八
步驟七千三十九
步驟七千四十
步驟七千四十一
步驟七千四十二
步驟七千四十三
步驟七千四十四
步驟七千四十五
步驟七千四十六
步驟七千四十七
步驟七千四十八
步驟七千四十九
步驟七千五十
步驟七千五十一
步驟七千五十二
步驟七千五十三
步驟七千五十四
步驟七千五十五
步驟七千五十六
步驟七千五十七
步驟七千五十八
步驟七千五十九
步驟七千六十
步驟七千六十一
步驟七千六十二
步驟七千六十三
步驟七千六十四
步驟七千六十五
步驟七千六十六
步驟七千六十七
步驟七千六十八
步驟七千六十九
步驟七千七十
步驟七千七十一
步驟七千七十二
步驟七千七十三
步驟七千七十四
步驟七千七十五
步驟七千七十六
步驟七千七十七
步驟七千七十八
步驟七千七十九
步驟七千八十
步驟七千八十一
步驟七千八十二
步驟七千八十三
步驟七千八十四
步驟七千八十五
步驟七千八十六
步驟七千八十七
步驟七千八十八
步驟七千八十九
步驟七千九十
步驟七千九十一
步驟七千九十二
步驟七千九十三
步驟七千九十四
步驟七千九十五
步驟七千九十六
步驟七千九十七
步驟七千九十八
步驟七千九十九
步驟八千
步驟八千一
步驟八千二
步驟八千三
步驟八千四
步驟八千五
步驟八千六
步驟八千七
步驟八千八
步驟八千九
步驟八千十
步驟八千十一
步驟八千十二
步驟八千十三
步驟八千十四
步驟八千十五
步驟八千十六
步驟八千十七
步驟八千十八
步驟八千十九
步驟八千二十
步驟八千二十一
步驟八千二十二
步驟八千二十三
步驟八千二十四
步驟八千二十五
步驟八千二十六
步驟八千二十七
步驟八千二十八
步驟八千二十九
步驟八千三十
步驟八千三十一
步驟八千三十二
步驟八千三十三
步驟八千三十四
步驟八千三十五
步驟八千三十六
步驟八千三十七
步驟八千三十八
步驟八千三十九
步驟八千四十
步驟八千四十一
步驟八千四十二
步驟八千四十三
步驟八千四十四
步驟八千四十五
步驟八千四十六
步驟八千四十七
步驟八千四十八
步驟八千四十九
步驟八千五十
步驟八千五十一
步驟八千五十二
步驟八千五十三
步驟八千五十四
步驟八千五十五
步驟八千五十六
步驟八千五十七
步驟八千五十八
步驟八千五十九
步驟八千六十
步驟八千六十一
步驟八千六十二
步驟八千六十三
步驟八千六十四
步驟八千六十五
步驟八千六十六
步驟八千六十七
步驟八千六十八
步驟八千六十九
步驟八千七十
步驟八千七十一
步驟八千七十二
步驟八千七十三
步驟八千七十四
步驟八千七十五
步驟八千七十六
步驟八千七十七
步驟八千七十八
步驟八千七十九
步驟八千八十
步驟八千八十一
步驟八千八十二
步驟八千八十三
步驟八千八十四
步驟八千八十五
步驟八千八十六
步驟八千八十七
步驟八千八十八
步驟八千八十九
步驟八千九十
步驟八千九十一
步驟八千九十二
步驟八千九十三
步驟八千九十四
步驟八千九十五
步驟八千九十六
步驟八千九十七
步驟八千九十八
步驟八千九十九
步驟九千
步驟九千一
步驟九千二
步驟九千三
步驟九千四
步驟九千五
步驟九千六
步驟九千七
步驟九千八
步驟九千九
步驟九千十
步驟九千十一
步驟九千十二
步驟九千十三
步驟九千十四
步驟九千十五
步驟九千十六
步驟九千十七
步驟九千十八
步驟九千十九
步驟九千二十
步驟九千二十一
步驟九千二十二
步驟九千二十三
步驟九千二十四
步驟九千二十五
步驟九千二十六
步驟九千二十七
步驟九千二十八
步驟九千二十九
步驟九千三十
步驟九千三十一
步驟九千三十二
步驟九千三十三
步驟九千三十四
步驟九千三十五
步驟九千三十六
步驟九千三十七
步驟九千三十八
步驟九千三十九
步驟九千四十
步驟九千四十一
步驟九千四十二
步驟九千四十三
步驟九千四十四
步驟九千四十五
步驟九千四十六
步驟九千四十七
步驟九千四十八
步驟九千四十九
步驟九千五十
步驟九千五十一
步驟九千五十二
步驟九千五十三
步驟九千五十四
步驟九千五十五
步驟九千五十六
步驟九千五十七
步驟九千五十八
步驟九千五十九
步驟九千六十
步驟九千六十一
步驟九千六十二
步驟九千六十三
步驟九千六十四
步驟九千六十五
步驟九千六十六
步驟九千六十七
步驟九千六十八
步驟九千六十九
步驟九千七十
步驟九千七十一
步驟九千七十二
步驟九千七十三
步驟九千七十四
步驟九千七十五
步驟九千七十六
步驟九千七十七
步驟九千七十八
步驟九千七十九
步驟九千八十

