I879933

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I879933 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 04 月 11 日

(21)申請案號：110111925 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 02 月 15 日

(51)Int. Cl.： *C12N15/113 (2010.01)* *A61K31/713 (2006.01)*
A61P1/16 (2006.01)

(30)優先權：2015/02/13 美國 62/115,724
2015/12/14 美國 62/266,818

(71)申請人：美商阿尼拉製藥公司 (美國) ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：夫特葛拉德 凱文 FITZGERALD, KEVIN (US)；亥克爾 喬治 HINKLE, GREGORY (US)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

期刊 Lei Hao et al., Shifts in dietary carbohydrate-lipid exposure regulate expression of the non-alcoholic fatty liver disease-associated gene PNPLA3/adiponutrin in mouse liver and HepG2 human liver cells. Metabolism. 63(10): doi: 10.1016/j.metabol. 2014.06.016. 2014 Oct; Epub 2014 Jun 21. 1352-1362.

審查人員：林佳慧

申請專利範圍項數：39 項 圖式數：1 共 767 頁

(54)名稱

含類馬鈴薯儲藏蛋白磷脂酶域３（ＰＮＰＬＡ３）ｉＲＮＡ組成物及其使用方法

(57)摘要

本發明係有關一種靶向含類馬鈴薯儲藏蛋白磷脂酶域 3(PNPLA3)基因之 RNAi 劑，例如，雙股 RNAi 劑，及使用此等 RNAi 劑於抑制 PNPLA3 基因表現之方法，及治療患有非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD)與/或 PNPLA3-相關病變之個體之方法。

The present invention relates to RNAi agents, e.g., double stranded RNAi agents, targeting the Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3 (PNPLA3) gene, and methods of using such RNAi agents to inhibit expression of a PNPLA3 gene and methods of treating subjects having Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and/or a PNPLA3-associated disorder.

I879933

發明摘要

※申請案號：

※申請日： ※IPC分類：

【發明名稱】(中文/英文)

含類馬鈴薯儲藏蛋白磷脂酶域3(PNPLA3)iRNA組成物及其使用方法

PATATIN-LIKE PHOSPHOLIPASE DOMAIN CONTAINING 3 (PNPLA3) iRNA COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本發明係有關一種靶向含類馬鈴薯儲藏蛋白磷脂酶域3(PNPLA3)基因之RNAi劑，例如，雙股RNAi劑，及使用此等RNAi劑於抑制PNPLA3基因表現之方法，及治療患有非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)與/或PNPLA3-相關病變之個體之方法。

【英文】

The present invention relates to RNAi agents, *e.g.*, double stranded RNAi agents, targeting the Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3 (PNPLA3) gene, and methods of using such RNAi agents to inhibit expression of a PNPLA3 gene and methods of treating subjects having Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and/or a PNPLA3-associated disorder.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

由於本案的圖為試驗數據，並非本案的代表圖，故本案無指定代表圖。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

本案無代表化學式

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

含類馬鈴薯儲藏蛋白磷脂酶域3(PNPLA3)iRNA組成物及其使用方法

PATATIN-LIKE PHOSPHOLIPASE DOMAIN CONTAINING 3 (PNPLA3) iRNA COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

相關申請案

【0001】 本申請案係主張於2015年2月13日申請之第62/115,724號美國臨時專利申請案，及於2015年12月14日申請之第62/266,818號美國臨時專利申請案之優惠。從而前述申請案之各者的整體內容係藉由引用而併入本文中。

序列表

【0002】 本申請案含有序列表，其係以ASCII格式電子提交，並從而藉由引用其整體而併入。該ASCII副本，係於2016年2月11日創建，名為121301-03220_SL.txt，且大小為529,799位元組。

【技術領域】

【0003】 本發明係有關一種靶向含類馬鈴薯儲藏蛋白磷脂酶域3(PNPLA3)基因之RNAi劑，及其使用方法。

【先前技術】

【0004】 在肝臟中過量三酸甘油酯的累積被稱為肝

脂肪變性(或脂肪肝)，並且與不良代謝後果，包括胰島素抗性和異常血脂症相關聯。脂肪肝常常可見於具有過量酒精攝取之對象和具有肥胖、糖尿病、或高血脂症之對象。然而，在沒有過量酒精攝取(>10 公克(g)/天)下，可以發展出非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)。NAFLD 係指可以從簡單的脂肪肝(脂肪變性)進展成非酒精性脂肪肝炎(NASH)、進展成硬化(肝臟之不可逆的晚期結瘢)之廣系列的肝臟疾病。所有 NAFLD 階段具有共同點為在肝臟細胞(肝細胞)中脂肪的累積(脂肪浸潤)。

【0005】 NAFLD 系列從其最簡單的階段開始並進展，該最簡單的階段稱為簡單脂肪肝(脂肪變性)。簡單脂肪肝涉及在肝臟細胞中脂肪(三酸甘油酯)之累積且無發炎(肝炎)或結瘢(纖維化)。在 NAFLD 系列中，下一階段和嚴重程度是 NASH，其涉及在肝臟細胞中脂肪的累積，以及肝臟之發炎。發炎細胞破壞肝臟細胞(肝細胞壞死)，且 NASH 最終導致肝臟之結瘢(纖維化)，接著是不可逆的晚期結瘢(硬化)。由 NASH 所造成之硬化在 NAFLD 系列中是最後且最嚴重的階段。

【0006】 於 2008 年，使用肝臟的質子磁共振光譜法來評價肝脂肪含量之個體的全基因體關聯性研究，識別出肝脂肪含量與含類馬鈴薯儲藏蛋白磷脂酶域 3(PNPLA3)基因之間有顯著關聯性(參見，如 Romeo 等人之(2008) *Nat. Genet.*, 40(12):1461-1465)。使用敲入小鼠之研究已證明，在 PNPLA3 中序列多樣性(rs738409，I148M)的表現造成

NAFLD，以及在脂質滴表面上之催化性失活 PNPLA3 累積係與肝臟中三酸甘油酯累積相關聯(Smagris 等人之(2015) *Hepatology*, 61:108-118)。具體地，PNPLA3 I148M 變體係與藉由活化豪豬(hedgehog, Hh)信號傳導路徑來促進纖維生長的發展相關聯，而導致肝星狀細胞之活化與增殖以及細胞外基質之過度產生與沉積(Chen 等人之(2015) *World J. Gastroenterol.*, 21(3):794-802)。

【0007】 目前，用於 NAFLD 之治療係針對減重以及任何次發病症之治療，諸如胰島素抗性或異常血脂症。迄今，沒有已核准之用於 NAFLD 之藥理學治療。因此，有需要針對患有 NAFLD 對象的療法。

【發明內容】

【0008】 本發明提供 iRNA 組成物，其致效 PNPLA3 基因之 RNA 轉錄本(transcript)的 RNA-誘導靜默複合物(RNA-induced silencing complex, RISC)介導之裂解。該 PNPLA3 基因可於細胞內，如於對象諸如人類內之細胞。

【0009】 於一種面向中，本發明提供一種用於抑制含類馬鈴薯儲藏蛋白磷脂酶域 3(PNPLA3)表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中該雙股 RNAi 劑包含正義股與反義股，其中該正義股包含與 SEQ ID NO：1 之核苷酸序列不多於 3 個核苷酸不同之至少 15 個連續核苷酸，且該反義股包含與 SEQ ID NO：2 之核苷酸序列不多於 3 個核苷酸不同之至少 15 個連續核苷酸。

【0010】 於一種實施態樣中，該正義股及該反義股

包含選自表3至5、7、及8之任一者中之序列的任一者所組成群組之序列。

【0011】 於另一種面向中，本發明提供一種用於抑制含類馬鈴薯儲藏蛋白磷脂酶域3(PNPLA3)表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中該雙股RNAi劑包含正義股與反義股，該正義股包含互補性區域，其包含與表3至5、7、及8之任一者中所列該反義序列的任一者不多於3個核苷酸不同之至少15個連續核苷酸。

【0012】 於一種實施態樣中，該雙股RNAi劑包含至少一個經修飾核苷酸。於另一種實施態樣中，該正義股的所有核苷酸及該反義股的所有核苷酸包含修飾。

【0013】 於另一種面向中，本發明提供一種用於抑制含類馬鈴薯儲藏蛋白磷脂酶域3(PNPLA3)表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中該雙股RNAi劑包含形成雙股區域之正義股與反義股，其中該正義股包含與SEQ ID NO：1之核苷酸序列不多於3個核苷酸不同之至少15個連續核苷酸，且該反義股包含與SEQ ID NO：2之核苷酸序列不多於3個核苷酸不同之至少15個連續核苷酸，其中實質上該正義股的所有核苷酸及實質上該反義股的所有核苷酸係經修飾核苷酸，以及其中該正義股係接合至附接於3’-端之配體。

【0014】 於一種實施態樣中，該正義股的所有核苷酸及該反義股的所有核苷酸包含修飾。於一種實施態樣中，該修飾核苷酸的至少一者選自去氧核苷酸、3’-端去

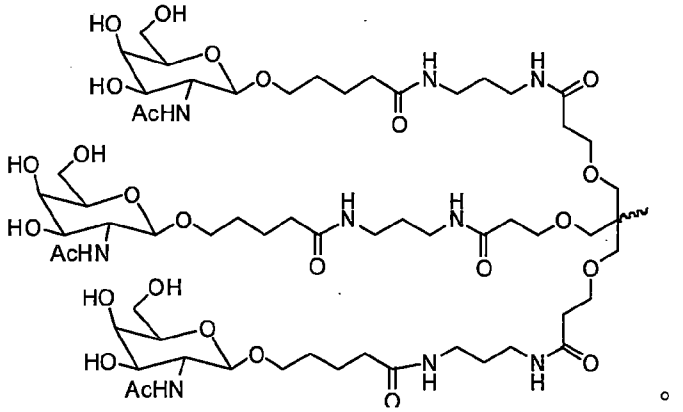
氧胸腺嘧啶(dT)核苷酸、2'-O-甲基修飾核苷酸、2'-氟修飾核苷酸、2'-去氧修飾核苷酸、鎖核苷酸、未鎖(unlocked)核苷酸、構形受限之核苷酸、乙基受約束核苷酸、無鹼基核苷酸、2’-胺基修飾核苷酸、2’-O-烯丙基修飾核苷酸、2’-C-烷基修飾核苷酸、2’-羥基修飾核苷酸、2’-甲氧基乙基修飾核苷酸、2’-O-烷基修飾核苷酸、N-嗎啉基核苷酸、胺基磷酸酯(phosphoramidate)、包含非天然鹼基之核苷酸、四氫吡喃修飾核苷酸、1,5-脫水己糖醇修飾核苷酸、環己烯基修飾核苷酸、包含硫代磷酸酯基之核苷酸、包含甲基膦酸酯基之核苷酸、包含5’-磷酸酯之核苷酸、以及包含5’-磷酸酯模擬體之核苷酸所組成群組。於另一種實施態樣中，該修飾核苷酸包含3’-端去氧胸腺嘧啶核苷酸(dT)之短序列。

【0015】 於一種實施態樣中，該互補性之區域係至少17個核苷酸長度。於另一種實施態樣中，該互補性之區域係19與21個之間核苷酸長度。於另一種實施態樣中，該互補性之區域係19個核苷酸長度。於另一種實施態樣中，各股係不多於30個核苷酸長度。

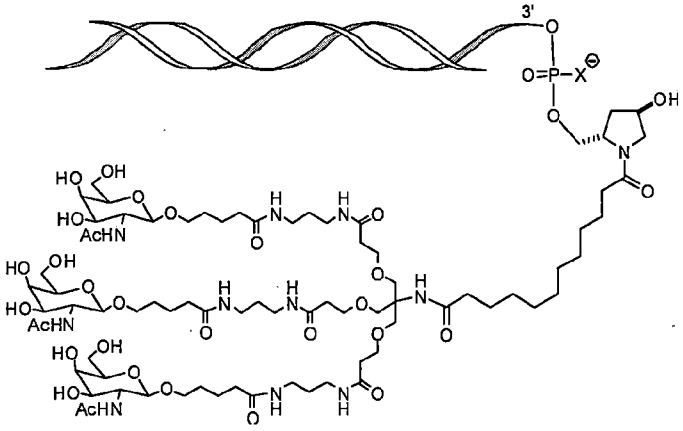
【0016】 於一種實施態樣中，至少一股包含至少1個核苷酸之3’突出。於另一種實施態樣中，至少一股包含至少2個核苷酸之3’突出。

【0017】 於一種實施態樣中，該雙股RNAi劑進一步包含配體。於一種實施態樣中，該配體係接合至該雙股RNAi劑之該正義股的3’末端。於另一種實施態樣中，該

配體係 N-乙醯基半乳糖胺(GalNAc)衍生物。於一種實施態樣中，該配體係



【0018】 於另一種實施態樣中，該雙股 RNAi 劑係如下方案中顯示接合至該配體：



以及，其中，X 係 O 或 S。於一種實施態樣中，X 係 O。

【0019】 於一種實施態樣中，該互補性之區域包含表 3 至 5、7、及 8 之任一者中之該反義序列的一者。於另一種實施態樣中，該互補性之區域係由表 3 至 5、7、及 8 之任一者中之該反義序列的一者所組成。

【0020】 於另一種面向中，本發明提供一種用於抑制 PNPLA3 表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中該雙股 RNAi 劑包含與反義股互補之正義股，其中該反義股包含與

編碼 PNPLA3 之 mRNA 之一部分互補之區域，其中各股係約 14 至約 30 個核苷酸長度，其中該雙股 RNAi 劑係藉式(III)表示：

正義：5' n_p -N_a -(X X X) $_i$-N_b-Y Y Y-N_b -(Z Z Z)$_j$ -N_a-n_q 3'

反義：3'n_p'-N_a'-(X'X'X')$_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-(Z'Z'Z')$_l$-N_a'-n_q'5' (III)

其中：i、j、k、及 l 各獨立為 0 或 1；p、p'、q、及 q'各獨立為 0 至 6；各 N_a 及 N_a'獨立表示包含其係經修飾或未經修飾或其組合之 0 至 25 個核苷酸之寡核苷酸序列，各序列包含至少兩個不同修飾之核苷酸；各 N_b 及 N_b'獨立表示包含其係經修飾或未經修飾或其組合之 0 至 10 個核苷酸之寡核苷酸序列；各 n_p、n_p'、n_q、及 n_q'，其之各者可出現或可不出現，獨立表示突出核苷酸；XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'、及 Z'Z'Z'各獨立表示一個具有在三個連續核苷酸上之三個相同修飾的基序(motif)；在 N_b 之修飾與在 Y 之修飾不同且在 N_b'之修飾與在 Y'之修飾不同；且其中該正義股係接合至至少一個配體。

【0021】 於一種實施態樣中，i 是 0；j 是 0；i 是 1；j 是 1；i 及 j 都是 0；或 i 及 j 都是 1。於另一種實施態樣中，k 是 0；l 是 0；k 是 1；l 是 1；k 及 l 都是 0；或 k 及 l 都是 1。於另一種實施態樣中，XXX 與 X'X'X'互補，YYY 與 Y'Y'Y'互補，以及 ZZZ 與 Z'Z'Z'互補。於另一種實施態樣中，該 YYY 基序發生在或靠近該正義股之裂解位點。於另一種實施態樣中，該 Y'Y'Y'基序發生在該反義股從 5'-末端起第 11、12 及 13 位置。於一種實施態樣中，該 Y'是

2'-O-甲基。

【0022】 於一種實施態樣中，式(III)係藉式(IIIa)表示：

正義：5' n_p -N_a -Y Y Y -N_a - n_q 3'

反義：3' $n_{p'}$ -$N_{a'}$ -Y'Y'Y'-$N_{a'}$ -$n_{q'}$ 5' (IIIa)。

【0023】 於另一種實施態樣中，式(III)係藉式(IIIb)表示：

正義：5' n_p -N_a -Y Y Y -N_b -Z Z Z -N_a-n_q 3'

反義：3' $n_{p'}$ -$N_{a'}$ -Y'Y'Y'-$N_{b'}$ -Z'Z'Z'-$N_{a'}$ -$n_{q'}$ 5' (IIIb)

其中各 N_b 及 N_b'獨立表示包含 1 至 5 個修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0024】 於另一種實施態樣中，式(III)係藉式(IIIc)表示：

正義：5' n_p -N_a-X X X -N_b -Y Y Y -N_a - n_q 3'

反義：3' $n_{p'}$ -$N_{a'}$ - X'X'X'-$N_{b'}$ -Y'Y'Y'-$N_{a'}$ - $n_{q'}$ 5' (IIIc)

其中各 N_b 及 N_b'獨立表示包含 1 至 5 個修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0025】 於另一種實施態樣中，式(III)係藉由式(IIId)表示：

正義：5' n_p -N_a-X X X- N_b -Y Y Y -N_b -Z Z Z -N_a - n_q 3'

反義：3'$n_{p'}$ -$N_{a'}$ -X'X'X'- $N_{b'}$ -Y'Y'Y'-$N_{b'}$ -Z'Z'Z'-$N_{a'}$ -$n_{q'}$ 5' (IIId)

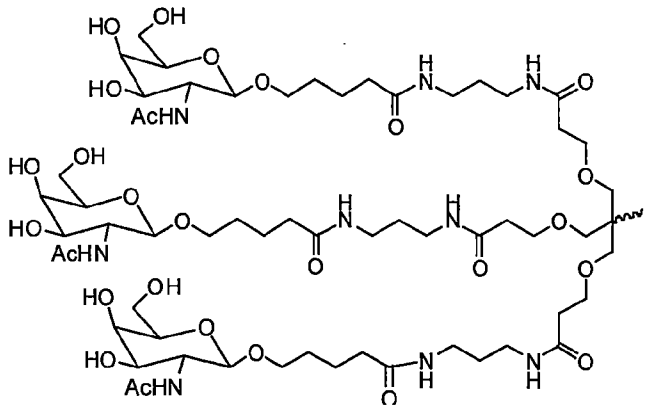
其中各 N_b 及 N_b'獨立表示包含 1 至 5 個修飾核苷酸之寡核苷酸序列且各 N_a 及 N_a' 獨立表示包含 2 至 10 個修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0026】 於一種實施態樣中，該雙股區域係 15 至 30 個核苷酸對長度。於另一種實施態樣中，該雙股區域係 17 至 23 個核苷酸對長度。於另一種實施態樣中，該雙股區域係 17 至 25 個核苷酸對長度。於另一種實施態樣中，該雙股區域係 23 至 27 個核苷酸對長度。於另一種實施態樣中，該雙股區域係 19 至 21 個核苷酸對長度。於另一種實施態樣中，該雙股區域係 21 至 23 個核苷酸對長度。

【0027】 於一種實施態樣中，各股具有 15 至 30 個核苷酸。於另一種實施態樣中，各股具有 19 至 30 個核苷酸。

【0028】 於一種實施態樣中，在該核苷酸之修飾係選自 LNA、HNA、CeNA、2′-甲氧基乙基、2′-O-烷基、2′-O-烯丙基、2′-C-烯丙基、2′-氟、2′-去氧、2′-羥基、及其組合所組成群組。於另一種實施態樣中，在該核苷酸之修飾係 2′-O-甲基或 2′-氟修飾。

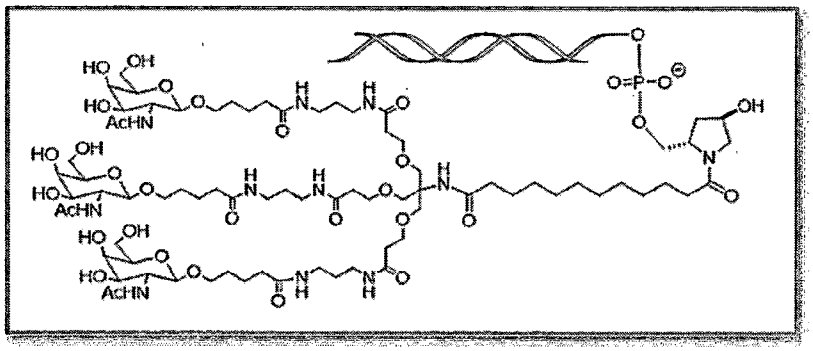
【0029】 於一種實施態樣中，該配體係一或多個透過二價或三價分枝之鏈結子附接之 GalNAc 衍生物。於一種實施態樣中，該配體係



。

【0030】 於一種實施態樣中，該配體係附接至該正義股之 3′末端。

【0031】 於一種實施態樣中，該雙股 RNAi 劑係如下方案中顯示接合至該配體



。

【0032】 於一種實施態樣中，該雙股 RNAi 劑進一步包含至少一個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鏈結。於一種實施態樣中，該硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鏈結係在一股之 3’-端。於一種實施態樣中，該股係該反義股。於另一種實施態樣中，該股係該正義股。

【0033】 於一種實施態樣中，該硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鏈結係在一股之 5’-端。於另一種實施態樣中，該股係該反義股。於另一種實施態樣中，該股係該正義股。

【0034】 於一種實施態樣中，該硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鏈結係在一股之 5’-與 3’-端。於另一種實施態樣中，該股係該反義股。

【0035】 於一種實施態樣中，在該雙鏈體(duplex)之該反義股的 5′-末端的 1 位的鹼基對係 AU 鹼基對。

【0036】 於一種實施態樣中，該 Y 核苷酸含有 2′-氟

修飾。於另一種實施態樣中，該 Y'核苷酸含有 2'-O-甲基修飾。於另一種實施態樣中，p'>0。於另一種實施態樣中，p'=2。於另一種實施態樣中，q' =0，p=0，q=0，及 p' 突出核苷酸係與該目標 mRNA 互補。於另一種實施態樣中，q' =0，p=0，q=0，及 p' 突出核苷酸係與該目標 mRNA 非互補。

【0037】 於一種實施態樣中，該正義股具有總共 21 個核苷酸而該反義股具有總共 23 個核苷酸。

【0038】 於一種實施態樣中，至少一個 n_p'係經由硫代磷酸酯鍵結(lankage)而鍵結至相鄰核苷酸。於另一種實施態樣中，所有 n_p'係經由硫代磷酸酯鍵結而鍵結至相鄰核苷酸。

【0039】 於一種實施態樣中，該雙股 RNAi 劑係選自表 3 至 5、7、及 8 之任一者中所列之 RNAi 劑所組成群組。於另一種實施態樣中，該正義股的所有核苷酸及該反義股的所有核苷酸包含修飾。

【0040】 於另一種面向中，本發明提供一種用於抑制細胞中 PNPLA3 表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中該雙股 RNAi 劑包含與反義股互補之正義股，其中該反義股包含與編碼 PNPLA3 之 mRNA 之一部分互補之區域，其中各股係約 14 至約 30 個核苷酸長度，其中該雙股 RNAi 劑係藉式(III)表示：

正義：5' n_p -N_a -(X X X) $_i$-N_b -Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$ -N_a - n_q 3'

反義：3'n_p'-N_a'-(X'X'X')$_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-(Z'Z'Z')$_l$-N_a'-n_q'5' (III)

其中 i、j、k、及 l 各獨立為 0 或 1；p、p’ 、q、及 q′各獨立為 0 至 6；各 N_a 及 N_a’ 獨立表示包含其係經修飾或未經修飾或其組合之 0 至 25 個核苷酸之寡核苷酸序列，各序列包含至少兩個不同修飾之核苷酸；各 N_b 及 N_b′獨立表示包含其係經修飾或未經修飾或其組合之 0 至 10 個核苷酸之寡核苷酸序列；各 n_p、n_p′、n_q、及 n_q′，其之各者可出現或可不出現，獨立表示突出核苷酸；XXX、YYY、ZZZ、X′X′X′、Y′Y′Y′、及 Z′Z′Z′各獨立表示一個具有在三個連續核苷酸之三個相同修飾的基序，且其中該修飾係 2′-O-甲基或 2′-氟修飾；在 N_b 之修飾與在 Y 之修飾不同且在 N_b′之修飾與在 Y′之修飾不同；且其中該正義股係接合至至少一個配體。

【0041】 於另一種面向中，本發明提供一種用於抑制細胞中 PNPLA3 表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中該雙股 RNAi 劑包含與反義股互補之正義股，其中該反義股包含與編碼 PNPLA3 之 mRNA 之一部分互補之區域，其中各股係約 14 至約 30 個核苷酸長度，其中該雙股 RNAi 劑係藉式(III)表示：

正義：5′ n_p -N_a -(X X X) $_i$-N_b -Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$ -N_a - n_q 3′

反義：3′n_p′-N_a′-(X′X′X′)$_k$-N_b′-Y′Y′Y′-N_b′-(Z′Z′Z′)$_l$-N_a′- n_q′5′(III)

其中：i、j、k、及 l 各獨立為 0 或 1；各 n_p、n_q、及 n_q′，其之各者可出現或可不出現，獨立表示突出核苷酸；p、q、及 q′各獨立為 0 至 6；n_p′>0 且至少一個 n_p′係經由硫代磷酸酯鏈結而鏈結至相鄰核苷酸；各 N_a 及 N_a′獨立表示

包含其係經修飾或未經修飾或其組合之0至25個核苷酸之寡核苷酸序列，各序列包含至少兩個不同修飾之核苷酸；各 N_b 及 N_b' 獨立表示包含其係經修飾或未經修飾或其組合之0至10個核苷酸之寡核苷酸序列；XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'、及Z'Z'Z'各獨立表示一個具有在三個連續核苷酸之三個相同修飾的基序，且其中該修飾係2'-O-甲基或2'-氟修飾；在 N_b 之修飾與在Y之修飾不同且在 N_b' 之修飾與在Y'之修飾不同；且其中該正義股係接合至至少一個配體。

【0042】 於另一種實施態樣中，本發明提供一種用於抑制細胞中 PNPLA3 表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中該雙股 RNAi 劑包含與反義股互補之正義股，其中該反義股包含與編碼 PNPLA3 之 mRNA 之一部分互補之區域，其中各股係約14至約30個核苷酸長度，其中該雙股 RNAi 劑係藉式(III)表示：

正義：5' n_p -N_a -(X X X) $_i$-N_b -Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$ -N_a - n_q 3'

反義：3'n_p'-N_a'-(X'X'X')$_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-(Z'Z'Z')$_l$-N_a'-n_q'5' (III)

其中 i、j、k、及1各獨立為0或1；各 n_p、n_q、及 n_q'，其之各者可出現或可不出現，獨立表示突出核苷酸；p、q、及q'各獨立為0至6；n_p'>0且至少一個 n_p' 係經由硫代磷酸酯鏈結而鏈結至相鄰核苷酸；各 N_a 及 N_a' 獨立表示包含其係經修飾或未經修飾或其組合之0至25個核苷酸之寡核苷酸序列，各序列包含至少兩個不同修飾之核苷酸；各 N_b 及 N_b' 獨立表示包含其係經修飾或未經修飾或其組合之 0

至 10 個核苷酸之寡核苷酸序列；XXX、YYY、ZZZ、X′X′X′、Y′Y′Y′、及 Z′Z′Z′各獨立表示一個具有在三個連續核苷酸之三個相同修飾的基序，且其中該修飾係 2′-O-甲基或 2′-氟修飾；在 N_b 之修飾與在 Y 之修飾不同且在 N_b′之修飾與在 Y′之修飾不同；且其中該正義股係接合至至少一個配體，其中該配體係一個或多個透過二價或三價分枝之鏈結子附接之 GalNAc 衍生物。

【0043】 於另一種面向中，本發明提供一種用於抑制細胞中 PNPLA3 表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中該雙股 RNAi 劑包含與反義股互補之正義股，其中該反義股包含與編碼 PNPLA3 之 mRNA 之一部分互補之區域，其中各股係約 14 至約 30 個核苷酸長度，其中該雙股 RNAi 劑係藉式(III)表示：

正義：5′ n_p -N_a -(X X X) $_i$-N_b -Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$ -N_a - n_q 3′

反義：3′n_p′-N_a′-(X′X′X′)$_k$-N_b′-Y′Y′Y′-N_b′-(Z′Z′Z′)$_l$-N_a′-n_q′5′ (III)

其中 i、j、k、及 l 各獨立為 0 或 1；各 n_p、n_q、及 n_q′，其之各者可出現或可不出現，獨立表示突出核苷酸；p、q、及 q′各獨立為 0 至 6；n_p′>0 且至少一個 n_p′係經由硫代磷酸酯鏈結而鏈結至相鄰核苷酸；各 N_a 及 N_a′獨立表示包含其係經修飾或未經修飾或其組合之 0 至 25 個核苷酸之寡核苷酸序列，各序列包含至少兩個不同修飾之核苷酸；各 N_b 及 N_b′獨立表示包含其係經修飾或未經修飾或其組合之 0 至 10 個核苷酸之寡核苷酸序列；XXX、YYY、ZZZ、X′X′X′、Y′Y′Y′、及 Z′Z′Z′各獨立表示一個具有在三個連續核苷酸

之三個相同修飾的基序，且其中該修飾係 2′-O-甲基或 2′-氟修飾；在 N_b 之修飾與在 Y 之修飾不同且在 N_b' 之修飾與在 Y′之修飾不同；其中該正義股包含至少一個硫代磷酸酯鏈結；且其中該正義股係接合至至少一個配體，其中該配體係一個或多個透過二價或三價分枝之鏈結子附接之 GalNAc 衍生物。

【0044】 於另一種面向中，本發明提供一種用於抑制細胞中 PNPLA3 表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中該雙股 RNAi 劑包含與反義股互補之正義股，其中該反義股包含與編碼 PNPLA3 之 mRNA 之一部分互補之區域，其中各股係約 14 至約 30 個核苷酸長度，其中該雙股 RNAi 劑係藉式(III)表示：

正義：5′ n_p -N_a -Y Y Y - N_a - n_q 3′

反義：3′ n_p'-N_a'- Y′Y′Y′- N_a'- n_q' 5′ (IIIa)

其中各 n_p、n_q、及 n_q'，其之各者可出現或可不出現，獨立表示突出核苷酸；p、q、及 q′各獨立為 0 至 6；n_p'>0 且至少一個 n_p'係經由硫代磷酸酯鏈結而鏈結至相鄰核苷酸；各 N_a 及 N_a'獨立表示包含其係經修飾或未經修飾或其組合之 0 至 25 個核苷酸之寡核苷酸序列，各序列包含至少兩個不同修飾之核苷酸；YYY 及 Y′Y′Y′各獨立表示一個具有在三個連續核苷酸之三個相同修飾的基序，且其中該修飾係 2′-O-甲基或 2′-氟修飾；其中該正義股包含至少一個硫代磷酸酯鏈結；且其中該正義股係接合至至少一個配體，其中該配體係一個或個透過二價或三價分枝之鏈結子

附接之 GalNAc 衍生物。

【0045】 於另一種面向中，本發明提供一種用於抑制 PNPLA3 表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中該雙股 RNAi 劑包含形成雙股區域之正義股與反義股，其中該正義股包含與該 SEQ ID NO：1 之核苷酸序列不多於 3 個核苷酸不同之至少 15 個連續核苷酸，且該反義股包含與該 SEQ ID NO：2 之核苷酸序列不多於 3 個核苷酸不同之至少 15 個連續核苷酸，其中實質上該正義股的所有核苷酸包含選自 2’-O-甲基修飾及 2’-氟修飾所組成群組之修飾，其中該正義股包含二個硫代磷酸酯之核苷酸間鍵結在 5’-端，其中實質上該反義股的所有核苷酸包含選自 2’-O-甲基修飾及 2’-氟修飾所組成群組之修飾，其中該反義股包含二個硫代磷酸酯之核苷酸間鍵結在 5’-端以及二個硫代磷酸酯之核苷酸間鍵結在 3’-端，以及其中該正義股在 3’-端係接合至一個或多個透過分枝之二價或三價鍵結子附接之 GalNAc 衍生物。

【0046】 於一種實施態樣中，該正義股的所有核苷酸及該反義股的所有核苷酸係修飾核苷酸。於另一種實施態樣中，各股具有 19 至 30 個核苷酸。

【0047】 於另一種面向中，本發明提供一種細胞，其包含如本文中所述之該雙股 RNAi 劑。

【0048】 於另一種面向中，本發明提供一種載體，其編碼雙股 RNAi 劑之至少一股，其中該雙股 RNAi 劑包含與編碼 PNPLA3 之 mRNA 之至少一部分互補之區域，其中

該雙股 RNAi 劑係 30 個鹼基對或更少之長度，以及其中該雙股 RNAi 劑靶向該 mRNA 而用於裂解。於一種實施態樣中，該互補性之區域係至少 15 個核苷酸長度。於另一種實施態樣中，該互補性之區域係 19 至 21 個核苷酸長度。

【0049】 於另一種面向中，本發明提供一種細胞，其包含如本文中所述之載體。

【0050】 於另一種面向中，本發明提供一種用於抑制 PNPLA3 基因表現之醫藥組成物，其包含本發明之該雙股 RNAi 劑。於一種實施態樣中，該雙股 RNAi 劑係以無緩衝之溶液給藥。於另一種實施態樣中，該無緩衝之溶液係食鹽水或水。於另一種實施態樣中，該雙股 RNAi 劑係以緩衝溶液給藥。於另一種實施態樣中，該緩衝溶液包含乙酸鹽、檸檬酸鹽、醇溶蛋白、碳酸鹽、或磷酸鹽或其之任一組合。於另一種實施態樣中，該緩衝溶液係磷酸鹽緩衝溶液(PBS)。

【0051】 於另一種面向中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含本發明之該雙股 RNAi 劑以及脂質製劑。於一種實施態樣中，該脂質製劑包含 LNP。於另一種實施態樣中，該脂質製劑包含 MC3。

【0052】 於另一種面向中，本發明提供一種抑制細胞中 PNPLA3 表現之方法，該方法包含(a)使該細胞與本發明之該雙股 RNAi 劑或本發明之醫藥組成物接觸；以及(b)將步驟(a)中生產之該細胞維持足以獲得 PNPLA3 基因之 mRNA 轉錄本降解的時間，從而於該細胞中抑制該 PNPLA3

基因表現。於一種實施態樣中，該細胞係於對象內。於另一種實施態樣中，該對象係人類。於一種實施態樣中，該對象係女性人類。於另一種實施態樣中，該對象係男性人類。於一種實施態樣中，該 PNPLA3 表現係被抑制至少約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 95%、約 98%或約 100%。

【0053】 於另一種面向中，本發明提供一種用於治療具有將受益於 PNPLA3 表現減少之疾病或病症之對象之方法，該方法包含對該對象給藥治療有效量之本發明之該雙股 RNAi 劑或本發明之醫藥組成物，從而治療該對象。

【0054】 於另一種面向中，本發明提供一種用於預防在具有將受益於 PNPLA3 表現減少之疾病或病症之對象中的至少一種症候之方法，該方法包含對該對象給藥預防有效量之本發明之該雙股 RNAi 劑或本發明之醫藥組成物，從而預防在該具有將受益於 PNPLA3 表現減少之病症之對象中的至少一種症候。

【0055】 於一種實施態樣中，對該對象給藥該雙股 RNAi 造成在豪豬信號傳導路徑中之減少。

【0056】 於一種實施態樣中，該 PNPLA3 相關疾病係 PNPLA3 相關疾病。於另一種實施態樣中，該 PNPLA3 相關疾病係非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD)。於另一種實施態樣中，該 PNPLA3 相關疾病係脂肪肝(脂肪變性)。於另一種實施態樣中，該 PNPLA3 相關疾病係非酒精性脂肪肝炎(NASH)。於另一種實施態樣中，該 PNPLA3 相關疾病係肥

胖。於一種實施態樣中，該對象係人類。於另一種實施態樣中，該對象係女性人類。於另一種實施態樣中，該對象係男性人類。於一種實施態樣中，該對象具有 PNPLA3 I148M 突變。於一種實施態樣中，該突變係異合子(heterozygous)。於另一種實施態樣中，該突變係同合子(homozygous)。

【0057】 於另一種實施態樣中，本發明進一步包含對該對象給藥抗 PNPLA3 抗體、或其抗原結合片段。

【0058】 於一種實施態樣中，該雙股 RNAi 劑係以約 0.01 mg/kg 至約 10 mg/kg 或約 0.5 mg/kg 至約 50 mg/kg 的劑量給藥。於一種實施態樣中，該 dsRNA 劑係以約 10 mg/kg 至約 30 mg/kg 的劑量給藥。於另一種實施態樣中，該 dsRNA 劑係以選自 0.5mg/kg、1mg/kg、1.5mg/kg、3mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、及 30 mg/kg 所組成群組之劑量給藥。

【0059】 於一種實施態樣中，每週一次對該對象給藥該雙股 RNAi 劑。於另一種實施態樣中，每月一次對該對象給藥該雙股 RNAi 劑。

【0060】 於一種實施態樣中，對該對象皮下給藥該雙股 RNAi 劑。

【0061】 於另一種實施態樣中，本發明之方法進一步包含測量在該對象中之豪豬信號傳導路徑水平。於一種實施態樣中，該豪豬(Hh)信號傳導路徑活性或表現之水平之降低指明該 PNPLA3 相關疾病係經治療或經預防。

【0062】 本發明係藉由下列詳細描述及圖式進一步

例示性說明。

【圖式簡單說明】

【0063】

第 1 圖係顯示給藥 0.3 mg/kg、1.5 mg/kg、或 3.0 mg/kg 單劑所指明 iRNA 劑後，殘餘在 ob/ob 小鼠肝臟中之 PNPLA3 mRNA 百分比圖。

【實施方式】

【0064】 本發明提供 iRNA 組成物，其致效含類馬鈴薯儲藏蛋白磷脂酶域 3(PNPLA3)基因之 RNA 轉錄本的 RNA-誘導靜默複合物(RNA-induced silencing complex, RISC)介導之裂解。該基因可於細胞內，如於對象諸如人類內之細胞。使用這些 iRNA 使得能夠有在哺乳動物中相應基因(PNPLA3 基因)之 mRNA 的靶向降解。

【0065】 本發明之 RNAi 劑經設計用以靶向人類 PNPLA3 基因，包括該基因於其他哺乳動物物種之 PNPLA3 異種同源物中保守之部份。不欲受縛於理論，咸信，前述性質及在這些 RNAi 劑中之專一性位點及/或特定修飾之組合或次組合賦予本發明之 RNAi 劑改善之效能、安定性、效力、耐用性及安全性。

【0066】 據此，本發明也提供用以治療具有將受益於抑制或減少 PNPLA3 基因表現之病症之對象之方法，該病症如 PNPLA3 相關疾病，諸如非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)，該方法係使用 iRNA 組成物，該 iRNA 組成物致效 PNPLA3 基因之 RNA 轉錄本的 RNA-誘導靜默複合物

(RISC)介導之裂解。

【0067】 尤其，非常低劑量之本發明 iRNA 可專一性地且有效率地介導 RNA 干擾(RNAi)，導致該相應基因(PNPLA3 基因)表現之顯著抑制。

【0068】 本發明之 iRNA 包括具有區域之 RNA 股(該反義股)，該區域係約 30 個核苷酸或更少長度，如 15 至 30、15 至 29、15 至 28、15 至 27、15 至 26、15 至 25、15 至 24、15 至 23、15 至 22、15 至 21、15 至 20、15 至 19、15 至 18、15 至 17、18 至 30、18 至 29、18 至 28、18 至 27、18 至 26、18 至 25、18 至 24、18 至 23、18 至 22、18 至 21、18 至 20、19 至 30、19 至 29、19 至 28、19 至 27、19 至 26、19 至 25、19 至 24、19 至 23、19 至 22、19 至 21、19 至 20、20 至 30、20 至 29、20 至 28、20 至 27、20 至 26、20 至 25、20 至 24、20 至 23、20 至 22、20 至 21、21 至 30、21 至 29、21 至 28、21 至 27、21 至 26、21 至 25、21 至 24、21 至 23、或 21 至 22 個核苷酸長度，該區域係實質上與 PNPLA3 基因之 mRNA 轉錄本之至少一部分互補。

【0069】 下面詳細說明揭露如何製作以及使用含有 iRNA 之組成物來抑制血管收縮素原基因之表現，以及用以治療具有將受益於 PNPLA3 基因表現之抑制及/或減少之疾病與病症之對象之組成物、用途、及方法。

【0070】

I.定義

為了更清晰地理解本發明，首先定義某些術語。此

外，應注意，無論何時記載參數之值或值的範圍，意欲者為於所載值中間的該等值及範圍也意欲是本發明之一部分。

【0071】 本文中所使用之冠詞「一(a)」及「一(an)」係指該冠詞之文法受詞之一者或大於一者(亦即，至少一者)。例如，「元素」係意指一個元素或大於一個元素，如複數個元素。

【0072】 本文中所使用之術語「包括」係意指短語「包括，但不限於」，並與後者可互換使用。

【0073】 本文中所使用之術語「約」係意指於本領域中之典型公差範圍內。例如，「約」可理解成距平均值約2標準差。於某些實施態樣中，約意指±10%。於某些實施態樣中，約意指±5%。當約係出現在一系列數字或範圍前時，應理解「約」可修飾該系列或範圍中之數字之各者。

【0074】 於數字或一系列數字前之術語「至少」應理解成包括與該術語「至少」相鄰之數字，以及從前後文清楚之所有邏輯上可包括之接續數字或整數。例如，核酸分子中核苷酸的數目必須為整數。例如，「21個核苷酸之核酸分子之至少18個核苷酸」意指18、19、20、或21個核苷酸具有所指明性質。當至少係出現在一系列數字或範圍前時，應理解「至少」可修飾該系列或範圍中之數字之各者。

【0075】 如本文中所使用，「不多於」或「少於」應理解成與該短語相鄰之值以及從前後文邏輯上較低之值

或整數至零。如，具有「不多於 2 個核苷酸」之突出之雙鏈體具有 2、1、或 0 個核苷酸之突出。當「不多於」係出現在一系列數字或範圍前時，應理解「不多於」可修飾該系列或範圍中之數字之各者。

【0076】 如本文中所使用，「含類馬鈴薯儲藏蛋白磷脂酶域 3」，其與「PNPLA3」可互換使用，係指編碼三酸甘油酯脂酶之天然出現基因，該三酸甘油酯脂酶介導脂肪細胞中三酸甘油酯水解。人類 PNPLA3 基因之參考序列的胺基酸與完整編碼序列可於如，基因庫登錄號 GI：7196625 (參考序列登錄號 NM_025225.2；SEQ ID NO：1；SEQ ID NO：2)中找到。人類 PNPLA3 基因之哺乳動物異種同源物可於如，基因庫登錄號 GI：544461323(參考序列登錄號 XM_005567051.1，石蟹獼猴；SEQ ID NO：7 及 SEQ ID NO：8)；GI：544461325(參考序列登錄號 XM_005567052.1，石蟹獼猴；SEQ ID NO：11 及 SEQ ID NO：12)；GI：297261270(參考序列登錄號 XM_001109144.2，獼猴，SEQ ID NO：9 及 SEQ ID NO：10)；GI：144226244(參考序列登錄號 NM_054088.3，小鼠；SEQ ID NO：3 及 SEQ ID NO：4)；GI：537361027(參考序列登錄號 NM_001282324.1，大鼠；SEQ ID NO：5 及 SEQ ID NO：6)中找到。

【0077】 PNPLA3 mRNA 序列之額外實施例可使用公眾可得數據庫，如 GenBank、UniProt、及 OMIM 而輕易獲得。

【0078】 如本文中所使用，「目標序列」係指 PNPLA3

基因之轉錄期間所形成之 mRNA 分子之核苷酸序列的連續部份，包括為初步轉錄產物之 RNA 加工產物的 mRNA。於一種實施態樣中，該序列之目標部份將至少夠長以作為在或靠近 PNPLA3 基因之轉錄期間所形成之 mRNA 分子之核苷酸序列的該部份之 iRNA-導向裂解之受質。於一種實施態樣中，該目標序列係在 PNPLA3 之蛋白質編碼區域內。