圖3
A50%
B50%
A50%
B50%
A50%
B50%

(圖 2A)
KSHt
0.
1.
2.
3.
4.
5.
6.
7.
8.
9.
10.
11.
12.
13.
14.
15.
16.
17.
18.
19.
20.
21.
22.
23.
24.
25.
26.
27.
28.
29.
30.
31.
32.
33.
34.
35.
36.
37.
38.
39.

血糖濃度 (mg/dl)
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
70
77
84
91
98
105
時間(天)
0
1
2
3
4
組別
C3X10^5 cfu/kg)
C3X10^6 cfu/kg)
C3X10^7 cfu/kg)
C3X10^8 cfu/kg)

（圖 203）

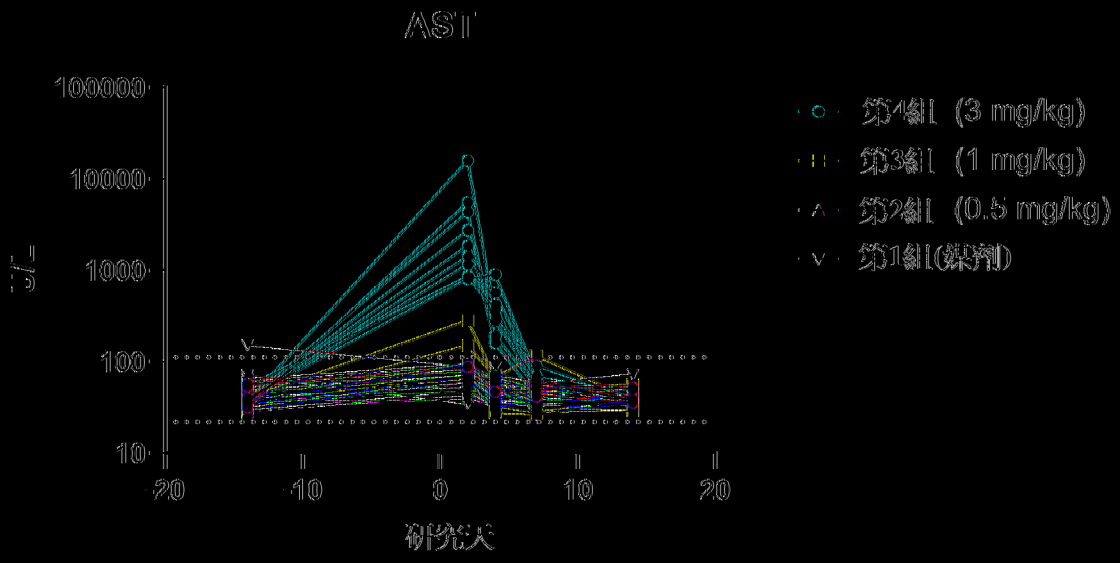

AST
100000
10000
1000
100
10
U/L
-20
-10
0
10
20
研究天
第4組 (3 mg/kg)
第3組 (1 mg/kg)
第2組 (0.5 mg/kg)
第1組(媒劑)

圖 21A

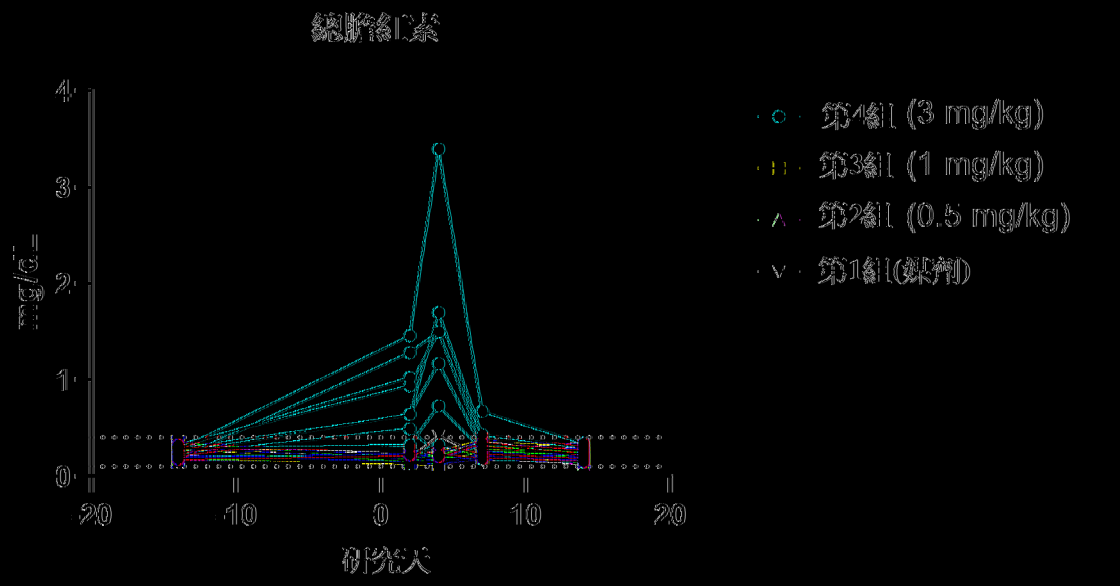

總膽紅素
4
3
2
1
0
mg/dL
-20
-10
0
10
20
研究天
第4組 (3 mg/kg)
第3組 (1 mg/kg)
第2組 (0.5 mg/kg)
第1組(媒劑)

圖 21B

（第22A）

加溫至CYX310之後方
之溫度
CYX310
CYX320
CYX330
CYX340
CYX350
CYX360
CYX370
CYX380
CYX390
CYX400
CYX410
CYX420
CYX430
CYX440
CYX450
CYX460
CYX470
CYX480
CYX490
CYX500
CYX510
CYX520
CYX530
CYX540
CYX550
CYX560
CYX570
CYX580
CYX590
CYX600
CYX610
CYX620
CYX630
CYX640
CYX650
CYX660
CYX670
CYX680
CYX690
CYX700