【0079】 目標序列可從約 9-36 個核苷酸長度，如約 15 至 30 個核苷酸長度。例如，目標序列可從約 15 至 30 個核苷酸、15 至 29、15 至 28、15 至 27、15 至 26、15 至 25、15 至 24、15 至 23、15 至 22、15 至 21、15 至 20、15 至 19、15 至 18、15 至 17、18 至 30、18 至 29、18 至 28、18 至 27、18 至 26、18 至 25、18 至 24、18 至 23、18 至 22、18 至 21、18 至 20、19 至 30、19 至 29、19 至 28、19 至 27、19 至 26、19 至 25、19 至 24、19 至 23、19 至 22、19 至 21、19 至 20、20 至 30、20 至 29、20 至 28、20 至 27、20 至 26、20 至 25、20 至 24,20 至 23、20 至 22、20 至 21、21 至 30、21 至 29、21 至 28、21 至 27、21 至 26、21 至 25、21 至 24、21 至 23、或 21 至 22 個核苷酸長度。於上面所載範圍或長度中間之範圍或長度也涵蓋而作為本發明之一部分。

【0080】 如本文中所使用，「包含序列之股」係指寡核苷酸，其包含使用標準核苷酸命名法藉由所指序列描述之核苷酸鏈。

【0081】 「G」、「C」、「A」、「T」及「U」係各自一般表示分別含有鳥嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤、胸腺嘧啶及尿

嘧啶作為鹼基之核苷酸。然而，應理解術語「核糖核苷酸」或「核苷酸」也可指如下文進一步詳述之經修飾核苷酸、或代用置換部分體(參見，如表 2)。技術領域中具有通常知識者係充分認知，鳥嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤及尿嘧啶可藉由其他部分體置換，而不會實質上改變包含帶有此置換部分體之核苷酸之寡核苷酸的鹼基配對性質。例如，但不限於，包含肌苷作為其鹼基之核苷酸可鹼基配對含有腺嘌呤、胞嘧啶或尿嘧啶之核苷酸。故，為本發明特徵之 dsRNA 之核苷酸序列中，含有尿嘧啶、鳥嘌呤、或腺嘌呤之核苷酸可藉由含有例如肌苷之核苷酸置換。於另一種實施例中，於寡核苷酸任一處之腺嘌呤及胞嘧啶可分別以鳥嘌呤及尿嘧啶置換，以與該目標 mRNA 形成 G-U 擺動鹼基配對(Wobble base pairing)。含有此等置換部分體之序列係適合為本發明特徵之組成物及方法。

【0082】 如本文中可互換使用之術語「iRNA」、「RNAi 劑」、「iRNA 劑」、「RNA 干擾劑」，係指含有如本文中定義之該術語之 RNA 的劑，且其經由 RNA-誘導靜默複合物(RISC)途徑介導 RNA 轉錄本的靶向裂解。iRNA 係透過稱為 RNA 干擾(RNAi)之程序導向 mRNA 之序列專一性降解。該 iRNA 分子係調控，如抑制 PNPLA3 基因於細胞，如於對象諸如哺乳動物對象內之細胞中的表現。

【0083】 於一種實施態樣中，本發明之 RNAi 劑包括單股 RNAi，其係與目標 RNA 序列，如 PNPLA3 目標 mRNA 序列交互作用，以導向該目標 RNA 之裂解。不欲受縛於理

論，咸信引入細胞中之長的雙股 RNA 係藉由稱為切丁酶(Dicer)之 III 型核酸內切酶破碎為包含正義股與反義股之雙股短的干擾 RNA(siRNA)(Sharp *et al.* (2001) Genes Dev. 15:485)。切丁酶，類核糖核酸酶-III 酶，將這些 dsRNA 處理成具有兩個鹼基 3'突出特性之 19 個至 23 個鹼基對的短干擾 RNA(Bernstein 等人之(2001) *Nature* 409:363)。隨後，將這些 siRNA 併入 RNA-誘導靜默複合物(RISC)內，其中，一或多個解旋酶將該 siRNA 雙鏈體解開，使得該互補之反義股能夠導引目標辨認(Nykanen 等人之(2001) *Cell* 107:309)。一旦結合至適宜之目標 mRNA，該 RISC 內之一或多個核酸內切酶將該目標裂解以誘發靜默(Elbashir 等人之(2001) *Genes Dev.* 15:188)。因此，於本發明之一種面向中，係關於在細胞內產生之單股 RNA(ssRNA)(siRNA 雙鏈體之反義股)，且其促進 RISC 複合物之形成以致效目標基因，亦即 PNPLA3 基因之靜默。據此，本文中，術語「siRNA」也用以指如上述之 RNAi。

【0084】 於另一種實施態樣中，該 RNAi 劑可為被引入細胞或生物體中以抑制目標 mRNA 之單股 RNA。單股 RNAi 劑係結合至 RISC 核酸內切酶 Argonaute 2，Argonaute 2 隨後裂解該目標 mRNA。該等單股 siRNA 一般是 15 個至 30 個核苷酸且經化學修飾。單股 siRNA 之設計及測試係描述於美國專利第 8,101,348 號及 Lima 等人之(2012) *Cell* 150:883-894 中，從而其之各者的整體內容係藉由引用而併入本文中。本文中描述之反義核苷酸序列之任一者可呈如

本文中描述之單股 siRNA 使用或呈如藉由 Lima 等人之 (2012) *Cell* 150:883-894 中描述之方法經化學修飾者使用。

【0085】 於另一種實施態樣中，用於本發明之組成物、用途、及方法中的「iRNA」係雙股 RNA，且於本文中係指稱為「雙股 RNAi 劑」、「雙股 RNA(dsRNA)分子」、「dsRNA 劑」、或「dsRNA」。術語「dsRNA」係指核糖核酸分子的複合物，其係具有包含兩個反向平行且實質上互補之核酸股的雙鏈體結構，係指稱為具有相對於目標 RNA，亦即，PNPLA3 基因，「正義」及「反義」定向。於本發明之一些實施態樣中，雙股 RNA(dsRNA)係透過轉錄後之基因靜默機制而觸發目標 RNA，如 mRNA 的降解，該機制於本文中係指稱為 RNA 干擾或 RNAi。

【0086】 一般，dsRNA 分子之各股的大多數核苷酸係核糖核苷酸，但如本文中詳細描述者，各股或兩股亦可包括一或多個非核糖核苷酸，如去氧核糖核苷酸及/或經修飾核苷酸。此外，如本說明書中使用者，「RNAi 劑」可包括具有化學修飾之核糖核苷酸；RNAi 劑可包括於多個核苷酸處之實質性修飾。如本文中所使用，術語「修飾核苷酸」係指具有，獨立地，修飾糖部分體、修飾核苷酸間鏈結、及/或修飾核鹼基之核苷酸。因此，術語「修飾核苷酸」涵蓋對核苷酸間鏈結、糖部分體、或核鹼基之如官能基或原子之取代、增加或移除。適合用於本發明之劑中之修飾，包括本文中描述或本領域中已知之所有修飾類型。對於本說明書及申請專利範圍之目的，任何之此等修飾，如 siRNA

型分子中使用者，係為「RNAi劑」所涵蓋。

【0087】 該雙鏈體區域可為任何長度，其允許透過RISC途徑之所欲目標RNA之專一性降解，且可於範圍為從約9至36個鹼基對長度，例如約15至30個鹼基對長度，例如約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、或36個鹼基對長度，諸如約15至30、15至29、15至28、15至27、15至26、15至25、15至24、15至23、15至22、15至21、15至20、15至19、15至18、15至17、18至30、18至29、18至28、18至27、18至26、18至25、18至24、18至23、18至22、18至21、18至20、19至30、19至29、19至28、19至27、19至26、19至25、19至24、19至23、19至22、19至21、19至20、20至30、20至29、20至28、20至27、20至26、20至25、20至24,20至23、20至22、20至21、21至30、21至29、21至28、21至27、21至26、21至25、21至24、21至23、或21至22個鹼基對長度。於上面所載範圍或長度中間之範圍或長度也涵蓋而作為本發明之一部分。

【0088】 形成雙鏈體結構之該兩股可為一個較大RNA分子的不同部份，或他們可為分開之RNA分子。若該兩股係一個較大分子的一部分，且因此係藉由一股之3’-末端與形成該雙鏈體結構之分別的另一股之5’-末端之間的不間斷核苷酸鏈連結，則該連結RNA鏈係指稱為「髮夾回圈」。髮夾回圈可包含至少一個未配對核苷酸。於一些實

施態樣中，髮夾回圈可包含至少 2、至少 3、至少 4、至少 5、至少 6、至少 7、至少 8、至少 9、至少 10、至少 20、至少 23 或更多個未配對核苷酸。於一些實施態樣中，髮夾回圈可為 8 或更少個未配對核苷酸。於一些實施態樣中，髮夾回圈可為 4 至 10 個未配對核苷酸。於一些實施態樣中，髮夾回圈可為 4 至 8 個未配對核苷酸。

【0089】 當 dsRNA 之兩個實施上互補之股係被包含於分開之 RNA 分子時，這些分子不必須但可共價連結。若該兩股係藉由除了一股之 3'-末端與形成該雙鏈體結構之分別的另一股之 5'-末端之間的不間斷核苷酸鏈之外的手段而共價連結，則該連結結構係指稱為「鏈結子」。該等 RNA 股可具有相同或不同數目之核苷酸。鹼基對之最大數目係該 dsRNA 之最短股中的核苷酸數減去該雙鏈體中出現之任何突出。除了雙鏈體結構之外，RNAi 劑可包含一個或多個核苷酸突出。

【0090】 於一種態樣中，本發明之 RNAi 劑係具有 24 個至 30 個核苷酸之 dsRNA，其與目標 RNA 序列，如 PNPLA3 目標 mRNA 序列交互作用，以導向該目標 RNA 之裂解。不欲受縛於理論，咸信引入細胞中之長的雙股 RNA 係藉由稱為切丁酶之 III 型核酸內切酶破碎為 siRNA(Sharp *et al.* (2001) *Genes Dev.* 15:485)。切丁酶，類核糖核酸酶-III 酶，將這些 dsRNA 處理成具有兩個鹼基 3'突出特性之 19 個至 23 個鹼基對的短干擾 RNA(Bernstein 等人之(2001) *Nature* 409:363)。隨後，將這些 siRNA 併入 RNA-誘導靜默複合物

(RISC)內，其中，一或多個解旋酶將該 siRNA 雙鏈體解開，使得該互補之反義股能夠導引目標辨認(Nykanen 等人之(2001) *Cell* 107:309)。一旦結合至適宜之目標 mRNA，該 RISC 內之一或多個核酸內切酶將該目標裂解以誘發靜默(Elbashir 等人之(2001) *Genes Dev.* 15:188)。

【0091】 如本文中所使用，術語「核苷酸突出」係指至少一個自 iRNA，如 dsRNA 之雙鏈體結構伸出的未配對核苷酸。例如，當 dsRNA 之一股的 3'-末端延伸超越另一股之 5'-末端時，有核苷酸突出，或反之亦然。dsRNA 可包含具至少一個核苷酸之突出；或者該突出可包含至少兩個核苷酸、至少三個核苷酸、至少四個核苷酸、至少五個核苷酸或更多個核苷酸。核苷酸突出可包含下列或由下列所組成：核苷酸/核苷類似物，包括去氧核苷酸/核苷。該(等)突出可在正義股、反義股或其之任何組合上。再者，突出之該(等)核苷酸可出現在 dsRNA 之反義或正義股的 5'-末端、3'-末端或二末端。

於一種實施態樣中，dsRNA 之反義股具有 1 至 10 個核苷酸，如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、或 10 個核苷酸突出在 3’-末端及/或 5’-末端。於一種實施態樣中，dsRNA 之正義股具有 1 至 10 個核苷酸，如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、或 10 個核苷酸突出在 3’-末端及/或 5’-末端。於另一種實施態樣中，突出中之核苷酸的一或多者係以核苷硫代磷酸酯置換。於某些實施態樣中，在該正義股或該反義股、或在二股上之突出，可包括延伸長度長於 10 個核苷

酸，例如 1 至 30 個核苷酸、2 至 30 個核苷酸、10 至 30 個核苷酸、或 10 至 15 個核苷酸長度。於某些實施態樣中，延伸突出係在雙鏈體之正義股。於某些實施態樣中，延伸突出係出現在雙鏈體之正義股的 3’ 末端。於某些實施態樣中，延伸突出係出現在雙鏈體之正義股的 5’ 末端。於某些實施態樣中，延伸突出係在雙鏈體之反義股。於某些實施態樣中，延伸突出係出現在雙鏈體之反義股的 3’ 末端。於某些實施態樣中，延伸突出係出現在雙鏈體之反義股的 5’ 末端。於某些實施態樣中，突出中之核苷酸的一或多者係以核苷硫代磷酸酯置換。

【0092】 「鈍」或「鈍末端」係意指該雙股 RNAi 劑之末端沒有未配對之核苷酸，亦即，無核苷酸突出。「鈍末端之」RNAi 劑係於其整體長度為雙股之 dsRNA，亦即，於該分子之任一末端無核苷酸突出。本發明之 RNAi 劑係包括於一個末端具有核苷酸突出(亦即，具有一個突出及一個鈍末端之劑)或於二個末端皆具有核苷酸突出之 RNAi 劑。需要澄清的是，「鈍末端之」dsRNA 係於二末端都鈍的 dsRNA，亦即，於該分子之任一末端無核苷酸突出。最常的是此類分子將於其整體長度為雙股。

【0093】 術語「反義股」或「導引股」係指 iRNA，如 dsRNA 之股，其係包括實質上與目標序列(如，PNPLA3 mRNA)互補之區域。如本文中所使用，術語「互補性之區域」係指，反義股之實質上與序列，例如目標序列，如，如本文所定義之 PNPLA3 核苷酸序列互補的區域。若該互

補性之區域不完全與該目標序列互補，則錯配可於該分子之內部或端區域中。一般，最可容忍之錯配係於端區域中，如於 iRNA 之 5’ -及/或 3’ 端之 5 個、4 個、3 個、2 個、或 1 個核苷酸內。於一種實施態樣中，本發明之雙股 RNAi 劑包括於反義股中之核苷酸錯配。於另一種實施態樣中，本發明之雙股 RNAi 劑包括於正義股中之核苷酸錯配。於一種實施態樣中，該核苷酸錯配係，例如於距 iRNA 之 3’ 端 5 個、4 個、3 個、2 個、或 1 個核苷酸內。於另一種實施態樣中，該核苷酸錯配係，例如於 iRNA 之 3’ 端核苷酸中。

【0094】 如本文中所使用，術語「正義股」、或「隨從股」(passenger strand)係指 iRNA 之包括實質上與如本文中所定義之該術語反義股之區域互補的區域之股。

【0095】 如本文中所使用，術語「裂解區域」係指位於緊鄰裂解位點之區域。該裂解位點係目標上出現裂解之位點。於一些實施態樣中，該裂解區域係包含位於該裂解位點之任一末端且緊鄰該位點的三個鹼基。於一些實施態樣中，該裂解區域係包含位於該裂解位點之任一末端且緊鄰該位點的兩個鹼基。於一些實施態樣中，該裂解位點係具體地出現於被該反義股之第 10 個與第 11 個核苷酸結合之位點，且該裂解區域係包含第 11 個、第 12 個及第 13 個核苷酸。

【0096】 如本文中所使用，除另行指明者外，當術語「互補」用以描述與第二個核苷酸序列相關之第一個核

苷酸序列時，其係指包含該第一核苷酸序列之寡核苷酸或聚核苷酸於特定條件下與包含該第二核苷酸序列之寡核苷酸或聚核苷酸雜交並形成雙鏈體結構的能力，此應為技術領域中具有通常知識者所理解。此等條件，例如可為嚴苛條件，其中，嚴苛條件可包括：400mM NaCl，40mM PIPES pH 6.4，1mM EDTA，50℃或 70℃，12 至 16 小時，之後洗滌(參見，如“Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Sambrook 等人 (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press)。可施用其他條件，諸如可能於生物體內遭遇之生理性相關條件。具有通常知識者將能根據經雜交核苷酸之最終應用決定用於兩個序列互補性之測試的最適宜條件設定。

【0097】 於 iRNA 內，如於本文中所述 dsRNA 內之互補序列，包括於該包含第一核苷酸序列之寡核苷酸或聚核苷酸與該包含第二核苷酸序列之寡核苷酸或聚核苷酸於一個或二個核苷酸序列之整體長度上的鹼基配對。此種序列可指稱為相對於彼此「完全互補」。然而，本文中，若第一序列係指稱為相對於第二序列「實質上互補」，則兩個序列可為完全互補，或對於至高 30 個鹼基對之雙鏈體，他們可在雜交後形成一或多個，但一般不多於 5 個、4 個、3 個或 2 個錯配鹼基對，同時保留在與它們最終應用最相關之條件下的雜交能力，如經由 RISC 途徑之基因表現的抑制。然而，若兩個寡核苷酸被設計為在雜交後形成一或多個單股突出，則測定互補性時，不應認為此等突出為錯配。例

如，包含一條長度為 21 個核苷酸之寡核苷酸及另一條長度為 23 個核苷酸之寡核苷酸的 dsRNA，其中，該較長之寡核苷酸係包含與該較短之寡核苷酸完全互補之 21 個核苷酸的序列，則對於本文所揭示之目的，該 dsRNA 仍可指稱為「完全互補」。

【0098】 「互補」序列，如本文中所使用，只要關於他們雜交能力之上述需求被滿足，也可包括下列、或可全自下列形成：非華森-克裡克(non-Watson-Crick)鹼基對及/或自非天然且經修飾之核苷酸形成的鹼基對。此等非華森-克裡克鹼基對係包括，但不限於，G：U 擺動或霍格森(Hoogstein)鹼基配對。

【0099】 本文中，術語「互補」、「完全互補」及「實質上互補」可用於關於 dsRNA 之正義股與反義股之間，或 iRNA 劑之反義股與目標序列之間的鹼基匹配，如將可自其等用途之上下文理解之。

【0100】 如本文中所使用，與信使 RNA(mRNA)之「至少一部分實質上互補」的聚核苷酸係指，與感興趣 mRNA(如，編碼 PNPLA3 基因之 mRNA)的連續部分實質上互補之聚核苷酸。例如，若序列與編碼 PNPLA3 基因之 mRNA 之不間斷部分實質上互補，則該聚核苷酸係與 PNPLA3 mRNA 之至少一部分互補。

【0101】 據此，於一些實施態樣中，本文中所述之反義聚核苷酸係與目標 PNPLA3 序列完全互補。於其他實施態樣中，本文中所述之反義聚核苷酸係與目標 PNPLA3

序列完全互補且包含於其整個長度其係與 SEQ ID NO：1 之核苷酸序列之均等物區域、或與 SEQ ID NO：1 之片段至少約 80%互補之連續核苷酸序列，該至少約 80%互補係諸如約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約%91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、或約 99%互補。

【0102】 於一種實施態樣中，本發明之 RNAi 劑包括與反義聚核苷酸實質上互補之正義股，該反義聚核苷酸反而係與目標 PNPLA3 序列互補，且其中該正義股聚核苷酸包含於其整個長度其係與 SEQ ID NO：2 之核苷酸序列之均等物區域、或與 SEQ ID NO：2 之片段至少約 80%互補之連續核苷酸序列，該至少約 80%互補係諸如約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約%91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、或約 99%互補。

【0103】 於另一種實施態樣中，本發明之 RNAi 劑包括與反義聚核苷酸實質上互補之正義股，該反義聚核苷酸反而係與目標 PNPLA3 序列互補，且其中該正義股聚核苷酸包含於其整個長度其係與表 3 至 5、7、及 8 之任一者中之該正義股的任一者之核苷酸序列之均等物區域、或與表 3 至 5、7、及 8 之任一者中該正義股的任一者之片段至少約 80%互補之連續核苷酸序列，該至少約 80%互補係諸如約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約%91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、

約 98%、或約 99%互補。

【0104】 於本發明之一種面向中，用於本發明之方法與組成物中之劑係單股反義寡核苷酸分子，其經由反義抑制機制抑制目標 mRNA。該單股反義寡核苷酸分子係與於該目標 mRNA 內之序列互補。該單股反義寡核苷酸可藉由與該 mRNA 鹼基配對並物理性地阻礙該轉譯機構而以化學計量學方式抑制轉譯，參見 Dias, N.等人之(2002) *Mol Cancer Ther* 1:347-355。該單股反義寡核苷酸分子可為約 15 至約 30 個核苷酸長度，且係具有與目標序列互補之序列。例如，該單股反義寡核苷酸分子可包含來自本文中所述之反義序列之任一者之至少約 15、16、17、18、19、20、或更多個連續核苷酸的序列。

【0105】 如本文中所使用，「對象」係動物，諸如哺乳動物，包括靈長類(諸如人、非人靈長類，如猴、和黑猩猩)、非靈長類(如牛、豬、駱駝、美洲駝、馬、山羊、兔、綿羊、倉鼠、天竺鼠、貓、狗、大鼠、小鼠、馬、鯨魚)、或鳥(如，鴨或鵝)。於一種實施態樣中，該對象係人類，諸如正在治療或評估將受益於 PNPLA3 基因表現及/或複製之減少的疾病、病症或症狀之人類；有將受益於 PNPLA3 基因表現減少的疾病或症狀風險之人類；具有將受益於 PNPLA3 基因表現減少的疾病、病症或症狀的人類；及/或正在治療將受益於 PNPLA3 基因表現減少的疾病、病症或症狀之人類，如本文所述。於一種實施態樣中，該對象係女性人類。於另一種實施態樣中，該對象係男性人類。

【0106】 如本文中所使用，術語「治療(treating)」或「治療(treatment)」係指有利或所欲結果，包括，但不限於一或多種與 PNPLA3 基因表現及/或 PNPLA3 蛋白質生產相關之症候，如於豪豬(Hh)信號傳導路徑中存在增加之蛋白質活性、脂肪肝(脂肪變性)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、肝臟的硬化、肝臟中脂肪之累積、肝臟之發炎、肝細胞壞死、肝臟纖維化、肥胖、或非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)之緩解或減輕。「治療」也可意指與在沒有治療下之預期存活率相比之延長存活率。

【0107】 於對象中 PNPLA3 基因表現及/或 PNPLA3 蛋白質生產之水平、或疾病標記物或症候之前後文中，術語「較低」係意指該水平之統計學上顯著降低。該降低可為例如，至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、或更多，且較佳係低至以沒有此種病症之個體之正常範圍內被接受之水平。

【0108】 如本文中所使用，術語「預防(prevention)」或「預防(preventing)」，當關於將受益於 PNPLA3 基因表現及/或 PNPLA3 蛋白質生產之減少之疾病、病症或其症狀而使用時，係指對象將發展與此種疾病、病症或症狀相關症候，如 PNPLA3 基因表現之症候，諸如於豪豬信號傳導路徑中存在升高之蛋白質水平、脂肪肝(脂肪變性)、非酒精

性脂肪肝炎(NASH)、肝臟的硬化、肝臟中脂肪之累積、肝臟之發炎、肝細胞壞死、肝臟纖維化、肥胖、或非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)之可能性減少。發展疾病、病症或症狀失敗、或減少與此種疾病、病症或症狀相關症候之發展(如於該疾病或病症之臨床上可接受規模減少至少約10%)、或展現延遲(如數天、數週、數月或數年)之延遲症候係被視為有效預防。

【0109】 如本文中所使用，術語「含類馬鈴薯儲藏蛋白磷脂酶域 3 相關疾病」或「PNPLA3 相關疾病」係由 PNPLA3 基因表現或 PNPLA3 蛋白質生產所造成或與之相關之疾病或病症。術語「PNPLA3 相關疾病」包括將受益於 PNPLA3 基因表現、複製、或蛋白質活性之降低之疾病、病症或症狀。PNPLA3 相關疾病之非限制性實施例包括例如，脂肪肝(脂肪變性)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、肝臟的硬化、肝臟中脂肪之累積、肝臟之發炎、肝細胞壞死、肝臟纖維化、肥胖、或非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)。於另一種實施態樣中，該 PNPLA3 相關疾病係非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)。於另一種實施態樣中，該 PNPLA3 相關疾病係非酒精性脂肪肝炎(NASH)。於另一種實施態樣中，該 PNPLA3 相關疾病係肝臟硬化。於另一種實施態樣中，該 PNPLA3 相關疾病係胰島素抗性。於另一種實施態樣中，該 PNPLA3 相關疾病不是胰島素抗性。於一種實施態樣中，該 PNPLA3 相關疾病係肥胖。

【0110】 於一種實施態樣中，PNPLA3 相關疾病係非

酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)。如本文中所使用，與術語「NAFLD」可互換使用之「非酒精性脂肪肝疾病」，係指藉由在每天少於 20 公克酒精涉入存在下存在有大血管脂肪變性而定義之疾病。NAFLD 是美國最常見之肝臟疾病，且係通常與胰島素抗性/第 2 型糖尿病及肥胖相關。NAFLD 係藉由脂肪變性、脂肪肝炎、硬化、及有時肝癌表現。對 NAFLD 之回顧，參見 Tolman 與 Dalpiaz 之(2007) *Ther. Clin. Risk. Manag.*, 3(6):1153-1163，其之整體內容係藉由引用併入本文中。

【0111】 「治療有效量」，如本文中所使用，係意在包括，當對患者給藥用於治療具有 PNPLA3 相關疾病之對象時，係足以致效該疾病之治療(如，藉由削弱、減輕或維持現有疾病、或疾病之一種或多種症候)之 RNAi 劑之量。取決於該 RNAi 劑、該劑如何給藥、疾病及其嚴重性、及待治療之患者的病史、年齡、體重、家族病史、基因組成、藉由 PNPLA3 基因表現介導之病理過程的階段、先前或伴隨治療之種類(若有任何)、及其他個體特徵，該「治療有效量」可有變化。

【0112】 「預防有效量」，如本文中所使用，係意在包括，當對尚未經歷或顯現 PNPLA3 相關疾病之症候但可能有內因之對象給藥時，係足以預防或減輕該疾病或該疾病之一種或多種症候之 RNAi 劑之量。減輕該疾病係包括延緩該疾病之進程或減少後續發展之疾病的嚴重性。取決於該 RNAi 劑、該劑如何給藥、疾病之風險程度、及待治

療之患者的病史、年齡、體重、家族病史、基因組成、先前或伴隨治療之種類(若有任何)、及其他個體特徵，該「預防有效量」可有變化。

【0113】 「治療有效量」或「預防有效量」也包括一種 RNAi 劑之量，其係於任何治療可應用之合理的利益/風險比生產一些所欲之局部或全身性效果。於本發明之方法中採用的 RNAi 劑可於足以生產該治療可應用之利益/風險比的量而給藥。

【0114】 短語「醫藥上可接受」係於本文中採用以指稱那些化合物、材料、組成物、及/或劑型，其係於健全的醫療判斷範疇內，適合用於與人類對象與動物對象之組織接觸而不會有過度毒性、刺激、過敏性反應、或其他問題或併發症，而與合理的利益/風險比相稱。

【0115】 如本文中所使用之短語「醫藥上可接受之載劑」，意指醫藥上可接受之材料、組成物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、加工助劑(如，潤滑劑、滑石鎂、硬脂酸鈣或鋅、或硬脂酸)、或溶劑封裝材料，其涉及攜帶或運送該標的化合物從一種器官、或身體部份至另一種器官、或身體部份。各載劑必須在與製劑的其它成分可相容並且不傷害到正在治療對象的意義上是「可接受」。可作為醫藥上可接受之載體之材料的一些實施例包括：(1)糖，諸如乳糖、葡萄糖和蔗糖；(2)澱粉，諸如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；(3)纖維素，及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和乙酸纖維素；(4)粉末化黃著膠；

(5)麥芽；(6)明膠；(7)潤滑劑，諸如鎂狀態、月桂基硫酸鈉和滑石；(8)賦形劑，諸如可可脂和栓劑蠟；(9)油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油和大豆油；(10)二醇，諸如丙二醇；(11)多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇；(12)酯，諸如油酸乙酯和月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，諸如氫氧化鎂和氫氧化鋁；(15)海藻酸；(16)無熱原水；(17)等滲鹽水；(18)林格氏溶液；(19)乙醇；(20)pH 緩衝溶液；(21)聚酯、聚碳酸酯及/或聚酐；(22)增積劑，諸如多肽和胺基酸(23)血清成分，諸如血清白蛋白、HDL 和 LDL；及(22)採用在醫藥製劑的其他非毒性可相容物質。

【0116】 術語「樣本」，如本文中所使用，包括自對象單離之相似流體、細胞、或組織之集合，以及出現在對象內之流體、細胞、或組織。生物學流體之實施例係包括血液、血清及漿膜流體、血漿、腦脊髓流體、眼流體、淋巴液、尿液、唾液、及等等。組織樣本可包括來自組織、器官或局部區域之樣本。例如，樣本可衍生自特定之器官、器官之某些部分、或在這些器官內之流體或細胞。於某些實施態樣中，樣本可衍生自肝臟(如，全肝臟、或肝臟之某些區段、或肝臟中某些種類的細胞，諸如，如肝細胞)、視網膜或視網膜之部分(如，視網膜色素上皮細胞)、中樞神經系統或中樞神經系統的部分(如，心室或脈絡叢)、或胰臟或胰臟的某些細胞或部分。於一些實施態樣中，「衍生自對象之樣本」係指自該對象獲得之腦脊髓流體。於較佳實

施態樣中，「衍生自對象之樣本」係指自該對象抽取之血液或血漿。於進一步之實施態樣中，「衍生自對象之樣本」係指衍生自該對象之肝臟組織(或其次成分)或視網膜組織(或其次成分)。

【0117】

II.本發明之 iRNA

本發明提供 iRNA，其抑制 PNPLA3 基因表現。於一種實施態樣中，該 iRNA 劑包括用於抑制細胞中 PNPLA3 基因表現之雙股核糖核酸(RNAi)分子，諸如於對象如哺乳動物中之細胞，該哺乳動物諸如具有 PNPLA3 相關疾病，如非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)之人類。該 dsRNA 包括互補性區域之反義股，該互補性區域係與 PNPLA3 基因表現時所形成之 mRNA 之至少一部分互補。該互補性之區域係約 30 個核苷酸或更少長度(如約 30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、或 18 個核苷酸或更少長度)。一旦與表現 PNPLA3 基因之細胞接觸，該 iRNA 抑制該 PNPLA3 基因表現(如，人類、靈長類、非靈長類、或鳥之 PNPLA3 基因)係至少約 10%，如藉由例如，PCR 或分枝 DNA(bDNA)系方法、或藉由蛋白質系方法，諸如藉由免疫螢光分析，使用例如，西方點墨法或流式細胞技術所測定。

【0118】 dsRNA 包括兩條在其中將使用 dsRNA 之條件下會互補且雜交以形成雙鏈體結構之 RNA 股。dsRNA 之一股(該反義股)包括與目標序列係實質上互補，且一般完全互補之具有互補性之區域。該目標序列可衍生自於

PNPLA3基因表現期間所形成之mRNA之序列。另一股(該正義股)包括與該反義股互補之區域，而使得當在適宜條件組合時，該兩股雜交並形成雙鏈體結構。如本文中其他處所描述以及如本領域中已知者，不同於在分開寡核苷酸上含有，dsRNA之互補序列也可呈單一核酸分子之自互補區域含有。

【0119】 一般，該雙鏈體結構係在15與30個之間核苷酸長度，如在15至29、15至28、15至27、15至26、15至25、15至24、15至23、15至22、15至21、15至20、15至19、15至18、15至17、18至30、18至29、18至28、18至27、18至26、18至25、18至24、18至23、18至22、18至21、18至20、19至30、19至29、19至28、19至27、19至26、19至25、19至24、19至23、19至22、19至21、19至20、20至30、20至29、20至28、20至27、20至26、20至25、20至24,20至23、20至22、20至21、21至30、21至29、21至28、21至27、21至26、21至25、21至24、21至23、或21至22個之間核苷酸長度。於上面所載範圍或長度中間之範圍或長度也涵蓋而作為本發明之一部分。

【0120】 相似地，對目標序列具有互補性之區域係在15與30個之間核苷酸長度，如在15至29、15至28、15至27、15至26、15至25、15至24、15至23、15至22、15至21、15至20、15至19、15至18、15至17、18至30、18至29、18至28、18至27、18至26、18至25、18至24、18至23、18至22、18至21、18至20、19至30、19至29、

19至28、19至27、19至26、19至25、19至24、19至23、19至22、19至21、19至20、20至30、20至29、20至28、20至27、20至26、20至25、20至24,20至23、20至22、20至21、21至30、21至29、21至28、21至27、21至26、21至25、21至24、21至23、或21至22個之間核苷酸長度。於上面所載範圍或長度中間之範圍或長度也涵蓋而作為本發明之一部分。

【0121】 於一些實施態樣中，該dsRNA係在約15與約23個之間核苷酸長度、或在約25與約30個之間核苷酸長度。一般，該dsRNA係夠長以作為切丁酶酵素之受質。例如，本領域已知長於約21至23個核苷酸長度之dsRNAs可作為切丁酶之受質。如本技術領域中具有通常知識者也將認知者，經靶向供裂解之RNA區域將為常為較長RNA分子，經常為mRNA分子之一部分。在相關情況，mRNA目標之一「部分」係mRNA目標之連續序列，其具有足夠長度以允許其將為RNAi-導向裂解(亦即，透過RISC途徑裂解)之受質。

【0122】 本技術領域中具有通常知識者也將認知，該雙鏈體區域係dsRNA之主要官能部份，如具有約9至36個鹼基對，例如約10至36、11至36、12至36、13至36、14至36、15至36、9至35、10至35、11至35、12至35、13至35、14至35、15至35、9至34、10至34、11至34、12至34、13至34、14至34、15至34、9至33、10至33、11至33、12至33、13至33、14至33、15至33、9至32、

10至32、11至32、12至32、13至32、14至32、15至32、9至31、10至31、11至31、12至31、13至32、14至31、15至31、15至30、15至29、15至28、15至27、15至26、15至25、15至24、15至23、15至22、15至21、15至20、15至19、15至18、15至17、18至30、18至29、18至28、18至27、18至26、18至25、18至24、18至23、18至22、18至21、18至20、19至30、19至29、19至28、19至27、19至26、19至25、19至24、19至23、19至22、19至21、19至20、20至30、20至29、20至28、20至27、20至26、20至25、20至24,20至23、20至22、20至21、21至30、21至29、21至28、21至27、21至26、21至25、21至24、21至23、或21至22個鹼基對之雙鏈體區域。因此，於一種實施態樣中，當其經處理成靶向所欲供裂解RNA且具有如15至30個鹼基對之官能雙鏈體，則具有雙鏈體區域大於30個鹼基之RNA分子或RNA分子之複合物係dsRNA。因此，本技術領域中具有通常知識者將認知，於一種實施態樣中，miRNA係dsRNA。於另一種實施態樣中，dsRNA不是天然出現miRNA。於另一種實施態樣中，有用於靶向目標PNPLA3基因表現之iRNA劑不是藉由較大dsRNA之裂解而在目標細胞中產生者。

【0123】 如本文中所述之dsRNA，可進一步包括一或多個單股核苷酸突出，如1、2、3、或4個核苷酸。具有至少一個核苷酸突出之dsRNA，相對於他們的鈍末端之副本，可具有意外優異的抑制性質。核苷酸突出可包含核

苷酸/核苷類似物或由核苷酸/核苷類似物所組成，該核苷酸/核苷類似物包括去氧核苷酸/核苷。突出(等)可在正義股、反義股或其之任何組合。再者，突出之核苷酸(等)可出現在 dsRNA 之反義或正義股之任一股的 5'-末端、3'-末端或二末端。

【0124】 dsRNA 可藉由如進一步描述於下之本領域中已知的標準方法合成，如，藉由使用自動化 DNA 合成儀，諸如商購自，例如 Biosearch, Applied Biosystems, Inc。

【0125】 本發明之 iRNA 化合物可使用兩步驟程序製備。首先，雙股 RNA 分子之個別股係分別製備。接著，成分股經降溫黏合。siRNA 化合物之個別股可使用溶液相或固體相有機合成或二者製備。有機合成提供優點為包含非天然或經修飾之核苷酸之寡核苷酸股可輕易製備。本發明之單股寡核苷酸可使用溶液相或固體相有機合成或二者製備。

【0126】 於一種面向中，本發明之 dsRNA 包括至少兩個核苷酸序列，正義序列與反義序列。該正義股係選自提供於表 3 至 5、7、及 8 之任一者中之序列所組成群組，且該正義股之相應反義股係選自提供於表 3 至 5、7、及 8 之任一者中之序列所組成群組。於此面向中，該兩個序列之一者係與該兩個序列之另一者互補，具有該等序列之一者係與 PNPLA3 基因表現中所產生之 mRNA 的序列實質上互補。因此，於此面向中，dsRNA 將包括兩個寡核苷酸，其中一個寡核苷酸係描述為於表 3 至 5、7、及 8 之任一者

中之正義股，且第二個寡核苷酸係描述為於表 3 至 5、7、及 8 之任一者中之該正義股的相應反義股。於一種實施態樣中，dsRNA 的該等實質上互補序列係在分開寡核苷酸上含有。於另一種實施態樣中，dsRNA 的該等實質上互補序列係含有在單一寡核苷酸。

【0127】 將理解，雖然表 3 至 5、7、及 8 之任一者中之序列不是以經修飾及/或經接合序列描述，本發明之 iRNA，如本發明之 dsRNA 的 RNA 可包含表 3 至 5、7、及 8 之任一者中所列之序列的任一者、或經修飾之表 3 至 5、7、及 8 之任一者中之序列、或經接合之表 3 至 5、7、及 8 之任一者中之序列。換句話說，本發明涵蓋表 3 至 5、7、及 8 之任一者中之 dsRNA，其係如本文中所述未經修飾、未經接合、經修飾、及/或經接合。

【0128】 於另一種面向中，用於抑制 PNPLA3 表現之本發明之雙股核糖核酸(dsRNA)包含正義股與反義股、基本上由正義股與反義股所組成、或由正義股與反義股所組成，其中該正義股包含表 3 至 5、7、及 8 之任一者中之正義股之核苷酸序列，且該反義股包含表 3 至 5、7、及 8 之任一者中之相應反義股之核苷酸序列。

【0129】 技術領域中具有通常知識者將充分認知，具有在約 20 與 23 個之間鹼基對，如 21 個鹼基對之雙鏈體結構之 dsRNA，已被稱讚為特別有效於誘導 RNA 干擾(Elbashir 等人之 *EMBO* 2001, 20:6877-6888)。然而，其他人已發現較短或較長 RNA 雙鏈體結構也可是有效的(Chu 與

Rana 之(2007) *RNA* 14:1714-1719；Kim 等人之(2005) *Nat Biotech* 23:222-226)。於上述實施態樣中，藉由實現表 3 至 5、7、及 8 之任一者中所提供之寡核苷酸序列之本性，本文中所述之 dsRNA 可包括至少一股具有長度為最小 21 個核苷酸。可合理預期，相較於上述 dsRNA，較短之雙鏈體，其具有表 3 至 5、7、及 8 之任一者中之序列之一者且係在一或二末端僅減少數個核苷酸，可相似地有效。因此，具有下述序列之 dsRNA 係被認為是在本發明的範圍之內，該序列具有至少 15、16、17、18、19、20、或更多個衍生自表 3 至 5、7、及 8 之任一者中之序列之一者之連續核苷酸，且它們抑制 PNPLA3 基因表現能力與包含全長序列 dsRNA 者的抑制差異不多於約 5、10、15、20、25、或 30%。

【0130】 此外，表 3 至 5、7、及 8 之任一者中所提供之 RNA 識別出 PNPLA3 轉錄本中之一或多個位置，其係易受 RISC 介導之裂解影響(參見，如表 9)。因此，本發明進一步以靶向於這些位置內之 iRNA 為特徵。如本文中所使用，若 iRNA 促進於特定位置內任何處之轉錄本之裂解，則該 iRNA 被稱作靶向 RNA 轉錄本之該特定位置內。此種 iRNA 將一般包括至少約 15 個來自表 3 至 5、7、及 8 之任一者中所提供之序列之一者的連續核苷酸，其耦合至取自與 PNPLA3 基因中選定序列連續之區域之額外核苷酸序列。

【0131】 當目標序列一般約 15 至 30 個核苷酸長度，於此範圍中，用於導向任何給定目標 RNA 之裂解之特

定序列之合適性係有廣泛變化。本文中所列各種軟體包與指南對識別出任何給定基因目標之最佳目標序列提供指導，但也可採取經驗法，其中給定大小(作為非限制性實施例，21 個核苷酸)之「窗」或「罩」係字面上或形象地(包括，如虛擬)放置在目標 RNA 序列，以識別出在該大小範圍中可作為目標序列之序列。藉由於起始目標序列位置上游或下游以一個核苷酸逐步地移動「窗」，可識別出下一個目標序列，直到所選定任何給定目標大小之完整的可能序列組經識別。因此，當於例如表 3 至 5、7、及 8 之任一者中之經識別序列表示有效目標序列，可預期抑制效率的進一步最佳化係可藉由，於給定序列上游或下游以一個核苷酸逐步地「走動窗」，以識別具有相等或較佳抑制特性之序列而達成。

【0132】 再者，可預期，對於任何經識別序列，如表 3 至 5、7、及 8 之任一者中者，進一步最佳化可藉由系統性添加或移除核苷酸以產生較長或較短序列，並將所產生之這些序列藉由從該點於該目標 RNA 向上或向下走動該較長或較短大小窗測試而達成。再次，將用以產生新候選目標之此法與 iRNA 有效性測試耦合，該測試基於這些目標序列於本領域已知及/或本文中所述之抑制試驗，可導致於抑制效率的進一步改善。更進一步地，此種最佳化之序列可以藉由，如，如本文中所述或本領域中已知的經修飾核苷酸之引入、於突出中之添加或改變、或如本領域中已知及/或本文中所討論的其他修飾，而進一步最佳化該分

子(如，增加血清安定性或循環半衰期、增加的熱安定性、增強跨膜遞送、靶向至特定位置或細胞種類、增加與靜默途徑酵素之相互作用、增加從胞內體釋放)作為表現抑制劑。

【0133】 如本文中所述之iRNA可含有對目標序列之一或多個錯配。於一種實施態樣中，如本文中所述之iRNA可含有不多於3個錯配。若該iRNA之反義股含有對目標序列之錯配，較佳為錯配區域不是位在該互補性之區域的中心。若該iRNA之反義股含有對目標序列之錯配，較佳為錯配受限於在距該互補性之區域的5’-或3’-末端至少5個核苷酸內。例如，對於23個核苷酸之iRNA劑，該與PNPLA3基因之一區域互補之股，係一般不含有任何在中心13個核苷酸內之錯配。本文中所述之方法或本領域中已知之方法，可用於決定含有對目標序列之錯配之iRNA是否於抑制PNPLA3基因表現為有效。考量到具有錯配之iRNA於抑制PNPLA3基因表現的效能係重要，尤其是若於PNPLA3基因中該互補性之特定區域係已知在該族群內具有多形性序列變化。

【0134】

III.本發明之經修飾iRNA

於一種實施態樣中，本發明之iRNA，如dsRNA的RNA係未經修飾，且不包含，如本領域中已知及本文中所述之化學修飾及/或接合。於另一種實施態樣中，本發明之iRNA，如dsRNA的RNA係經化學修飾，以增強安定性或

其他有利特性。於本發明之某些實施態樣中，實質上本發明之 iRNA 的所有核苷酸係經修飾。於本發明之其他實施態樣中，本發明之 iRNA 的所有核苷酸係其中「實質上所有核苷酸係經修飾」之本發明之經修飾 iRNA 係大部分但非全部經修飾且可包括不多於 5、4、3、2、或 1 個未經修飾核苷酸。