（圖23）

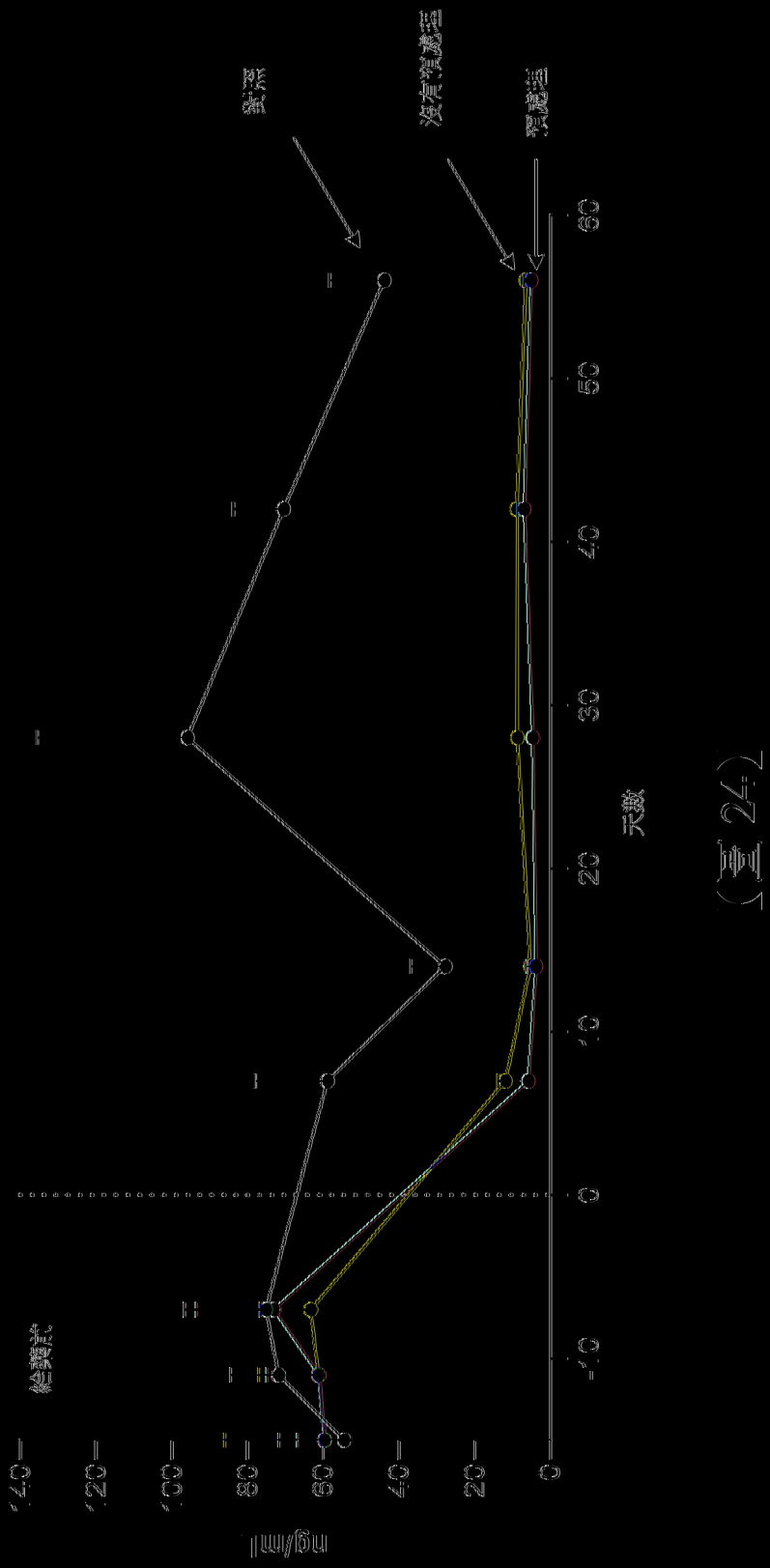