【0135】 為本發明之特徵的核酸可藉由本領域中良好建立之方法予以合成及/或修飾，諸如描述於“Current protocols in nucleic acid chemistry,” Beaucage, S.L.等人之(Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA 中之那些，從而其係藉由引用併入本文中。修飾係包括，例如，末端修飾，如 5’-末端修飾(磷酸化、接合、反向鏈結)或 3’-末端修飾(接合、DNA 核苷酸、反向鏈結等等)；鹼基修飾，如以安定化鹼基、去安定化鹼基、或與夥伴之擴展譜系(expanded repertoire)鹼基配對之鹼基置換，鹼基之移除(無鹼基核苷酸)，或經接合鹼基；糖修飾(如，於 2’-位置或 4’-位置)或糖之置換；及/或骨幹修飾，包括磷酸二酯鍵結之修飾或置換。有用於本文中所述之實施態樣中之 iRNA 化合物的具體實施例係包括，但不限於，含有經修飾之骨幹或不含有天然核苷間鍵結的 RNA。具有經修飾之骨幹的 RNA 係包括，尤其是，彼等於骨幹中不具有磷原子者。對於本說明書之目的，又如本領域中有時引用者，於他們的核苷間骨幹中不具有磷原子的經修飾 RNA 亦可認為是寡核苷。於一些實施態樣中，經修飾之 iRNA 將於其

核苷間骨幹中具有磷原子。

【0136】 經修飾 RNA 骨幹係包括，例如，具有正常之 3'-5'鏈結的硫代磷酸酯、手性硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、磷酸三酯、胺基烷基磷酸三酯、甲基及其他烷基膦酸酯包括 3'-伸烷基膦酸酯及手性膦酸酯、亞膦酸酯、胺基磷酸酯(phosphoramidate)包括 3'-胺基-胺基磷酸酯(3'-amino phosphoramidate) 及胺基烷基胺基磷酸酯(aminoalkylphosphoramidate)、硫酮基磷醯胺(thionophosphoramide)、硫酮基烷基膦酸酯、硫酮基磷酸三酯、及硼烷基磷酸酯，此等之 2'-5'鏈結類似物，以及彼等具有反向極性者，其中，相鄰核苷單元對係 3'-5'鏈結至 5'-3'或 2'-5'鏈結至 5'-2'。亦包括各種鹽、混合鹽、及遊離酸形式。

【0137】 教示製備上揭含磷鏈結的代表性美國專利係包括，但不限於美國專利第 3,687,808 號；第 4,469,863 號；第 4,476,301 號；第 5,023,243 號；第 5,177,195 號；第 5,188,897 號；第 5,264,423 號；第 5,276,019 號；第 5,278,302 號；第 5,286,717 號；第 5,321,131 號；第 5,399,676 號；第 5,405,939 號；第 5,453,496 號；第 5,455,233 號；第 5,466,677 號；第 5,476,925 號；第 5,519,126 號；第 5,536,821 號；第 5,541,316 號；第 5,550,111 號；第 5,563,253 號；第 5,571,799 號；第 5,587,361 號；第 5,625,050 號；第 6,028,188 號；第 6,124,445 號；第 6,160,109 號；第 6,169,170 號；第 6,172,209 號；第 6,239,265 號；第 6,277,603 號；第 6,326,199 號；第

6,346,614 號；第 6,444,423 號；第 6,531,590 號；第 6,534,639 號；第 6,608,035 號；第 6,683,167 號；第 6,858,715 號；第 6,867,294 號；第 6,878,805 號；第 7,015,315 號；第 7,041,816 號；第 7,273,933 號；第 7,321,029 號；及第 US Pat RE39464 號，從而其之各者的整體內容係藉由引用而併入本文。

【0138】 其內不包括磷原子之經修飾 RNA 骨幹係具有藉由下列而形成之骨幹：短鏈烷基或環烷基核苷間鏈結、混合之雜原子與烷基或環烷基核苷間鏈結、或一個或多個短鏈雜原子或雜環核苷間鏈結。這些係包括彼等具有下列者：N-嗎啉基鏈結者(部分係自核苷的糖部份形成)；矽氧烷骨幹；硫醚、亞碸及碸骨幹；甲醯基(formacetyl)及硫代甲醯基骨幹；亞甲基甲醯基及硫代甲醯基骨幹；含有伸烷基之骨幹；胺基磺酸酯骨幹；亞甲基亞胺基及亞甲基肼基骨幹；磺酸酯及磺醯胺骨幹；醯胺骨幹；及其他具有混合之 N、O、S 及 CH_2 成分部分者。

【0139】 教示製備上揭寡核苷的代表性美國專利係包括，但不限於美國專利第 5,034,506 號；第 5,166,315 號；第 5,185,444 號；第 5,214,134 號；第 5,216,141 號；第 5,235,033 號；第 5,64,562 號；第 5,264,564 號；第 5,405,938 號；第 5,434,257 號；第 5,466,677 號；第 5,470,967 號；第 5,489,677 號；第 5,541,307 號；第 5,561,225 號；第 5,596,086 號；第 5,602,240 號；第 5,608,046 號；第 5,610,289 號；第 5,618,704 號；第 5,623,070 號；第 5,663,312 號；第 5,633,360 號；第 5,677,437 號；及第 5,677,439 號，從而其之各者的

整體內容係藉由引用而併入本文。

【0140】 於其他實施態樣中，適宜之 RNA 模擬體係預期用於 iRNA 中，其中，該等核苷酸單元之糖與核苷間鏈結(亦即，骨幹)二者皆以新穎基團置換。該等鹼基單元係經維持用於與適宜之核酸目標化合物雜交。一種此類寡聚化合物，業經顯示具有優異之雜交性質的 RNA 模擬體，係指稱為肽核酸(PNA)。於 PNA 化合物中，RNA 之糖骨幹係經含醯胺之骨幹，尤其是胺基乙基甘胺酸骨幹置換。該等核鹼基被保留並直接或間接鍵結至該骨幹之醯胺部份的氮雜基氮原子上。教示製備 PNA 化合物的代表性美國專利係包括，但不限於，第 5,539,082 號、第 5,714,331 號、及第 5,719,262 號，從而其之各者的整體內容係藉由引用而併入本文中。適用於本發明之 iRNA 中的其他 PNA 化合物係於諸如 Nielsen 等人之 *Science*, 1991, 254, 1497-1500 中揭示。

【0141】 為本發明特徵的一些實施態樣係包括具有硫代磷酸酯骨幹之 RNA 及具有雜原子骨幹之寡核苷，該骨幹尤指上文引用之美國專利第 5,489,677 號的 --CH_2--NH--CH_2-、--CH_2--N(CH_3)--O--CH_2--[稱為亞甲基(甲基亞胺基)或 MMI 骨幹]、--CH_2--O--N(CH_3)--CH_2--、--CH_2--N(CH_3)--N(CH_3)--CH_2- 以及 --N(CH_3)--CH_2--CH_2--[其中，天然之磷酸二酯骨幹係表示為--O--P--O--CH_2--]以及上文引用之美國專利第 5,602,240 號的骨幹。於某些實施態樣中，作為本文中重點的 RNA 係具有上文引用之美國專利第

5,034,506 號的 N-嗎啉基骨幹結構。

【0142】 經修飾之 RNA 亦可含有一個或多個經取代之糖部分體。該等 iRNA，如為本文特徵的 dsRNA，可於 2'-位包括下列之一者：OH；F；O-、S-、或 N-烷基；O-、S-、或 N-烯基；O-、S-、或 N-炔基；或 O-烷基-O-烷基，其中，該烷基、烯基及炔基可為經取代或未經取代之 C_1 至 C_{10} 烷基或 C_2 至 C_{10} 烯基及炔基。例示性適宜之修飾係包括 $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$、$O(CH_2)_nOCH_3$、$O(CH_2)_nNH_2$、$O(CH_2)_nCH_3$、$O(CH_2)_nONH_2$、及 $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3)]_2$，其中，n 與 m 係 1 至約 10。於其他實施態樣中，dsRNA 係於 2'-位包括下列之一者：C_1 至 C_{10} 低級烷基、經取代之低級烷基、烷芳基、芳烷基、O-烷芳基或 O-芳烷基、SH、SCH_3、OCN、Cl、Br、CN、CF_3、OCF_3、$SOCH_3$、SO_2CH_3、ONO_2、NO_2、N_3、NH_2,、雜環烷基、雜環烷芳基、胺基烷基胺基、多烷基胺基、經取代之矽基、RNA 裂解基、報導基、嵌入劑、用於改善 iRNA 之藥物動力學的基、或用於改善 iRNA 之藥效動力學的基、及其他具有相似性質之取代基。於一些實施態樣中，該修飾係包括 2'-甲氧基乙氧基(2'-O--$CH_2CH_2OCH_3$，亦稱為 2'-O-(2-甲氧基乙基)或 2'-MOE)(Martin 等人之 *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78:486-504)，亦即，烷氧基-烷氧基。另一例示性修飾係 2'-二甲基胺基氧基乙氧基，亦即，$O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$ 基，亦稱為 2'-DMAOE，以及 2'-二甲基胺基乙氧基乙氧基(於本領域中亦稱為 2'-O-二甲基胺基乙氧基乙基或 2'-DMAEOE)，亦即，2'-O--CH_2--O--CH_2-$N(CH_2)_2$。

【0143】 其他修飾係包括 2'-甲氧基(2'-OCH_3)、2'-胺基丙氧基(2'-OCH_2-CH_2-CH_2-NH_2)及 2'-氟(2'-F)。亦可於 iRNA 之 RNA 上的其他位置，特別是 3'端核苷酸或 2'-5'鏈結之 dsRNA 中之糖的 3'位，以及 5'端核苷酸之 5'位，作出類似之修飾。iRNA 亦可具有糖模擬體如環丁基部分體來置換呋喃戊醣苷之糖。教示製備此等經修飾糖結構的代表性美國專利係包括，但不限於，第 4,981,957 號、第 5,118,800 號、第 5,319,080 號、第 5,359,044 號、第 5,393,878 號、第 5,446,137 號、第 5,466,786 號、第 5,514,785 號、第 5,519,134 號、第 5,567,811 號、第 5,576,427 號、第 5,591,722 號、第 5,597,909 號、第 5,610,300 號、第 5,627,053 號、第 5,639,873 號、第 5,646,265 號、第 5,658,873 號、第 5,670,633 號、及第 5,700,920 號，其之某些與本申請共有。從而前述之各者的整體內容係藉由引用而併入本文。

【0144】 iRNA 亦可包括核鹼基(該技術領域中往往簡稱為「鹼基」)修飾或取代。本文中，「未經修飾」或「天然」核鹼基係包括嘌呤類鹼基腺嘌呤(A)及鳥嘌呤(G)，以及嘧啶類鹼基胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)及尿嘧啶(U)。經修飾之核鹼基係包括其他合成核鹼基及天然核鹼基，如去氧胸腺嘧啶(dT)、5-甲基胞嘧啶(5-me-C)、5-羥基甲基胞嘧啶、黃嘌呤、次黃嘌呤、2-胺基腺嘌呤、腺嘌呤及鳥嘌呤之 6-甲基及 6-其他烷基衍生物、腺嘌呤及鳥嘌呤之 2-丙基及 2-其他烷基衍生物、2-硫尿嘧啶、2-硫胸腺嘧啶及 2-硫胞嘧啶、5-鹵尿嘧啶及 5-鹵胞嘧啶、5-丙炔基尿嘧啶及 5-

丙炔基胞嘧啶、6-偶氮尿嘧啶、6-偶氮胞嘧啶及 6-偶氮胸腺嘧啶、5-尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫尿嘧啶、8-鹵腺嘌呤、8-鹵鳥嘌呤、8-胺基腺嘌呤、8-胺基鳥嘌呤、8-巯基腺嘌呤、8-巯基鳥嘌呤、8-硫烷基腺嘌呤、8-硫烷基鳥嘌呤、8-羥基腺嘌呤、8-羥基鳥嘌呤、其他 8-取代之腺嘌呤及鳥嘌呤、5-鹵尿嘧啶特別是 5-溴尿嘧啶、5-三氟甲基尿嘧啶、5-鹵胞嘧啶特別是 5-溴胞嘧啶、5-三氟甲基胞嘧啶、其他 5-取代之尿嘧啶及胞嘧啶、7-甲基鳥嘌呤、7-甲基腺嘌呤、8-氮雜鳥嘌呤、8-氮雜腺嘌呤、7-去氮鳥嘌呤、7-去氮腺嘌呤、3-去氮鳥嘌呤、及 3-去氮腺嘌呤。進一步核鹼基係包括於美國專利第 3,687,808 號中揭露之彼等；於 Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P.編輯之 Wiley-VCH, 2008 中揭露之彼等；於 The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, pages 858-859, Kroschwitz, J. L, ed. John Wiley & Sons, 1990 中揭露之彼等；由 Englisch 等人之 Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613 揭露之彼等；以及由 Sanghvi, Y S., Chapter 15, dsRNA Research and Applications, pages 289-302，Crooke, S. T. 及 Lebleu, B.編輯之 CRC Press, 1993 揭露之彼等。此等核鹼基之某些係尤其有用於增加作為本發明特徵之寡聚性化合物的結合親和力。此等係包括 5-取代之嘧啶類；6-氮雜嘧啶類；及 N-2、N-6 及 O-6 取代之嘌呤類，包括 2-胺基丙基腺嘌呤、5-丙炔基尿嘧啶、及 5-丙炔基胞嘧啶。5-甲基胞嘧啶取代業經顯示將核酸雙鏈

體之安定性增加 0.6 至 1.2℃ (Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. 及 Lebleu, B.編輯之 dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278)，且係例示性鹼基取代，當與 2'-O-甲氧基乙基糖修飾組合時，其作用甚至更為突出。

【0145】 教示製備某些上述經修飾之核鹼基及其他經修飾之核鹼基的代表性美國專利係包括，但不限於，上述指明之美國專利第 3,687,808 號、第 4,845,205 號、第 5,130,30 號、第 5,134,066 號、第 5,175,273 號、第 5,367,066 號、第 5,432,272 號、第 5,457,187 號、第 5,459,255 號、第 5,484,908 號、第 5,502,177 號、第 5,525,711 號、第 5,552,540 號、第 5,587,469 號、第 5,594,121、第 5,596,091 號、第 5,614,617 號、第 5,681,941 號、第 5,750,692 號、第 6,015,886 號、第 6,147,200 號、第 6,166,197 號、第 6,222,025 號、第 6,235,887 號、第 6,380,368 號、第 6,528,640 號、第 6,639,062 號、第 6,617,438 號、第 7,045,610 號、第 7,427,672 號、及第 7,495,088 號，從而其之各者的整體內容係藉由引用而併入本文。

【0146】 iRNA之 RNA也可經修飾以包括一或多個雙環糖部分體。「雙環糖」係藉由橋接兩個原子而經修飾之呋喃糖環。「雙環核苷」(「BNA」)係具有糖部分體之核苷，該糖部分體包含連結該糖環的兩個碳原子的橋，從而形成雙環系統。於某些實施態樣中，該橋連結該糖環的 4’-碳與 2’-碳。因此，於一些實施態樣中，本發明之劑可包括

一或更多種鎖核酸(LNA)。鎖核酸係具有經修飾核糖部分體的核苷酸，其中，該核糖部分體係包含連結 2'碳與 4'碳之額外橋。換句話說，LNA 係包含雙環糖部分體之核苷酸，該糖部分體包含 4'-CH2-O-2'橋。此結構有效地將核糖「鎖」為 3'-內型結構構型。將鎖核酸添加到 siRNA 中業經顯示增加 siRNA 於血清中的安定性，並降低脫靶效果(Elmen, J.等人之(2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447; Mook, OR.等人之(2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843；Grunweller, A.等人之(2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193)。用於本發明之聚核苷酸中的雙環核苷的實施例，包括但不限於包含 4'與 2'核糖環原子之間的橋之核苷。於某些實施態樣中，本發明之反義聚核苷酸劑包括一或多種包含 4'至 2'橋之雙環核苷。此種 4'至 2'橋接雙環核苷之實施例，包括但不限於 4'-(CH2)-O-2'(LNA)；4'-(CH2)-S-2'；4'-(CH2)2-O-2'(ENA)；4'-CH(CH3)-O-2'(也稱為「乙基受約束」或「cEt」)及 4'-CH(CH2OCH3)-O-2'(及其類似物；參見如美國專利第 7,399,845 號)；4'-C(CH3)(CH3)-O-2'(及其類似物；參見，如美國專利第 8,278,283 號)；4'-CH2-N(OCH3)-2'(及其類似物；參見，如美國專利第 8,278,425 號)；4'-CH2-O-N(CH3)-2'(參見，如美國專利申請公開案第 2004/0171570 號)；4'-CH2-N(R)-O-2'，其中 R 係 H、C1-C12 烷基、或保護基(參見，如美國專利第 7,427,672 號)；4'-CH2-C(H)(CH3)-2'(參見，如 Chattopadhyaya 等人之 *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118-134)；以及 4'-CH2-C(-CH2)-2'(及其類

似物；參見，如美國專利第 8,278,426 號)。從而前述之各者的整體內容係藉由引用而併入本文。

【0147】 教示製備鎖核酸核苷酸的額外代表性美國專利及美國專利申請公開案，包括但不限於下列：美國專利第 6,268,490 號；第 6,525,191 號；第 6,670,461 號；第 6,770,748 號；第 6,794,499 號；第 6,998,484 號；第 7,053,207 號；第 7,034,133；第 7,084,125 號；第 7,399,845 號；第 7,427,672 號；第 7,569,686 號；第 7,741,457 號；第 8,022,193 號；第 8,030,467 號；第 8,278,425 號；第 8,278,426 號；第 8,278,283 號；第 US 2008/0039618 號；及第 US 2009/0012281 號，從而其之各者的整體內容係藉由引用而併入本文。

【0148】 於一些實施態樣中，本發明之 iRNA 包含一或更多種係 UNA(非鎖核酸)核苷酸之單體。UNA 係非環狀非鎖核酸，其中該糖之鍵的任一者業經移除，形成非鎖「糖」殘基。於一種實施例中，UNA 也涵蓋具有 C1'-C4' 之間之鍵(亦即，C1'與 C4'碳之間的共價碳-氧-碳鍵)業已移除的單體。於另一種實施例中，該糖之 C2'-C3'鍵(亦即，C2'與 C3'碳之間的共價碳-碳鍵)業已移除(參見 *Nuc. Acids Symp. Series,* 52, 133-134 (2008)及 Fluiter 等人之 *Mol. Biosyst.,* 2009, 10, 1039，從而其等係藉由引用而引入本文中)。

【0149】 前述雙環核苷之任一者可經製備為具有一或多種立體化學糖構形，包括，例如 α-L-呋喃核糖及 β-D-呋喃核糖(參見 WO 99/14226)。

【0150】 iRNA 之 RNA 也可經修飾以包括一或更多種乙基受約束核苷酸。如本文中所使用，「乙基受約束核苷酸」或「cEt」係包含雙環糖部分體之鎖核酸，該糖部分體包含 4'-CH(CH3)-0-2'橋。於一種實施態樣中，乙基受約束核苷酸係 S 構形，於本文中指稱為「S-cEt」。

【0151】 本發明之 iRNA 也可包括一或多種「構形受限之核苷酸」(「CRN」)。CRN 係具有連結核糖之 C2' 與 C4' 碳或核糖之 C3' 與-C5' 碳之鏈結子之核苷酸類似物。CRN 將核糖環鎖成安定構形並增加對 mRNA 之雜交親和力。該鏈結子係具有足夠長度以放置氧於安定性及親和力之最佳位置，導致較少核糖環起皺。

【0152】 教示製備上面所指明 CRN 的某些者的代表性專利申請公開案，包括但不限於：美國專利申請公開案第 2013/0190383 號；及 PCT 專利申請公開案第 WO 2013/036868 號，從而其之各者的整體內容係藉由引用而併入本文。

【0153】 本發明之 iRNA 之核苷酸的一或或多者也可包括經羥基甲基取代之核苷酸。「經羥基甲基取代之核苷酸」係非環狀 2' -3' -塞科-核苷酸，也指稱為「非鎖核酸」(「UNA」)修飾。

【0154】 教示製備 UNA 的代表性專利申請公開案，包括但不限於：美國專利第 8,314,227 號；及美國專利申請公開案第 2013/0096289 號；第 2013/0011922 號；及第 2011/0313020 號，從而其之各者的整體內容係藉由引用而

併入本文。

【0155】 對 RNA 分子末端之有潛力安定化修飾可包括 N-(乙醯基胺基己醯基)-4-羥基脯胺醇(Hyp-C6-NHAc)、N-己醯基-4-羥基脯胺醇(Hyp-C6)、N-乙醯基-4-羥基脯胺醇(Hyp-NHAc)、胸苷-2'-O-去氧胸苷(醚)、N-(胺基己醯基)-4-羥基脯胺醇(Hyp-C6-胺基)、2-二十二碳醯基-尿苷-3"-磷酸酯、反向鹼基 dT(idT)及等等。對此種修飾之揭露可於第 2011/005861 號 PCT 專利申請公開案中發現。

【0156】 本發明之 iRNA 之核苷酸的其他修飾包括 5’ 磷酸酯或 5’ 磷酸酯模擬體，如在 RNAi 劑反義股上之 5’ -端磷酸酯或磷酸酯模擬體。適合之磷酸酯模擬體係揭示於，例如美國專利申請公開案第 2012/0157511 號，從而其之整體內容係藉由引用而併入本文。

【0157】

A.包含本發明之基序之經修飾 iRNA

於本發明的某些面向中，本發明之雙股 RNAi 劑包括具有如揭示於，例如於 2011 年 11 月 18 日申請之美國臨時申請案第 61/561,710 號、或於 2012 年 11 月 16 日申請之 PCT/US2012/065691 中之化學修飾之劑，從而其之各者的整體內容係藉由引用而併入本文。

【0158】 如本文中以及臨時申請案第 61/561,710 號或 PCT 申請案第 PCT/US2012/065691 號所顯示，可藉由將一或多個具有在三個連續核苷酸之三個相同修飾的基序引入至 RNAi 劑之正義股及/或反義股中，尤其在或靠近裂解

位點，而獲得優異結果。於一些實施態樣中，RNAi 劑之正義股與反義股可以它種方式完全經修飾。這些基序的引入係中斷正義及/或反義股之修飾類型，若出現的話。RNAi 劑可視需要接合有 GalNAc 衍生物配體，例如在正義股。所得 RNAi 劑呈現優異的靜默活性。

【0159】 更具體地，意外地發現當該雙股 RNAi 劑之正義股與反義股係完全經修飾，以在或靠近 RNAi 劑之至少一股之裂解位點具有一或多個具有在三個連續核苷酸之三個相同修飾的基序，該 RNAi 劑之基因靜默活性係優異地增強。

【0160】 據此，本發明提供能夠於活體內抑制目標基因(亦即，PNPLA3 基因)表現之雙股 RNAi 劑。該 RNAi 劑包含正義股與反義股。該 RNAi 劑之各股可於範圍從 12 至 30 個核苷酸長度。例如，各股可在 14 至 30 個之間核苷酸長度、17 至 30 個之間核苷酸長度、25 至 30 個之間核苷酸長度、27 至 30 個之間核苷酸長度、17 至 23 個之間核苷酸長度、17 至 21 個之間核苷酸長度、17 至 19 個之間核苷酸長度、19 至 25 個之間核苷酸長度、19 至 23 個之間核苷酸長度、19 至 21 個之間核苷酸長度、21 至 25 個之間核苷酸長度、或 21 至 23 個之間核苷酸長度。

【0161】 該正義股與反義股典型形成雙鏈體雙股 RNA(「dsRNA」)，也於本文中指稱為「RNAi 劑」。RNAi 劑之雙鏈體區域可為 12 至 30 個核苷酸對長度。例如，該雙鏈體區域可在 14 至 30 個之間核苷酸對長度、17 至 30

個之間核苷酸對長度、27 至 30 個之間核苷酸對長度、17 至 23 個之間核苷酸對長度、17 至 21 個之間核苷酸對長度、17 至 19 個之間核苷酸對長度、19 至 25 個之間核苷酸對長度、19 至 23 個之間核苷酸對長度、19 至 21 個之間核苷酸對長度、21 至 25 個之間核苷酸對長度、或 21 至 23 個之間核苷酸對長度。於另一種實施例中，該雙鏈體區域係選自 15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、及 27 個核苷酸長度。

【0162】 於一種實施態樣中，該 RNAi 劑可含有一或多種突出區域及/或帽蓋基於一或兩股之 3’-末端、5’末端、或二末端。突出區域可為 1 至 6 個核苷酸長度，例如 2 至 6 個核苷酸長度、1 至 5 個核苷酸長度、2 至 5 個核苷酸長度、1 至 4 個核苷酸長度、2 至 4 個核苷酸長度、1 至 3 個核苷酸長度、2 至 3 個核苷酸長度、或 1 至 2 個核苷酸長度。突出可係一股較長於於另一股之結果或具有相同長度之兩股係相錯開之結果。突出可與目標 mRNA 形成錯配或其可與經靶向基因序列互補或可為另一種序列。第一與第二股亦可，如藉由額外鹼基聯結以形成髮夾、或藉由其他非鹼基鏈結子聯結。

【0163】 於一種實施態樣中，該 RNAi 劑之突出區域中之核苷酸可各獨立為經修飾或未經修飾核苷酸，包括但不限於 2’-糖經修飾，諸如，2-F, 2’-O 甲基胸苷(T)、2`-O-甲氧基乙基-5-甲基尿苷(Teo)、2’-O-甲氧基乙基腺苷(Aeo)、2’-O-甲氧基乙基-5-甲基胞苷 (m5Ceo)、及其之任

何組合。例如，TT可為用於在任一股之任一末端之突出序列。突出可與目標mRNA形成錯配或其可與經靶向基因序列互補或可為另一種序列。

【0164】 於該RNAi劑之正義股、反義股或兩股的5’-或3’-突出可經磷酸化。於一些實施態樣中，該(等)突出區域含有兩個核苷酸，其具有於該兩個核苷酸之間之硫代磷酸酯，其中該兩個核苷酸可相同或不同。於一種實施態樣中，突出係出現在正義股、反義股或兩股的3’-末端。於一種實施態樣中，此3’-突出係出現在反義股中。於一種實施態樣中，此3’-突出係出現在正義股中。

【0165】 該RNAi劑可含有僅單一個突出，其可強化該RNAi之干擾活性而不會影響其整體安定性。例如，該單股突出可位在正義股之3'-端末端、或，替代地，在反義股之3'-端末端。RNAi也可具有鈍末端，位在反義股之5'-末端(或正義股之3’-末端)或反之亦然。一般，RNAi之反義股具有在3’-末端、及5’-末端之核苷酸突出係鈍的。不欲受縛於理論，在反義股之5'-末端之不對稱鈍末端利於指引股裝載於RISC程序中。

【0166】 於一種實施態樣中，該RNAi劑係19個核苷酸長度之雙末端鈍聚物(double ended bluntmer)，其中正義股在距5’末端之位置7、8、9含有至少一個具有在三個連續核苷酸之三個2’-F修飾的基序。反義股在距5’末端之位置11、12、13含有至少一個具有在三個連續核苷之三個2’-O-甲基修飾的基序。

【0167】 於另一種實施態樣中，該 RNAi 劑係 20 個核苷酸長度之雙末端鈍聚物，其中正義股在距 5’末端之位置 7、8、9 含有至少一個具有在三個連續核苷酸之三個 2’-F 修飾的基序。反義股在距 5’末端之位置 11、12、13 含有至少一個具有在三個連續核苷酸之三個 2’-O-甲基修飾的基序。

【0168】 於又另一種實施態樣中，該 RNAi 劑係 21 個核苷酸長度之雙末端鈍聚物，其中正義股在距 5’末端之位置 7、8、9 含有至少一個具有在三個連續核苷酸之三個 2’-F 修飾的基序。反義股在距 5’末端之位置 11、12、13 含有至少一個具有在三個連續核苷酸之三個 2’-O-甲基修飾的基序。

【0169】 於一種實施態樣中，該 RNAi 劑包含 21 個核苷酸正義股與 23 個核苷酸反義股，其中正義股在距 5’末端之位置 7、8、9 含有至少一個具有在三個連續核苷酸之三個 2’-F 修飾的基序；反義股在距 5’末端之位置 11、12、13 含有至少一個具有在三個連續核苷酸之三個 2’-O-甲基修飾的基序，其中，該 RNAi 劑之一末端係鈍，而另一末端包含 2 個核苷酸突出。較佳，該 2 個核苷酸突出係在反義股之 3’-末端。

【0170】 當該 2 個核苷酸突出係在反義股之 3’-末端，可能有兩個硫代磷酸酯核苷酸間鏈結在該端三個核苷酸之間，其中該三個核苷酸中的二個係該突出核苷酸，而第三個核苷酸係毗鄰該突出核苷酸之經配對核苷酸。於一

種實施態樣中，該 RNAi 劑在該正義股之 5’ 末端與在反義股之 5’ 末端二者都額外具有兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵結在該端三個核苷酸之間。於一種實施態樣中，於該 RNAi 劑之正義股與反義股中的每個核苷酸，包括為該基序之一部分之核苷酸，係經修飾核苷酸。於一種實施態樣中，各殘基係獨立經 2’-O-甲基或 3’-氟修飾，如於交替基序中。視需要地，該 RNAi 劑進一步包含配體(較佳 $GalNAc_3$)。

【0171】 於一種實施態樣中，該 RNAi 劑包含正義股與反義股，其中正義股係 25 至 30 個核苷酸殘基長度，其中從第一股之 5'端核苷酸(位置 1)起位置 1 至 23 包含至少 8 個核糖核苷酸；該反義股係 36 至 66 個核苷酸殘基長度，且從 3'端核苷酸起，在與正義股之位置 1 至 23 配對之位置包含至少 8 個核糖核苷酸，以形成雙鏈體；其中至少反義股之 3'端核苷酸與正義股未配對，且至高 6 個連續 3'端核苷酸與正義股未配對，從而形成具 1 至 6 個核苷酸之 3'單股突出；其中反義股之 5'端包含從 10 至 30 個連續核苷酸，其係與正義股未配對，從而形成 10 至 30 個核苷酸之 5'單股突出；當正義股與反義股為了最大互補性對準時，其中至少正義股之 5'端與 3'端核苷酸係與反義股之核苷酸未配對，從而在正義與反義股之間形成實質上雙鏈體化區域；且沿反義股長度之至少 19 個核糖核苷酸，反義股係與目標 RNA 足夠互補，以在雙股核酸被引入到哺乳動物細胞中時減少目標基因表現；且其中正義股含有至少一個具有在三個連續核苷酸上之三個 2’-F 修飾的基序，其中該等基序

之至少一者係發生在或靠近裂解位點。反義股含有至少一個具有在三個連續核苷酸之三個 2’-O-甲基修飾的基序在或靠近裂解位點。

【0172】 於一種實施態樣中，該 RNAi 劑包含正義股與反義股，其中該 RNAi 劑包含具有長度其係至少 25 且最多 29 個核苷酸之第一股以及具有長度其係最多 30 個核苷酸且具有至少一個具有在距 5’末端之位置 11、12、13 之三個連續核苷酸之三個 2’-O-甲基修飾的基序之第二股；其中該第一股之 3’末端與該第二股之 5’末端形成鈍末端且該第二股於其 3’末端較第一股長 1 至 4 個核苷酸，其中該雙鏈體區域，其係至少 25 個核苷酸長度，且沿該第二股長度之至少 19 個核苷酸，該第二股係與目標 RNA 足夠互補，以在該 RNAi 劑被引入到哺乳動物細胞中時減少目標基因表現，以及其中該 RNAi 劑之切丁酶裂解優先導致包含該第二股之 3’末端之 siRNA，從而於哺乳動物中減少該目標基因表現。視需要地，該 RNAi 劑進一步包含配體。

【0173】 於一種實施態樣中，該 RNAi 劑之正義股含有至少一個具有在三個連續核苷酸之三個相同修飾的基序，其中該等基序之一者係發生在該正義股中之裂解位點。

【0174】 於一種實施態樣中，該 RNAi 劑之反義股也可含有至少一個具有在三個連續核苷酸之三個相同修飾的基序，其中該等基序之一者係發生在或靠近該反義股中之裂解位點。

【0175】 對於具有17至23個核苷酸長度之雙鏈體區域之RNAi劑，該反義股之裂解位點係典型在距5’末端之位置11、12、13附近。因此，該具有三相同修飾之基序可發生在該反義股之位置9、10、11；位置10、11、12；位置11、12、13；位置12、13、14；或位置13、14、15，該計數係從反義股之5’-末端自1st核苷酸起始、或該計數係從反義股之5’-末端自於該雙鏈體區域內1st經配對核苷酸起始。該反義股中之裂解位點也可根據距5’-末端該RNAi之雙鏈體區域之長度改變。

【0176】 該RNAi劑之正義股可在該股之裂解位點含有至少一個具有在三個連續核苷酸之三個相同修飾的基序；且該反義股可在或靠近該股之裂解位點具有至少一個具有在三個連續核苷酸之三個相同修飾的基序。當該正義股與該反義股形成dsRNA雙鏈體，該正義股與該反義股也可經對準而使得在該正義股的一個具有該三個核苷酸之基序與該反義股的一個具有該三個核苷酸之基序係具有至少一個核苷酸重疊，亦即，於該正義股中之該膜體的三個核苷酸之至少一者係與於該反義股中之該膜體的三個核苷酸之至少一者形成鹼基配對。替代地，至少兩個核苷酸可重疊、或三個核苷酸皆可重疊。

【0177】 於一種實施態樣中，該RNAi劑之正義股可含有多於一個具有在三個連續核苷酸之三個相同修飾的基序。第一個基序可發生在或靠近該股之裂解位點，而其他基序可為翼修飾。本文中之術語「翼修飾」係指稱發生在

該股的另一個位置之基序，其係與該在或靠近同一股之裂解位點之基序分開。翼修飾係相鄰於該第一基序或與被至少一或多個核苷酸分開。當該等基序係彼此緊鄰時，則該等基序之化性係彼此區別，而當該等基序被至少一或多個核苷酸分開時，則該等基序之化性可相同或不同。二或更多個翼修飾可出現。例如，當出現兩個翼修飾，各翼修飾可發生在相對於該第一基序的一個末端，該第一基序係在或靠近裂解位點、或在前導基序的任一側。

【0178】 像該正義股，該 RNAi 劑之反義股可含有多於一個具有在三個連續核苷酸之三個相同修飾的基序，且該基序之至少一者發生在或靠近該股之裂解位點。此反義股也可含有如該正義股可出現之翼修飾般對準之一或多個翼修飾。

【0179】 於一種實施態樣中，於該 RNAi 劑之正義股或反義股之翼修飾典型不包括在該股之 3’-末端、5’-末端或兩端的最前面一個或二個端核苷酸。

【0180】 於另一種實施態樣中，於該 RNAi 劑之正義股或反義股之翼修飾典型不包括在該股之 3’-末端、5’-末端或兩端之於雙鏈體區域內的最前面一個或二個經配對核苷酸。

【0181】 當該 RNAi 劑之正義股或反義股個含有至少一個翼修飾時，該等翼修飾可落在該雙鏈體區域之同一末端，且具有為一個、二個或三個核苷酸之重疊。

【0182】 當該 RNAi 劑之正義股與反義股各含有至少

兩個翼修飾，該正義股與反義股也可經對準而使得兩個修飾各形成一股落在該雙鏈體區域之一個末端，具有為一個、二個或三個核苷酸之重疊；兩個修飾各形成一股落在該雙鏈體區域之另一個末端，具有為一個、二個或三個核苷酸之重疊；兩個修飾一股落在該前導基序之各側，於該雙鏈體區域中具有為一個、二個或三個核苷酸之重疊。

【0183】 於一種實施態樣中，於該 RNAi 劑之正義股與反義股中的每個核苷酸，包括為該基序之一部分之核苷酸，可經修飾。各核苷酸可經相同或不同修飾修飾，該修飾包括一或多個非鏈結磷酸酯氧之一或二者及/或該鏈結磷酸酯氧之一或多者的變動；該核糖糖之構成，如在該核糖的糖的 2′羥基的變動；以「脫磷酸」鏈結子對該磷酸酯部分體的全面置換；天然出現鹼基之修飾或置換；及該核糖-磷酸酯骨幹之置換或修飾。

【0184】 因為核酸是次單元之聚合物，許多修飾發生在於核酸內重複的位置，如鹼基、或磷酸酯部分體、或磷酸酯部分體之非鏈 O 的修飾。於一些例子中，修飾將發生在核酸中之所有對象位置但在許多例子中將不會。藉由例示，修飾可僅發生在 3’ 或 5’ 端位置、可僅發生在端區域中，如在端核苷酸之位置或在一股之最後 2、3、4、5、或 10 個核苷酸中。修飾可發生在雙股區域中、單股區域中、或二者中。修飾可僅發生在 RNA 之雙股區域中或可僅發生在 RNA 之單股區域中。例如，在非鏈結 O 位置之硫代磷酸酯修飾可僅發生在一或二端、可僅發生在端區域

中，如在端核苷酸之位置或在一股之最後 2、3、4、5、或 10 個核苷酸中、或可發生在雙股與單股區物中，尤其在端。該一或多個 5’ 末端可經磷酸化。

【0185】 於單股突出中，如於 5’ 或 3’ 突出中、或於二者中，係可能的，如增加安定性、包括特定鹼基於突出中、或包括經修飾核苷酸或核苷酸替代物。例如，可能為所欲者係包括嘌呤核苷酸於突出中。於一些實施態樣中，在 3’ 或 5’ 突出中的所有或一些鹼基可經，如本文中所述之修飾修飾。修飾可包括，如經本領域中已知之修飾在核糖的糖的 2’ 位置使用修飾，如使用去氧核糖核苷酸、經 2’ -去氧-2’ -氟(2’ -F)修飾或經 2’ -O-甲基修飾而非使用核鹼基之核糖；以及於磷酸酯基中之修飾，如硫代磷酸酯修飾。突出不必是與目標序列同源。

【0186】 於一種實施態樣中，正義股與反義股之各殘基係獨立經 LNA、CRN、cET、UNA、HNA、CeNA、2’ -甲氧基乙基、2’ -O-甲基、2’ -O-烯丙基、2’ -C-烯丙基、2’ -去氧、2’ -羥基、或 2’ -氟修飾。該等股可含有多於一個修飾。於一種實施態樣中，正義股與反義股之個股可獨立經 2’ -O-甲基或 2’ -氟修飾。

【0187】 至少兩個不同修飾係典型出現在該正義股與反義股。這兩個修飾可為 2’ -O-甲基或 2’ -氟修飾、或其他者。

【0188】 於一種實施態樣中，N_a 及/或 N_b 包含具有交錯類型之修飾。如本文中所使用之術語「交錯基序」係指

稱具有一或多個修飾，且各修飾發生在一股之交錯核苷酸之基序。交錯核苷酸可指稱每個另一種核苷酸有一個或每三個核苷酸有一個、或類似類型。例如，若A、B及C各表示一種對核苷酸的修飾，交錯基序可為「ABABABABABAB…」、「AABAABAABAAB…」、「AABBAABBAABB…」、「AAABAAABAAAB…」、「AAABBBAAABBB…」、或「ABCABCABCABC…」、等等。

【0189】 於交錯基序中所含有之修飾的種類可相同或不同。例如，若A、B、C、D各表示一種在核苷酸的修飾，交錯類型，亦即在每個另一種核苷酸之修飾，可相同，但正義股或反正義股之各者可經選自在交錯基序內之修飾的數種可能諸如「ABABAB…」、「ACACAC…」、「BDBDBD…」、或「CDCDCD…」、等等。

【0190】 於一種實施態樣中，本發明之RNAi劑包含，在正義股之交錯基序的修飾類型係相對於在反義股之交錯基序的修飾類型位移。該位移可為使得正義股核苷酸之經修飾基會相應於反義股核苷酸之經不同修飾基，且反之亦然。例如，當正義股於dsRNA雙鏈體中與反義股鹼基配對時，在該雙鏈體區域內，正義股中之交錯基序可從該股的5’往3’以「ABABAB」起始且反義股中之交錯基序可從該股的5’往3’以「BABABA」起始。作為另一種實施例，在該雙鏈體區域內，正義股中之交錯基序可從該股的5’往3’以「AABBAABB」起始且反義股中之交錯基序可從該股的5’往3’以「BBAABBAA」起始，而使得該正

義股與該反義股之間有修飾類型的完全或部分位移。

【0191】 於一種實施態樣中，該 RNAi 劑包含，起初在正義股之 2'-O-甲基修飾與 2’ -F 修飾的交錯基序類型係具有相對於起初在反義股之 2'-O-甲基修飾與 2’ -F 修飾的交錯基序類型之位移，亦即，在正義股之 2'-O-甲基修飾係與在反義股之 2’ -F 修飾鹼基配對且反之亦然。該正義股的位置 1 可以 2’ -F 修飾起始且該反義股的位置 1 可以 2’ - O-甲基修飾起始。

【0192】 將一或多個具有在三個連續核苷酸之三個相同修飾的基序引入到正義股及/或反義股中，係中斷出現在正義股及/或反義股中之初始修飾類型。此藉由引入一或多個具有在三個連續核苷酸之三個相同修飾的基序到正義股及/或反義股中之正義股及/或反義股之修飾類型的中斷，意外地增強對目標基因之基因靜默活性。

【0193】 於一種實施態樣中，當該具有在三個連續核苷酸之三個相同修飾的基序係引入到該等股之任一者中時，毗鄰該基序之核苷酸的修飾係與該基序之修飾不同之修飾。例如，含有該基序之序列的部分係「…N_aYYYN_b…」其中「Y」表示該具有在三個連續核苷酸之三個相同修飾的基序之修飾，且「N_a」與「N_b」表示對毗鄰該基序「YYY」之核苷酸的修飾，其與 Y 之修飾不同，且其中 N_a 與 N_b 可為相同或不同修飾。替代地，當有翼修飾出現時，N_a 及/或 N_b 可出現或不出現。

【0194】 該 RNAi 劑可進一步包含至少一個硫代磷酸

酯或甲基膦酸酯之核苷酸間鍵結。該硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵結修飾可發生在正義股或反義股或兩股且於該股之任何位置之任何核苷酸。例如，該核苷酸間鍵結修飾可發生在正義股及/或反義股的每個核苷酸；各核苷酸間鍵結修飾可發生在正義股及/或反義股之交錯類型中；或正義股或反義股可含有在交錯類型中之核苷酸間鍵結修飾。在正義股之核苷酸間鍵結修飾之交錯類型可與反義股相同或不同，且在正義股之核苷酸間鍵結修飾之交錯類型可具有相對於在反義股之核苷酸間鍵結修飾之交錯類型可之位移。於一種實施態樣中，雙股 RNAi 劑包含 6 至 8 個硫代磷酸酯核苷酸間鍵結。於一種實施態樣中，反義股包含二個硫代磷酸酯之核苷酸間鍵結在 5’-端以及二個硫代磷酸酯之核苷酸間鍵結在 3’-端，且正義股包含至少兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵結在 5’-端或 3’-端。

【0195】 於一種實施態樣中，該 RNAi 包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵結修飾於突出區域中。例如，該突出區域可含有兩個核苷酸，且具有在該兩個核苷酸之間硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵結。核苷酸間鍵結修飾也可製作成將突出核苷酸與於該雙鏈體區域內之端經配對核苷酸鍵結。例如，至少 2、3、4 個或所有突出核苷酸可透過硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵結鍵結，以及視需要地，可能有鍵結突出核苷酸與毗鄰該突出核苷酸之經配對核苷酸之額外硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵結。例如，可能有至少兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵結在