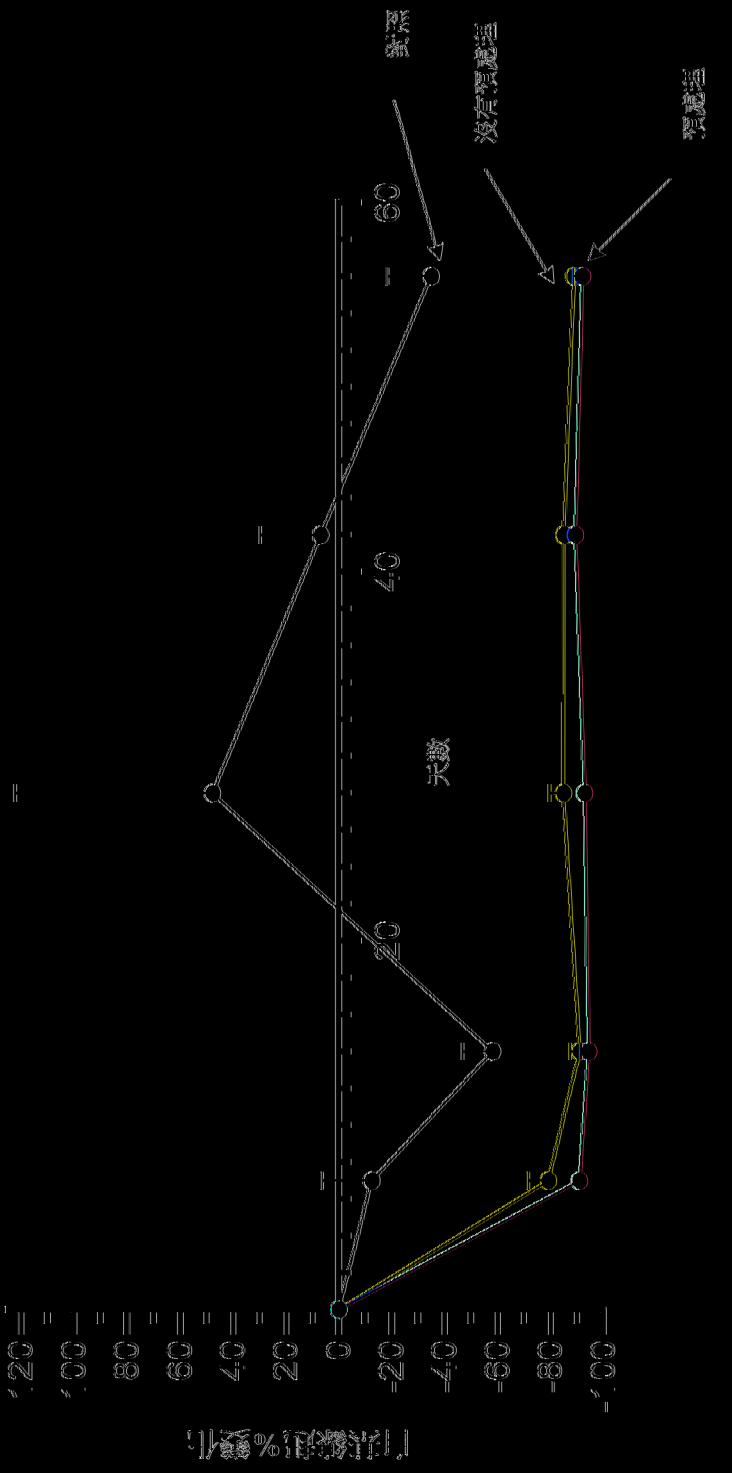
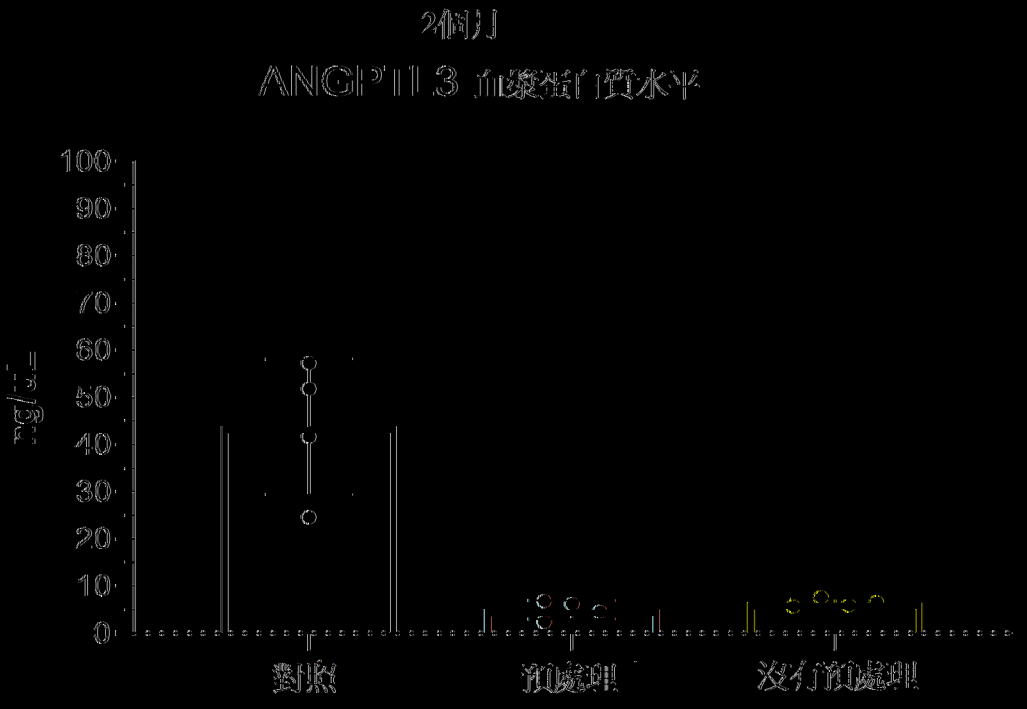

實施例1
實施例2
比較例1
血漿濃度
ng/ml
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
-0.1
0
10
20
30
40
50
60
天數

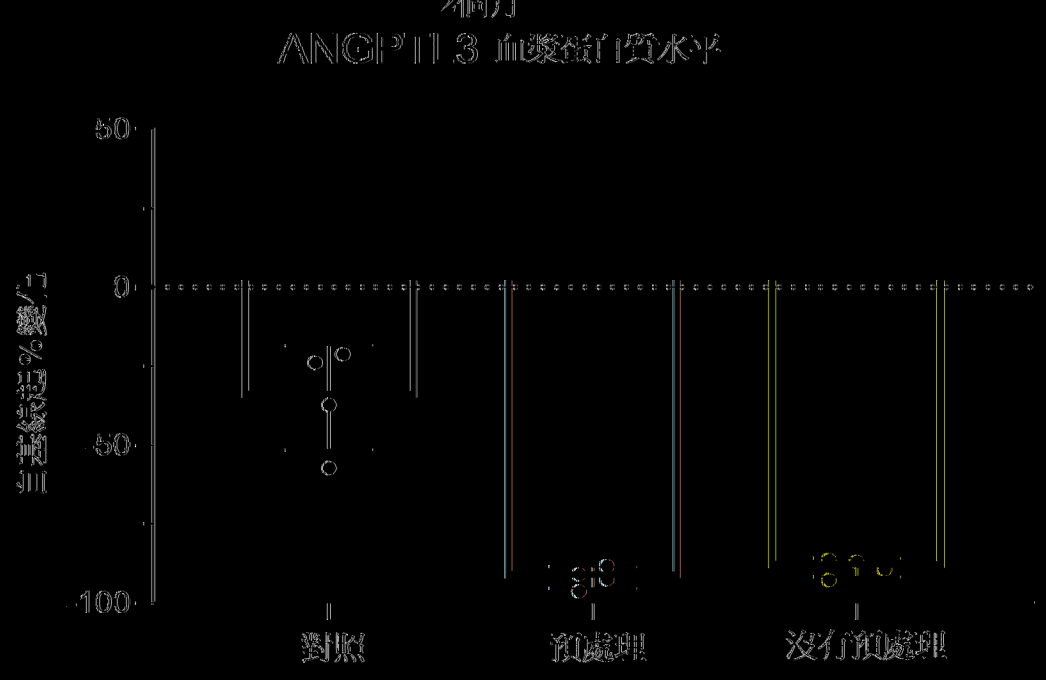
圖2



圖(25)


2個月
ANGPTL3 血漿蛋白質水平
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
對照
預處理
沒有預處理