該端三個核苷酸之間，其中該三個核苷酸中的二個係突出核苷酸，且第三個係毗鄰該突出核苷酸之經配對核苷酸。這些端三個核苷酸可在反義股之3’-末端、正義股之3’-末端、反義股之5’-末端、及/或反義股之5’末端。

【0196】 於一種實施態樣中，該2個核苷酸突出係在反義股之3’-末端，且有兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵結在該端三個核苷酸之間，其中該三個核苷酸中的二個係該突出核苷酸，而第三個核苷酸係毗鄰該突出核苷酸之經配對核苷酸。視需要地，該RNAi劑可在該正義股之5’末端與在反義股之5’末端二者都額外具有兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵結在該端三個核苷酸之間。

【0197】 於一種實施態樣中，該RNAi劑包含與目標之一個或多個錯配，於雙鏈體內、或其組合。錯配可發生在突出區域或雙鏈體區域中。鹼基對可於它們用以促進解離或熔化之傾向的基礎上排名(如，於特定配對之關聯或解離的自由能基礎上，最簡單之法是於個別對之基礎上檢查該等對，然而下一個相鄰或類似的分析也可以使用。就促進解離而言：A：U係較之G：C為較佳者；G：U係較之G：C為較佳者；以及I：C係較之G：C為較佳者(I=肌苷)。錯配，如非典型(non-canonical)或典型以外的配對(如本文中別處所述者)係較典型(A：T、A：U、G：C)配對為較佳者；及其係包括通用鹼基之配對係較典型配對為較佳者。

【0198】 於一種實施態樣中，該RNAi劑包含，距反義股之5’-末端於雙鏈體區域內之最前面1、2、3、4、或

5個鹼基對的至少一者係獨立選自下述所組成群組：A：U、G：U、I：C、及錯配配對，如非典型或典型以外的配對或其係包括通用鹼基之配對，以促進在雙鏈體之5’-末端反義股之解離。

【0199】 於一種實施態樣中，於反義股中，在距5’-末端於雙鏈體區域內之位置1之核苷酸係選自A、dA、dU、U、及dT所組成群組。替代地，距反義股之5’-末端於雙鏈體區域內之最前面1、2、或3個鹼基對的至少一者係AU鹼基對。例如，距反義股之5’-末端於雙鏈體區域內之第一個鹼基對係AU鹼基對。

【0200】 於另一種實施態樣中，在該正義股之3’-末端的核苷酸係去氧胸腺嘧啶(dT)。於另一種實施態樣中，在反義股之3’-末端的核苷酸係去氧胸腺嘧啶(dT)。於一種實施態樣中，有去氧胸腺嘧啶核苷酸之短序列，例如兩個dT核苷酸在正義及/或反義股之3’-末端。

【0201】 於一種實施態樣中，該正義股序列可藉由式(I)表示：

$$5'\ n_p\text{-}N_a\text{-}(X\ X\ X)_i\text{-}N_b\text{-}Y\ Y\ Y\text{-}N_b\text{-}(Z\ Z\ Z)_j\text{-}N_a\text{-}n_q\ 3'\quad(I)$$

其中：

i及j各獨立為0或1；

p及q各獨立為0至6；

各N_a獨立表示包含0至25個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列，各序列包含至少兩個經不同修飾之核苷酸；

各N_b獨立表示包含0至10個經修飾核苷酸之寡核苷

酸序列；

各 n_p 及 n_q 獨立表示突出核苷酸；

其中 Nb 及 Y 不具有相同修飾；及

XXX、YYY 及 ZZZ 各獨立表示一個具有在三個連續核苷酸之三個相同修飾的基序。較佳地，YYY 都是 2’-F 修飾核苷酸。

【0202】 於一種實施態樣中，該 N_a 及/或 N_b 包含交錯類型之修飾。

【0203】 於一種實施態樣中，該 YYY 基序發生在或靠近該正義股之裂解位點。例如，當該 RNAi 劑具有 17 至 23 個核苷酸長度之雙鏈體區域，該 YYY 基序可發生在或鄰近該裂解位點(如：可發生在該正義股之位置 6、7、8；7、8、9；8、9、10；9、10、11；10、11、12 或 11、12、13)，該計數係從該 5’-末端自 1st 核苷酸起始；或視需要地，該計數係從該 5’-末端自於該雙鏈體區域內 1st 經配對核苷酸起始。

【0204】 於一種實施態樣中，i 是 1 及 j 是 0、或 i 是 0 及 j 是 1、或 i 及 j 都是 1。該正義股可因此藉由下列式表示：

5' n_p-N_a-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3' (Ib)；

5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_a-n_q 3' (Ic)；或

5' n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q 3' (Id)。

【0205】 當該正義股係藉由式(Ib)表示，N_b 表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾核苷

酸之寡核苷酸序列。各 N_a 獨立可表示包含 0 至 20、2 至 15、或 2 至 10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0206】 當該正義股係藉由式(Ic)表示，N_b 表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。各 N_a 獨立可表示包含 0 至 20、2 至 15、或 2 至 10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0207】 當該正義股係藉由式(Id)表示，各 N_b 獨立表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。較佳，N_b 係 0、1、2、3、4、5 或 6。各 N_a 可獨立表示包含 2 至 20、2 至 15、或 2 至 10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0208】 X、Y 及 Z 之各者可彼此相同或不同。

【0209】 於其他實施態樣中，i 是 0 及 j 是 0，且該正義股可藉由下式表示：

5' n_p-N_a-YYY- N_a-n_q 3' (Ia)。

【0210】 當該正義股藉由式(Ia)表示，各 N_a 獨立可表示包含 2 至 20、2 至 15、或 2 至 10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0211】 於一種實施態樣中，該 RNAi 之該反義股序列可藉由式(II)表示：

5' $n_{q'}$ -$N_{a'}$-$(Z'Z'Z')_k$-$N_{b'}$-Y'Y'Y'-$N_{b'}$-$(X'X'X')_l$-N'_a-$n_{p'}$3' (II)

其中：

k 及 l 各獨立為 0 或 1；

p’ 及 q’ 各獨立為 0 至 6；

各 N_a'獨立表示包含 0 至 25 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列，各序列包含至少兩個經不同修飾之核苷酸；

各 N_b'獨立表示包含 0 至 10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列；

各 n_p'及 n_q'獨立表示突出核苷酸；

其中 N_b’ 及 Y’ 不具有相同修飾；以及

X'X'X'、Y'Y'Y'及 Z'Z'Z'各獨立表示一個具有在三個連續核苷酸之三個相同修飾的基序。

【0212】 於一種實施態樣中，該 N_a’ 及/或 N_b’ 包含交錯類型之修飾。

【0213】 該 Y'Y'Y'基序發生在或靠近該反義股之裂解位點。例如，當該 RNAi 劑具有 17 至 23 個核苷酸長度之雙鏈體區域，該 Y'Y'Y'基序可發生在該正義股之位置 9、10、11；10、11、12；11、12、13；12、13、14；或 13、14、15，以該計數係從該 5’-末端自 1st 核苷酸起始；或視需要地，該計數係從該 5’-末端自於該雙鏈體區域內 1st 經配對核苷酸起始。較佳，該 Y'Y'Y'基序發生在位置 11、12、13。

【0214】 於一種實施態樣中，Y'Y'Y'基序都是經 2’-OMe 修飾核苷酸。

【0215】 於一種實施態樣中，k 是 1 及 l 是 0、或 k 是 0 及 l 是 1、或 k 及 l 都是 1。

【0216】 該反義股可因此藉由下列式表示：

5' $n_{q'}$ -$N_{a'}$-Z'Z'Z'-$N_{b'}$-Y'Y'Y'-$N_{a'}$-$n_{p'}$ 3' (IIb)；

5' $n_{q'}$ -$N_{a'}$-Y'Y'Y'-$N_{b'}$-X'X'X'-$n_{p'}$ 3' (IIc)；或

5' $n_{q'}$ -$N_{a'}$-Z'Z'Z'-$N_{b'}$-Y'Y'Y'-$N_{b'}$-X'X'X'-$N_{a'}$-$n_{p'}$ 3' (IId)。

【0217】 當該反義股係藉由式(IIb)表示，$N_{b'}$ 表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。各 $N_{a'}$ 獨立表示包含 2 至 20、2 至 15、或 2 至 10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0218】 當該反義股係藉由式(IIc)表示，$N_{b'}$ 表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。各 $N_{a'}$ 獨立表示包含 2 至 20、2 至 15、或 2 至 10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0219】 當該反義股係藉由式(IId)表示，各 $N_{b'}$ 獨立表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。各 $N_{a'}$ 獨立表示包含 2 至 20、2 至 15、或 2 至 10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。較佳，N_b 係 0、1、2、3、4、5 或 6。

【0220】 於其他實施態樣中，k 是 0 及 1 是 0 且該反義股可藉由下式表示：

5' $n_{p'}$ -$N_{a'}$ -Y' Y' Y' - $N_{a'}$ -$n_{q'}$ 3' (Ia)。

【0221】 當該反義股係藉由式(IIa)表示，各 $N_{a'}$ 獨立表示包含 2 至 20、2 至 15、或 2 至 10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0222】 X'、Y'及Z'之各者可彼此相同或不同。

【0223】 該正義股與反義股之各核苷酸可獨立經LNA、CRN、UNA、cET、HNA、CeNA、2'-甲氧基乙基、2'-O-甲基、2'-O-烯丙基、2'-C-烯丙基、2'-羥基、或2'-氟修飾。例如，該正義股與反義股之各核苷酸係獨立經2'-O-甲基或2'-氟修飾。尤其，各X、Y、Z、X'、Y'及Z'可表示2'-O-甲基修飾或2'-氟修飾。

【0224】 於一種實施態樣中，當該雙鏈體區域係21 nt，該RNAi劑之正義股可含有發生在該股之位置9、10及11之YYY基序，該計數係從該5'-末端自1st核苷酸起始、或視需要地，該計數係從該5'-末端自於該雙鏈體區域內1st經配對核苷酸起始；及Y表示2'-F修飾。該正義股可額外含有XXX基序或ZZZ基序作為在該雙鏈體區域之該相對末端之翼修飾；以及XXX及ZZZ各獨立表示2'-OMe修飾或2'-F修飾。

【0225】 於一種實施態樣中，該反義股可含有發生在該股之位置11、12及13之Y'Y'Y'基序，該計數係從該5'-末端自1st核苷酸起始、或視需要地，該計數係從該5'-末端自於該雙鏈體區域內1st經配對核苷酸起始；及Y'表示2'-O-甲基修飾。該反義股可額外含有X'X'X'基序或Z'Z'Z'基序作為在該雙鏈體區域之該相對末端之翼修飾；以及X'X'X'及Z'Z'Z'各獨立表示2'-OMe修飾或2'-F修飾。

【0226】 藉上述式(Ia)、(Ib)、(Ic)、及(Id)表示之該

正義股與分別藉式(IIa)、(IIb)、(IIc)、及(IId)之任一者表示之反義股形成雙鏈體。

【0227】 據此，用於本發明之方法的該 RNAi 劑可包含正義股與反義股，各股具有 14 至 30 個核苷酸，該 RNAi 雙鏈體係藉式(III)表示：

正義：5' n_p -N_a-(X X X)$_i$ -N_b- Y Y Y -N_b -(Z Z Z)$_j$-N_a-n_q 3'

反義：3' n_p' -N_a' -(X'X'X')$_k$-N_b' -Y'Y'Y'-N_b' -(Z'Z'Z')$_l$-N_a' -n_q' 5'

(III)

其中：

i、j、k、及 l 各獨立為 0 或 1；

p、p'、q、及 q'各獨立為 0 至 6；

各 N_a 及 N_a' 獨立表示包含 0 至 25 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列，各序列包含至少兩個經不同修飾之核苷酸；

各 N_b 及 N_b' 獨立表示包含 0 至 10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列；

其中各 n_p' 、n_p、n_q' 、及 n_q，其之各者可出現或可不出現，各獨立表示突出核苷酸；以及

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'、及 Z'Z'Z'各獨立表示一個具有在三個連續核苷酸之三個相同修飾的基序。

【0228】 於一種實施態樣中，i 是 0 及 j 是 0；或 i 是 1 及 j 是 0；或 i 是 0 及 j 是 1；或 i 及 j 都是 0；或 i 及 j 都是 1。於另一種實施態樣中，k 是 0 及 l 是 0；或 k 是 1 及 l 是 0；k 是 0 及 l 是 1；或 k 及 l 都是 0；或 k 及 l 都是 1。

【0229】 形成RNAi雙鏈體之該正義股與反義股的例示性組合包括下列式：

5' n_p - N_a -Y Y Y -N_a-n_q 3'

3' n_p' -N_a' -Y'Y'Y' -N_a' n_q' 5'

(IIIa)

5' n_p -N_a -Y Y Y-N_b -Z Z Z -N_a-n_q 3'

3' n_p' -N_a' -Y'Y'Y'-N_b' -Z'Z'Z'-N_a' n_q' 5'

(IIIb)

5' n_p-N_a- X X X -N_b -Y Y Y-N_a-n_q 3'

3' n_p' -N_a' -X'X'X'-N_b' -Y'Y'Y'-N_a' -n_q' 5'

(IIIc)

5' n_p -N_a -X X X -N_b-Y Y Y -N_b- Z Z Z -N_a-n_q 3'

3' n_p' -N_a' -X'X'X'-N_b' -Y'Y'Y'-N_b' -Z'Z'Z'-N_a-n_q' 5'

(IIId)

【0230】 當該 RNAi 劑係藉由式(IIIa)表示，各 N_a 獨立表示包含 2 至 20、2 至 15、或 2 至 10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0231】 當該 RNAi 劑係藉由式(IIIb)表示，各 N_b 獨立表示包含 1 至 10、1 至 7、1 至 5、或 1 至 4 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。各 N_a 獨立表示包含 2 至 20、2 至 15、或 2 至 10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0232】 當該 RNAi 劑係藉由式(IIIc)表示，各 N_b、

N_b’ 獨立表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。各 N_a 獨立表示包含 2 至 20、2 至 15、或 2 至 10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0233】 當該 RNAi 劑係藉由式(IIId)表示，各 N_b、N_b’ 獨立表示包含 0 至 10、0 至 7、0 至 10、0 至 7、0 至 5、0 至 4、0 至 2 或 0 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。各 N_a、N_a’ 獨立表示包含 2 至 20、2 至 15、或 2 至 10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。N_a、N_a’ 、N_b 及 N_b’ 之各者獨立包含交錯類型之修飾。

【0234】 於式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、及(IIId)中，X、Y 及 Z 之各者可可彼此相同或不同。

【0235】 當該 RNAi 劑係藉式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、及(IIId)表示時，該 Y 核苷酸之至少一者可與該 Y'核苷酸之一者形成鹼基配對。替代地，該 Y 核苷酸之至少二者可與該相應 Y'核苷酸形成鹼基配對；或該 Y 核苷酸之所有三者都與該相應 Y'核苷酸形成鹼基配對。

【0236】 當該 RNAi 劑係藉由式(IIIb)或(IIId)表示時，該 Z 核苷酸之至少一者可與該 Z'核苷酸之一者形成鹼基配對。替代地，該 Z 核苷酸之至少二者可與該相應 Z'核苷酸形成鹼基配對；或該 Z 核苷酸之所有三者都與該相應 Z’ 核苷酸形成鹼基配對。

【0237】 當該 RNAi 劑係藉由式(IIIc)或(IIId)表示時，該 X 核苷酸之至少一者可與該 X'核苷酸之一者形成鹼

基配對。替代地，該 X 核苷酸之至少二者可與該相應 X' 核苷酸形成鹼基配對；或該 X 核苷酸之所有三者都與該相應 X'核苷酸形成鹼基配對。

【0238】 於一種實施態樣中，該 Y 核苷酸上之修飾係與該 Y' 核苷酸上之修飾不同，該 Z 核苷酸上之修飾係與該 Z' 核苷酸上之修飾不同，及/或該 X 核苷酸上之修飾係與該 X' 核苷酸上之修飾不同。

【0239】 於一種實施態樣中，當該 RNAi 劑係藉由式(IIId)表示時，該 N_a 修飾係 2'-O-甲基或 2'-氟修飾。於另一種實施態樣中，當該 RNAi 劑係藉由式(IIId)表示時，該 N_a 修飾係 2'-O-甲基或 2'-氟修飾以及 $n_p'>0$ 且至少一個 n_p'係經由硫代磷酸酯鍵結子鍵結至相鄰核苷酸。於又另一種實施態樣中，當該 RNAi 劑係藉由式(IIId)表示時，該 N_a 修飾係 2'-O-甲基或 2'-氟修飾，$n_p'>0$ 且至少一個 n_p'係經由硫代磷酸酯鍵結子鍵結至相鄰核苷酸，以及該正義股係接合至一或多個透過二價或三價分枝之鍵結子附接之 GalNAc 衍生物(如下所述)。於另一種實施態樣中，當該 RNAi 劑係藉由式(IIId)表示時，該 N_a 修飾係 2'-O-甲基或 2'-氟修飾，$n_p'>0$ 且至少一個 n_p'係經由硫代磷酸酯鍵結子鍵結至相鄰核苷酸，該正義股包含至少一個硫代磷酸酯鍵結，以及該正義股係接合至一或多個透過二價或三價分枝之鍵結子附接之 GalNAc 衍生物。

【0240】 於一種實施態樣中，當該 RNAi 劑係藉由式(IIIa)表示時，該 N_a 修飾係 2'-O-甲基或 2'-氟修飾，$n_p'>0$

且至少一個 n_p'係經由硫代磷酸酯鏈結子鏈結至相鄰核苷酸，該正義股包含至少一個硫代磷酸酯鏈結，以及該正義股係接合至一或多個透過二價或三價分枝之鏈結子附接之GalNAc衍生物。

【0241】 於一種實施態樣中，該RNAi劑係含有至少兩個藉由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、及(IIId)表示之雙鏈體之多聚體，其中該等雙鏈體係藉由鏈結子連結。該鏈結子可為可裂解或非可裂解。視需要地，該多聚體進一步包含配體。該等雙鏈體之各者可靶向相同基因或兩個不同基因；或該等雙鏈體之各者可靶向相同基因於兩個不同目標位點。

【0242】 於一種實施態樣中，該RNAi劑係含有三、四、五、六或更多個藉由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、及(IIId)表示之雙鏈體之多聚體，其中該等雙鏈體係藉由鏈結子連結。該鏈結子可為可裂解或非可裂解。視需要地，該多聚體進一步包含配體。該等雙鏈體之各者可靶向相同基因或兩個不同基因；或該等雙鏈體之各者可靶向相同基因於兩個不同目標位點。

【0243】 於一種實施態樣中，兩個藉由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、及(IIId)表示之RNAi劑係彼此鏈結在該5'末端、以及該3'末端之一或二者，且係視需要接合至配體。該等劑之各者可靶向相同基因或兩個不同基因；或該等劑之各者可靶向相同基因於兩個不同目標位點。

【0244】 有多種描述可用於本發明方法之多聚RNAi

劑公開本。此種公開本包括 WO2007/091269、美國專利第 7858769 號、WO2010/141511、WO2007/117686、WO2009/014887 及 WO2011/031520，從而其之各者的整體內容係藉由引用而併入本文中。

【0245】 如下面更詳細描述者，含有接合至 RNAi 劑之一或多個碳水化合物部分體之該 RNAi 劑可最佳化該 RNAi 劑之一或多個性質。於許多例子中，該碳水化合物部分體將附接至該 RNAi 劑之經修飾次單元。例如，dsRNA 劑之一或多個核糖核苷酸次單元的核糖的糖可經另一種部分體置換，如非碳水化合物(較佳環狀)載體，其係附接有碳水化合物配體。核糖核苷酸次單元，其中該次單元之核糖的糖係經如是置換，於本文中係指稱為核糖置換修飾次單元(RRMS)。環狀載體可為碳環狀環系統，亦即，所有環原子係碳原子、或雜環狀環系統，亦即，一或多個環原子可為雜原子，如氮、氧、硫。該環狀載體可為單環狀環系統、或可含有兩個或更多個環，如稠合環。該環狀載體可為完全飽和環系統、或其可含有一或多個雙鍵。

【0246】 該配體可經由載體附接至該聚核苷酸。該載體包括(i)至少一個「骨幹附接點」，較佳兩個「骨幹附接點」以及(ii)至少一個「繫鏈附接點」。如本文中所用之「骨幹附接點」係指稱官能基，如羥基、或一般地，可用且係適合用於將該載體併入至該骨幹中之鍵，如核糖核酸之磷酸酯、或經修飾磷酸酯，如含硫，骨幹。「繫鏈附接點」(TAP)於一些實施態樣中係指稱連結所選定部分體之該環

狀載體之構成環原子，如碳原子或雜原子(與其係提供骨幹附接點之原子有區別)。該部分體可為，如碳水化合物，如單糖；雙醣、三醣、四醣、寡糖及多醣。視需要地，該所選定部分體係藉由中間繫鏈連結至該環狀載體。因此，該環狀載體將經常包括官能基，如胺基、或一般地，提供鍵，其係適合用於將另一種化學實體，如配體併入或繫鏈至該構成環。

【0247】 該 RNAi 劑可經由載體接合至配體，其中該載體可為環狀基或非環狀基；較佳，該環狀基係選自吡咯啶基、吡唑啉基、吡唑啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、哌啶基、哌嗪基、[1,3]二氧雜環戊烷、噁唑啶基、異噁唑啶基(isoxazolidinyl)、嗎啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、喹噁啉基、嗒嗪酮基(pyridazinonyl)、四氫呋喃基及萘烷；較佳，該非環狀基係選自絲胺醇骨幹或二乙醇胺骨幹。

【0248】 於某些具體實施態樣中，用於本發明之 RNAi 劑係選自表 3 至 5、7、及 8 之任一者中所列劑之群組之劑。這些劑可進一步包含配體。

【0249】

IV.接合至配體之 iRNA

本發明之 iRNA 之 RNA 的另一種修飾，係涉及將一或多個增強該 iRNA 之活性、細胞分佈或細胞攝取之配體、部分體或接合體化學鏈結至該 RNA。此種部分體包括但不限於脂質部分體，諸如膽固醇部分體(Letsinger 等人之 *Proc. Natl. Acid. Sci. USA*, 1989, 86: 6553-6556)、膽酸(Manoharan

等人之 *Biorg. Med. Chem. Let.*, 1994, 4:1053-1060)、硫醚，如己基-S-三苯甲基硫醇(beryl-S-tritylthiol)(Manoharan 等人之 *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660:306-309；Manoharan 等人之 *Biorg. Med. Chem. Let.*, 1993, 3:2765-2770)、硫基膽固醇(Oberhauser 等人之 *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533-538)、脂族鏈，如十二烷二醇或十一烷基殘基(Saison-Behmoaras 等人之 *EMBO J*, 1991, 10:1111-1118；Kabanov 等人之 *FEBS Lett.*, 1990, 259:327-330；Svinarchuk 等人之 *Biochimie*, 1993, 75:49-54)、磷脂質，如二-十六烷基-外消旋-甘油或三乙基銨 1,2-二-O-十六烷基-外消旋-甘油基-3-H-膦酸酯(Manoharan 等人之 *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651-3654；Shea 等人之 *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18:3777-3783)、多胺或聚乙二醇鏈(Manoharan 等人之 *Nucleosides &Nucleotides*, 1995, 14:969-973)、或金剛烷乙酸(Manoharan 等人之 *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651-3654)、棕櫚基部分體(Mishra 等人之 *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264:229-237)、或十八胺或己基胺基-羰基氧基膽固醇部分體(Crooke 等人之 J. *Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277:923-937)。

【0250】 於一種實施態樣中配體變更其所併入之 iRNA 劑之分佈、靶向或壽命。於較佳實施態樣中，配體係對所選定目標，如分子、細胞或細胞種類、腔室如細胞腔室或器官腔室、身體之組織、器官或區域，當例如相較於缺乏該配體之物種時，提供增強之親和力。較佳配體將不參與在雙鏈體化核酸中之雙鏈體配對。

【0251】 配體可包括天然出現物質，諸如蛋白質(如，人類血清白蛋白(HSA)、低密度脂蛋白(LDL)、或球蛋白)；碳水化合物(如，聚葡糖、聚三葡萄糖、幾丁質、幾丁聚糖、菊糖、環糊精、N-乙醯半乳糖胺、或玻尿酸)；或脂質。該配體也可為重組或合成分子，諸如合成聚合物，如合成聚胺基酸。聚胺基酸之實施例係包括聚胺基酸係聚離胺酸(PLL)、聚 L-天冬胺酸、聚 L-麩胺酸、苯乙烯-馬來酸酐共聚物、聚(L-乳酸-共-乙交酯)共聚物、二乙烯基醚-馬來酸酐共聚物、N-(2-羥基丙基)甲基丙烯醯胺共聚物(HMPA)、聚乙二醇(PEG)、聚乙烯基醇(PVA)、聚胺酯、聚(2-乙基丙烯酸)、N-異丙基丙烯醯胺聚合物或聚磷嗪(polyphosphazine)。多胺之實施例係包括：聚乙烯亞胺、聚離胺酸(PLL)、精胺、亞精胺、聚胺、假肽-聚胺、擬肽聚胺、樹枝狀聚胺、精胺酸、脒、魚精蛋白、陽離子性脂質、陽離子性紫質、聚胺之四級鹽、或 α 螺旋肽。

【0252】 配體亦可包括靶向基，如細胞或組織靶向劑，如凝集素、醣蛋白、脂質或蛋白質如抗體，其係結合至特定之細胞種類如腎細胞。靶向基可為促甲狀腺素、促黑素、凝集素、醣蛋白、介面活性劑蛋白 A、黏蛋白碳水化合物、多價乳糖、多價半乳糖、N-乙醯半乳糖胺、N-乙醯葡萄糖胺多價甘露糖、多價果糖、糖基化聚胺基酸、多價半乳糖、運鐵蛋白、雙膦酸酯(bisphosphonate)、聚麩胺酸鹽、聚天冬胺酸鹽、脂質、膽固醇、類固醇、膽酸、葉酸鹽、維生素 B12、維生素 A、生物素、或 RGD 肽或擬 RGD

肽。

【0253】 配體之其他實施例係包括染料、嵌入劑(如，吖啶)、交聯劑(如，補骨脂素(psoralene)、絲裂黴素C)、紫質類(TPPC4、德克薩卟啉(texaphyrin)、噻啉(Sapphyrin))、多環芳烴(如，啡嗪、二氫啡嗪)、人工核酸內切酶(如，EDTA)、親脂性分子(如，膽固醇、膽酸、金剛烷乙酸、1-芘丁酸、二氫睾固酮、1,3-雙-O(十六烷基)甘油、香葉基氧己基、十六烷基甘油、冰片、薄荷腦、1,3-丙二醇、十七烷基、棕櫚酸、肉豆蔻酸、O3-(油醯基)石膽酸、O3-(油醯基)膽烯酸、二甲氧基三苯甲基、或啡噁嗪)及肽接合體(如，觸角足肽、Tat肽)、烷化劑、磷酸酯、胺基、巯基、PEG(如，PEG-40K)、MPEG、$[MPEG]_2$、聚胺基、烷基、經取代之烷基、放射性標記之標記物、酵素、半抗原(如，生物素)、運輸/吸收促進子(如，阿斯匹靈、維生素E、葉酸)、合成核糖核酸酶(如，咪唑、雙咪唑、組胺、咪唑簇、吖啶-咪唑接合體、四氮雜巨環之Eu3+複合物)、二硝基苯基、HRP、或AP。

【0254】 配體可為蛋白質如糖蛋白、或肽，如具有對輔配體之專一親和力的分子、或抗體如結合至專一細胞種類如肝細胞的抗體。配體也可包括激素及激素受體。他們也可包括非肽性物種，諸如脂質、凝集素、碳水化合物、維生素、輔助因子、多價乳糖、多價半乳糖、N-乙醯半乳糖胺、N-乙醯葡萄糖胺多價甘露糖、或多價果糖。該配體可為，例如，脂多醣、p38 MAP激酶之活化劑、或NF-κB

之活化劑。

【0255】 該配體可為物質如藥物，其可增加細胞對iRNA劑之攝取，例如，藉由擾亂細胞之細胞骨架如藉由擾亂細胞之微管、微絲及/或中間絲而達成。該藥物可為，例如，塔松(taxon)、長春新鹼(vincristine)、長春鹼、細胞弛緩素、諾考達唑(nocodazole)、加斯諾麗(japlakinolide)、拉春庫林(latrunculin A)、鬼傘素(phalloidin)、史溫後利A(swinholide A)、茚達諾辛(indanocine)、或肌基質蛋白(myoservin)。

【0256】 於一些實施態樣中，如本文中所述附接至iRNA之配體作用為藥物動力學調控劑(PK調控劑)。PK調控劑係包括親脂體、膽汁酸、類固醇、磷脂質類似物、肽、蛋白質結合劑、PEG、維生素等。例示性PK調控劑係包括，但不限於，膽固醇、脂肪酸、膽酸、石膽酸、二烷基甘油酯、二醯基甘油酯、磷脂質、神經脂質、萘普生(naproxen)、伊布洛芬(ibuprofen)、維生素E、生物素等。也已知包含大量硫代磷酸酯鍵結之寡核苷酸係結合至血清蛋白質，故，預期骨幹中包含多個硫代磷酸酯鍵結之短寡核苷酸，如具有約5個鹼基、10個鹼基、15個鹼基或20個鹼基之寡核苷酸，亦係作為配體(如，作為PK調控配體)而符合本發明。此外，結合血清組分(如，血清蛋白質)之適配體也可適合作為本文中所述之實施態樣中的PK調配體。

【0257】 本發明之接合有配體之寡核苷酸，也可藉由使用帶有側接反應性官能性之寡核苷酸，諸如自將鍵結

分子附接至該寡核苷酸所衍生者(描述於下)合成。此反應性寡核苷酸可直接與商業上可得配體、經合成為帶有各式保護基之任一者之配體、或具有附接至其之鏈結部分體之配體反應。

【0258】 用於本發明之接合體中之寡核苷酸可經由熟知之固體相合成技術而傳統地且常規地製作。此種合成之儀器係由數個廠商販售，包括例如，應用生物系統(Applied Biosystems)(福斯特市，加利福尼亞州)。本領域中已知之用於此種合成之任何其他手段可額外或替代採用。也已知使用類似技術以製備其他寡核苷酸，諸如硫代磷酸酯及烷化衍生物。

【0259】 於本發明之接合有配體之寡核苷酸及配體-帶有序列專一性經鏈結核苷之分子中，該寡核苷酸與寡核苷可使用標準核苷酸或核苷前驅物、或已帶有該鏈結部分體之核苷酸或核苷接合體前驅物、已帶有該配體之配體-核苷酸或核苷-接合體前驅物、或帶有非核苷配體之構築塊於適合之 DNA 合成器組裝。

【0260】 當使用已帶有該鏈結部分體之核苷酸接合體前驅物，該序列專一性經鏈結核苷之合成係典型完成，且該配體分子接著與該鏈結部分體反應以形成該接合有配體之寡核苷酸。於一些實施態樣中，本發明之寡核苷酸或經鏈結核苷係藉由自動化合成器合成，其除了使用標準亞磷醯胺(phosphoramidite)及商業上可得且常規用於寡核苷酸合成中之非標準亞磷醯胺之外，還使用衍生自配體-核苷

接合體亞磷醯胺。

【0261】

A.脂質接合體

於一種實施態樣中，該配體或接合體係脂質或脂質系分子。此種脂質或脂質系分子較佳係結合血清蛋白質，如人類血清白蛋白(HSA)。HSA 結合性配體允許該接合體分佈至目標組織，如身體之非腎臟目標組織。例如，該目標組織可為肝臟，包括肝臟之實質細胞。可結合 HSA 之其他分子也可用作配體。例如，可使用萘普生(naproxen)或阿斯匹靈。脂質或脂質系配體可(a)增加該接合體之抗降解性、(b)增加靶向或運輸入目標細胞或細胞膜、及/或(c)可用以調整對於血清蛋白質，如 HSA 之結合。

【0262】 脂質系配體可用以抑制，如控制該接合體對於目標組織之結合。例如，更強地結合至 HSA 之脂質或脂質系配體將較不可能被靶向到腎臟，並因此較不可能自身體中清除。較弱地結合至 HSA 之脂質或脂質系配體可用以將該接合體靶向至腎臟。

【0263】 於較佳實施態樣中，該脂質系配體係結合 HSA。較佳地，其係以足夠的親和力結合 HAS，而使得該接合體將較佳地分佈至非腎臟組織。然而，較佳係該親和力不夠強到讓該 HAS-配體結合不可逆。

【0264】 於另外較佳之實施態樣中，該脂質系配體弱結合或不結合 HSA，而使得該接合體將較佳地分佈至腎臟。也可使用靶向至腎臟細胞之其他部份體替代該脂質系

配體，或除了該脂質系配體之外也含有該其他部份體。

【0265】 於另一種面向，該配體係部份體，如維生素，其係被目標細胞，如增殖細胞攝取。這些係特別有用於治療以非所欲之細胞增殖，如惡性或非惡性種類細胞增殖，如癌細胞為特徵的病症。例示性維生素係包括維生素A、E、及K。其他例示性維生素係包括B族微生素，如葉酸、B12、核黃素、生物素、吡哆醛、或其他維生素、或被目標細胞諸如肝臟細胞攝取之營養物。也包括HAS及低密度脂蛋白(LDL)。

【0266】

B.細胞穿透劑

於另一種面向中，該配體係細胞穿透劑，較佳係螺旋形細胞穿透劑。較佳地，該劑係兩親性。例示性劑係肽諸如 tat 或觸角足(antennopedia)。若該劑為肽，則其可經修飾，包括擬肽物、反轉異構物、非肽或假肽鏈結，以及D-胺基酸之使用。該螺旋形劑較佳係 α-螺旋形劑，其較佳係具有親脂相及疏脂相。

【0267】 該配體可為肽或擬肽物。擬肽物(本文中也指稱為寡擬肽物)係能夠折疊成類似於天然肽之已定義三維結構的分子。將肽或擬肽物附接至 iRNA 劑可，諸如藉由增強細胞辨識及吸收，而致效該 iRNA 之藥物動力學分佈。該肽或擬肽物部份體為約 5 個至 50 個胺基酸長，如為約 5 個、10 個、15 個、20 個、25 個、30 個、35 個、40 個、45 個、或 50 個胺基酸長。

【0268】 肽或擬肽物可為，例如細胞穿透肽、陽離子性肽、兩親性肽、或疏水性肽(如，主要由 Tyr、Trp、或 Phe 所組成)。該肽部份體可為樹枝狀肽、受限肽或交聯肽。於另一種替代物中，該肽部份體可包括疏水性膜易位序列(MTS)。例示性含疏水性 MTS 之肽係具有胺基酸序列 AAVALLPAVLLALLAP(SEQ ID NO：13)之 RFGF。含有疏水性 MTS 之 RFGF 類似物(如，胺基酸序列 AALLPVLLAAP (SEQ ID NO：14))也可為靶向部份體。該肽部份體可為「遞送」肽，其可跨細胞膜運載極性大分子，包括肽、寡核苷酸及蛋白質。例如，業經發現來自 HIV Tat 蛋白質(GRKKRRQRRRPPQ(SEQ ID NO：15)及果蠅(Drosophila)觸角足蛋白質(RQIKIWFQNRRMKWKK(SEQ ID NO：16))之序列能夠作為遞送肽。肽或擬肽物可藉由 DNA 之隨機序列編碼，諸如自噬菌體顯現庫(phage-display library)或一珠一化合物(one-bead-one-compound，OBOC)組合庫(Lam 等人之 Nature, 354:82-84, 1991)中識別之肽。用於細胞靶向目的之經由經併入之單體單元而繫鏈至 dsRNA 劑之肽或擬肽物的實施例係，精胺酸-甘胺酸-天冬胺酸(RGD)-肽、或 RGD 模擬物。肽部份體之長度範圍可為約 5 個胺基酸至約 40 個胺基酸。該等肽部份體可具有結構性修飾，以諸如增加安定性或導向構形性質。可使用下面所述之結構性修飾的任一者。

【0269】 用於本發明之組成物與方法中之 RGD 肽可為線性或環狀，且可經修飾，如經糖基化或甲基化，以促

進靶向至一或多個特定組織。含 RGD 之肽及擬肽物可包括 D-胺基酸，以及以及合成 RGD 模擬物。除了 RGD，吾人也可使用其他靶向整合素配體的部份體。此配體的較佳接合體係靶向 PECAM-1 或 VEGF。

【0270】 「細胞穿透肽」係能夠穿透細胞，如微生物細胞諸如細菌或真菌細胞、或哺乳動物細胞諸如人類細胞。微生物細胞穿透肽可為，例如，α-螺旋線性肽(如，LL-37 或天蠶抗菌肽 P1(Ceropin P1))、含雙硫鍵之肽(如，α-防禦素(defensin)、β-防禦素或抗菌肽(bactenecin))、或僅含有一個或兩種優勢胺基酸的肽(如，PR-39 或吲哚力西丁(indolicidin))。細胞穿透肽也可包括核定位訊號(NLS)。例如，細胞穿透肽可為由雙房兩性肽，如 MPG，其係衍生自 HIV-1 gp41 與 SV40 大 T 抗原之 NLS 的融合肽結構域(Simeoni 等人之 Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003)。

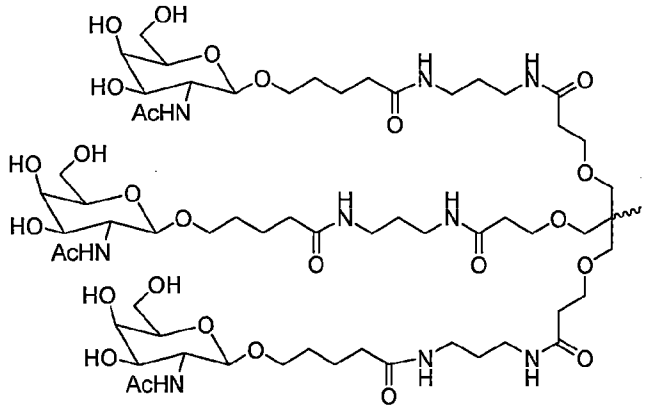
【0271】

C.碳水化合物接合體

於本發明之組成物與方法的一些實施態樣中，iRNA 寡核苷酸進一步包含碳水化合物。接合有碳水化合物之 iRNA 係有利於核酸，以及適合活體內治療性用途之組成物之活體內遞送，如本文中所述。如本文中所使用，「碳水化合物」係指稱化合物，其係為本身由一個或多個單糖單元組成之碳水化合物，該單糖單元具有至少 6 個碳原子(其可以是線性、分枝或環狀)與鍵結到各碳化合物原子之氧、氮或硫原子；或具有作為其之一部分之碳水化合物部分體之化合

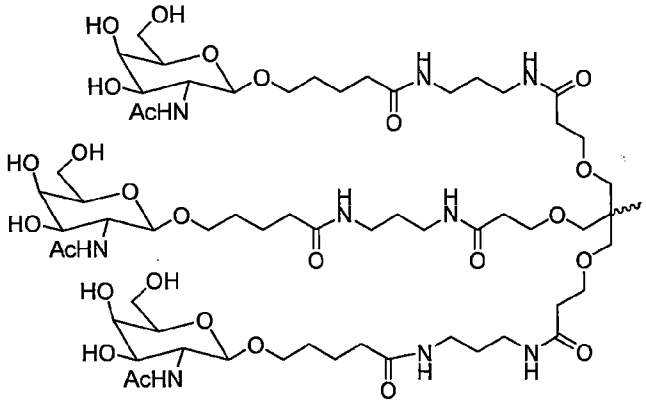
物，該碳水化合物由一個或多個各具有至少 6 個碳原子(其可以是線性、分枝或環狀)與鍵結到各碳化合物原子之氧、氮或硫原子之單糖單元組成。代表性的碳水化合物包括糖類(單糖、二醣、三醣及含有約 4、5、6、7、8、或 9 個單糖單元之寡醣)、及多醣諸如澱粉、肝糖、纖維素和多醣膠。具體單糖包括 HBV 和更高(如，HBV、C6、C7、或 C8)糖類；二醣和三醣包括具有兩個或 3 個單糖單元(如，HBV、C6、C7、或 C8)糖類。

【0272】 於一種實施態樣中，用於本發明之組成物與方法之碳水化合物接合體係單糖。於一種實施態樣中，該單糖係 N-乙醯半乳糖胺，諸如

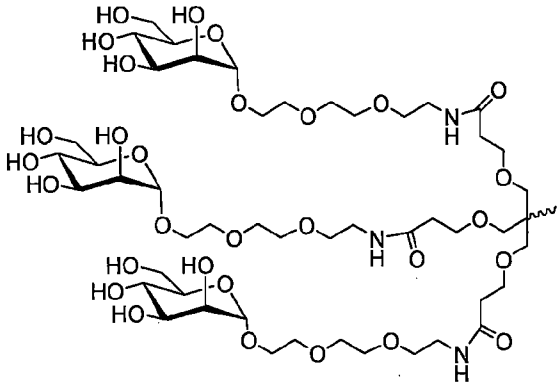


式 II。

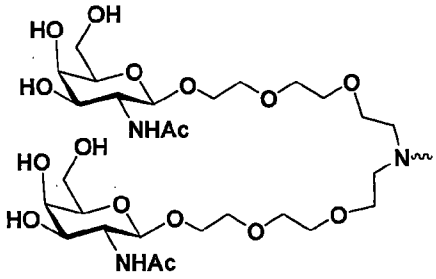
【0273】 於另一種實施態樣中，用於本發明之組成物與方法之碳水化合物接合體係選自下列所組成群組：