|(圖 26)|


2個月
ANGPTL3 血漿蛋白質水平
50
0
-50
-100
對照
預處理
沒有預處理

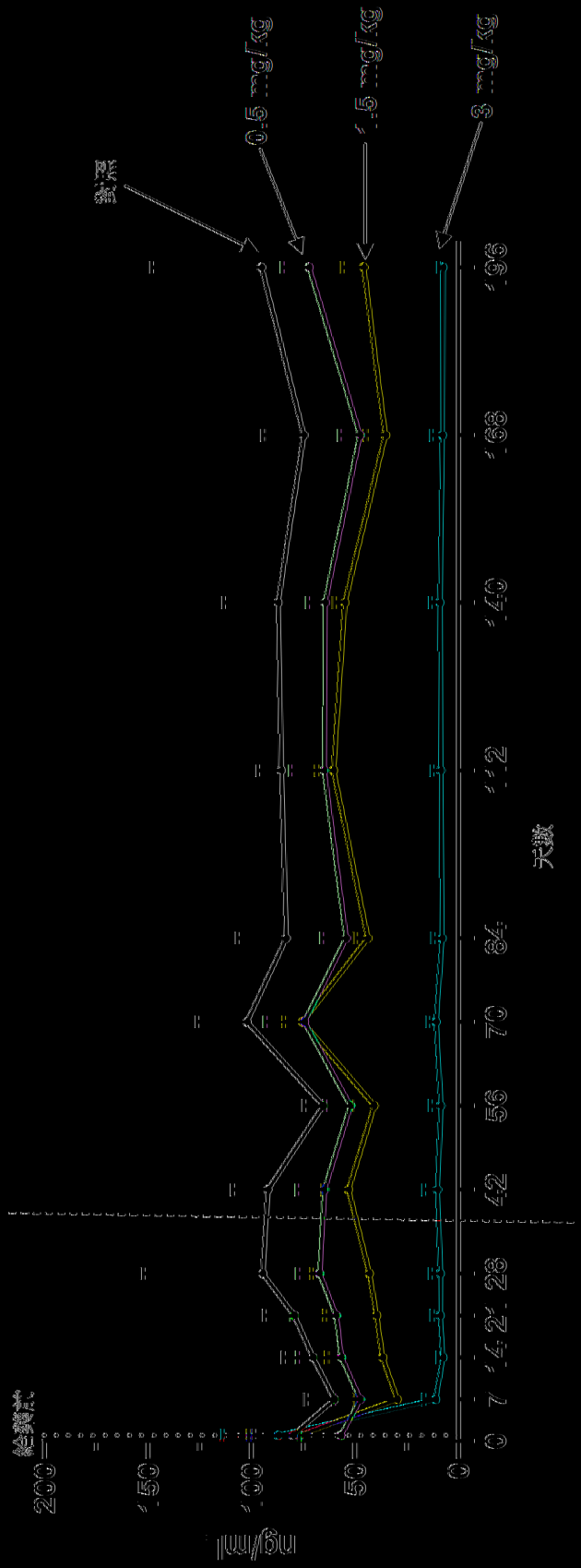
|(圖 27)|

第30天到第42天
自然
30天
第30天及其後
42天
八號
(第一天到第七天)
第一天
第二天
第三天
第四天
第五天
第六天
第七天
第八天
第九天
第十天
第十一天
第十二天
第十三天
第十四天
第十五天
第十六天
第十七天
第十八天
第十九天
第二十天
第二十一天
第二十二天
第二十三天
第二十四天
第二十五天
第二十六天
第二十七天
第二十八天
第二十九天
第三十天
第三十一天
第三十二天
第三十三天
第三十四天
第三十五天
第三十六天
第三十七天
第三十八天
第三十九天
第四十天
第四十一天
第四十二天

（28）

第一導光板
第二導光板
第一光源
第二光源
第一光線
第二光線
第一光學膜片
第二光學膜片
第一光學膜片：AG玻璃
第二光學膜片：AG玻璃

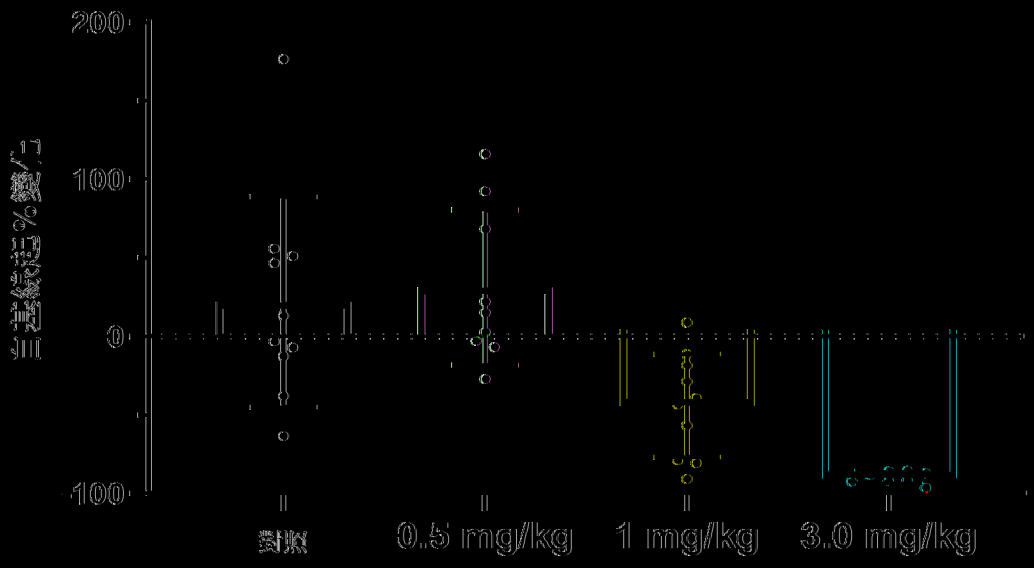
（第2圖）


0.5 mg/kg
1.5 mg/kg
3 mg/kg
陰性
0
7
14
21
28
42
56
70
84
112
140
168
196
時間
ng/ml
0
500
1000
1500
2000

圖(30)

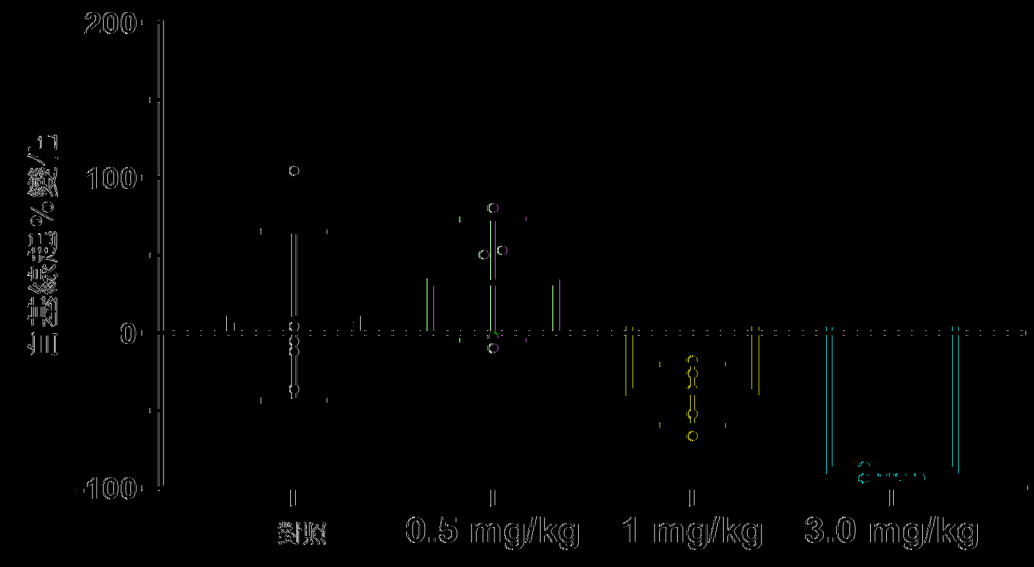
0.5 mg/kg
1.5 mg/kg
3 mg/kg
安慰劑
時間（週）
0
2
4
7
14
21
28
42
56
70
84
112
140
168
196
224
252
280
308
336
364
392
420
448
476
504
532
560
588
616
644
672
700
728
756
784
812
840
868
896
924
952
980
1008
1036
1064
1092
1120
1148
1176

在1個月時Cyno ANGPTL3基因型之血漿分析



|(圖 32)|

在6個月時Cyno ANGPTL3基因型之血漿分析



|(圖 33)|