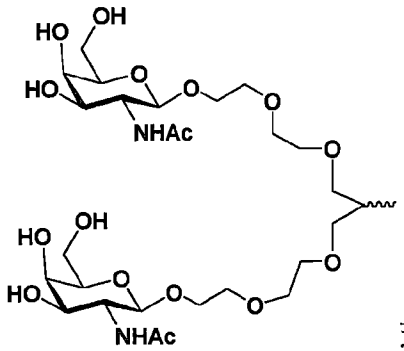
式 II、



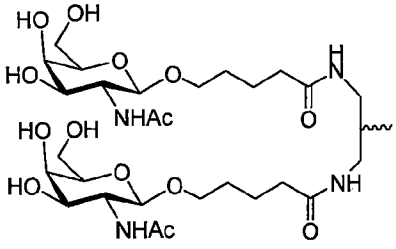
式 III、



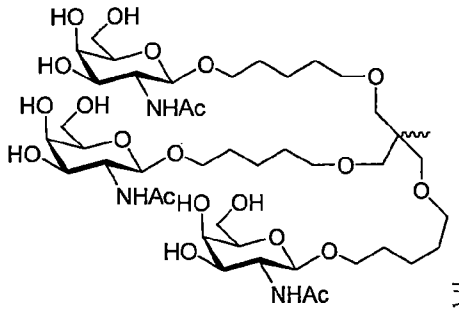
式 IV、



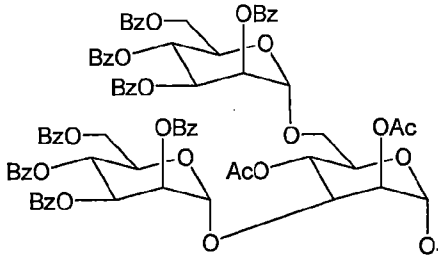
式 V、



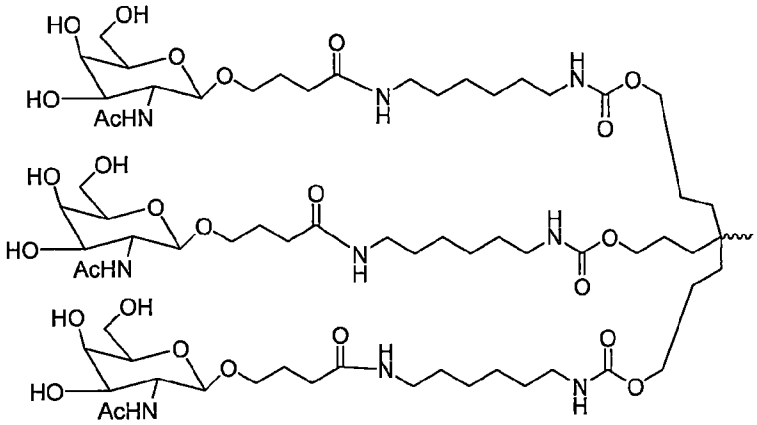
式 VI、



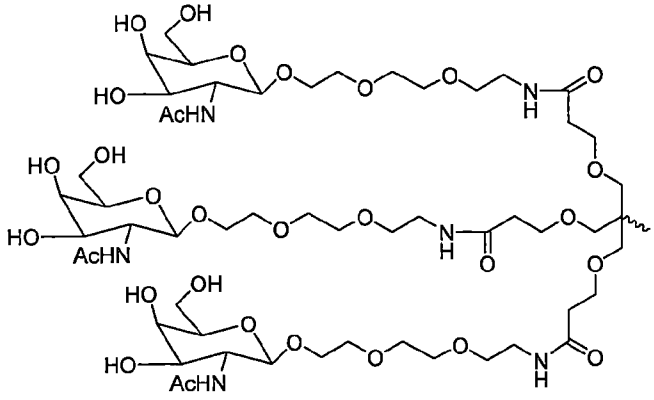
式 VII、



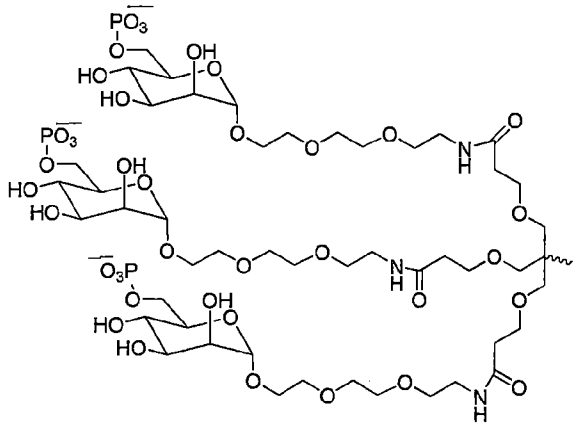
式 VIII、



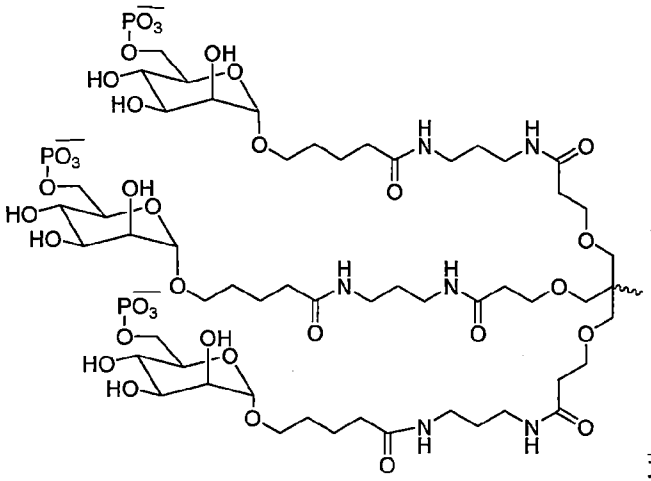
式 IX、



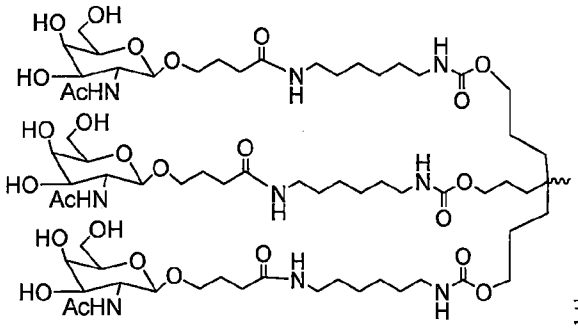
式 X、



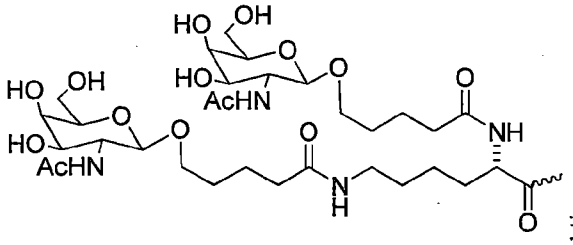
式 XI、



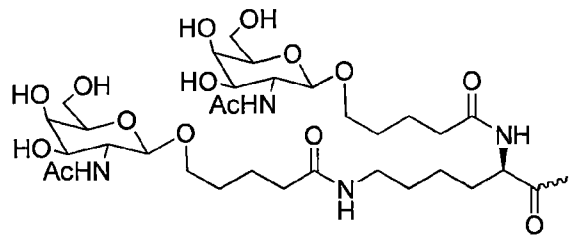
式 XII、



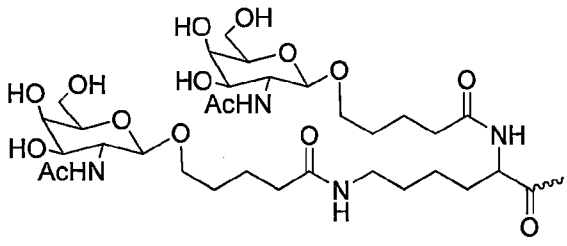
式 XIII、



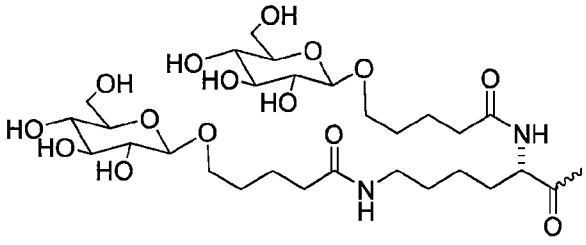
式 XIV、



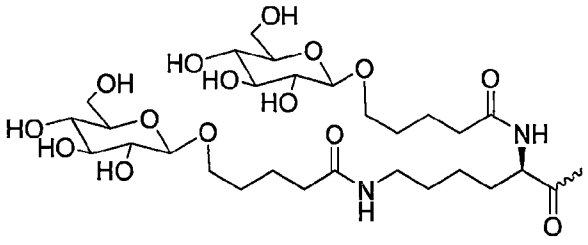
式 XV、



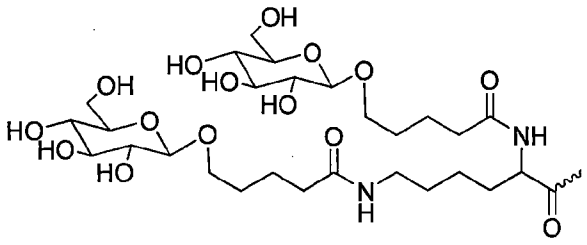
式 XVI、



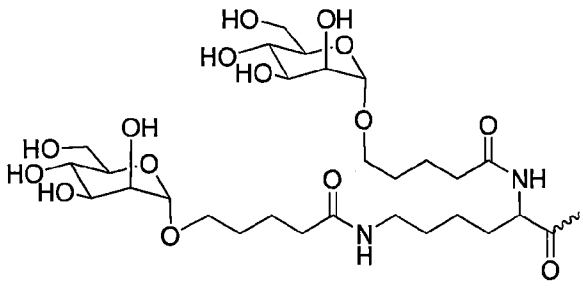
式 XVII、



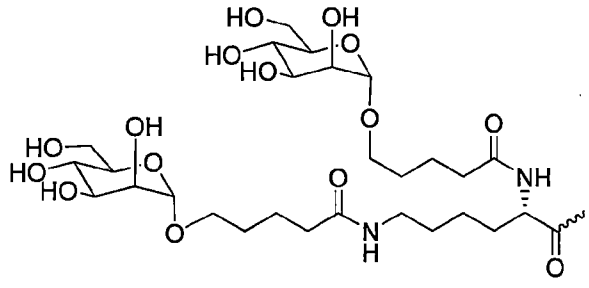
式 XVIII、



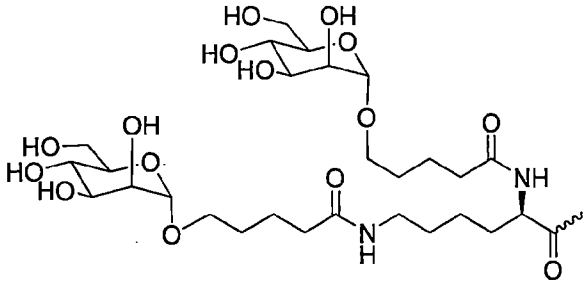
式 XIX、



式 XX、

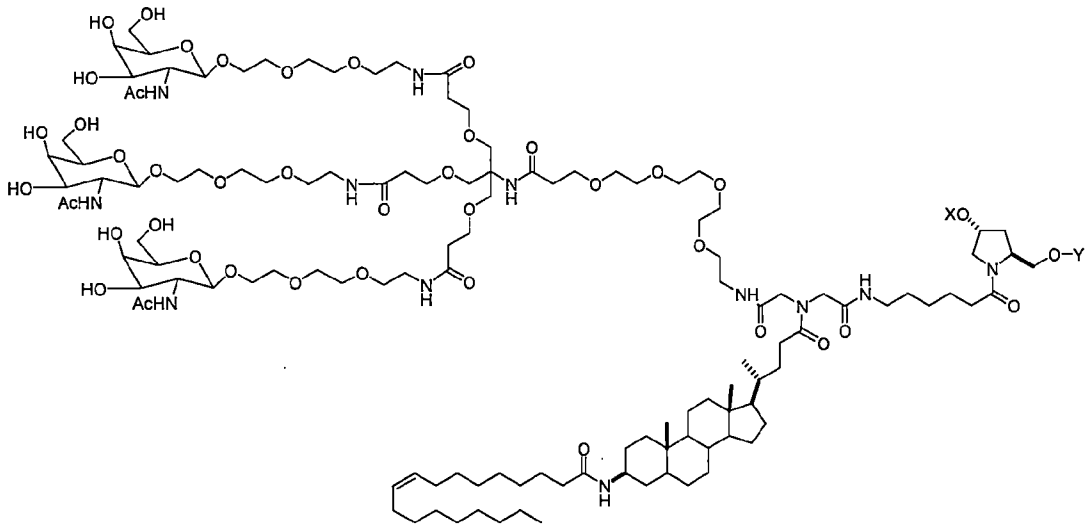


式 XXI、



式 XXII。

【0274】 用於本文中所述之實施態樣中的另一種代表性碳水化合物接合體，包括但不限於，



(式 XXIII)，當 X 或 Y 之一者係寡核苷酸，另一者係氫。

【0275】 於一些實施態樣中，該碳水化合物接合體進一步包含一或多個額外的如上所述配體，諸如但不限於 PK 調控劑及/或細胞穿透肽。

【0276】 適合用於本發明之額外的碳水化合物接合體包括彼等描述於 PCT 專利申請公開案 WO 2014/179620

號及 WO 2014/179627 號，從而其之各者的整體內容係藉由引用而併入本文中。

【0277】

D.鏈結子

於一些實施態樣中，本文中所述之接合體或配體可經各式鏈結子，其係可為可裂解或非可裂解，附接至 iRNA 寡核苷酸。

【0278】 術語「鏈結子」或「鏈結基」意指有機部分體，其連結化合物的兩個部分，如共價附接化合物的兩個部分。鏈結子典型包含直接鍵或原子諸如氧或硫、單元諸如 NR8、C(O)、C(O)NH、SO、SO_2、SO_2NH 或原子鏈，諸如但不限於經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基、環烯基、烷基芳基烷基、烷基芳基烯基、烷基芳基炔基、烷基芳基炔基、烯基芳基烷基、烯基芳基烯基、烯基芳基炔基、炔基芳基烷基、炔基芳基烯基、炔基芳基炔基、烷基雜芳基烷基、烷基雜芳基烯基、烷基雜芳基炔基、烯基雜芳基烷基、烯基雜芳基烯基、烯基雜芳基炔基、炔基雜芳基烷基、炔基雜芳基烯基、炔基雜芳基炔基、烷基雜環基烷基、烷基雜環基烯基、烷基雜環基炔基、烯基雜環基烷基、烯基雜環基烯基、烯基雜環基炔基、炔基雜環基烷基、炔基雜環基烯基、炔基雜環基炔基、烷

基芳基、烯基芳基、炔基芳基、烷基雜芳基、烯基雜芳基、炔基雜芳基，其一或多個亞甲基可被 O、S、S(O)、SO_2、N(R8)、C(O)、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環中斷或終止；其中 R8 係氫、醯基、脂族或經取代之脂族。於一種實施態樣中，該鏈結子係於 1 至 24 個原子之間、2 至 24、3 至 24、4 至 24、5 至 24、6 至 24、6 至 18、7 至 18、8 至 18 個原子之間、7 至 17、8 至 17、6 至 16、7 至 16、或 8 至 16 個原子之間。

【0279】 可裂解鏈結基一種其於細胞外係足夠安定，但其一單進入到目標細胞中會裂解以釋放被該鏈結子保持在一起的兩個部分。於較佳實施態樣中，於目標細胞中或在第一參考條件(其可，如經選定以模擬或代表細胞內條件)，該可裂解鏈結基脂裂解係至少約 10 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍或更多倍、或至少約 100 倍快於在對象之血液中、或在第二參考條件(其可，如經選定以模擬或代表在血液或血漿中之條件)。

【0280】 可裂解鏈結基係易受裂解劑影響，如 pH、氧化還原電位或降解性分子之出現。一般，裂解劑在細胞中較血漿或血液中更普遍或以更高水平或活性被發現。此種降解性劑之實施例包括：氧化還原劑，其係經選定用於特定受質或其不具有受質專一性，包括如氧化性或還原性酵素或還原劑諸如硫醇，出現在細胞中，其可藉由還原而降解氧化還原可裂解鏈結基；酯酶；胞內體或可創建酸性

環境之劑，如彼等導致 5 或更低之 pH 者；藉由作為一般酸而可水解或降解酸可裂解鏈結基之酵素、肽酶(其可為受質專一性)、及磷酸酶。

【0281】 可裂解鏈結基，諸如二硫化物鍵可易受 pH 影響。人類血清之 pH 係 7.4，而平均細胞內 pH 係稍低，範圍從約 7.1 至 7.3。胞內體具有更酸性 pH，於範圍 5.5 至 6.0 中，且溶酶體具有在 5.0 附近之甚至更酸性 pH。一些鏈結子將具有會在較佳 pH 裂解之可裂解鏈結基，從而從細胞內部之配體釋放陽離子性脂質、或釋放陽離子性脂質入該細胞之所欲腔室。

【0282】 鏈結子可包括會被特定酵素裂解之可裂解鏈結基。併入鏈結子之可裂解鏈結基的種類可取決於待靶向細胞。例如，靶向肝臟之配體可透過包括酯基之鏈結子鏈結至陽離子性脂質。肝臟細胞係富含酯酶，且因此該鏈結子將會在肝臟中比在不是富含酯酶之細胞種類中更有效率地裂解。其他富含酯酶之細胞種類包括肺臟、腎皮質、及睪丸之細胞。

【0283】 當靶向富含肽酶之細胞種類時，諸如肝臟細胞及滑液細胞，可使用含有肽鍵之鏈結子。

【0284】 一般，候選可裂解鏈結基之適合性可藉由測試降解性劑之能力而評價。也為所欲者係，也為了血液中或當與其他分目標組織接觸時之抗裂解能力，測試候選可裂解鏈結基。因此，吾人可決定第一與第二條件之間對於裂解之相對易受影響性，其中該第一係選定為於目標細

胞中裂解之指示且該第二係選定為於其他組織或生物學流體，如血液或血清中裂解之指示。該評價可於無細胞系統中、於細胞中、於器官或組織培養物中、或於整個動物中進行。於無細胞或培養物條件中製作初始評價以及藉由於整個動物中進一步評價而確認之係有用。於較佳實施態樣中，與血液或血漿(或於經選定用於模擬細胞外條件之活體外條件)相比，有用候選化合物係在細胞中(或於經選定用於模擬細胞內條件之活體外條件)至少 2、4、10、20、30、40、50、60、70、80、90、或約 100 約倍更快地裂解。

【0285】

i.氧化還原可裂解鏈結基

於一種實施態樣中，可裂解鏈結基係於還原或氧化時被裂解之氧化還原可裂解鏈結基。還原性可裂解鏈結基之實施例係二硫化物鏈結基(-S-S-)。決定是否候選可裂解鏈結基係適合「還原性可裂解鏈結基」或例如係適合用於與特定 iRNA 部分體及特定靶向劑合用，吾人可期待本文中所述之方法。例如，候選物可藉由使用本領域中已知之試劑與二硫蘇糖醇(DTT)、或其他還原劑一起培育而評價，其模擬將於細胞中觀察到的裂解速率，如於目標細胞中。該等候選物也可於經選定用於模擬血液或血清條件之條件評價。於一種中，於血液中候選化合物係裂解最多約 10%。於其他實施態樣中，與血液(或於經選定用於模擬細胞外條件之活體外條件)相比，有用候選化合物係在細胞中(或於經選定用於模擬細胞內條件之活體外條件)至少約 2、4、

10、20、30、40、50、60、70、80、90、或約 100 約倍更快地降解。候選化合物之裂解速率可使用標準酵素動力學試驗，於經選定用於模擬細胞內媒質之條件並與經選定用於模擬細胞外媒質之條件相比而決定。

【0286】

ii 磷酸酯系可裂解鏈結基

於另一種實施態樣中，可裂解鏈結子包含磷酸酯系可裂解鏈結基。磷酸酯系可裂解鏈結基係被會降解或水解磷酸酯基之劑裂解。於細胞中，會裂解磷酸酯基之劑的實施例諸如細胞中之磷酸酶。磷酸酯系鏈結基之實施例係 -O-P(O)(ORk)-O- 、 -O-P(S)(ORk)-O- 、 -O-P(S)(SRk)-O- 、 -S-P(O)(ORk)-O- 、 -O-P(O)(ORk)-S- 、 -S-P(O)(ORk)-S- 、 -O-P(S)(ORk)-S- 、 -S-P(S)(ORk)-O- 、 -O-P(O)(Rk)-O- 、 -O-P(S)(Rk)-O-、-S-P(O)(Rk)-O-、-S-P(S)(Rk)-O-、-S-P(O)(Rk)-S-、 -O-P(S)(Rk)-S- 。較佳實施態樣係 -O-P(O)(OH)-O- 、 -O-P(S)(OH)-O- 、 -O-P(S)(SH)-O- 、 -S-P(O)(OH)-O- 、 -O-P(O)(OH)-S- 、 -S-P(O)(OH)-S- 、 -O-P(S)(OH)-S- 、 -S-P(S)(OH)-O-、-O-P(O)(H)-O-、-O-P(S)(H)-O-、-S-P(O)(H)-O、 -S-P(S)(H)-O- 、 -S-P(O)(H)-S- 、 -O-P(S)(H)-S- 。較佳實施態樣係 -O-P(O)(OH)-O- 。這些候選物可使用類似上面所述的那些方法評價。

【0287】

iii 酸可裂解鏈結基

於另一種實施態樣中，可裂解鏈結子包含酸可裂解鏈

結基。酸可裂解鏈結基係會於酸性條件裂解之鏈結基。於較佳實施態樣中，酸可裂解鏈結基可在具有 pH 為約 6.5 或更低(如約 6.0、5.75、5.5、5.25、5.0、或更低)之酸性條件中裂解、或可被劑諸如可作為一般酸之酵素裂解。於細胞中，特別低 pH 的胞器，諸如胞內體及溶媒體可提供用於酸可裂解鏈結基之裂解環境。酸可裂解鏈結基之實施例包括但不限於腙、酯、及胺基酸之酯。酸可裂解基可具有通式-C=NN-、C(O)O、或-OC(O)。較佳實施態樣係當附接至酯(烷氧基)之氧的碳係芳基、經取代之烷基、或三級烷基諸如二甲基戊基或第三丁基。這些候選物可使用類似上面所述的那些方法評價。

【0288】

iv.酯系鏈結基

於另一種實施態樣中，可裂解鏈結子包含酯系可裂解鏈結基。酯系可裂解鏈結基係被酵素諸如酯酶及醯胺酶裂解。酯系可裂解鏈結基之實施例包括但不限於伸烷基、伸烯基及伸炔基之酯。酯可裂解鏈結基具有通式-C(O)O-、或-OC(O)-。這些候選物可使用類似上面所述的那些方法評價。

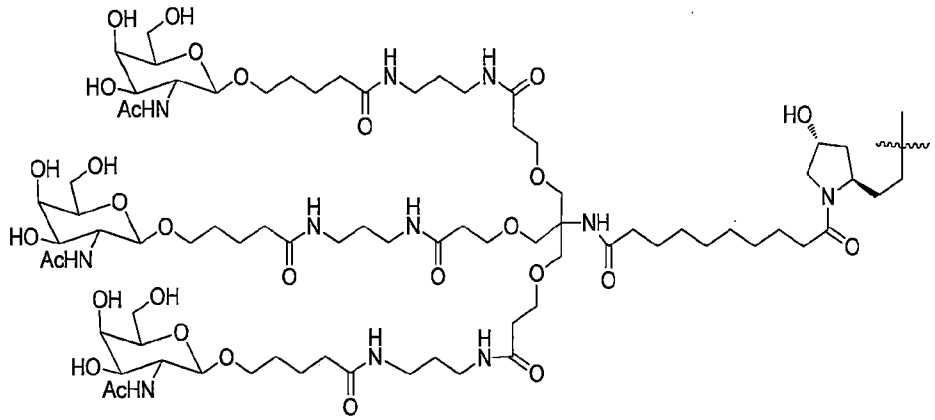
【0289】

v.肽系可裂解基

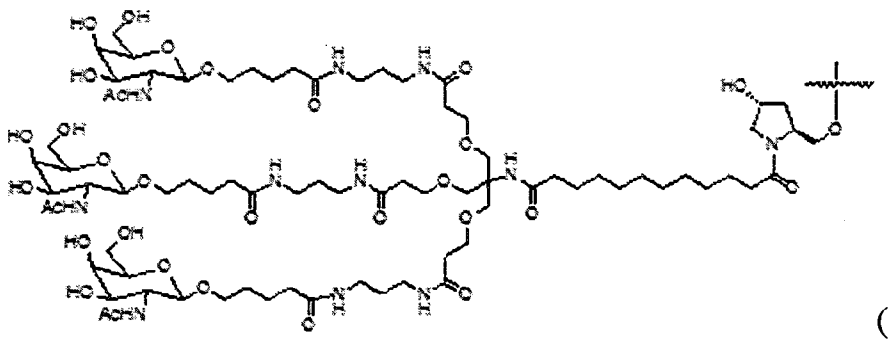
於又另一種實施態樣中，可裂解鏈結子包含肽系可裂解鏈結基。肽系可裂解鏈結基係被酵素諸如細胞中之肽酶及蛋白酶裂解。肽系可裂解鏈結基係形成在胺基酸之間用

以產出寡肽(如，二肽、三肽等等)及多肽之肽鍵。肽系可裂解基不包括醯胺基(-C(O)NH-)。醯胺基可在任何伸烷基、伸烯基及伸炔基之間形成。肽鍵係一種形成在胺基酸之間用以產出肽及蛋白之特別種類之醯胺鍵。肽系裂解基係一般限於形成在胺基酸之間以產出肽及蛋白之該肽鍵(該醯胺鍵)。肽系可裂解鍵結基具有通式-NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-，其中 RA 及 RB 係兩個相鄰胺基酸之 R 基。這些候選物可使用類似上面所述的那些方法評價。

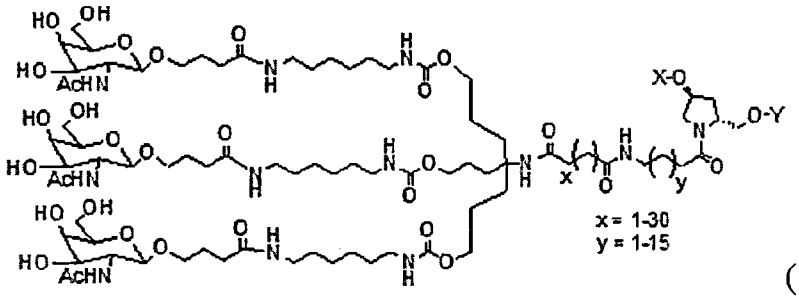
【0290】 於一種實施態樣中，本發明之 iRNA 係透過鏈結子接合至碳水化合物。具有本發明之組成物與方法之鏈結子之 iRNA 碳水化合物接合體的非限制性實施例，包括但不限於，



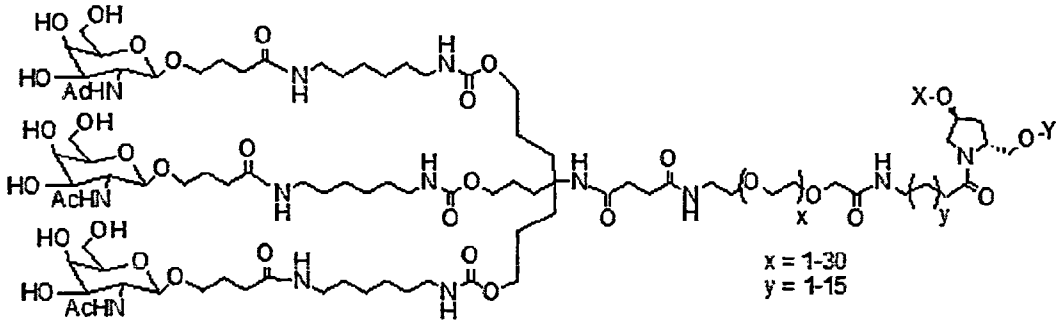
(式 XXIV)、



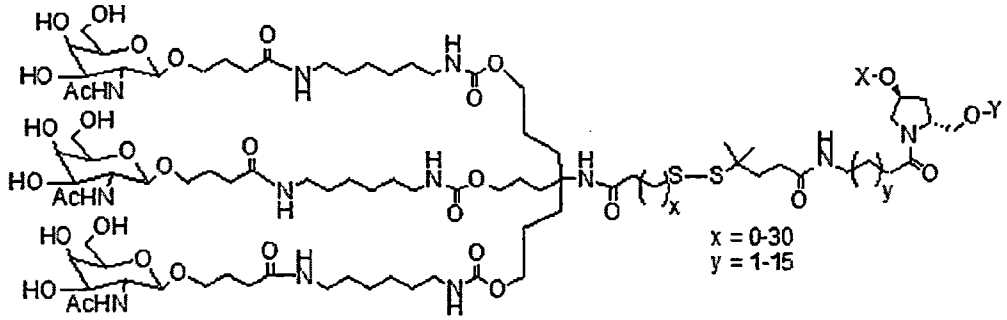
(式 XXV)、



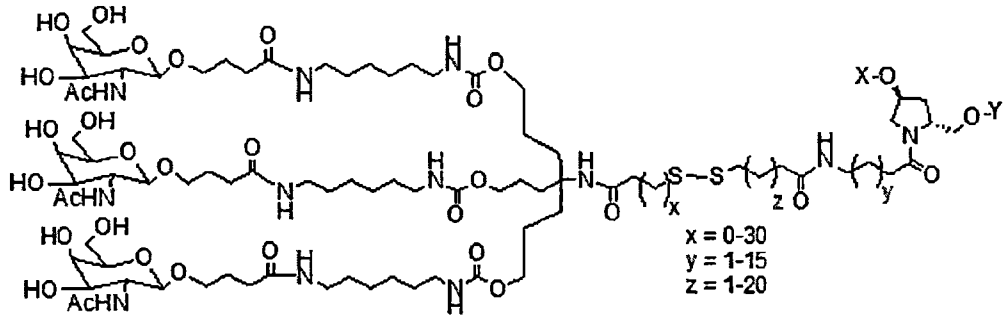
(式 XXVI)、



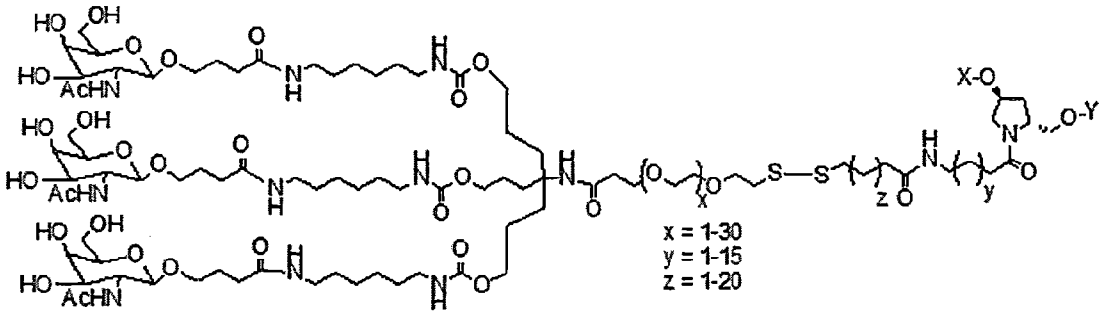
(式 XXVII)、



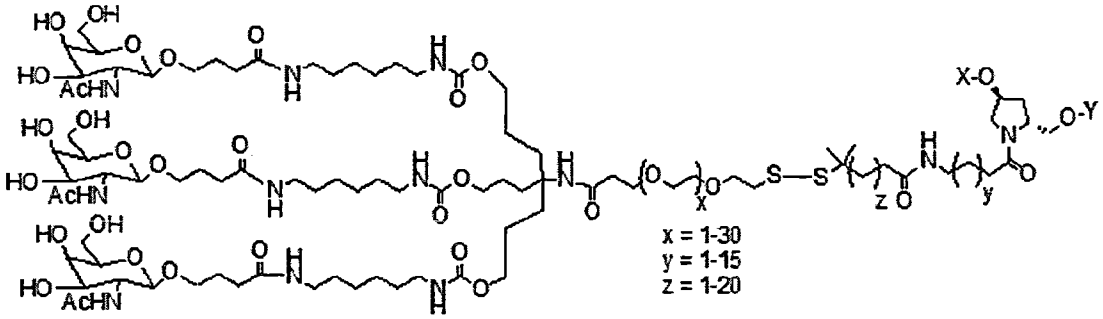
(式 XXVIII)、



(式 XXIX)、



(式 XXX)、及



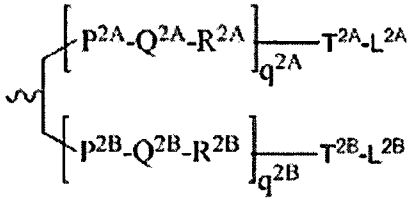
(式 XXXI)，

當 X 或 Y 之一者係寡核苷酸，另一者係氫。

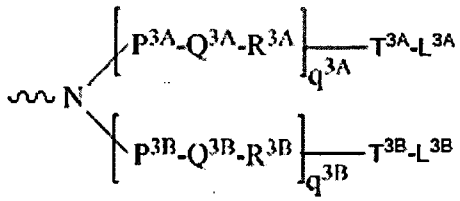
【0291】 於本發明之組成物與方法的某些實施態樣中，配體係一或多個透過二價或三價分枝之鏈結子附接之「GalNAc」(N-乙醯半乳糖胺)衍生物。

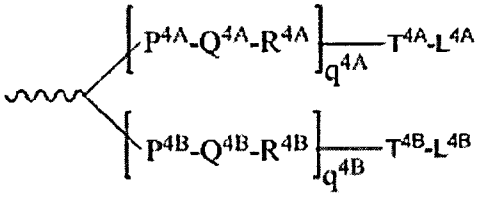
【0292】 於一種實施態樣中，本發明之 dsRNA 係接合至選自顯示於式(XXXII)至(XXXV)之任一者之結構所組成群組之二價或三價分枝之鏈結子：

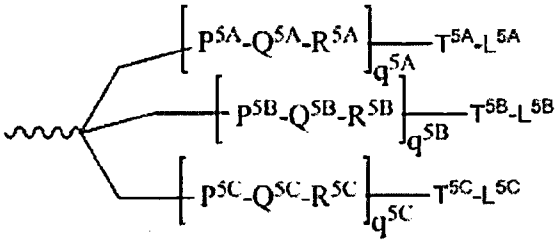
式 XXXII



式 XXXIII







,或 ;

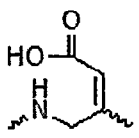
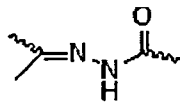
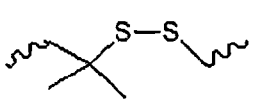
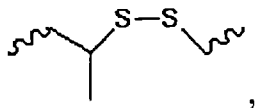
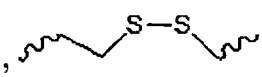
式 XXXIV 式 XXXV

其中：

每次出現時，q2A、q2B、q3A、q3B、q4A、q4B、q5A、q5B 及 q5C 獨立表示 0 至 20，以及其中該重複單元可為相同或不同；

每次出現時，P^{2A}、P^{2B}、P^{3A}、P^{3B}、P^{4A}、P^{4B}、P^{5A}、P^{5B}、P^{5C}、T^{2A}、T^{2B}、T^{3A}、T^{3B}、T^{4A}、T^{4B}、T^{4A}、T^{5B}、T^{5C} 各獨立為 CO、NH、O、S、OC(O)、NHC(O)、CH_2、CH_2NH 或 CH_2O；

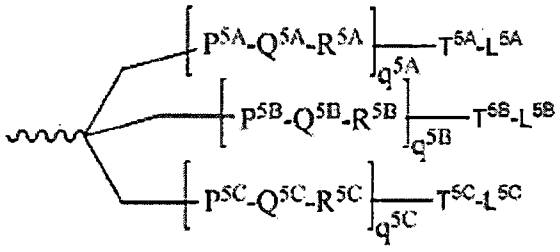
每次出現時，Q^{2A}、Q^{2B}、Q^{3A}、Q^{3B}、Q^{4A}、Q^{4B}、Q^{5A}、Q^{5B}、Q^{5C} 各獨立為伸烷基、經取代之伸烷基，其中一或多個亞甲基可被 O、S、S(O)、SO_2、$N(R^N)$、C(R’)=C(R”)、C≡C 或 C(O)之一或多者中斷或終止；

每次出現時，R^{2A}、R^{2B}、R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}、R^{4B}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C} 各獨立為 NH、O、S、CH_2、C(O)O、C(O)NH、NHCH(R^a)C(O)、-C(O)-CH(R^a)-NH-、CO、CH=N-O、  、  、  、  、  或雜環

基；

L^{2A}、L^{2B}、L^{3A}、L^{3B}、L^{4A}、L^{4B}、L^{5A}、L^{5B}及L^{5C}表示該配體；亦即每次出現時，各獨立為單糖(諸如 GalNAc)、二醣、三醣、四醣、寡糖、或多醣；以及R^a係 H 或胺基酸側鏈。三價接合 GalNAc 衍生物係特別有用於與用於抑制目標基因表現之 RNAi 劑，諸如彼等具有式(XXXV)者一起使用：

式 XXXV



，

其中L^{5A}、L^{5B}及L^{5C}表示單糖，諸如 GalNAc 衍生物。

【0293】 適合之用於接合 GalNAc 衍生物之二價及三價分枝之鏈結子基之實施例，包括但不限於上面所載如式 II、VII、XI、X、及 XIII 之結構。

【0294】 教示製備 RNA 結合體的代表性美國專利係包括，但不限於美國專利第 4,828,979 號；第 4,948,882 號；第 5,218,105 號；第 5,525,465 號；第 5,541,313 號；第 5,545,730 號；第 5,552,538 號；第 5,578,717 號；第 5,580,731 號；第 5,591,584 號；第 5,109,124 號；第 5,118,802 號；第 5,138,045 號；第 5,414,077 號；第 5,486,603 號；第 5,512,439 號；第 5,578,718 號；第 5,608,046 號；第 4,587,044 號；第

4,605,735 號；第 4,667,025 號；第 4,762,779 號；第 4,789,737 號；第 4,824,941 號；第 4,835,263 號；第 4,876,335 號；第 4,904,582 號；第 4,958,013 號；第 5,082,830 號；第 5,112,963 號；第 5,214,136 號；第 5,082,830 號；第 5,112,963 號；第 5,214,136 號；第 5,245,022 號；第 5,254,469 號；第 5,258,506 號；第 5,262,536 號；第 5,272,250 號；第 5,292,873 號；第 5,317,098 號；第 5,371,241 號；第 5,391,723 號；第 5,416,203 號；第 5,451,463 號；第 5,510,475 號；第 5,512,667 號；第 5,514,785 號；第 5,565,552 號；第 5,567,810 號；第 5,574,142 號；第 5,585,481 號；第 5,587,371 號；第 5,595,726 號；第 5,597,696 號；第 5,599,923 號；第 5,599,928 號及第 5,688,941 號；第 6,294,664 號；第 6,320,017 號；第 6,576,752 號；第 6,783,931 號；第 6,900,297 號；第 7,037,646 號；第 8,106,022，從而其之各者的整體內容係藉由引用而併入本文。

【0295】 不必於給定化合物中的所有位置是均一地經修飾，而事實上前述修飾之大於一者可併入至單個化合物中或甚至併入至在 iRNA 內之單個核苷。本發明也包括為嵌合化合物之 iRNA 化合物。

【0296】 於本發明之上下文中之「嵌合」iRNA 化合物或「嵌合物」，係 iRNA 化合物，較佳 dsRNAs，其係含有兩個或更多個化學上區別區域，各由至少一種單體單元，亦即於 dsRNA 化合物之例子中之核苷酸，所組成。這些 iRNA 典型含有至少一個區域，其中該 RNA 經修飾而使得當該 iRNA 增加對核酸酶降解之抗性時，賦予增加之細

胞攝取、及/或對該目標核酸之增加之結合親和力。該 iRNA 之額外區域可做為能夠裂解 RNA:DNA 或 RNA:RNA 雜合體之酵素之受質。藉由例示，RNase H 係細胞內切酶，其裂解 RNA:DNA 雙鏈體之 RNA 股。因此，RNase H 之活化造成該 RNA 目標之裂解，從而大大地增進 iRNA 抑制基因表現之效率。據此，與雜交到同一目標區域之硫代磷酸酯去氧 dsRNA 相比，當使用嵌合 dsRNA 時，可經常獲得與較短 iRNA 可相比擬之結果。該 RNA 目標之裂解可藉由凝膠電泳以及，若有需要，本領域中已知之核酸雜交相關技術而常規偵測。

【0297】 於某些情況中，iRNA 之 RNA 可經非配體基修飾。已有多種非配體基分子經接合至 iRNA，以用於增進該 iRNA 之活性、細胞分佈或細胞攝取，且用於執行此種接合之程序係於科學文獻中可得。此種非配體部分體已包括脂質部分體，諸如膽固醇(Kubo, T.等人之 *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2007, 365(1):54-61；Letsinger 等人之 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86:6553)、膽酸(Manoharan 等人之 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4:1053)、硫醚，如己基-S-三苯甲基硫醇(Manoharan 等人之 *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660:306；Manoharan 等人之 *Bioorg. Med. Chem. Let.*, 1993, 3:2765)、硫基膽固醇(Oberhauser 等人之 *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533)、脂族鏈，如十二烷二醇或十一烷基殘基(Saison-Behmoaras 等人之 *EMBO J.*, 1991, 10:111；Kabanov 等人之 *FEBS Lett.*, 1990, 259:327；Svinarchuk 等人

之 *Biochimie*, 1993, 75:49)、磷脂質，如二-十六烷基-外消旋-甘油或三乙基銨 1,2-二-O-十六烷基-外消旋-甘油基-3-H-膦酸酯(Manoharan 等人之 *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651；Shea 等人之 *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18:3777)、多胺或聚乙二醇鏈(Manoharan 等人之 *Nucleosides &Nucleotides*, 1995, 14:969)、或金剛烷乙酸(Manoharan 等人之 *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651)、棕櫚基部分體(Mishra 等人之 *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264:229)、或十八胺或己基胺基-羰基氧基膽固醇部分體(Crooke 等人之 *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277:923)。教示製備此種 RNA 接合體的代表性美國專利已列舉如上。典型接合方案係涉及帶有胺基鏈結子在該序列之一或多個位置之 RNA 之合成。接著使用適當耦合或活化試劑，將該胺基與該待接合分子反應。該接合反應係以該 RNA 仍鍵結至該固體撐體或在該 RNA 裂解後，於溶液相中執行。藉由 HPLC 之該 RNA 接合體之純化點性給出純接合體。

【0298】

V.本發明之 iRNA 的遞送

將本發明之 iRNA 劑遞送至細胞，如對象(諸如人對象(如，有此需求之對象，諸如具有 PNPLA3 基因表現相關疾病、病症或症狀之對象))內之細胞，可藉由多種不同方式達成。例如，可藉由使細胞與本發明之 iRNA 於活體外或活體內接觸而施行遞送。活體內遞送也可藉由將包含 iRNA，如 dsRNA 之組成物給藥至對象而直接施行之。此等

替代方案係進一步討論於下。

【0299】 一般，可採用遞送核酸分子的任一方法(活體外或活體內)(參見，如，Akhtar S.與 Julian RL.之(1992) *Trends Cell. Biol.* 2(5):139-144 及 WO94/02595，其係藉由引用而以它們的整體併入本文)與本發明之 iRNA 合用。對於活體內遞送，為了遞送 iRNA 分子而慮及之因子係包括，例如，所遞送之分子的生物學安定性、非專一性效果之防止、以及所遞送之分子於目標組織內的累積。可藉由局部給藥(例如，藉由直接注射或植入組織或外用給藥)製劑，而最小化 iRNA 之非專一性效果。局部給藥至治療位點係最大化該劑之局部濃度，限制該劑曝露至不然可被該劑傷害或可降解該劑之全身性組織，以及容許待給藥之 iRNA 分子的較低總劑量。若干研究業經顯示，當局部給藥 iRNA 時，基因產品的成功剔除(knockdown)。例如，藉由玻璃體內注射於食蟹獼猴中(Tolentino, MJ.等人之(2004) *Retina* 24:132-138T)以及藉由視網膜下注射於小鼠中(Reich, SJ.等人之(2003) *Mol. Vis.* 9:210-216)的 VEGF dsRNA 眼內遞送，二者皆顯示於老年黃斑部退化之實驗模型內防止新血管產生。此外，於小鼠中 dsRNA 之直接腫瘤內注射，減少了腫瘤體積(Pille, J.等人之(2005) *Mol. Ther.*11:267-274)並可延長荷瘤小鼠的存活時間(Kim, WJ.等人之(2006) *Mol. Ther.* 14:343-350；Li, S.等人之(2007) *Mol. Ther.* 15:515- 523)。RNA 干擾亦業經顯示，藉由直接注射而成功地局部遞送至 CNS(Dorn, G.等人之(2004) *Nucleic Acids* 32:e49；Tan, PH.

等人之(2005)基因 *Ther.* 12:59-66；Makimura, H.等人之(2002) *BMC Neurosci.* 3:18；Shishkina, GT.等人之(2004) *Neuroscience* 129:521-528；Thakker, ER.等人之(2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101:17270-17275；Akaneya,Y.等人之(2005) *J. Neurophysiol.* 93:594-602)，以及藉由鼻內給藥而成功地局部遞送至肺臟 (Howard, KA.等人之(2006) *Mol. Ther.* 14:476-484；Zhang, X.等人之(2004) *J. Biol. Chem.* 279:10677-10684；Bitko, V.等人之(2005) *Nat. Med.* 11:50-55)。對於全身性給藥 iRNA 而治療疾病，該 RNA 可經修飾或使用藥物遞送系統遞送；兩種方法皆作動以防止藉由活體內之核酸內切酶及核酸外切酶造成的 dsRNA 之快速降解。對 RNA 或醫藥載劑之修飾亦可容許該 iRNA 組成物靶向至目標組織，並避免非所欲之脫靶效果。iRNA 分子可藉由化學接合至親脂性基諸如膽固醇而修飾之，以增進細胞攝取並防止降解。例如，將接合至親脂性膽固醇部分體之經指向針對 ApoB 的 iRNA 全身性注射給藥至小鼠，導致於肝臟及空腸二者中 apoB mRNA 之剔除(Soutschek, J.等人之(2004) *Nature* 432:173- 178)。iRNA 與適體之接合業經於前列腺癌小鼠模型中顯示，抑制腫瘤生長並介導腫瘤消退(McNamara, JO.等人之(2006) *Nat. Biotechnol.* 24:1005-1015)。於另種實施態樣中，可使用藥物遞送系統如奈米顆粒、樹枝狀聚合物、聚合物、脂質體或陽離子性遞送系統來遞送該 iRNA。荷正電之陽離子性遞送系統係促進與 iRNA 分子(荷負電)之結合，也提升在荷負電之細胞膜上的

相互反應，以容許該細胞對 iRNA 的有效攝取。陽離子性脂質、樹枝狀聚合物或聚合物可鍵結至 iRNA 或經誘導，以形成包裹住 iRNA 之運載劑或微胞(參見，如，Kim SH.等人之(2008) *Journal of Controlled Release* 129(2):107-116)。運載劑或微胞之形成係進一步防止當全身性給藥時該 iRNA 的降解。製作及給藥陽離子性 iRNA 複合物的方法係完全於技術領域中具有通常知識者之能力範圍內(參見，如，Sorensen, DR.等人之(2003) *J. Mol. Biol* 327:761-766；Verma, UN.等人之(2003) Clin. *Cancer Res.* 9:1291-1300；Arnold, AS 等人之(2007) *J. Hypertens.* 25:197- 205，該等參考文獻係藉由引用而以其整體併入本文)。有用於 iRNA 之全身遞送之藥物遞送系統的一些非限制性實施例係包括 DOTAP(Sorensen, DR.等人之(2003)，同上出處；Verma, UN.等人之(2003)，同上出處)、Oligofectamine，「固體核酸脂質粒子」(Zimmermann, TS.等人之(2006) *Nature* 441:111-114)、心磷脂(Chien, PY.等人之(2005) *Cancer 基因 Ther.* 12:321-328；Pal, A.等人之(2005) *Int J. Oncol.* 26:1087-1091)、聚乙烯亞胺(Bonnet ME.等人之(2008) *Pharm. Res.* Aug 16 Epub ahead of print；Aigner, A. (2006) *J. Biomed. Biotechnol.* 71659)、Arg-Gly-Asp(RGD)肽(Liu, S. (2006) *Mol. Pharm.* 3:472-487)、及聚醯胺基胺類(Tomalia, DA.等人之(2007) *Biochem. Soc. Trans.* 35:61-67；Yoo, H.等人之(1999) *Pharm. Res.* 16:1799-1804)。於一些實施態樣中，iRNA 係與用於全身給藥之環糊精形成複合物。iRNA 與環糊精之給藥

方法及藥物組成物可於第 7,427,605 號美國專利中發現，其係藉由引用而以其整體併入本文。

【0300】

A.編碼有本發明之 iRNA 之載體

可自插入到 DNA 或 RNA 載體中之轉錄單元表現靶向 PNPLA3 基因之 iRNA (參見，如 Couture, A 等人之 *TIG.* (1996), 12:5-10；Skillern, A.等人之國際 PCT 專利申請公開案第 WO 00/22113 號、Conrad 之國際 PCT 專利申請公開案第 WO 00/22114 號、及 Conrad 之美國專利第 6,054,299 號)。表現可為暫時(數小時至數週規模)或持續(數週至數月或更長)，取決於所用之特定建構體及目標組織或細胞種類。這些轉植基因可呈線性建構體、環狀質體、或病毒載體引入，其可為整合或非整合載體。該轉殖基因也可經建構以容許其作為染色體外質體被遺傳(Gassmann 等人之 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 92:1292)。

【0301】 iRNA 之個別股或多股可從於表現載體之啟動子轉錄。當兩個分開之股待經表現以產生，例如 dsRNA，兩個分開之表現載體可為共引入(如，藉由轉染或感染)到目標細胞中。替代地，dsRNA 之各個別股可藉由二者皆位在同一表現質體之啟動子轉錄。於一種實施態樣中，dsRNA 經表現成藉由鏈結子聚核苷酸序列聯結之反向重複聚核苷酸，而使得該 dsRNA 具有莖與環結構。

【0302】 iRNA 表現載體一般係 DNA 質體或病毒載體。表現載體與真核細胞可相容，較佳彼等與脊椎動物細

胞可相容者，可用於生產用於如本文中所述之 iRNA 之表現的重組建構體。真核細胞表現載體係為本領域所熟知且可得自多種商業來源。典型地，此種載體經提供為含有傳統限制位點，以用於所欲核酸片段之插入。iRNA 表現載體之遞送可為全身性，諸如藉由靜脈內或肌肉給藥、藉由給藥至從患者移植出之目標細胞，接著再引入至該患者中、或藉由任何其他允許引入至所欲目標細胞之手段。

【0303】 iRNA 表現質體可呈與陽離子性脂質載劑(如，Oligofectamine)或非陽離子性脂質系載劑(如，Transit-TKOTM)之複合物轉染至目標細胞中。本發明也預期用於 iRNA-介導剔除之多個脂質轉染，其係於一週或更長之時期靶向目標 RNA 之不同區域。可使用各式已知方法監測成功引入載體至宿主細胞中。例如，瞬時轉染可以報導子(reporter)，諸如螢光標記物，諸如綠素螢光蛋白質(GFP)為信號。離體之細胞安定轉染可使用提供經轉染細胞對特定環境因子(如，抗體及藥物)之抗性，諸如潮黴素 B 抗性之標記物確保之。

【0304】 病毒載體系統，其可與本文中所述之方法與組成物一起利用，包括但不限於(a)腺病毒載體；(b)反轉錄病毒載體，包括但不限於慢病毒載體、莫洛尼氏鼠類白血病病毒、等等；(c)腺相關病毒載體；(d)單純性疱疹病毒載體；(e)SV40 載體；(f)多瘤病毒載體；(g)乳頭狀瘤病毒載體；(h)小核糖核酸病毒載體；(i)痘病毒載體諸如正痘，如牛痘病毒載體、或鳥類痘，如金絲雀痘或家禽痘；及(j)

協助者依賴性(helper-dependent)或無病毒基因(gutless)腺病毒。複製缺陷性病毒也可是有利的。不同載體將會或將不會變成併入到細胞的基因體中。若為所欲，該建構體可包括病毒序列以用於轉染。替代地，該建構體可併入到能夠附加型複製(episomal replication)之載體中，如 EPV 及 EBV 載體。用於 iRNA 之重組表達之建構體將一般需要常規元件，如，啟動子、促進子等等，以確保於目標細胞中該 iRNA 之表現。對於載體與建構體所慮及之其他面向 系進一步描述於下。

【0305】 有用於 iRNA 遞送之載體將包括足夠用於在所欲目標細胞或組織中表現該 iRNA 之常規元件(啟動子、促進子、等等)。該常規元件可經選擇以提供或自發性(constitutive)或經調控/可誘導表現。

【0306】 該 iRNA 之表現可經精確調控，例如藉由使用可誘導調控序列，其對某些生理調控子敏感，如，循環葡萄糖水平或激素(Docherty 等人之 1994, *FASEB J.* 8:20-24)。 此種可誘導表現系統，適於在細胞中或在哺乳動物中 dsRNA 表現之控制，包括，例如藉由蛻皮素調控、藉由雌激素、妊娠素、四環素，二聚化之化學誘導劑、及異丙基-β-D'1-硫代半乳哌喃糖苷(IPTG)。基於該 iRNA 轉殖基因之意欲用途，技術領域中具有通常知識者將能夠選擇適當調節性/啟動子序列。

【0307】 可使用含有編碼 iRNA 之核苷酸序列之病毒載體。例如可使用反轉錄病毒載體(參見 Miller 等人之

Meth. Enzymol. 217:581-599 (1993))。這些反轉錄病毒載體含有正確對象病毒基因體以及整合至宿主細胞 DNA 所需之組分。該編碼 iRNA 之核苷酸序列係選殖到一或多個載體中，該載體促進該核酸遞送至患者中。更詳細關於反轉錄病毒載體可於，例如 Boesen 等人之 *Biotherapy* 6:291-302 (1994)中找到，其描述反轉錄病毒載體遞送 mdr1 基因至造血幹細胞，以使該幹細胞更抗化學療法之用途。其他說明參考文件反轉錄病毒載體於基因療法中之用途係：Clowes 等人之 *J. Clin. Invest.* 93:644-651 (1994)；Kiem 等人之 *Blood* 83:1467-1473 (1994)；Salmons 及 Gunzberg 之 *Human Gene Therapy* 4:129-141 (1993)；及 Grossman 及 Wilson 之 *Curr. Opin. in Genetics and Devel.* 3:110-114 (1993)。慢病毒載體預期用於包括，例如描述於美國專利第 6,143,520 號；第 5,665,557 號；及第 5,981,276 號中之 HIV 系載體，其等係藉由引用而併入本文中。

【0308】 腺病毒也預期用於本發明之 iRNA 之遞送。腺病毒係尤其有吸引力的運載物，如，用於遞送基因至呼吸上皮。腺病毒天然感染呼吸上皮，於該處他們造成輕微疾病。腺病毒系遞送系統之其他目標為肝臟、中樞神經系統、內皮細胞、及肌肉。腺病毒具有能夠感染不分裂細胞之優點。Kozarsky 及 Wilson 之 *Current Opinion in Genetics and Development* 3:499-503 (1993)呈現腺病毒系基因療法之回顧。Bout 等人之 *Human Gene Therapy* 5:3-10 (1994)證實腺病毒將基因轉移至獼猴得呼吸上皮之用途。

腺病毒於基因療法中之用途的其他例子可在 Rosenfeld 等人之 *Science* 252:431-434 (1991)；Rosenfeld 等人之 *Cell* 68:143-155 (1992)；Mastrangeli 等人之 *J. Clin. Invest.* 91:225-234 (1993)；PCT 專利申請公開案 WO94/12649；以及 Wang 等人之 *Gene Therapy* 2:775-783 (1995)中找到。用於表現為本發明特徵之 iRNA 的適合 AV 載體、用以建構該重組 AV 載體之方法以及用以遞送該載體進入到目標細胞之方法，係描述於 Xia H 等人之(2002), *Nat. Biotech.* 20: 1006-1010 中。

【0309】 腺相關病毒(AAV)載體也可用於遞送本發明之 iRNA(Walsh 等人之 Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 204:289-300 (1993)；美國專利案第 5,436,146 號)。於一種實施態樣中，該 iRNA 可表現成來自 AAV 載體之兩個分開且互補之單股 RNA 分子，該 AAV 載體具有，例如或 U6 或 H1 之 RNA 啟動子或細胞巨大病毒(CMV)啟動子。用以表現為本發明特徵之 dsRNA 之適合 AAV 載體 、以及用以遞送該載體進入到目標細胞之方法係描述於 Samulski R 等人之(1987), *J. Virol.* 61: 3096-3101；Fisher K J 等人之(1996), *J. Virol*, 70: 520-532；Samulski R 等人之(1989), *J. Virol.* 63: 3822-3826；美國專利案第 5,252,479 號；美國專利案第 5,139,941 號；國際專利申請案第 WO 94/13788 號；及國際專利申請案第 WO 93/24641 號中，其等之整體內容係藉由引用而併入本文中。

【0310】 另一種適合本發明 iRNA 之遞送的病毒載

體係痘病毒諸如牛痘病毒，例如減毒牛痘諸如經修飾病毒安哥拉(MVA)或 NYVAC、鳥類痘諸如金絲雀痘或家禽痘。

【0311】 病毒載體之組織趨性可經修飾，係藉由以外套膜蛋白或來自其他病毒之其他表面抗原將該載體假性化、或藉由取代不同病毒殼蛋白質，當適當時，例如可將慢病毒載體以來自水疱性口炎病毒(VSV)、狂犬病、伊波拉、蒙古拉(Mokola)，及等等病毒之表面抗原假性化。AAV載體可藉由工程化該載體以表現不同殼蛋白質亞型，而被製作成靶向不同細胞；參見，如 Rabinowitz J E 等人之(2002), *J Virol* 76:791-801，其之整體內容係藉由引用而併入本文中。

【0312】 載體之醫藥製劑可包括該載體於可接受之稀釋劑中、或可包括緩釋基質，其中係埋有基因遞送運載物。替代地，其中可從重組細胞完好生產完全基因遞送載體，如反轉錄病毒載體，該醫藥製劑可包括一或多種細胞，其生產該基因遞送系統。

【0313】

VI.發明之醫藥組成物

本發明也包括醫藥組成物及製劑，其係包括本發明之 iRNA。於一種實施態樣中，本文所提供者係含有如本文中所述之 iRNA 以及醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物。含有該 iRNA 之醫藥組成物係有用於治療與 PNPLA3 基因表現或活性相關之疾病或病症。

【0314】 此種醫藥組成物係基於遞送模式而配製。

一個實施例係經配製用於經由非經口遞送，如經皮下(SC)、肌肉(IM)、或靜脈(IV)遞送而全身給藥的組成物。另一個實施例係經配製用於直接遞送到腦實質中，如經輸注到腦中，諸如藉由連續泵輸注的組成物。本發明之醫藥組成物可以足以抑制 PNPLA3 基因表現之劑量給藥。

【0315】 本發明之醫藥組成物可以足以抑制 PNPLA3 基因表現之劑量給藥。通常，本發明之 iRNA 的適合劑量將為每天每公斤(kg)接受者體重約 0.001 至約 200.0 毫克(mg)之範圍。例如，該 dsRNA 可在每單劑約 0.01 mg/kg、約 0.05 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 1 mg/kg、約 1.5 mg/kg、約 2 mg/kg、約 3 mg/kg、約 10 mg/kg、約 20 mg/kg、約 30 mg/kg、約 40 mg/kg、或約 50 mg/kg 給藥。重複劑制度(regimine)可包括在規則之基礎上給藥治療量 iRNA，諸如每隔一天或一年一次。於某些實施態樣中，該 iRNA 係約每月一次至約每季一次(亦即，約每三個月一次)給藥。在初始治療制度後，該治療可在較不頻繁之基礎上給藥。

【0316】 技術領域中具有通常知識者將理解，某些因子可影響有效治療對象所需之劑量與時點，包括但不限於疾病或病症之嚴重度、先前治療、對象之一般健康及/或年齡、及所出現之其他疾病。此外，以治療有效量之組成物治療對象係包括單一治療或一系列治療。如本領域中已知，本發明所涵蓋之個別 iRNA 的有效劑量及活體內半衰期之估算值，可使用傳統方法學或在使用適當動物模型之活體內測試之基礎上製作。

【0317】 於小鼠遺傳學的進展已經產生了多種小鼠模型用於各種人類疾病研究，諸如將受益於 PNPLA3 表現減少的病症。此種模型可用劑的活體內測試，以及用於決定治療有效劑量。合適的膳食和遺傳小鼠模型回顧在 Kanuri 及 Bergheim(*Int. J. Mol. Sci.* (2013) 14:11963-11980)中。

【0318】 本發明之醫藥組成物也可以多種方式給藥，取決於局部或全身性治療係所欲者以及取決於待治療區域。給藥可為局部(如，藉由穿皮貼劑)、肺部，如藉由吸入或粉末或氣溶膠，包括藉由噴霧器的吹入；氣管內、鼻內、表皮和穿皮、口服或非經口。非經口給藥包括靜脈、動脈、皮下、腹膜內或肌肉注射或輸注；皮下，如，經由植入之裝置；或顱內，如，經實質內、鞘內或腦室內給藥。

【0319】 該 iRNA 可以靶向特定組織諸如肝臟(如，肝臟的肝細胞)之方式遞送。

【0320】 用於局部給藥之醫藥組合物及製劑，可包括穿皮貼劑、軟膏、洗劑、霜劑、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體和粉末。傳統醫藥載體；水性、粉末或油性基底；增稠劑等可能是必要或所欲者。經塗覆保險套、手套等也可能是有用的。適當之局部製劑包括彼等其中為本發明特徵之 iRNA 係呈與局部遞送劑之混合物，局部遞送劑諸如脂類、脂質體、脂肪酸、脂肪酸酯、類固醇、螯合劑和表面活性劑。適當之脂質和脂質體包括中性(如，二油醯基磷脂醯基(DOPE)乙醇胺、二肉豆蔻醯基磷脂醯基膽鹼(DMPC)、二硬脂醯基磷脂醯基膽鹼)、陰性(如，二肉荳蔻

醯基磷脂醯基甘油(DMPG))及陽離子性(如，二油醯基四甲基胺丙基(DOTAP)及二油醯基磷脂醯乙醇胺(DOTMA))。為本發明特徵之 iRNA 可被包封在脂質體內或可形成複合至脂質體，特別是複合至陽離子性脂質體之複合物。替代地，iRNA 可複合至脂質，特別是陽離子脂質。適當之脂肪酸及酯包括但不限於花生四烯酸、油酸、二十烷酸、月桂酸、辛酸、癸酸、肉荳蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、亞油酸、亞麻酸、二癸酸酯、三癸酸酯、油酸單甘油酯、二月桂酸甘油酯、 1-單辛酸甘油酯、1-十二烷基氮雜環庚烷-2-酮、醯基肉鹼、醯基膽鹼、或 C_{1-20}烷基酯(如肉荳蔻酸異丙酯(IPM))、單酸甘油脂、二酸甘油酯或其醫藥上可接受的鹽)。局部製劑係詳細說明於美國專利案第 6,747,014 號中，其係藉由引用而併入本文中。

【0321】

A.包含膜性分子集合體(Membranous Molecular Assemblies)之 iRNA 製劑

用於本發明之組成物與方法中之 iRNA，可經配製用以於膜性分子集合體，如脂質體或微胞中遞送。如本文中所使用，術語「脂質體」係指稱由排列成至少一個雙層，如一個雙層或複數個雙層之兩親脂質所組成的囊泡。脂質體包括具有由親脂性材料形成之膜和水性內部之單層或多層囊泡。水性部分含有該 iRNA 組成物。該親脂性材料隔離該水性內部與水性外部，該水性外部典型不包括該 iRNA 組成物，雖然在一些例子中，其可包括。脂質體有用於轉

移和遞送活性成分到作用位點。因為脂質體膜係結構上類似於生物學膜，當脂質體應用於組織時，脂質體雙層與細胞膜的雙層融合。由於脂質體與細胞的合併進展，包括該iRNA之內部水性內容物被遞送到該細胞中，其中該iRNA可專一性地結合到目標RNA並且可介導iRNA。在一些粒子中，該脂質體也專一性地被靶向，如，將該iRNA指向到特定細胞種類。

【0322】 含有iRNA劑之脂質體可從各式方法製備。於一種實施例中，脂質體之脂質組分係溶解於清潔劑中以致微胞係與該脂質組分形成。例如該脂質組分可為兩親性陽離子性脂質或脂質接合體。清潔劑可具有高臨界微胞濃度且可為非離子性。例示性清潔劑包括膽酸鹽、CHAPS、辛基葡萄糖苷、去氧膽酸鹽、及月桂醯基肌胺酸。該iRNA劑製品接著添加至該包括脂質組分之微胞。在該脂質之陽離子性基係與該iRNA劑交互作用並在該iRNA劑附近濃縮而形成脂質體。濃縮後，該清潔劑被移除，藉由透析，以產出iRNA劑之脂質體製品。

【0323】 若有需要，輔助縮合之載劑化合物可在縮合反應期間添加，如，藉由受控添加。例如，該載劑化合物可為除核酸以外之聚合物（如，精胺或亞精胺）。也可調整pH以利於縮合。

【0324】 用於生產安定聚寡核苷酸遞送運載物，其係併入聚寡核苷酸/陽離子性脂質複合物作為該遞送運載物之結構組分，之方法，係進一步描述於如，WO 96/37194

中，其之整體內容係藉由引用而併入本文中。脂質體之形成也可包括描述於 Felgner, P. L.等人之 *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 8:7413-7417, 1987；美國專利案第 4,897,355 號；美國專利案第 5,171,678 號；Bangham 等人之 *M. Mol. Biol.* 23:238, 1965；Olson 等人之 *Biochim. Biophys. Acta* 557:9, 1979；Szoka 等人之 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 4194, 1978；Mayhew 等人之 *Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984；Kim 等人之 *Biochim. Biophys. Acta* 728:339, 1983；及 Fukunaga 等人之 *Endocrinol.* 115:757, 1984 中之例示性方法的一或多個面向。用以製備用於作為遞送運載物之具合適大小的脂質聚集物的常用技術包括超音波及凍融加擠壓(參見，如 Mayer 等人之 *Biochim. Biophys. Acta* 858:161, 1986)。當一致地小(50 至 200 nm)且相對地均一的聚集物為所欲者時，可使用微流體化(Mayhew 等人之 *Biochim. Biophys. Acta* 775:169, 1984)。這些方法容易適應包裝 iRNA 劑製品到脂質體中。

【0325】 脂質體落在兩個廣的類別中。陽離子性脂質體係帶正電脂質體，其與帶負電核酸分子交互作用以形成安定複合物。帶正電核酸/脂質體複合物結合到帶負電細胞表面且被內化到胞內體中。由於胞內體內的酸性 pH，該等脂質體裂開，釋放他們的內容物至細胞的細胞質中(Wang 等人之 *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987, 147, 980-985)。

【0326】 為 pH-敏感或帶負電之脂質體，係捕獲核酸

而不是與之複合。由於核酸與該脂質係類似地帶電，發生排斥而不是形成複合物。僅管如此，一些核酸被捕獲在這些脂質體的水性內部內。pH-敏感脂質體已用於遞送編碼胸苷激酶基因之核酸到培養細胞單層中。於目標細胞中偵測到該外源性基因之表現(Zhou 等人之 *Journal of Controlled Release*, 1992, 19, 269-274)。

【0327】 一種主要種類的脂質體組成物包括除天然衍生磷脂醯基膽鹼以外的磷脂質。中性脂質體組成物，例如可從二肉豆蔻醯基磷脂醯基膽鹼(DMPC)或二棕櫚醯基磷脂醯基膽鹼(DPPC)形成。陰離子性脂質體組成物一般係從二肉豆蔻醯基磷脂醯基甘油形成，而陰離子性膜融合(fusogenic)脂質體係從二油醯基磷脂醯基乙醇胺(DOPE)形成。另一種類的脂質體組成物係從磷脂醯基膽鹼(PC)諸如，例如大豆 PC、以及蛋 PC 形成。另一種類係從磷脂質及/或磷脂醯基膽鹼及/或膽固醇形成。

【0328】 活體內及活體外引入脂質體至細胞中的其他方法之實施例包括美國專利案第 5,283,185 號；美國專利案第 5,171,678 號；WO 94/00569；WO 93/24640；WO 91/16024；Felgner 之 *J. Biol. Chem.* 269:2550, 1994；Nabel 之 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:11307, 1993；Nabel 之 *Human Gene Ther.* 3:649, 1992；Gershon, *Biochem.* 32:7143, 1993；以及 Strauss 之 *EMBO J.* 11:417, 1992。

【0329】 非離子性脂質體系統也已經檢視，以決定他們於遞送藥物至皮膚之利用性，特別是包含非離子性表

面活性劑及膽固醇之系統。包含 Novasome™ I(二月桂酸甘油酯/膽固醇/聚氧乙烯-10-硬脂基醚)及 Novasome™ II(二硬脂酸甘油酯/膽固醇/聚氧乙烯-10-硬脂基醚)之非離子性脂質體製劑係用於遞送環胞素-A 到小鼠皮膚之真皮中。結果指明此種非離子性脂質體系統於促進將環胞素 A 沉積至皮膚之不同層中係有效 (Hu 等人之 *S.T.P.Pharma. Sci.*, 1994, 4(6) 466)。

【0330】 脂質體也包括「立體上安定之」脂質體，一種術語其，如本文中所使用，係指包含一或多個特化脂質之脂質體，該特化脂質當併入到脂質體中時，導致相對於缺乏此種特化脂質之脂質體有增進之循環壽命。立體上安定之脂質體的實施例為，彼等其中該脂質體之形成囊泡脂質部分的局部(A)包含一或多個醣脂質，諸如單唾液酸神經節苷酯 G_{M1}、或(B)係以一或多個親水性聚合物衍生之，該親水性聚合物諸如聚乙二醇(PEG)部分體。雖不欲受縛於理論，本領域中認為至少對於含有神經節苷酯、神經鞘磷脂、或 PEG-衍生脂質之立體上安定之脂質體，這些立體上安定之脂質體的該增進之循環壽命係衍生自減少攝取至網狀內皮系統(RES)之細胞中(Allen 等人之 *FEBS Letters*, 1987, 223, 42；Wu 等人之 *Cancer Research*, 1993, 53, 3765)。

【0331】 包含一或多個醣脂質之各式脂質體係本領域中已知。Papahadjopoulos 等人(*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1987, 507, 64)已報導單唾液酸神經節苷酯 G_{M1}、硫酸半乳糖腦苷酯(galactocerebroside sulfate)及磷脂醯基肌醇用以改善脂

質體之血液半衰期的能力。這些發現係論述於 Gabizon 等人之(*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1988, 85, 6949)。皆為 Allen 等人之美國專利第 4,837,028 號及 WO 88/04924，係揭示包含(1)神經鞘磷脂及(2)神經節苷酯 G_{M1} 或硫酸半乳糖腦苷酯酯之脂質體。美國專利第 5,543,152 號(Webb 等人)係揭示包含神經鞘磷脂之脂質體。包含 1,2-sn-二肉豆蔻醯基磷脂醯基膽鹼之脂質體係揭示於 WO 97/13499(Lim 等人)中。

【0332】 於一種實施態樣中，係使用陽離子性脂質體。陽離子性脂質體具備能夠融合至細胞膜之優點。非陽離子性脂質體雖然不能夠有效率地與原生質膜融合，其係於活體內被巨噬細胞攝取且可用於遞送 iRNA 劑至巨噬細胞。

【0333】 脂質體之進一步優點包括：自天然磷脂質所獲得之脂質體係生物可相容且生物可降解；脂質體可併入廣泛範圍之水及脂質可溶藥物；脂質體可保護經包封的 iRNA 劑於他們的內部腔室中使其免於代謝及降解(Rosoff 之"Pharmaceutical Dosage Forms," Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, volume 1, p. 245)。於脂質體製劑之製備中的重要考量為該脂質表面電荷、囊泡大小及該脂質體之水性體積。

【0334】 帶正電合成陽離子性脂質，N-[1-(2,3-二油基氧基)丙基]-N,N,N-三甲基氯化銨(DOTMA)可用於形成小脂質體，其自發地與核酸交互作用而形成脂質-核酸複合

物，該複合物能夠與組織培養細胞之細胞膜之帶負電脂質融合，導致遞送 iRNA 劑(參見，如 Felgner, P. L.等人之 Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8:7413-7417, 1987 及美國專利案第 4,897,355 號對 DOTMA 及其與 DNA 之合用的描述)。

【0335】 DOTMA 類似物，1,2-雙(油醯基氧基)-3-(三甲基氨)丙烷(DOTAP)可用於與磷脂質組合，以形成 DNA-複合性囊泡。 Lipofectin™ Bethesda Research Laboratories, Gaithersburg, Md.)係用於遞送高度陰離子性核酸至包含帶正電 DOTMA 脂質體之活的組織培養細胞中之有效劑，該帶正電 DOTMA 脂質體自發地與帶負電聚核苷酸交互作用而形成複合物。當使用足夠之帶正電脂質體，所得複合物的淨電荷也為正。以此方式製備之帶正電複合物自發地附接至帶負電細胞表面，與原生質膜融合，且有效率地遞送官能性核酸到，例如組織培養細胞中。另一種商業上可得之陽離子性脂質，1,2-雙(油醯基氧基)-3,3-(三甲基氨)丙烷("DOTAP")(Boehringer Mannheim, Indianapolis, Indiana)，其與 DOTMA 差異在該油醯基部分體係藉由酯而非醚鏈結子鏈結。

【0336】 其他已報導陽離子性脂質化和物包括那些已接合至各式部分體者，該部分體包括，例如羧基精胺，其已接合至兩種脂質之一者且包括化合物諸如 5-羧基精胺基甘胺酸二八油醯基醯胺 (5-carboxyspermylglycine dioctaoleoylamide, 「 DOGS 」)(Transfectam™, Promega, Madison, Wisconsin)及二棕櫚醯基磷脂醯基乙醇胺 5 -羧基

精胺基-醯胺(dipalmitoylphosphatidylethanolamine 5-carboxyspermyl-amide,「DPPES」)(參見，如美國專利案第 5,171,678 號)。

【0337】 另一種陽離子性脂質接合體包括脂質與膽固醇之衍生物(「DC-Chol」)，其與 DOPE 組合而經配製到脂質體中 (參見，Gao, X.及 Huang, L.之 *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 179:280, 1991)。藉由接合聚離胺酸至 DOPE 製作之脂聚離胺酸，已報導係有效用於在血清存在下轉染(Zhou, X.等人之 *Biochim. Biophys. Acta* 1065:8, 1991)。對於某些細胞系，據說這些含有經接合陽離子性脂質之脂質體展現較低的毒性，並提供比含有 DOTMA 組合物更有效的轉染。其它商業上可得陽離子性脂質產品包括 DMRIE 及 DMRIE-HP(Vical, La Jolla, California)以及 Lipofectamine (DOSPA) (Life Technology, Inc., Gaithersburg, Maryland)。適合遞送寡核苷酸的其他陽離子性脂質係描述於 WO 98/39359 及 WO 96/37194 中。

【0338】 脂質體製劑特別適合用於局部給藥，脂質表現幾個優於其他製劑之優點。此等優點包括與經給藥藥物的高全身性吸收相關副作用之減少、經給藥藥物在所欲目標累積之增加、以及用以投予 iRNA 劑進入皮膚的能力。在一些實施方式中，脂質體係用於遞送 iRNA 劑至表皮細胞，且也增進 iRNA 劑穿透到真皮組織中，如到皮膚中。例如，脂質體可局部施用。局部遞送經配製成脂質體之藥物到皮膚已被記錄(參見，如 Weiner 等人之 *Journal of Drug*

Targeting, 1992, vol. 2,405-410 及 du Plessis 等人之 *Antiviral Research*, 18, 1992, 259-265；Mannino, R. J.及 Fould-Fogerite, S.之 *Biotechniques* 6:682-690, 1988；Itani, T. 等人之 *Gene* 56:267-276. 1987；Nicolau, C.等人之 *Meth. Enz.* 149:157-176, 1987；Straubinger, R. M.及 Papahadjopoulos, D.之 *Meth. Enz.* 101:512-527, 1983；Wang, C. Y.及 Huang, L.之 P*roc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:7851-7855, 1987)。

【0339】 非離子性脂質體系統也已經檢視，以決定他們於遞送藥物至皮膚之利用性，特別是包含非離子性表面活性劑及膽固醇之系統。包含 Novasome™ I(二月桂酸甘油酯/膽固醇/聚氧乙烯-10-硬脂基醚)及 Novasome™ II(二硬脂酸甘油酯/膽固醇/聚氧乙烯-10-硬脂基醚)之非離子性脂質體製劑係用於遞送藥物到小鼠皮膚之真皮中。此種具有 iRNA 劑之製劑係有用於治療皮膚病症。

【0340】 包括 iRNA 之脂質體可製作成高度可變形。此種變形性可使得脂質體能夠穿透通過比脂質體的平均半徑小的孔。例如，傳遞體是一種可變形脂質體。傳遞體可藉由添加表面邊緣活化劑，通常為表面活性劑，至標準脂質體組合物而製作。藉由感染，包括 iRNA 劑之傳遞體可，例如皮下遞送，可以於皮膚中遞送 iRNA 劑至角質細胞。為了跨越完整哺乳動物皮膚，脂質囊泡必須於適當的穿皮梯度影響下，穿通過一系列細孔，各具有直徑小於 50 nm。此外，由於該脂質性質，這些傳遞體可以是自最適化(自適應如，皮膚中孔的形狀)、自修復、及可常常達到他們的目

標而不破碎，並經常自加載。

【0341】 適合於本發明之其他製劑係描述於美國臨時申請案 2008 年 1 月 2 日申請之第 61/018,616 號；2008 年 1 月 2 日申請之第 61/018,611 號；2008 年 3 月 26 日申請之第 61/039,748 號；2008 年 4 月 22 日申請之第 61/047,087 號及 2008 年 5 月 8 日申請之第 61/051,528 號。2007 年 10 月 3 日申請之 PCT 申請案編號 PCT/US2007/080331 也描述適合於本發明之製劑。

【0342】 傳遞體是又另一種類脂質體，並且是高度可變形脂質聚集體，其係藥物遞送運載物之有吸引力的候選。傳遞體可經描述為脂質滴，其係如此高度可變形，而使得它們容易能夠穿透過比液滴小之孔。傳遞體是適合於在它們被使用的環境，如它們是自最適化(自適應皮膚中孔的形狀)、自修復、常常達到他們的目標而不片段化、及經常自加載。為了製作傳遞體，可以添加表面邊緣活化劑，通常為表面活性劑，至標準脂質體組合物。傳遞體已用於遞送血清白蛋白到皮膚。已顯示傳遞體介導之血清白蛋白遞送係如皮下注射含有血清白蛋白之溶液般有效。

【0343】 表面活性劑在製劑諸如乳液(包括微乳液)和脂質體中有廣泛的應用。分類和排序許多不同種類表面活性劑，天然和合成二者，之性質的最常見的方式係，藉由使用親水/親油平衡(HLB)。親水性基(也稱為「頭」)的天性提供了最有用的手段，以用於分類製劑中所使用的不同表面活性劑 (Rieger, in "Pharmaceutical Dosage Forms",

Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285)。

【0344】 若表面活性劑分子不是經離子化者，其被歸類為非離子性表面活性劑。非離子性表面活性劑在醫藥和化妝品產品中有廣泛應用，並且係在很廣範圍之 pH 值使用。一般，取決於它們的結構，它們的 HLB 值範圍從 2 至約 18。非離子性表面活性劑包括非離子性酯諸如乙二醇酯、丙二醇酯、甘油酯、聚甘油酯、脫水山梨醇酯、蔗糖酯、及乙氧基化酯。非離子性烷醇醯胺及醚諸如脂肪醇乙氧化物、丙氧基化醇、乙氧基化/丙氧基化嵌段聚合物也包括在這個類別中。聚氧乙烯表面活性劑是非離子性表面活性劑類別的最流行的成員。

【0345】 若當表面活性劑分子溶解或分散在水中時，其係攜帶負電荷，該表面活性劑被歸類為陰離子性。陰離子性表面活性劑包括羧酸酯諸如肥皂、醯基乳酸酯、胺基酸的醯基醯胺、硫酸之酯諸如硫酸烷酯及乙氧基化硫酸烷酯、磺酸酯諸如苯磺酸烷酯、醯基羥乙磺酸酯、醯基牛磺酸酯和磺基琥珀酸酯、及磷酸酯。陰離子性表面活性劑類別的最重要成員是硫酸烷酯和肥皂。

【0346】 若當表面活性劑分子溶解或分散在水中時，其係攜帶正電荷，該表面活性劑被歸類為陽離子性。陽離子性表面活性劑包括四級銨鹽和乙氧基化胺。四級銨鹽是這個類別最常用成員。

【0347】 若表面活性劑分子具有攜帶或正或負電荷的能力，該表面活性劑被歸類為兩性。兩性表面活性劑包

括丙烯酸衍生物、經取代之烷基醯胺、N-烷基甜菜鹼和磷脂。

【0348】 表面活性劑在藥物產品、製劑及乳液中之用途已回顧於(Rieger 之“Pharmaceutical Dosage Forms”, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285)。

【0349】 用於本發明方法中的iRNA也可呈微胞製劑提供。「微胞」在本文中定義為特定種類之分子集合體，其中兩親性分子被排列成球狀結構，而使得該分子的所有疏水部分朝內指向，留下親水部分與周圍的水性相接觸。若環境是疏水性，則存在相反的排列。

【0350】 適合用於遞送通過透皮膜之混合的微胞製劑可藉由混合該 siRNA 組合物之水溶液、鹼金屬 C_8 至 C_{22} 烷基硫酸酯、及微胞形成性化合物來製備。例示性微胞形成性化合物包括卵磷脂、玻尿酸、玻尿酸之醫藥上可接受的鹽、乙醇酸、乳酸、甘菊提取物、黃瓜提取物、油酸、亞油酸、亞麻酸、油酸單甘油酯、單油酸酯、單月桂酸酯、琉璃苣油、晚櫻草油、薄荷醇、三羥基側氧基膽烷基甘氨酸(trihydroxy oxo cholanyl glycine)及其醫藥上可接受的鹽、甘油、聚甘油、離胺酸、聚離胺酸、三油醯甘油、聚氧乙烯醚及其類似物、聚多卡醇烷基醚及其類似物、鵝去氧膽酸鹽、去氧膽酸鹽、及其混合物。微胞形成性化合物可在相同時間或在添加鹼金屬烷基硫酸酯後加入。以實質上任何種類混合組分都將形成混合的微胞，但劇烈混合以提供較小大小之微胞。

【0351】 在一種方法中，係製備第一微胞組合物，其含有該 siRNA 組合物以及至少該鹼金屬烷基硫酸酯。接著，該第一微胞組合物係與至少三種微胞形成性化合物混合，以形成混合的微胞組合物。在另一種方法中，微胞組合物係藉由混合該 siRNA 組合物、該鹼金屬烷基硫酸酯以及該微胞形成性化合物中的至少一者，隨後加入剩餘的微胞形成性化合物，伴隨劇烈混合而製備。

【0352】 酚及/或間甲酚可添加到該混合的微胞組合物，以安定製劑並保護其對抗細菌生長。替代地，酚及/或間甲酚可與微胞形成性組分一起添加。也可以在形成該混合的微胞組合物之後添加等滲劑諸如甘油。

【0353】 為了呈噴霧劑遞送微胞製劑，該製劑可以被放入到氣溶膠分配器且該分配器填充有推進劑。推進劑，其是在壓力下，在分配器中係呈液體形式。調整各組分的比，以便水性相及推進劑相變成一體，亦即，出現一個相。若有兩個相，有必要在分配內容物，如通過計量閥之前，將搖動該分配器。醫藥劑的分配劑量是從計量閥推進呈細噴霧劑。

【0354】 推進劑可以包括含有氫之氯氟碳化物、含氫之氟碳化物、二甲醚及二乙醚。於某些實施態樣中，可以使用的 HFA134a(1,1,1,2 四氟乙烷)。

【0355】 必要組分的具體濃度可以藉由相對簡單的實驗來決定。對於透過口腔吸收，經常所欲為或增加，如至少二倍或三倍，該透過注射或透過胃腸道給藥劑量。

【0356】

B.脂質粒子

本發明中之 iRNA，如 dsRNA 可完全包封於脂質製劑，如 LNP、或其他核酸-脂質粒子中。術語「脂質奈米粒子」或「LNP」係囊泡，其包含對象醫藥上活性分子之脂質層，該醫藥上活性分子諸如和酸分子，如 iRNA 或從其轉錄出 iRNA 之質體。LNP 係描述於，例如美國專利第 6,858,225 號、第 6,815,432 號、第 8,158,601 號、及第 8,058,069 號，從而其之整體內容係藉由引用而併入本文中。

【0357】 LNP 典型含有陽離子脂質、非陽離子脂質、及防止粒子聚集之脂質(如，PEG-脂質接合體)。LNP 係極為有用於全身性應用中，因為他們展現於靜脈(i.v.)注射後之延長循環壽命且累積在遠端位點(如，與給藥位點物理上分開之位點)。LNP 包括「PSPL」，其包括經包封之縮合劑-核酸複合物，如 PCT 專利申請案公開第 WO00/03683 號中闡述。本發明之粒子典型具有平均直徑為約 50nm 至約 150 nm，更典型地約 60 nm 至約 130 nm，更典型地約 70nm 至約 110 nm，最典型為約 70 nm 至約 90 nm，並且係實質上非毒性。此外，當該核酸存在於本發明之核酸-脂質粒子中時，係在水溶液中對以核酸酶降解具有抗性。該核酸-脂質粒子及其製備方法係描述於，如美國專利第 5976567 號；第 5981501 號；第 6534484 號；第 6586410 號；第 6815432 號；美國專利申請案公開第 2010/0324120 號和 PCT 專利申請案公開第 WO 96/40964。

【0358】 於一種實施態樣中，該脂質對藥物比(質量/質量比)(如，脂質對 dsRNA 比)將在範圍從約 1：1 至約 50：1、從約 1：1 至約 25：1、從約 3：1 至約 15：1、從約 4：1 至約 10：1、從約 5：1 至約 9：1、或約 6：1 至約 9：1。 於上面所載範圍中間之範圍 也預期為本發明之一部分。

【0359】 該陽離子性脂質可為，

【0360】 例如 N,N-二油基-N,N-二甲基氯化銨(DODAC)、N,N-二硬脂基-N,N-二甲基溴化銨(DDAB)、N-(I-(2,3-二油醯基氧基)丙基)-N,N,N-三甲基氯化銨(DOTAP)、N-(I -(2,3-二油基氧基)丙基)-N,N,N-三甲基氯化銨(DOTMA)、N,N-二甲基-2,3 二油基氧基)丙基胺(DODMA)、1,2-二亞麻仁油基氧基-N,N-二甲基胺基丙烷(DLinDMA)、1,2-二亞麻仁油基氧基-N,N-二甲基胺基丙烷(DLenDMA)、1,2-二亞麻仁油基胺甲醯基-3-二甲基胺基丙烷(DLin-C-DAP)、1,2-二亞麻仁油基氧基-3-(二甲基胺基)乙醯氧基丙烷(DLin-DAC)、1,2-二亞麻仁油基氧基-3-N-嗎啉基 丙烷(DLin-MA)、1,2-二亞麻仁油醯基-3-二甲基胺基丙烷(DLinDAP)、1,2-二亞麻仁油基硫基-3-二甲基胺基丙烷(DLin-S-DMA)、1-亞麻仁油醯基-2-亞麻仁油基氧基-3-二甲基胺基丙烷(DLin-2-DMAP)、1,2-二亞麻仁油基氧基-3-三甲基胺基丙烷氯化物鹽(DLin-TMA.Cl)、1,2-二亞麻仁油醯基-3-三甲基胺基丙烷氯化物鹽(DLin-TAP.Cl)、1,2-二亞麻仁油基氧基-3-(N-甲基哌嗪基)丙烷(DLin-MPZ),或 3-(N,N-二

亞麻仁油基胺基)-1,2-丙烷二醇(DLinAP)、3-(N,N-二油基胺基)-1,2-丙烷二醇(DOAP)、1,2-二亞麻仁油基側氧基-3-(2-N,N-二甲基胺基)乙氧基丙烷(DLin-EG-DMA)、1,2-二次亞麻仁油基氧基-N,N-二甲基胺基丙烷(DLinDMA)、2,2-二亞麻仁油基-4-二甲基胺基甲基-[1,3]-二氧雜環戊烷(DLin-K-DMA)或其類似物、(3aR,5s,6aS)-N,N-二甲基-2,2-二((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯基)四氫-3aH-環戊烯并[d][1,3]二氧雜環戊烷-5-胺(ALN100)、4-(二甲基胺基)丁酸(6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基酯(MC3)、1,1'-(2-(4-(2-((2-(雙(2-羥基十二烷基)胺基)乙基)(2-羥基十二烷基)乙基)哌嗪-1-基)乙基脲二基)二十二烷-2-醇(Tech G1)、或其混合物。該陽離子性脂質可包含從出現在該粒子中之總脂質的約 20 莫耳%(mol %)至約 50 mol %或約 40 mol %。

【0361】 於另一種實施態樣中，化合物 2, 2-亞麻仁油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷可用於製備脂質-siRNA 粒子。2, 2-亞麻仁油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷之合成 係描述於 2008 年 10 月 23 日申請之美國臨時專利申請案第 61/107,998 號，其係藉由引用併入本文中。

【0362】 於一種實施態樣中，該脂質-siRNA 粒子包括 40%之 2, 2-亞麻仁油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]- 二氧環戊烷：10%之 DSPC：40%之膽固醇：10%之 PEG-C-DOMG(莫耳百分比)，具有粒子大小為 63.0 ± 20 nm

以及 0.027 之 siRNA/脂質比。

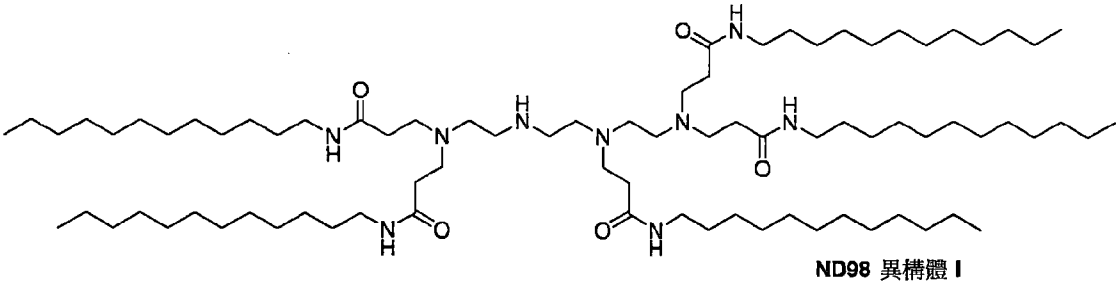
【0363】 該可離子化/非陽離子性脂質可為陰離子性脂質或中性脂質，包括但不限於二硬脂醯基磷脂醯基膽鹼(DSPC)、二油醯基磷脂醯基膽鹼(DOPC)、二棕櫚醯基磷脂醯基膽鹼(DPPC)、二油醯基磷脂醯基甘油(DOPG)、二棕櫚醯基磷脂醯基甘油(DPPG)、二油醯基磷脂醯基乙醇胺(DOPE)、棕櫚醯基油醯基磷脂醯基膽鹼(POPC)、棕櫚醯基油醯基磷脂醯基乙醇胺(POPE)、二油醯基磷脂醯基乙醇胺4-(N-順丁烯二醯亞胺基)-環己烷-1- 羧酸酯(DOPE-mal)、二棕櫚醯基磷脂醯基乙醇胺(DPPE)、二肉豆蔻醯基磷脂醯基乙醇胺(DMPE)、二硬脂醯基磷脂醯基乙醇胺(DSPE)、16-O-單甲基 PE、16-O-二甲基 PE、18-1-反式 PE、1 -硬脂醯基-2-油醯基-磷脂醯乙醇胺(SOPE)、膽固醇、或其組合。該若包括膽固醇，該非陽離子性脂質可從出現在該粒子中之總脂質的約 5 mol %至約 90 mol %、約 10 mol %、或約 58 mol %。

【0364】 抑制粒子聚集之經結合脂質可為，例如聚乙二醇(PEG)-脂質，包括但不限於 PEG-二醯基甘油(DAG)、PEG-二烷基氧基丙基(DAA)、PEG-磷脂質、PEG-神經醯胺(Cer)、或其混合物。該 PEG-DAA 接合體可為，例如 PEG-二月桂基氧基丙基(C_{i2})、PEG-二肉豆蔻基氧基丙基(C_{i4})、PEG-二棕櫚基氧基丙基(C_{i6})、或 PEG- 二硬脂基氧基丙基(C_{i8})。該抑制粒子聚集之經接合脂質可為，從出現在該粒子中之總脂質的 0 mol %至約 20 mol %或約 2 mol %。

【0365】 於一些實施態樣中，該核酸-脂質粒子進一步包括膽固醇為，例如出現在該粒子中之總脂質的約 10 mol %至約 60 mol %或約 48 mol %。

【0366】 於一種實施態樣中，利匹哆異德(lipidoid) ND98 • 4HCl(MW 1487)(參見美國專利申請案第 12/056,230 號，2008 年 3 月 26 日申請，其係藉由引用併入本文中)、膽固醇(Sigma-Aldrich)、及 PEG-神經醯胺 C16(Avanti Polar Lipids)可用於製備脂質-dsRNA 奈米粒子(亦即，LNP01 粒子)。各者於乙醇之原液係製備如下：ND98，133 mg/ml；膽固醇，25 mg/ml；PEG-神經醯胺 C16，100 mg/ml。接著，ND98、膽固醇、及 PEG-神經醯胺 C16 原液 可以，如 42：48：10 之莫耳比組合。經組合脂質溶液可與水性 dsRNA (如，於乙酸鈉中，pH 5)混合，而使得最終乙醇濃度為約 35 至 45%以及最終乙酸鈉濃度為約 100 至 300 mM。脂質-dsRNA 奈米粒子典型於混合時自發地形成。取決於所欲粒子大小分佈，所得奈米粒子混合物可使用例如，熱桶擠壓機，諸如 Lipex 擠壓機(Northern Lipids, Inc)擠壓通過聚碳酸酯膜(如，100 nm 切分)。於一些例子中，擠壓步驟可省略。乙醇移除及同時之緩衝液交換可藉由，例如透析或切向流動過濾完成。緩衝液可以例如磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)於約 pH 7，例如約 pH 6.9、約 pH 7.0、約 pH 7.1、約 pH 7.2、約 pH 7.3、或約 pH 7.4 交換。

【0367】



式 1

【0368】 LNP01 製劑係描述於，如國際專利申請公開案第 WO 2008/042973 號，其係藉由引用併入本文中。

【0369】 額外之例示性脂質-dsRNA 製劑係描述於表 1 中。

【0370】 表 1

	可離子化/陽離子性脂質	陽離子性脂質/非陽離子性脂質/膽固醇/PEG-脂質接合物 脂質：siRNA 比值
SNALP-1	1,2-二亞麻基氧基-N,N-二甲基胺基丙烷(DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/膽固醇/PEG-cDMA (57.1/7.1/34.4/1.4) 脂質：siRNA ~ 7：1
2-XTC	2,2-二亞油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷(XTC)	XTC/DPPC/膽固醇/PEG-cDMA 57.1/7.1/34.4/1.4 脂質：siRNA ~ 7：1
LNP05	2,2-二亞油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷(XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 脂質：siRNA ~ 6：1
LNP06	2,2-二亞油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷(XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 脂質：siRNA ~ 11：1
LNP07	2,2-二亞油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷(XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, 脂質：siRNA ~ 6：1
LNP08	2,2-二亞油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷(XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5， 脂質：siRNA ~ 11：1
LNP09	2,2-二亞油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷(XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA 10：1

LNP10	(3aR,5s,6aS)-N,N-二甲基-2,2-二((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯基)四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-胺(ALN100)	ALN100/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA 10：1
LNP11	4-(二甲基胺基)丁酸(6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基酯(MC3)	MC-3/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA 10：1
LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(雙(2-羥基十二碳烷基)胺基)乙基)(2-羥基十二碳烷基)胺基)乙基)哌啡-1-基)乙基脲二基(azanediyl))十二碳烷-2-醇(Tech G1)	Tech G1/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA 10：1
LNP13	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA：33：1
LNP14	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 40/15/40/5 脂質：siRNA：11：1
LNP15	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG/GalNAc-PEG-DSG 50/10/35/4.5/0.5 脂質：siRNA：11：1
LNP16	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA：7：1

LNP17	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA：10：1
LNP18	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA：12：1
LNP19	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/35/5 脂質：siRNA：8：1
LNP20	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DPG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA：10：1
LNP21	C12-200	C12-200/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA：7：1
LNP22	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA：10：1

DSPC：二硬脂醯基磷脂醯基膽鹼

DPPC：二棕櫚醯基磷脂醯基膽鹼

PEG-DMG：PEG-二肉豆蔻醯基甘油(C14-PEG 或 PEG-C14)(PEG 平均分子量為 2000)

PEG-DSG：PEG-二硬脂基甘油(C18-PEG 或 PEG-C18)(PEG 平均分子量為 2000)

PEG-cDMA：PEG-胺甲醯基-1,2-二肉荳蔻基氧丙基胺(PEG 平均分子量為 2000)

【0371】 包含 SNALP(1,2-二亞麻基氧-N,N-二甲基胺基丙烷(DLinDMA))之調配物說明於國際公告案案號WO2009/127060(申請日：2009年4月15日)，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0372】 包含 XTC 之調配物說明於例如，美國臨時申請案號 61/148,366(申請日 2009 年 1 月 29 日)；美國臨時申請案號 61/156,85(申請日 2009 年 3 月 2 日)；美國臨時申請案號(申請日 2009 年 6 月 10 日)；美國臨時申請案號 61/228,373(申請日 2009 年 7 月 24 日)；美國臨時申請案號 61/239,686(申請日 2009 年 9 月 3 日)；及國際申請案案號 PCT/US2010/022614(申請日 2010 年 1 月 29 日)；其揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0373】 包含 MC3 之調配物說明於例如，美國公開案案號 2010/0324120 (申請日 2010 年 6 月 10 日)，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0374】 包含 ALNY-100 之調配物說明於例如，國際專利申請案案號 PCT/US09/63933(申請日 2009 年 11 月 10 日)，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0375】 包含 C12-200 之調配物說明於美國臨時申請案號 61/175,770(申請日 2009 年 5 月 5 日)；及國際申請案案號 PCT/US10/33777(申請日 2010 年 5 月 5 日)，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0376】 供經口投藥組成物與調配物包括粉劑或粒劑、微粒、奈米粒、含於水性或非水性介質中之懸浮液或

溶液、膠囊、明膠囊、藥包、錠劑或迷你錠劑。可能需要增稠劑、調味劑、稀釋劑、乳化劑、分散助劑或結合劑。有些具體實施例中，經口調配物為彼等其中由如本發明所說明特徵之dsRNA與一或多種滲透加強劑界面活性劑及螯合劑組合投藥。合適界面活性劑包括脂肪酸與/或酯類或其鹽類、膽汁酸與/或其鹽類。合適膽汁酸/鹽類包括鵝去氧膽酸(CDCA)與熊去氧鵝去氧膽酸(UDCA)、膽酸、去氫膽酸、去氧膽酸、葡膽酸、甘膽酸、去氧甘膽酸、牛磺膽酸、牛磺去氧膽酸、牛磺-24,25-二氫-褐黴酸鈉與醣二氫褐黴酸鈉。合適脂肪酸包括花生四烯酸、十一碳烷酸、油酸、月桂酸、辛酸、癸酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、亞油酸、亞麻酸、二癸酸酯、三癸酸酯、單油酸甘油酯、二月桂酸甘油酯、1-單癸酸甘油酯、1-十二碳烷基氮雜環庚烷-2-酮、醯基肉鹼、醯基膽鹼、或單酸甘油脂、二酸甘油脂或其醫藥上可接受之鹽(例如，鈉鹽)。有些具體實施例中，可使用滲透加強劑之組合，例如，脂肪酸/鹽類與膽汁酸/鹽類之組合。其中一種組合實例為月桂酸鈉鹽、癸酸與 UDCA之組合。其他滲透加強劑包括聚氧乙烯-9-月桂基醚、聚氧乙烯-20-鯨蠟基醚。如本發明所說明特徵之 dsRNA 可呈包括噴霧乾燥之粒子或複合形成微粒或奈米粒子之粒型經口傳遞。DsRNA 複合劑包括聚-胺基酸；聚亞胺；聚丙烯酸酯；聚烷基丙烯酸酯、聚氧雜環丁烷(oxethane)、聚烷基氰基丙烯酸酯；陽離子化明膠、白蛋白、澱粉、丙烯酸酯、聚乙二醇(PEG)與澱粉；聚烷基氰基丙烯酸酯；DEAE-衍生

之聚亞胺、短梗黴多醣(pollulans)、纖維素與澱粉。合適複合劑包括幾丁聚醣、N-三甲基幾丁聚醣、聚-L-離胺酸、聚組胺酸、聚鳥胺酸、聚精胺、魚精蛋白，聚乙烯吡啶、聚硫二乙基胺基甲基乙烯 P(TDAE)、聚胺基苯乙烯(例如，對胺基)、聚(甲基氰基丙烯酸酯)、聚(乙基氰基丙烯酸酯)、聚(丁基氰基丙烯酸酯)、聚(異丁基氰基丙烯酸酯)、聚(異己基氰基丙烯酸酯)、DEAE-甲基丙烯酸酯、DEAE-己基丙烯酸酯、DEAE-丙烯醯胺、DEAE-白蛋白與 DEAE-葡聚糖、聚甲基丙烯酸酯、聚己基丙烯酸酯、聚(D,L-乳酸)、聚(DL-乳酸-共-乙醇酸(PLGA)、藻酸鹽、與聚乙二醇(PEG)。dsRNA之口服調配物與其製法詳細說明於美國專利案第6,887,906號、美國公開案案號 20030027780 與美國專利案第 6,747,014 號，其揭示內容已分別以引用之方式併入本文中。

【0377】 供非經腸式、(腦)實質內、鞘內、腦室內或肝內投藥之組成物與調配物可包括無菌水溶液，其中亦可包含緩衝劑、稀釋劑與其他合適添加劑，如，(但不限於)：滲透加強劑、載劑化合物與其他醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

【0378】 本發明醫藥組成物包括但不限於，溶液、乳液與包含脂質體之調配物。此等組成物可由各種不同組份產生，包括但不限於，預成型液體、自行乳化之固體與自行乳化之半固體。當治療肝病變(如肝癌瘤)時，特別佳為靶向肝臟之調配物。

【0379】 適合呈單位劑型之本發明醫藥調配物可依據醫藥業習知技術製備。此等技術包括組合活性成份與醫藥載劑(群)或賦形劑(群)之步驟。通常，調配物之製法為均勻且密切組合活性成份與液態載劑或細碎固態載劑或二者，然後若必要時，使產物成型。

【0380】 本發明組成物可調配成許多可能劑型中之任一種，如(但不限於)，錠劑、膠囊、明膠囊、液態糖漿、軟明膠囊、栓劑與灌腸劑。本發明組成物亦可於水性、非水性或混合介質中調配成懸浮液。水性懸浮液可進一步包含可提高該懸浮液黏度之物質，包括例如，羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇與/或葡聚糖。該懸浮液亦可包含安定劑。

【0381】

C. 其他調配物

i. 乳液

本發明組成物可製造並調配成乳液。乳液為其中一種液體呈直徑通常超過 0.1μm 之液滴型態勻散在另一種液體中之典型不均相系統(參見例如，Ansel' s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV.、Popovich NG.與 Ansel HC.，2004，Lippincott Williams & Wilkins(第 8 版)，New York, NY；Idson 述於 "Pharmaceutical Dosage Forms"，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 199；Rosoff 述於 "Pharmaceutical Dosage Forms"，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York,

N.Y.，第一冊，p. 245；Block 述於"Pharmaceutical Dosage Forms"，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第 2 冊，p. 335；Higuchi 等人述於 "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301)。乳液通常為雙相系統，其包含兩個彼此密切混合與分散之不可混溶之液相。通常，乳液可為油包水(w/o)型或水包油(o/w)型。當水相分成小液滴均勻分佈且分散在大體積之油相中時，所得組成物稱為油包水性(w/o)乳液。或者，當油相分成小液滴均勻分佈且分散在大體積之水相中時，所得組成物稱為水包油性(o/w)乳液。乳液中除了分散相外，可再包含其他組份，且活性藥物可呈溶液存在於水相、油相或本身另呈一相。需要時，乳液中亦可包含醫藥賦形劑，如：乳化劑、安定劑、染劑、與抗氧化劑。醫藥乳液亦可為由超過兩相組成之多相乳液，如，例如，以油包水包油性(o/w/o)與水包油包水性(w/o/w)乳液為例。此等複合調配物經常提供單純二元乳液沒有之某些優點。其中 o/w 乳液之個別油滴包埋小水滴之多相乳液即構成 w/o/w 乳液。同樣地，由油滴包埋在於油連續相中安定化之水球中，提供 o/w/o 乳液。

【0382】 乳液之特徵在於很低或沒有熱動力學安定性。通常，乳液之分散相或不連續相均勻分佈在外相或連續相內，並利用乳化劑或調配物之黏度維持此型式。乳液之任一相可以為半固體或固體，如乳液型油膏基質與乳霜。其他安定乳液方式可以使用乳化劑，引進乳液之任一

相中。乳化劑可廣義分為四類：合成性界面活性劑、天然乳化劑、吸收基質、與均勻分散之固體(參見例如，Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV.、Popovich NG.與 Ansel HC.，2004，Lippincott Williams & Wilkins(第 8 版)，New York, NY；Idson 述於 "Pharmaceutical Dosage Forms", Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 199)。

【0383】 合成性界面活性劑亦已知為表面活性劑，已廣泛用於調配乳液，且已於文獻中說明(參見例如，Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV.、Popovich NG.與 Ansel HC.，2004，Lippincott Williams & Wilkins(第 8 版)，New York, NY；Rieger 述於 "Pharmaceutical Dosage Forms"，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 285；Idson 述於 "Pharmaceutical Dosage Forms"，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988，第一冊，p. 199)。界面活性劑通常為兩親性，其包含親水性與疏水性部份。界面活性劑之親水性對疏水性性質之比值稱為親水物/親脂物平衡值(HLB)，係在製備調配物時用於分類及選擇界面活性劑之有利工具。界面活性劑可依據親水性基團性質分成不同類型：非離子性、陰離子性、陽離子性、與兩親性(參見例如，Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery

Systems, Allen, LV.、Popovich NG.與 Ansel HC.，2004，Lippincott Williams & Wilkins(第 8 版)，New York, NY；Rieger 述於"Pharmaceutical Dosage Forms"，Lieberman、Rieger與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 285)。

【0384】 用於乳液調配物之天然乳化劑包括羊毛脂、蜂蠟、磷脂、卵磷脂與阿拉伯膠。吸收性基質具有親水性性質，因此可吸收水形成 w/o 乳液，但仍保留其半固態堅實度，如無水羊毛脂與親水性石蠟。亦可使用細碎固體作為良好乳化劑，尤其與界面活性劑組合及用於黏性製劑中時。此等包括極性無機固體，如：重金屬氫氧化物、非膨脹性黏土，如皂土、矽鎂土、鋰蒙脫石、高嶺土、蒙脫土、膠體矽酸鋁與膠體矽酸鎂鋁、色素、與非極性固體，如碳或三硬脂酸甘油酯。

【0385】 乳液調配物中亦可包括許多種不同之非乳化材料，其可賦與乳液性質。此等物質包括脂肪、油類、蠟類、脂肪酸、脂肪醇類、脂肪酯類、保濕劑、親水性膠體、防腐劑與抗氧化劑(Block 述於" Pharmaceutical Dosage Forms"，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 335；Idson 述於"Pharmaceutical Dosage Forms"，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 199)。

【0386】 親水性膠體或水膠體包括天然膠質與合成

性聚合物，如多醣類(例如，阿拉伯膠、洋菜、藻酸、鹿角菜膠、關華豆膠、卡拉膠與黃著膠)、纖維素衍生物(例如，羧甲基纖維素與羧丙基纖維素)、與合成性聚合物(例如，卡波姆(carbomers)、纖維素醚與羧乙烯基聚合物)。此等物質於水中分散或膨脹，形成膠體溶液，藉由在分散相之液滴周圍形成強力介面膜並提高外相之黏度，而安定該乳液。

【0387】 由於乳液經常包含許多如碳水化合物、蛋白質、固醇類、與磷脂之成份，很容易支持微生物生長，因此此等調配物經常添加防腐劑。常包括於乳液調配物中之防腐劑包括對羥基苯甲酸甲基酯、對羥基苯甲酸丙基酯、四級銨鹽類、氯化苄二甲烴銨、對羥基苯甲酸之酯類、與硼酸。亦經常添加抗氧化劑至乳液調配物中，以防止調配物劣化。所使用之抗氧化劑可為游離基清除劑，如生育酚、沒食子酸烷基酯、丁基化羥基苯甲醚、丁基化羥基甲苯，或還原劑，如抗壞血酸與偏亞硫酸氫鈉，與抗氧化促效劑，如檸檬酸、酒石酸與卵磷脂。

【0388】 乳液調配物經由皮膚、口、與非經腸式途徑之用途與其製造方法已有文獻說明(參見例如，Ansel' s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV.、Popovich NG.與 Ansel HC.，2004，Lippincott Williams & Wilkins(第 8 版)，New York, NY；Idson 述於 "Pharmaceutical Dosage Forms"，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 199)。用於經口傳遞之乳液調配物因為容易調

配，且從吸收效力與生體可用率觀點，已極廣泛使用(參見例如，Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV.、Popovich NG.與 Ansel HC.，2004，Lippincott Williams & Wilkins(第 8 版)，New York, NY；Rosoff 述於"Pharmaceutical Dosage Forms"，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 245；Idson 述於"Pharmaceutical Dosage Forms"，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 199)。基於礦物油之緩瀉劑、油溶性維生素與高脂肪營養製劑為常用於呈 o/w 乳液經口投藥之材料。

【0389】

ii.微乳液

本發明一項具體實施例中，iRNA 與核酸之組成物係調配成微乳液。微乳液之定義為由水、油與兩親物形成單一之光學上各向同性且熱動力學上安定之液體溶液之系統(參見例如，Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV.、Popovich NG.與 Ansel HC.，2004，Lippincott Williams & Wilkins(第 8 版)，New York, NY；Rosoff 述於"Pharmaceutical Dosage Forms"，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 245)。典型微乳液為先讓油分散在水性界面活性劑溶液中，然後添加足量之第四組份所形成之系統，通常添加中鏈長醇類，以形成透明系統。因此，微乳

液亦稱為兩種不混溶液體之動力學上安定之各向同性透明分散液，其係利用表面活性分子之界面膜安定化(Leung與Shah述於："Controlled Release of Drugs：Polymers and Aggregate System"，Rosoff, M.編輯，1989, VCH Publishers, New York, p.185-215)。微乳液通常係由3至5種組份組合製成，其包括油、水、界面活性劑、輔界面活性劑與電解質。該微乳液為油包水(w/o)或水包油(o/w)型端賴所使用油與界面活性劑之性質及界面活性劑分子之極性頭端與烴尾端之結構與幾何堆疊而定(Schott 述於"Remington's Pharmaceutical Sciences"，Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271)。

【0390】 利用相態圖之現象學方法已有深入研究，且已產生大量知識，讓熟悉此相關技術者了解如何調配微乳液(參見例如，Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV.、Popovich NG.與Ansel HC.，2004，Lippincott Williams & Wilkins(第8版)，New York, NY；Rosoff述於"Pharmaceutical Dosage Forms"，Lieberman、Rieger與Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 245；Block述於"Pharmaceutical Dosage Forms"，Lieberman、Rieger與Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 335)。相較於一般乳液，微乳液之優點在於可在自發性形成之熱動力學上安定之液滴之調配物中溶解水不溶性藥物。

【0391】 製備微乳液時所使用之界面活性劑包括但

不限於，離子性界面活性劑、非離子性界面活性劑、Brij 96、聚氧乙烯油基醚類、聚甘油脂肪酸酯類、單月桂酸四甘油酯(ML310)、單油酸四甘油酯(MO310)、單油酸六甘油酯(PO310)、五油酸六甘油酯(PO500)、單癸酸十甘油酯(MCA750)、單油酸十甘油酯(MO750)、倍半油酸十甘油酯(SO750)、十油酸十甘油酯(DAO750)，其可單獨使用或與輔界面活性劑組合使用。輔界面活性劑通常為短鏈醇，如乙醇、1-丙醇、與 1-丁醇，其藉由滲透至界面活性劑膜中，在界面活性劑分子之間產生空隙，因此造成無序膜，而提高界面流動性。然而不需要使用輔界面活性劑亦可製備微乳液，且相關技藝上已知不含醇之可自行乳化之微乳液系統。典型之水相為但不限於，水、藥物水溶液、甘油、PEG300、PEG400、聚甘油、丙二醇、與乙二醇之衍生物。該油相可包括但不限於，下列材料，如 Captex 300、Captex 355、Capmul MCM、脂肪酸酯類、中鏈(C8-C12)單酸-、二酸-、與三酸甘油酯、聚氧乙基化甘油基脂肪酸酯類、脂肪醇類、聚二醇化甘油酯類、飽和聚二醇化 C8-C10 甘油酯類、植物油與矽酮油類。

【0392】 從藥物溶解度與加強藥物吸收性之觀點而言，微乳液特別值得注意。已提出基於脂質之微乳液(包括 o/w 與 w/o)來加強藥物(包括肽)之口服生體可用率(參見例如，美國專利案第 6,191,105 號；第 7,063,860 號；第 7,070,802 號；第 7,157,099 號；Constantinides 等人，*Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385-1390；Ritschel 之 *Meth. Find. Exp.*

Clin. Pharmacol., 1993, 13, 205)。微乳液提供之優點為改善藥物溶解性、保護藥物免於酵素水解、可能基於界面活性劑誘發改變膜流動性與通透性而加強藥物吸收性、容易製備、比固態劑型容易經口投藥、改善臨床效力、及降低毒性(參見例如，美國專利案第 6,191,105 號；第 7,063,860 號；第 7,070,802 號；第 7,157,099 號；Constantinides 等人，*Pharmaceutical Researchh*, 1994, 11, 1385；Ho 等人，*J. Pharm. Sci.*, 1996, 85, 138-143)。當於環境溫度下將微乳液組份組合在一起時，經常可自發性形成微乳液。當調配對熱敏感之藥物、肽、或 iRNA 時，微乳液特別有利。微乳液亦可在化妝品與醫藥用途上有效地穿皮式傳遞活性組份。預期本發明微乳液組成物與調配物將可促進胃腸道提高 iRNA 與核酸之全身吸收性，並改善局部細胞吸收 iRNA 與核酸。

【0393】 本發明微乳液亦可包含其他組份與添加劑，如：山梨糖醇酐單硬脂酸酯(Grill 3)、聚乙二醇-8-辛酸/癸酸酯(Labrasol)與滲透加強劑，以改善調配物性質，及加強本發明 iRNA 與核酸之吸收性。本發明微乳液所採用之滲透加強劑可分為 1 至 5 大類-界面活性劑、脂肪酸，膽汁鹽類、螯合劑與非螯合性非界面活性劑(Lee 等人，"*Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*"，1991, p. 92)。此等類別已分別如上述討論。

【0394】

iii. 微粒子

本發明 iRNA 劑可以併至粒子，例如，微粒子中。微

粒子可由噴霧乾燥法產生，但亦可採用其他方法，包括冷凍乾燥、蒸發、流化床乾燥、真空乾燥、或此等技術之組合。

【0395】

iv. 滲透加強劑

一項具體實施例中，本發明使用各種不同滲透加強劑，讓核酸(特定言之 iRNA)有效傳遞至動物皮膚。大多數藥物在溶液中係呈離子化與非離子化型。然而，通常僅有脂質可溶性或親脂性藥物容易通過細胞膜。已發現，若膜經過滲透加強劑處理時，即使非親脂性藥物亦可穿過該細胞膜。此外，為了協助非親脂性藥物擴散通過細胞膜，滲透加強劑亦可加強親脂性藥物之通透性。

【0396】 滲透加強劑可分成 1 至 5 大類，亦即界面活性劑、脂肪酸、膽汁鹽類、螯合劑、與非螯合性非界面活性劑(參見例如，Malmsten, M.之"Surfactants and polymers in drug delivery", Informa Health Care, New York, NY, 2002；Lee 等人之"Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems)", 1991, p.92)。上述各類滲透加強劑將更詳細說明於下文中。

【0397】 界面活性劑(或「表面活性劑」)為一種在溶於水溶液中時可以降低溶液之表面張力或水溶液與另一種液體之間之界面張力之化學物質，結果將加強 iRNA 通過黏膜之吸收性。除了膽汁鹽類與脂肪酸外，此等滲透加強劑包括例如，月桂基硫酸鈉、聚氧乙烯-9-月桂基醚與聚氧

乙烯-20-鯨蠟基醚(參見例如，Malmsten, M.之"Surfactants and polymers in drug Delivery", Informa Health Care, New York, NY, 2002；Lee 等人之"Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems", 1991, p.92)；與全氟化學乳液，如FC-43。Takahashi 等人，*J. Pharm. Pharmacol.*, 1988, 40, 252)。

【0398】 作為滲透加強劑之各種不同脂肪酸與其衍生物包括例如，油酸、月桂酸、癸酸(正癸酸)、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、亞油酸、亞麻酸、二癸酸酯、三癸酸酯、單油酸甘油酯(1-單油基-消旋性-甘油)、二月桂酸甘油酯、辛酸、花生四烯酸、1-單癸酸甘油酯、1-十二碳烷基氮雜環庚烷-2-酮、醯基肉鹼、醯基膽鹼、其 C_{1-20} 烷基酯(例如，甲基酯、異丙基酯與第三丁基酯)、及其單酸-與二酸甘油酯(亦即油酸酯、月桂酸酯、癸酸酯、肉豆蔻酸酯、棕櫚酸酯、硬脂酸酯、亞油酸酯等等)(參見例如，Touitou, E.等人之"Enhancement in Drug Delivery", CRC Press, Danvers, MA, 2006；Lee 等人，"Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems", 1991, p.92；Muranishi 之"Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems", 1990, 7, 1-33；El Hariri 等人，*J. Pharm. Pharmacol.*, 1992, 44, 651-654)。

【0399】 膽汁之生理性角色包括促進脂質與脂溶性維生素分散與吸收(參見例如，Malmsten, M.之"Surfactants and polymers in drug Delivery", Informa Health Care, New York, NY, 2002；Brunton 述於：Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic"，第 9 版，第 38 章，

Hardman 等人編輯，McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 934-935)。各種不同天然膽汁鹽類與其合成性衍生物均可作為滲透加強劑。因此術語「膽汁鹽類」包括膽汁之任何天然組份及其任何合成性衍生物。合適膽汁鹽包括例如，膽酸(或其醫藥上可接受之鈉鹽、膽酸鈉)、去氫膽酸(去氫膽酸鈉)、去氧膽酸(去氧膽酸鈉)、葡膽酸(葡膽酸鈉)、甘膽酸(甘膽酸鈉)、去氧甘膽酸(去氧甘膽酸鈉)、牛磺膽酸(牛磺膽酸鈉)、牛磺去氧膽酸(牛磺去氧膽酸鈉)、鵝去氧膽酸(鵝去氧膽酸鈉)、熊去氧膽酸(UDCA)、牛磺-24,25-二氫-褐黴酸鈉(STDHF)、甘胺二氫褐黴酸鈉與聚氧乙烯-9-月桂基醚(POE)(參見例如，Malmsten, M.之"Surfactants and polymers in drug delivery", Informa Health Care, New York, NY, 2002；Lee 等人之"Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems", 1991, p.92；Swinyard 述於："Remington's Pharmaceutical Sciences"，第 18 版，第 39 章，Gennaro 編輯，Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, p. 782-783；Muranishi 之"Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems", 1990, 7, 1-33；Yamamoto 等人，*J. Pharm. Exp. Ther.*, 1992, 263, 25；Yamashita 等人，*J. Pharm. Sci.*, 1990, 79, 579-583)。

【0400】 本發明所使用之螯合劑可定義為可與溶液中金屬離子形成複合物而藉以排除之化合物，結果可以藉此加強 iRNA 通過黏膜之吸收性。螯合劑在本發明中作為滲透加強劑之相關用法中，其附加價值在於亦可作為

DNase 抑制劑，因為大多數已判別特徵之 DNA 核酸酶均需要二價金屬離子，供進行催化作用，因此可被螯合劑抑制(Jarrett, *J. Chromatogr.*, 1993, 618, 315-339)。合適螯合劑包括但不限於，乙二胺四乙酸二鈉(EDTA)、檸檬酸、水楊酸鹽(例如，水楊酸鈉、5-甲氧基水楊酸鹽與高碳香蘭酸鹽)、膠原蛋白之 N-醯基衍生物、月桂基醚-9 與 β-二酮之 N-胺基醯基衍生物(烯胺類)(參見例如，Katdare, A.等人之 "Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery)", CRC Press, Danvers, MA, 2006；Lee 等人，"Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems", 1991, p. 92；Muranishi 之"Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems", 1990, 7, 1-33；Buur 等人，*J. Control Rel.*, 1990, 14, 43-51)。

【0401】 本文所採用非螯合性非界面活性劑滲透加強化合物可定義為已證實沒有顯著螯合劑或界面活性劑之活性，但仍可加強 iRNA 通過消化道黏膜吸收之化合物(參見例如，Muranishi 之"Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems", 1990, 7, 1-33)。此類滲透加強劑包括例如，不飽和環狀脲類、1-烷基-與 1-烯基氮雜環-烷酮類衍生物(Lee 等人，"Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems", 1991, p.92)；及非類固醇消炎劑，如雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、吲哚美辛(indomethacin)與苯丁吡唑酮(phenylbutazone)(Yamashita 等人，*J. Pharm. Pharmacol.*, 1987, 39, 621-626)。

【0402】 亦可添加可在細胞層級上加強吸收iRNA之製劑至本發明醫藥與其他組成物中。亦已知例如，陽離子性脂質，如微脂體(lipofectin)(Junichi等人，美國專利案第5,705,188號)、陽離子性甘油衍生物、與聚陽離子性分子，如：聚離胺酸(Lollo等人，PCT申請案WO 97/30731)可加強細胞吸收 dsRNA。可自商品取得之轉染劑實例包括例如，Lipofectamine™(Invitrogen；Carlsbad, CA)、Lipofectamine 2000™(Invitrogen；Carlsbad, CA)、293fectin™(Invitrogen；Carlsbad, CA)、Cellfectin™(Invitrogen；Carlsbad, CA)、DMRIE-C™(Invitrogen；Carlsbad, CA)、FreeStyle™ MAX(Invitrogen；Carlsbad, CA)、Lipofectamine™ 2000 CD(Invitrogen；Carlsbad, CA)、Lipofectamine™(Invitrogen；Carlsbad, CA)、iRNAMAX(Invitrogen；Carlsbad, CA)、Oligofectamine™(Invitrogen；Carlsbad, CA)、Optifect™(Invitrogen；Carlsbad, CA)、X-tremeGENE Q2轉染劑(Roche；Grenzacherstrasse, 瑞士)、DOTAP脂質體轉染劑(Grenzacherstrasse, 瑞士)、DOSPER脂質體轉染劑(Grenzacherstrasse, 瑞士)、或Fugene(Grenzacherstrasse, 瑞士)、Transfectam®試劑(Promega；Madison, WI)、TransFast™轉染劑(Promega；Madison, WI)、Tfx™-20試劑(Promega；Madison, WI)、Tfx™-50試劑(Promega；Madison, WI)、DreamFect™(OZ Biosciences；Marseille, 法國)、EcoTransfect(OZ Biosciences；Marseille, 法國)、TransPass^{a} D1轉染劑(New England Biolabs；Ipswich, MA, USA)、

LyoVec™/LipoGen™(Invitrogen；San Diego, CA, USA)、PerFectin 轉染劑(Genlantis；San Diego, CA, USA)、NeuroPORTER 轉染劑(Genlantis；San Diego, CA, USA)、GenePORTER 轉染劑(Genlantis；San Diego, CA, USA)、GenePORTER 2 轉染劑(Genlantis；San Diego, CA, USA)、Cytofectin 轉染劑(Genlantis；San Diego, CA, USA)、BaculoPORTER 轉染劑(Genlantis；San Diego, CA, USA)、TroganPORTER™轉染劑(Genlantis；San Diego, CA, USA)、RiboFect(Bioline；Taunton, MA, USA)、PlasFect(Bioline；Taunton, MA, USA)、UniFECTOR(B-Bridge International；Mountain View, CA, USA)、SureFECTOR(B-Bridge International；Mountain View, CA, USA)，或 HiFect™(B-Bridge International, Mountain View, CA, USA)等等。

【0403】 其他可用於為所投與核酸加強滲透之製劑包括二醇類如乙二醇與丙二醇、吡咯類如 2-吡咯、氮酮類與萜烯類，如檸檬烯與薄荷酮。

【0404】

v. 載劑

某些本發明組成物亦可在調配物中納入載劑化合物。本文所採用「載劑化合物」或「載劑」可指核酸或其類似物，其係惰性(亦即本身沒有生物活性)，但仍可在活體內過程中被辨識為核酸，該過程係藉由例如，降解生物活性核酸或促進其從循環過程中排出，而降低該具有生物

活性之核酸之生體可用率。共同投與核酸與載劑化合物(後者物質通常使用過量)可以大幅降低肝臟、腎臟或其他外循環器官之核酸回收量，可能歸因於載劑化合物與核酸競爭共用受體所致。例如，當與聚肌苷酸、葡聚糖硫酸鹽、聚胞苷酸或 4-乙醯胺基-4'異硫氰醯基-芪-2,2'-二磺酸共同投藥時，可減少肝臟組織回收部份硫代磷酸 dsRNA(Miyao 等人，DsRNA Res. Dev., 1995, 5, 115-121；Takakura 等人，DsRNA & Nucl. Acid Drug Dev., 1996, 6, 177-183。

【0405】

vi. 賦形劑

與載劑化合物相反，「醫藥載劑」或「賦形劑」為供傳遞一或多種核酸至動物體之醫藥上可接受之溶劑、懸浮劑或任何其他醫藥惰性媒劑。賦形劑可呈液態或固態，並依計畫之投藥方式選擇，以在與核酸與指定之醫藥組成物中其他組份組合時提供所需之填充體積、堅實度等等。典型醫藥載劑包括但不限於，結合劑(例如，預糊化玉米澱粉、聚乙烯吡啶咯酮或羥基丙基甲基纖維素等等)；填料(例如，乳糖與其他糖類、微晶纖維素、果膠、明膠、硫酸鈣、乙基纖維素、聚丙烯酸酯或磷酸氫鈣等等)；潤滑劑(例如，硬脂酸鎂、滑石、矽石、膠體二氧化矽、硬脂酸、硬脂酸金屬鹽、氫化植物油、玉米澱粉、聚乙二醇、苯甲酸鈉、乙酸鈉等等)；崩解劑(例如，澱粉、澱粉乙醇酸鈉等等)；與濕化劑(例如，月桂基硫酸鈉等等)。

【0406】 亦可使用適合非-非經腸式投藥且不會與核

酸有不利反應之醫藥上可接受之有機或無機賦形劑來調配本發明組成物。合適之醫藥上可接受之載劑包括但不限於，水、鹽溶液、醇類、聚乙二醇、明膠、乳糖、直鏈澱粉、硬脂酸鎂、滑石、矽酸、黏性石蠟、羥甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮等等。

【0407】 供局部表面投與核酸之調配物可包括無菌與非無菌水溶液、於常用溶劑(如醇類)中之非水性溶液、或含核酸之液態或固態油基質溶液。溶液中亦可包含緩衝劑、稀釋劑與其他合適添加劑。可使用適合非-非經腸式投藥且不會與核酸有不利反應之醫藥上可接受之有機或無機賦形劑。

【0408】 合適之醫藥上可接受之賦形劑包括但不限於，水、鹽溶液、醇、聚乙二醇、明膠、乳糖、直鏈澱粉、硬脂酸鎂、滑石、矽酸、黏性石蠟、羥甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮等等。

【0409】

vii. 其他組份

本發明組成物可再包含醫藥組成物中常用且相關技藝上已建立用量之其他輔助組份。因此例如，組成物可再包含其他可相容之醫藥活性材料，如例如，止癢劑、收斂劑、局部麻醉藥或消炎劑，或可包含其他適用於物理性調配本發明組成物各種不同劑型之材料，如染劑、調味劑、防腐劑、抗氧化劑、不透明劑、增稠劑與安定劑。然而，當添加此等材料時，不應不當干擾本發明組成物中組份之

生物活性。調配物可經過殺菌，且若需要時，可與不會與調配物之核酸(群)出現不良交互作用之輔劑混合，例如，潤滑劑、防腐劑、安定劑、濕化劑、乳化劑、影響滲透壓之鹽類、緩衝劑、著色劑、調味劑與/或芳香物質等等。

【0410】 水性懸浮液可包含提高懸浮液黏度之物質，包括例如，羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇與/或葡聚糖。該懸浮液亦可包含安定劑。

【0411】 有些具體實施例中，如本發明所說明特徵之醫藥組成物包括(a)一或多種 iRNA 化合物與(b)一或多種其功能為非 iRNA 機轉且適用於治療溶血病症之製劑。此等製劑實例包括但不限於，消炎劑、抗脂肪變性劑、抗病毒劑、與/或抗纖維變性劑。

【0412】 此外，常用於保護肝臟之物質，如水飛薊素(silymarin)亦可與本文說明之 iRNA 併用。其他適用於治療肝病之製劑包括喜必福(telbivudine)、恩替卡韋(entecavir)、與蛋白酶抑制劑，如特拉匹韋(telaprevir)與其他揭示於例如 Tung 等人之美國申請案公開案號 2005/0148548、2004/0167116、與 2003/0144217；及 Hale 等人之美國申請案公開案號 2004/0127488 中者。

【0413】 此等化合物之毒性與醫療效力可採用標準醫藥製程，於細胞培養中或實驗動物中測定，例如，測定 LD50(造成 50%族群死亡時之劑量)與 ED50(有效醫療 50%族群時之劑量)。毒性與醫療效應之間之劑量比值即為醫療指數，以 LD50/ED50 比值表示。以醫療指數高之化合物較

佳。

【0414】 可採用由細胞培養分析法與動物研究得到之數據來調配用於人類之劑量範圍。如本發明所說明特徵之組成物之劑量通常落在包括極低或無毒性之 ED50 之循環濃度範圍內。劑量可依所採用劑型及所利用之投藥途徑，在此範圍內變化。用於如本發明所說明特徵之方法所使用之任何化合物之醫療有效劑量可先從細胞培養分析法估測。可在動物模式中調配劑量，以使該化合物或若適當時使標靶序列之多肽產物之循環血漿濃度範圍達到(例如，降低多肽濃度達到)包括細胞培養物所決定 IC50(亦即試驗化合物使症狀達到一半最大抑制性時之濃度)在內之範圍。此等資訊可用於更精確決定適用於人類之劑量。可藉由例如，高效液相層析法測定血漿中濃度。

【0415】 除了如上述投藥法外，如本發明所說明特徵之 iRNA 可與其他已知可有效治療受 PNPLA3 表現介導之病理過程之製劑組合投藥。任何情況下，投藥之醫師均可依據採用相關技藝上已知或本文所說明標準效力測定法所觀察到之結果來調整 iRNA 之投藥量與投藥時間。

【0416】

VII. 抑制 PNPLA3 表現之方法

本發明亦提供一種抑制細胞中 PNPLA3 基因表現之方法。該方法包括由細胞與抑制細胞中 PNPLA3 表現有效量之 RNAi 劑(例如，雙股 RNAi 劑)接觸，藉以抑制細胞中 PNPLA3 表現。

【0417】 細胞與 RNAi 劑(例如，雙股 RNAi 劑)接觸之方式可於活體內或活體外進行。細胞於活體內與 RNAi 劑之接觸法包括由個體(例如，人類個體)內之細胞或細胞群與 RNAi 劑接觸。亦可能組合活體外與活體內之細胞接觸法。細胞接觸法可為如上述之直接或間接法。此外，細胞接觸法可藉由靶向配體來完成，包括本文說明或相關技藝上已知之任何配體。較佳具體實施例中，靶向配體為碳水化合物部份體，例如，$GalNAc_3$ 配體，或可主導 RNAi 劑至所需位點之任何其他配體。

【0418】 一項具體實施例中，細胞與 iRNA 之接觸法包括藉由促進或促使細胞攝入或吸收而「引進」或「遞送」iRNA 至細胞內。iRNA 可透過無助力之擴散或主動細胞過程，或利用輔劑或裝置進行攝入或吸收。可於活體外 與/或活體內引進 iRNA 至細胞內。例如，於活體內引進時，可注射 iRNA 至組織位點或經全身投藥。於活體外引進至細胞包括相關技藝上已知之方法，如電穿孔法與脂染法。其他方法說明於下文中及/或係相關技藝上已知者。

【0419】 本文所採用術語「抑制」可與「降低」、「靜默」、「下調」、「壓制」及其他類似術語交換使用，且包括任何程度之抑制作用。

【0420】 片語 「抑制 PNPLA3 表現」係指抑制任何 PNPLA3 基因(如例如，小鼠 PNPLA3 基因、大鼠 PNPLA3 基因、猴 PNPLA3 基因、或人類 PNPLA3 基因)及 PNPLA3 基因之變異體或突變體之表現。因此，PNPLA3 基因可為

野生型 PNPLA3 基因、突變 PNPLA3 基因(如造成類澱粉蛋白沉積之突變 PNPLA3 基因)、或在遺傳操作細胞、細胞群或生物體中之轉殖基因 PNPLA3 基因。

【0421】 「抑制 PNPLA3 基因表現」包括對 PNPLA3 基因之任何抑制程度，例如，至少部份壓制 PNPLA3 基因表現。PNPLA3 基因之表現可依據與 PNPLA3 基因表現相關之任何變數之程度、或程度之變化來分析，例如，PNPLA3 mRNA 含量、PNPLA3 蛋白質含量、或類澱粉蛋白之數量或程度。此程度可於個別細胞中或細胞群中分析，包括例如，來自個體之檢體。

【0422】 可由與 PNPLA3 表現相關之一或多種變數與對照組比較其絕對或相對下降程度，來分析抑制性。對照組含量可能為相關技藝上採用之任何型態之對照含量，例如，投藥前之基線值或由未處理或接受對照物(如例如，僅使用緩衝劑之對照物或含無活性劑之對照物)處理之類似個體、細胞或檢體所測得之含量。

【0423】 本發明方法之有些具體實施例中，PNPLA3 基因表現受到抑制至少約 5%、至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 91%、至少約 92%、至少約 93%、至少約 94%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、或至少約 99%。

【0424】 對 PNPLA3 基因表現之抑制性可由其中 PNPLA3 基因已轉錄且已接受處理(例如，由細胞或細胞群與本發明 RNAi 劑接觸，或對含有該細胞或細胞群之個體投與本發明 RNAi 劑)之第一細胞或細胞群(此等細胞可能存在於例如，源自個體之檢體)之 mRNA 表現量之下降程度來表示，因此當與實質上與該第一細胞或細胞群相同，但未曾接受處理之第二細胞或細胞群(對照組細胞(群))比較時，PNPLA3 基因表現已受到抑制。較佳具體實施例中，採用下列公式，由處理組細胞中之 mRNA 表現量相對於對照組細胞中 mRNA 量之百分比來分析抑制性。

$$\frac{\text{(對照組細胞之 mRNA)-(處理組細胞之 mRNA)}}{\text{(對照組細胞之 mRNA)}} \times 100\%$$

【0425】 或者，對 PNPLA3 基因表現之抑制性可藉由在功能上與 PNPLA3 基因表現相關之參數之下降程度來分析，例如，PNPLA3 蛋白質表現或刺猬(Hedgehog)途徑蛋白質活性。可於任何經過組成性表現或經過基因組工程處理而表現 PNPLA3 之細胞中，採用相關技藝上已知分析法測定 PNPLA3 基因靜默。

【0426】 對 PNPLA3 蛋白質表現之抑制性可由細胞或細胞群之 PNPLA3 蛋白質表現之下降程度來分析(例如，源自個體之檢體中之蛋白質表現量)。如上文中 mRNA 抑制性分析法之說明，處理組細胞或細胞群之蛋白質表現量之

抑制性同樣可由相對於對照組細胞或細胞群之蛋白質含量之百分比表示。可用於分析 PNPLA3 基因表現之抑制性之對照組細胞或細胞群包括未曾與本發明 RNAi 劑接觸之細胞或細胞群。例如，對照組細胞或細胞群可能源於接受 RNAi 劑治療前之個體(例如，人類或動物個體)。

【0427】 細胞或細胞群之 PNPLA3 mRNA 表現量或循環中之 PNPLA3 mRNA 含量可採用相關技藝上已知用於分析 mRNA 表現之任何方法測定。一項具體實施例中，測定檢體中 PNPLA3 表現量時，係檢測轉錄之聚核苷酸或其一部份，例如，PNPLA3 基因之 mRNA。可能採用 RNA 萃取技術，包括例如，使用酸苯酚/胍異硫氰酸酯萃取法(RNAzol B；Biogenesis)、RNeasy RNA 製備套組(Qiagen)或 PAXgene(PreAnalytix，瑞士)，從細胞中萃取 RNA。利用核糖核酸雜交法之典型分析法包括核連綴分析法(nuclear run-on assay)、RT-PCR、RNase 保護分析法(Melton 等人，*Nuc. Acids Res.* 12：7035)、北方墨點法、原位雜交法、與微陣列分析法。循環中之 PNPLA3 mRNA 可採用 PCT/US2012/043584 說明之方法檢測，其完整內容已以引用之方式併入本文中。

【0428】 一項具體實施例中，使用核酸探針測定 PNPLA3 表現量。本文所採用術語「探針」係指可以選擇性結合專一性 PNPLA3 之任何分子。探針可由熟悉此相關技術者合成，或衍生自適當之生物製劑。探針可能特別設計帶有標記物。可用為探針之分子實例包括但不限於，

RNA、DNA、蛋白質、抗體與有機分子。

【0429】 單離之 mRNA 可用於雜交或擴增分析法，其包括但不限於，南方或北方分析法、聚合酶鏈反應(PCR)分析法與探針陣列法。其中一種測定 mRNA 含量之方法涉及由單離之 mRNA 與可與 PNPLA3 mRNA 雜交之核酸分子(探針)接觸。一項具體實施例中，mRNA 係固定在固態表面上，並與探針接觸，例如，讓單離之 mRNA 流經瓊脂凝膠，讓 mRNA 從凝膠轉移至膜(如硝基纖維素)上。另一項具體實施例中，由探針(群)固定在固態表面上，讓 mRNA 與探針(群)接觸，例如，使用 Affymetrix 基因晶片陣列。熟悉此相關技術者很容易擷用已知之 mRNA 檢測法來測定 PNPLA3 mRNA 含量。

【0430】 另一種測定檢體中 PNPLA3 表現量之方法涉及例如，檢體中 mRNA 之核酸擴增與/或逆轉錄酶過程(製備 cDNA)，例如，RT-PCR(述於 Mullis 之 1987 年美國專利案第 4,683,202 號之實驗實施例)、連接酶鏈反應(Barany(1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88：189-193)、自主序列複製(Guatelli 等人(1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87：1874-1878)、轉錄擴增系統(Kwoh 等人(1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86：1173-1177)、Q-β 複製酶(Lizardi 等人(1988) *Bio/Technology* 6：1197)、滾環式複製(Lizardi 等人，美國專利案第 5,854,033 號)或任何其他核酸擴增方法，然後採用熟悉此相關技術者習知之技術檢測擴增之分子。若核酸分子含量極低時，此等檢測程序特別適用於檢測此等

核酸分子。本發明特別態樣中，由定量性產螢光式RT-PCR(亦即 TaqMan™系統)測定 PNPLA3 表現量。

【0431】 可使用膜墨點(如用於雜交分析之如北方、南方、斑點等等分析法)，或顯微分析孔、樣本試管、凝膠、珠粒或纖維(或任何包含已結合核酸之固態擔體)追蹤 PNPLA3 RNA 之表現量。參見美國專利案第 5,770,722 號、第 5,874,219 號、第 5,744,305 號、第 5,677,195 號與第 5,445,934 號，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。亦包括於溶液中使用核酸探針測定 PNPLA3 表現量。

【0432】 較佳具體實施例中，採用分支 DNA(bDNA)分析法或實時 PCR(qPCR)分析 mRNA 表現量。此等方法之用法舉例說明於本文所出示之實例中。

【0433】 可採用相關技藝上已知用於測定蛋白質含量之任何方法測定 PNPLA3 蛋白質表現量。此等方法包括例如，電泳法、毛細管電泳法、高效液相層析法(HPLC)、薄層層析法(TLC)、高擴散性層析法、液相或凝膠沉澱反應、吸光光譜分析計、比色分析法、光譜光度分析法、流式細胞計、免疫擴散法(單相或雙向)、免疫電泳、西方墨點、放射免疫分析法(RIA)、酵素-聯結免疫吸附分析法(ELISA)、免疫螢光分析法、電化學發光分析法等等。

【0434】 有些具體實施例中，可檢測或追蹤 PNPLA3 疾病症狀之減少程度來追蹤本發明方法之效力，如減輕四肢、臉部、喉頭、上呼吸道、腹部、軀體、與生殖器之水腫程度、前驅症狀；喉頭腫大；非癢性皮疹；反胃；嘔吐；

或腹痛。此等症狀可於活體外或活體內採用相關技藝上已知方法分析。

【0435】 有些本發明方法之具體實施例中，對該個體投與 RNAi 劑，使 RNAi 劑傳遞至該個體內之特定部位。可在衍生自該個體特定部位之流體或組織之檢體中測定 PNPLA3 mRNA 或 PNPLA3 蛋白質含量或含量變化，來分析對 PNPLA3 表現之抑制性。較佳具體實施例中，該部位係選自下列各者所組成之群組中：肝臟、脈絡叢、視網膜、與胰臟。該部位亦可為上述任何一個部位之細胞之小部份或子群。該部位可能亦包括表現特定受體型態之細胞。

【0436】

VIII. 治療或預防 PNPLA3-相關疾病之方法

本發明提供一種治療及預防方法，其包括對患有 PNPLA3-相關疾病、病變、與/或病症，或容易發展出 PNPLA3-相關疾病、病變、與/或病症之個體投與包含 iRNA 劑之組成物、或包含 iRNA 劑之醫藥組成物、或包含本發明 iRNA 之載體。PNPLA3-相關疾病之無限制實例包括例如，脂肪肝(脂肪變性)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、肝硬化、肝脂肪累積、肝發炎、肝細胞壞死、肝纖維變性、肥胖症、或非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)。一項具體實施例中，PNPLA3-相關疾病為 NAFLD。另一項具體實施例中，PNPLA3-相關疾病為 NASH。另一項具體實施例中，PNPLA3-相關疾病為脂肪肝(脂肪變性)。另一項具體實施例中，PNPLA3-相關疾病為胰島素抗性。另一項具體實施例中，

PNPLA3-相關疾病不為胰島素抗性。

【0437】 本發明方法適用用於治療患有 PNPLA3-相關疾病之個體，例如，可因降低 PNPLA3 基因表現與/或 PNPLA3 蛋白質生產而受益之個體。一項態樣中，本發明提供一種為患有非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)之個體降低含類馬鈴薯儲藏蛋白磷脂酶域 3(PNPLA3)基因表現量之方法。另一項態樣中，本發明提供為患有 NAFLD 之個體降低 PNPLA3 蛋白質含量之方法。本發明亦提供一種為患有 NAFLD 之個體降低刺猬途徑活性程度之方法。

【0438】 另一項態樣中，本發明提供一種治療患有 NAFLD 之個體之方法。一項態樣中，本發明提供一種治療患有 PNPLA3-相關疾病，例如，脂肪肝(脂肪變性)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、肝硬化、肝脂肪累積、肝發炎、肝細胞壞死、肝纖維變性、肥胖症、或非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)之個體之方法。本發明治療方法(與用法)包括對該個體(例如，人類)投與醫療有效量之靶向 PNPLA3 基因之本發明 iRNA 劑或包含靶向 PNPLA3 基因之本發明 iRNA 劑之醫藥組成物、或包含靶向 PNPLA3 基因之 iRNA 劑之本發明載體。

【0439】 一項態樣中，本發明提供一種為患有 NAFLD 之個體預防至少一種症狀之方法，例如，出現刺猬訊號傳導途徑升高、疲勞、虛弱、體重下降、食慾下降、反胃、腹痛、蜘蛛狀血管、皮膚與眼睛發黃(黃疸)、發癢、腿部積水與腫大(水腫)、腹部腫大(腹水)、與精神錯亂。該

等方法包括對該個體投與醫療有效量之本發明 iRNA 劑(例如，dsRNA)、醫藥組成物、或載體，藉以為罹患可能因降低 PNPLA3 基因表現而受益之病變之個體預防至少一種症狀。

【0440】 另一項態樣中，本發明提供一種以醫療有效量之本發明 iRNA 劑於治療個體，例如，可能因降低及/或抑制 PNPLA3 基因表現而受益之個體上之用途。

【0441】 另一態樣中，本發明提供一種以靶向 PNPLA3 基因之本發明 iRNA 劑(例如，dsRNA)或包含靶向 PNPLA3 基因之 iRNA 劑之醫藥組成物於製造醫藥上之用途，供治療個體，例如，可能因降低及/或抑制 PNPLA3 基因表現及/或 PNPLA3 蛋白質生產而受益之個體，如：罹患可能因降低 PNPLA3 基因表現而受益之病變(例如，PNPLA3-相關疾病)之個體。

【0442】 另一項態樣中，本發明提供一種以本發明 iRNA(例如，dsRNA)為罹患可能因降低及/或抑制 PNPLA3 基因表現及/或 PNPLA3 蛋白質生產而受益之病變之個體預防至少一種症狀之方法。

【0443】 另一態樣中，本發明提供一種以本發明 iRNA 劑於製造醫藥上之用途，供為罹患可能因降低及/或抑制 PNPLA3 基因表現及/或 SCAP 蛋白質生產而受益之變病(如：PNPLA3-相關疾病)之個體預防至少一種症狀。

【0444】 一項具體實施例中，對患有 PNPLA3-相關疾病(例如，非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD))之個體投與靶向

PNPLA3 之 iRNA 劑，使得當對個體投與 dsRNA 劑時，例如，個體之細胞、組織、血液、或其他組織或流體中之 PNPLA3 基因表現降低至少約 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%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、62%、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%、或至少約 99%或以上。

【0445】 本發明之方法與用途包括投與本文說明之組成物，以使標靶 PNPLA3 基因之表現降低，如：持續約 1、2、3、4、5、6、7、8、12、16、18、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、或約 80 小時。一項具體實施例中，可使標靶 PNPLA3 基因之表現長期降低，例如，至少約 2、3、4、5、6、7 天或更久，例如，約 1 週、2 週、3 週、或約 4 週、或更久。

【0446】 根據本發明之方法與用途投與 dsRNA 可以使罹患 PNPLA3-相關疾病(例如，非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD))之患者降低此等疾病或病變之嚴重性、癥狀、症狀、與/或標記物。本文中「降低」 意指使此等程度出現統計上顯著降低。其可降低例如，至少約 5%、10%、15%、

20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或約 100%。

【0447】 治療或預防疾病之效力之評估法可為例如，測定疾病進展、疾病消退、症狀嚴重性、疼痛減輕、生活品質、需要維持治療效果時之醫藥劑量、適合該所治療疾病或預防目標之疾病標記物含量或任何其他可測量之參數。熟悉此相關技術者均有能力藉由測定其中任一種參數或任何參數組合，來追蹤治療或預防之效力。例如，可能藉由例如，定期追蹤 NAFLD 症狀、肝脂肪含量、或下游基因表現來評估 NAFLD 之治療效力。由後來之讀數與原始之讀數比較，即可指示醫師該治療是否有效。熟悉此相關技術者均有能力藉由測定其中任一種參數或任何參數組合，來追蹤治療或預防之效力。在投與靶向 PNPLA3 之 iRNA 或其醫藥組成物之相關內容中，「有效對抗」PNPLA3 相關疾病係指依臨床上適當方式投藥時，可以讓至少統計上顯著比例之患者得到有利效應，如改善症狀、治癒、減輕疾病、延長壽命、改善生活品質或熟悉治療 NAFLD 與/或 PNPLA3-相關疾病及相關病因之醫師通常認定為正向之其他效應。

【0448】 當一或多種疾病狀態之參數出現統計上顯著改善時，或不會再惡化或發展出原本預期之症狀時，即證實該治療或預防效果。例如，疾病之可測定參數之有利變化為至少 10%，較佳為至少 20%、30%、40%、50%或更高，表示為有效之治療。針對特定 iRNA 藥物或該藥物之

調配物之效力亦可採用相關技藝上已知針對該疾病之實驗動物模式來判斷。當採用實驗動物模式時，當觀察到標記物或症狀在統計學上顯著下降時，即證實有治療效力。

【0449】 個體可接受投與醫療量之 iRNA，如約 0.01 mg/kg、0.02 mg/kg、0.03 mg/kg、0.04 mg/kg、0.05 mg/kg、0.1 mg/kg、0.15 mg/kg、0.2 mg/kg、0.25 mg/kg、0.3 mg/kg、0.35 mg/kg、0.4 mg/kg、0.45 mg/kg、0.5 mg/kg、0.55 mg/kg、0.6 mg/kg、0.65 mg/kg、0.7 mg/kg、0.75 mg/kg、0.8 mg/kg、0.85 mg/kg、0.9 mg/kg、0.95 mg/kg、1.0 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、2.0 mg/kg、2.1 mg/kg、2.2 mg/kg、2.3 mg/kg、2.4 mg/kg、2.5 mg/kg dsRNA、2.6 mg/kg dsRNA、2.7 mg/kg dsRNA、2.8 mg/kg dsRNA、2.9 mg/kg dsRNA、3.0 mg/kg dsRNA、3.1 mg/kg dsRNA、3.2 mg/kg dsRNA、3.3 mg/kg dsRNA、3.4 mg/kg dsRNA、3.5 mg/kg dsRNA、3.6 mg/kg dsRNA、3.7 mg/kg dsRNA、3.8 mg/kg dsRNA、3.9 mg/kg dsRNA、4.0 mg/kg dsRNA、4.1 mg/kg dsRNA、4.2 mg/kg dsRNA、4.3 mg/kg dsRNA、4.4 mg/kg dsRNA、4.5 mg/kg dsRNA、4.6 mg/kg dsRNA、4.7 mg/kg dsRNA、4.8 mg/kg dsRNA、4.9 mg/kg dsRNA、5.0 mg/kg dsRNA、5.1 mg/kg dsRNA、5.2 mg/kg dsRNA、5.3 mg/kg dsRNA、5.4 mg/kg dsRNA、5.5 mg/kg dsRNA、5.6 mg/kg dsRNA、5.7 mg/kg dsRNA、5.8 mg/kg dsRNA、5.9 mg/kg dsRNA、6.0 mg/kg dsRNA、6.1 mg/kg dsRNA、6.2 mg/kg

dsRNA、6.3 mg/kg dsRNA、6.4 mg/kg dsRNA、6.5 mg/kg dsRNA、6.6 mg/kg dsRNA、6.7 mg/kg dsRNA、6.8 mg/kg dsRNA、6.9 mg/kg dsRNA、7.0 mg/kg dsRNA、7.1 mg/kg dsRNA、7.2 mg/kg dsRNA、7.3 mg/kg dsRNA、7.4 mg/kg dsRNA、7.5 mg/kg dsRNA、7.6 mg/kg dsRNA、7.7 mg/kg dsRNA、7.8 mg/kg dsRNA、7.9 mg/kg dsRNA、8.0 mg/kg dsRNA、8.1 mg/kg dsRNA、8.2 mg/kg dsRNA、8.3 mg/kg dsRNA、8.4 mg/kg dsRNA、8.5 mg/kg dsRNA、8.6 mg/kg dsRNA、8.7 mg/kg dsRNA、8.8 mg/kg dsRNA、8.9 mg/kg dsRNA、9.0 mg/kg dsRNA、9.1 mg/kg dsRNA、9.2 mg/kg dsRNA、9.3 mg/kg dsRNA、9.4 mg/kg dsRNA、9.5 mg/kg dsRNA、9.6 mg/kg dsRNA、9.7 mg/kg dsRNA、9.8 mg/kg dsRNA、9.9 mg/kg dsRNA、9.0 mg/kg dsRNA、10 mg/kg dsRNA、15 mg/kg dsRNA、20 mg/kg dsRNA、25 mg/kg dsRNA、30 mg/kg dsRNA、35 mg/kg dsRNA、40 mg/kg dsRNA、45 mg/kg dsRNA、或約 50 mg/kg dsRNA。一項具體實施例中，個體可接受投與 0.5 mg/kg 之 dsRNA。該所引用數值之間之數值與範圍亦計畫成為本發明之一部份。

【0450】 投與 iRNA 可使例如，患者之細胞、組織、血液、尿液或其他部份中之 PNPLA3 蛋白質含量降低至少約 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%、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%、或至少約 99%或以上。

【0451】 投與全劑量 iRNA 之前，患者先接受投與較小劑量，如 5%輸液，並追蹤不良效應，如過敏反應。另一項實例中，可以追蹤患者不期望之免疫刺激效應，如細胞激素(例如，TNF-α 或 INF-α)含量升高。

【0452】 由於根據本發明組成物或由其製成之醫藥組成物對 PNPLA3 表現具有抑制效力，因此可以加強生活品質。

【0453】 本發明 iRNA 可呈「裸」型投藥，其中係由經修飾或未修飾之 iRNA 劑直接懸浮於水性或合適緩衝溶劑中，呈「游離 iRNA」。游離 iRNA 係在沒有醫藥組成物之存在下投藥。游離 iRNA 可含於合適緩衝溶液中。緩衝溶液可能包含乙酸鹽、檸檬酸鹽、醇溶穀蛋白、碳酸鹽、或磷酸鹽、或其任何組合。一項具體實施例中，緩衝溶液為磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)。可以調整包含 iRNA 之緩衝溶液之 pH 與滲透壓以便適合投與個體。

【0454】 或者，本發明 iRNA 可呈醫藥組成物投藥，如：dsRNA 脂質體調配物。

【0455】 可能因降低與/或抑制 PNPLA3 基因表現而

受益之個體為彼等罹患非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)與/或本文所說明 PNPLA3-相關疾病或病變之個體。

【0456】 可能因降低及/或抑制 PNPLA3 基因表現而受益之個體之治療法包括醫療性與預防性治療法。

【0457】 本發明進一步提供一種以 iRNA 劑或其醫藥組成物，與其他醫藥與/或其他療法(例如，已知醫藥及/或已知療法，如，例如，彼等目前用於治療此等病變者)組合，於治療可能因降低與/或抑制 PNPLA3 基因表現而受益之個體(例如，罹患 PNPLA3 相關疾病之個體)之方法與用途。

【0458】 例如，某些具體實施例中，靶向 PNPLA3 基因之 iRNA 係與例如，適用於治療本文所說明 PNPLA3 相關疾病之製劑組合。例如，適用於治療可能因降低 PNPLA3 表現而受益之個體(例如，罹患 PNPLA3 相關疾病之個體)之其他療法及醫療方法，包括靶向不同之 PNPLA3 基因部份之 iRNA 劑、用於治療 PNPLA3-相關疾病之醫療劑及/或程序，或上述之任何組合。

【0459】 某些具體實施例中，靶向 PNPLA3 基因之第一 iRNA 劑係與靶向不同 PNPLA3 基因部份之第二 iRNA 劑組合投藥。例如，第一 RNAi 劑包含形成雙股區之第一正義股及第一反義股，其中該第一正義股之實質上所有核苷酸及該第一反義股之實質上所有核苷酸為經修飾之核苷酸，其中該第一正義股係接合附接在 3’-端之配體，且其中該配體為利用二價或三價分支之鏈結體附接之一或多種

GalNAc衍生物；及該第二RNAi劑包含形成雙股區之第二正義股及第二反義股，其中第二正義股之實質上所有核苷酸及第二反義股之實質上所有核苷酸為經修飾之核苷酸，其中第二正義股係接合附接在3’-端之配體，且其中該配體為利用二價或三價分支之鏈結體附接之一或多種GalNAc衍生物。

【0460】 一項具體實施例，第一與第二正義股之所有核苷酸及/或第一與第二反義股之所有核苷酸均包含一種修飾。

【0461】 一項具體實施例中，至少一個經修飾之核苷酸係選自下列各者所組成之群組中：3’-端去氧-胸腺嘧啶(dT)核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-去氧-修飾之核苷酸、鎖核苷酸、非鎖核苷酸、構形受限之核苷酸、乙基受約束核苷酸、無鹼基核苷酸、2’-胺基-修飾之核苷酸、2’-O-烯丙基-修飾之核苷酸、2’-C-烷基-修飾之核苷酸、2’-羥基-修飾之核苷酸、2’-甲氧基乙基修飾之核苷酸、2’-O-烷基-修飾之核苷酸、嗎啉基核苷酸、胺基磷酸酯、包含非天然鹼基之核苷酸、四氫哌喃修飾之核苷酸、1,5-脫水己糖醇修飾之核苷酸、環己烯基修飾之核苷酸、包含硫代磷酸酯基之核苷酸、包含甲基膦酸酯基之核苷酸、包含5’-磷酸酯之核苷酸、及包含5’-磷酸酯擬似物之核苷酸。

【0462】 某些具體實施例中，靶向PNPLA3基因之第一iRNA劑係與靶向不同於該PNPLA3基因之基因之第二

iRNA 劑組合投藥。例如，該靶向 PNPLA3 基因之 iRNA 劑可與靶向 SCAP 基因之 iRNA 劑組合投藥。靶向 PNPLA3 基因之第一 iRNA 劑及靶向不同於該 PNPLA3 基因之基因(例如，SCAP 基因)之第二 iRNA 劑可作為同一種醫藥組成物之一部份投藥。或者，靶向 PNPLA3 基因之第一 iRNA 劑及靶向不同於該 PNPLA3 基因之基因(例如，SCAP 基因)之第二 iRNA 劑可作為不同醫藥組成物之一部份投藥。

【0463】 iRNA 劑與另一種醫療劑與/或治療法可能在相同時間及/或相同組合中投藥，例如，非經腸式，或該另一種醫療劑成為分開組成物之一部份或在分開時間點與/或採用相關技藝上已知或本文說明之另一種方法投藥。

【0464】 本發明亦提供一種使用本發明 iRNA 劑與/或包含本發明 iRNA 劑之組成物於降低與/或抑制細胞中 PNPLA3 表現之方法。其他態樣中，本發明提供一種本發明 iRNA 與/或包含本發明 iRNA 之組成物，用於降低與/或抑制細胞中 PNPLA3 基因表現。再一項態樣中，提供一種以本發明 iRNA 與/或包含本發明 iRNA 之組成物於製造供降低與/或抑制細胞中 PNPLA3 基因表現之醫藥上之方法。再另一項態樣中，本發明提供一種本發明 iRNA 及/或包含本發明 iRNA 之組成物，用於降低及/或抑制細胞中之 PNPLA3 蛋白質生產。再另一項態樣中，提供一種以本發明 iRNA 及/或包含本發明 iRNA 之組成物於製造用於降低及/或抑制細胞中 PNPLA3 蛋白質生產之醫藥上之用途。該等方法及用途包括由細胞與本發明 iRNA(例如，dsRNA)接

觸並維持細胞一段足以達到 PNPLA3 基因之 mRNA 轉錄本降解之時間，藉以抑制細胞中 PNPLA3 基因表現或抑制細胞中之 PNPLA3 蛋白質生產。

【0465】 可採用相關技藝上已知之任何方法分析基因表現之降低。例如，測定 PNPLA3 表現之降低之方法可能為採用熟悉此相關技術者習知之方法測定 PNPLA3 之 mRNA 表現量(例如，北方墨點法、qRT-PCR)，採用熟悉此相關技術者習知之方法測定PNPLA3之蛋白質含量(如西方墨點法、免疫技術，流式細胞計方法、ELISA)，及/或測定 PNPLA3 之生物活性。

【0466】 本發明方法與用途中，細胞可能於活體外或活體內(亦即細胞可能在個體內)接觸。

【0467】 適合使用本發明方法處理之細胞可為任何表現 PNPLA3 基因之細胞。例如，來自患有 NAFLD 之個體之細胞或或包含含有 PNPLA3 基因或 PNPLA3 基因之一部份之表現載體之細胞。適合用於本發明方法與用途之細胞可為哺乳動物細胞，例如，靈長類細胞(如人類細胞或非人類靈長類細胞，例如，猴細胞或黑猩猩細胞)、非靈長類細胞(如牛細胞、豬細胞、駱駝細胞、駱馬細胞、馬細胞、山羊細胞、兔子細胞、綿羊細胞、倉鼠細胞、天竺鼠細胞、貓細胞、狗細胞、大鼠細胞、小鼠細胞、獅子細胞、老虎細胞、熊細胞或水牛細胞)、鳥細胞(例如，鴨細胞或鵝細胞)、或鯨魚細胞。一項具體實施例中，細胞為人類細胞。

【0468】 可使細胞中 PNPLA3 基因表現受抑制至少

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%、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%、或約 100%。

【0469】 可使細胞中之 PNPLA3 蛋白質生產受抑制至少約 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%、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%、或約 100%。

【0470】 本發明之活體內方法與用途可包括對該個體投與包含 iRNA 之組成物，其中該 iRNA 所包括之核苷酸序列可與所治療哺乳動物之 PNPLA3 基因之 RNA 轉錄本之

至少一部份互補。當所治療之生物體為人類時，該組成物可採用相關技藝上已知之任何方式投藥，包括但不限於，經皮下、經靜脈內、經口、經腹膜內、或非經腸式途徑，包括經顱內(例如，腦室內、實質內與鞘內)、經肌內、穿皮式、呼吸道(氣霧劑)、經鼻、直腸與局部(包括頰與舌下)投藥。某些具體實施例中，該組成物係經皮下或經靜脈內輸注或注射投藥。一項具體實施例中，該組成物係經皮下注射投藥。

【0471】 有些具體實施例中，係經由儲積式注射法投藥。儲積式注射可依持續方式長期釋放 iRNA。因此儲積式注射法可減少為了達到所需效果(例如，需要抑制 PNPLA3，或醫療或預防效應)時之投藥頻率。儲積式注射法亦可提供更穩定之血清濃度。儲積式注射法可包括經皮下注射或經肌內注射。較佳具體實施例中，儲積式注射法為皮下注射法。

【0472】 有些具體實施例中，係利用幫浦投藥。該幫浦可能為體外幫浦或手術植入之幫浦。某些具體實施例中，該幫浦為經皮下植入之滲透壓幫浦。其他具體實施例中，該幫浦為輸注幫浦。該輸注幫浦可能用於經靜脈內、經皮下、動脈或硬膜外輸注。較佳具體實施例中，該輸注幫浦為皮下輸注幫浦。其他具體實施例中，該幫浦為手術植入之幫浦，其可傳遞 iRNA 至個體。

【0473】 投藥模式可依據是否需要局部或全身性治療，且依據所治療之區域來選擇。可選擇投藥途徑與部位

來加強靶向性。

【0474】 一項態樣中，本發明亦提供一種抑制哺乳動物(例如，人類)之 PNPLA3 基因表現之方法。本發明亦提供一種包含靶向哺乳動物細胞中 PNPLA3 基因之 iRNA(例如，dsRNA)之組成物，用於抑制哺乳動物之 PNPLA3 基因表現。另一項態樣中，本發明提供一種靶向哺乳動物細胞之 PNPLA3 基因之 iRNA(例如，dsRNA)之用途，供製造抑制哺乳動物之 PNPLA3 基因表現之醫藥。

【0475】 該等方法與用途包括對哺乳動物(例如，人類)投與包含靶向哺乳動物細胞之 PNPLA3 基因之 iRNA(例如，dsRNA)之組成物，並維持該哺乳動物一段足以達到 PNPLA3 基因之 mRNA 轉錄本降解之時間，藉以抑制哺乳動物之 PNPLA3 基因表現。

【0476】 可採用相關技藝上已知之任何方法，例如，本文說明之 qRT-PCR，來分析該接受 iRNA 投藥之個體之周邊血液檢體之基因表現之降低。可採用相關技藝上已知之任何方法及採用本文說明之方法，例如，ELISA 或西方墨點法，分析蛋白質產物之降低。一項具體實施例中，可採用組織檢體作為組織材料，來追蹤 PNPLA3 基因與/或蛋白質表現之降低。另一項具體實施例中，以血液檢體作為組織材料，來追蹤 PNPLA3 基因與/或蛋白質表現之降低。

【0477】 一項具體實施例中，採用相關技藝上已知 5’-RACE 或其修改程序來證實投與 iRNA 劑後，RISC 於活

體內介導裂解標靶(Lasham A 等人(2010) *Nucleic Acid Res.*, 38 (3) p-e19) (Zimmermann 等人(2006) *Nature* 441: 111-4)。

【0478】 本發明利用下列實例進一步說明，此等實例不應構成限制性實例。本文所摘錄所有參考文獻、專利案與公開之專利申請案，及序列表之揭示內容均已以引用之方式併入本文中。

[實例]

【0479】

實例 1. iRNA 合成法

試劑來源

若本文中未明確說明試劑來源時，則此等試劑可得自任何分子生物學試劑供應商，依分子生物學應用之品質/純度標準。

【0480】

轉錄本

siRNA 設計

採用訂製之 R and Python 指令稿設計一組靶向人類 PNPLA3「含類馬鈴薯儲藏蛋白磷脂酶域 3」(RefSeq 登錄號 NM_025225, GI:17196625；SEQ ID NO:1 與 SEQ ID NO:2)與來自毒物學物種之 PNPLA3 直系同源物(例如，GenBank 登錄號 GI: 544461323 (REFSEQ 登錄號 XM_005567051.1，馬來猴；SEQ ID NO:7 與 SEQ ID NO:8)；GI: 544461325 (RefSeq 登錄號 XM_005567052.1，馬來猴；SEQ ID NO:11 與 SEQ ID NO:12)；GI:297261270 (RefSeq 登錄號 XM_001109144.2，普

通獼猴，SEQ ID NO:9 與 SEQ ID NO:10)；GI:144226244 (RefSeq 登錄號 NM_054088.3，小鼠；SEQ ID NO:3 與 SEQ ID NO:4)；GI:537361027 (RefSeq 登錄號 NM_001282324.1，大鼠；SEQ ID NO:5 與 SEQ ID NO:6))之 iRNA。

【0481】 人類 PNPLA3 RefSeq mRNA 之長度為 2805 個鹼基。iRNA 組設計之基本原理與方法如下：採用依據靶向大量脊椎動物基因之超過 20,000 種獨特 iRNA 設計之資料預測 mRNA 擊弱之直接測定值之線性模式來決定來自人類 PNPLA3 mRNA 之位置 1 至位置 2805(包含編碼區)之每一個可能之 19 聚體 iRNA 之預期效力。設計一小組 PNPLA3 iRNA，在人類與馬來猴之間有完美或幾近完美匹配。設計另一小組則與小鼠及大鼠 PNPLA3 直系同源物有完美或幾近完美匹配。iRNA 之每一股則採用訂製之 Python 指令稿，在強力搜索下測定 iRNA 與標靶物種轉錄組中所有可能比對物之間之錯配數量與位置。在種子區(此時界定在反義寡核苷酸之位置 2 至 9)及 iRNA 之裂解位點(此時界定在反義寡核苷酸之位置 10 至 11)中指定錯配之額外加權。錯配之相對加權中，種子錯配為 2.8，裂解位點錯配為 1.2，及從其他位置至反義位置 19 之錯配則為 1。第一個位置之錯配可忽略。由各加權錯配數值總和來計算各股之特異性指數。較佳 iRNA 係在人類與馬來猴中之反義指數大於或等於 3.0 者，且預期效力大於或等於 70%擊弱 PNPLA3 轉錄本。亦設計、合成及篩選一組包含結構-活性修飾之 iRNA，其包括各種不同 2’-O-甲基與 2’-氟取代型態。

未修飾之 PNPLA3 正義與反義股序列之詳細列表示於表 3。

【0482】

siRNA 合成法

PNPLA3 iRNA 序列係依 1 μmol 規模，於 Mermade 192 合成儀(BioAutomation)上，使用固態擔體媒介之亞胺基磷酸酯化學所合成。該固態擔體為加載訂製之 GalNAc 配體之控制孔徑之玻璃(500 A)或通用之固態擔體(AM biochemical)。Ancillary 合成試劑、2' -F 與 2' -O-甲基 RNA 及去氧亞胺基磷酸酯得自 Thermo-Fisher (Milwaukee, WI)及 Hongene (China)。利用對應之亞胺基磷酸酯引進 2' F 2' -O-甲基、GNA(二醇核酸)、5' 磷酸酯及其他修飾。與 3' GalNAc 接合之單股之合成法係於經 GalNAc 修飾之 CPG 擔體上進行。採用訂製之 CPG 通用固態擔體來合成反義單股。所有亞胺基磷酸酯(100 mM 乙腈溶液)使用 5-乙基硫-1H-四唑(ETT)作為活化劑(0.6 M 乙腈溶液)之偶合時間為 5 分鐘。使用 50 mM 3-((二甲基胺基-亞甲基)胺基)-3H-1,2,4-二噻唑-3-硫酮(DDTT，得自 Chemgenes (Wilmington, MA, USA))於無水乙腈/吡啶(1:1 v/v)中之溶液產生硫代磷酸酯鍵結基。氧化時間為 3 分鐘。所有序列在最後脫除 DMT 基團(「去除 DMT」)後即合成。

【0483】 當完成固相合成法時，從固態擔體上裂解寡核糖核苷酸，並於密封之 96-深孔盤中，於 60℃使用 200 μL 甲基胺水溶液試劑 20 分鐘，以脫除保護基。針對使用

第三丁基二甲基矽基(TBDMS)保護之含 2’ 核糖殘基(2’ -OH)之序列，係使用 TEA.3HF(三乙基胺-三氫氟酸鹽)試劑進行第二個脫除保護基步驟。在脫除保護基之甲基胺溶液中添加 200μL 二甲亞碸(DMSO)與 300μL TEA.3HF 試劑，該溶液再於 60℃ 培養 20 分鐘。裂解步驟及脫除保護基步驟結束後，讓合成盤回升室溫，添加 1 mL 乙腈：乙醇混合物(9:1)讓沉澱析出。分析盤於-80℃ 冷卻 2 小時，藉助多注吸管小心傾析上清液。寡核苷酸集結塊再懸浮於 20mM NaOAc 緩衝液中，使用 5 mL HiTrap 分子篩析管柱(GE Healthcare)，於加裝 A905 自動取樣器與 Frac 950 溶出液收集器之 AKTA 純化系統上脫鹽。於 96-孔盤中收集脫鹽之樣本。採用 LC-MS 分析來自各序列之樣本，判別同一性，以 UV(260 nm)定量，及採用 IEX 層析法測定所選擇一組樣本之純度。

【0484】 於 Tecan 液體自動操作器上黏合 PNPLA3 單股。於 96 孔盤中組合正義與反義單股之等莫耳混合物並黏合。互補之單股組合後，密封 96-孔盤，於 100℃ 烘箱中加熱 10 分鐘，並經過 2-3 小時慢慢回至室溫。於 1X PBS 中校正各雙螺旋濃度至 10μM 。

表 2. 所出示核酸序列中所採用之核苷酸單體縮寫。咸了解，此等單體當存在於寡核苷酸中時，係利用 5'-3'-磷酸二酯鍵彼此互相鏈結。

縮寫	**核苷酸**
A	腺苷-3’ -磷酸
Af	2’ -氟腺苷-3’ -磷酸
Afs	2’ -氟腺苷-3’ -硫代磷酸
As	腺苷-3’ -硫代磷酸
C	胞苷-3’ -磷酸
Cf	2’ -氟胞苷-3’ -磷酸
Cfs	2’ -氟胞苷-3’ -硫代磷酸
Cs	胞苷-3’ -硫代磷酸
G	鳥苷-3’ -磷酸
Gf	2’ -氟鳥苷-3’ -磷酸
Gfs	2’ -氟鳥苷-3’ -硫代磷酸
Gs	鳥苷-3’ -硫代磷酸
T	5’ -甲基尿苷-3’ -磷酸
Tf	2’ -氟-5-甲基尿苷-3’ -磷酸
Tfs	2’ -氟-5-甲基尿苷-3’ -硫代磷酸
Ts	5-甲基尿苷-3’ -硫代磷酸
U	尿苷-3’ -磷酸
Uf	2’ -氟尿苷-3’ -磷酸
Ufs	2’ -氟尿苷 -3’ -硫代磷酸
Us	尿苷 -3’ -硫代磷酸
N	任何核苷酸(G、A、C、T 或 U)

a	2'-O-甲基腺苷-3’-磷酸
as	2'-O-甲基腺苷-3’-硫代磷酸
c	2'-O-甲基胞苷-3’-磷酸
cs	2'-O-甲基胞苷-3’-硫代磷酸
g	2'-O-甲基鳥苷-3’-磷酸
gs	2'-O-甲基鳥苷-3’-硫代磷酸
t	2’-O-甲基-5-甲基尿苷-3’-磷酸
ts	2’-O-甲基-5-甲基尿苷-3’-硫代磷酸
u	2'-O-甲基尿苷-3’-磷酸
us	2'-O-甲基尿苷-3’-硫代磷酸
s	硫代磷酸根鍵結基
L96	N-[參(GalNAc-烷基)-醯胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇 Hyp-(GalNAc-烷基)3
(dT)	2'-去氧胸苷-3'-磷酸
Y34	2-羥基甲基-四氫呋喃-4-甲氧基-3-磷酸酯(無鹼基 2'-OMe 呋喃糖)
Y44	2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯
(Agn)	腺苷-二醇核酸(GNA)
(Tgn)	胸苷-二醇核酸(GNA) S-異構物
(Cgn)	胞苷-二醇核酸(GNA)
P	磷酸酯
VP	乙烯基-磷酸酯

表3. PNPLA3 RNAi劑之未修飾之正義與反義股序列

寡聚物名稱	起始位置	正義序列 (5'-3')	SEQ ID NO	反義序列 (5'-3')	SEQ ID NO	其他組	於GenBank Ref. No.中之標靶位點
NM_025225.2_219-240_C21A_sense	217	GGCUUCCUGGGCUUCUACCAA	19	UUGGUAGAAGCCCAGGAAGCCGC	111	hcmr	217-239
NM_054088.3_250-271_sense	248	UAUAAUGGAGAUCCUCAUGGA	20	UCCAUGAGGAUCUCCAUUAUACG	112	mr	248-270
NM_025225.2_388-409_C21A_sense	386	UUGUGCGGAAGGCCAGGAGUA	21	UACUCCUGGCCUUCCGCACAAGA	113	hc	386-408
NM_025225.2_396-417_sense	394	AAGGCCAGGAGUCGGAACAUU	22	AAUGUUCCGACUCCUGGCCUUCC	114	hc	394-416
NM_025225.2_397-418_G21A_senseense	395	AGGCCAGGAGUCGGAACAUUA	23	UAAUGUUCCGACUCCUGGCCUUC	115	hc	395-417
NM_054088.3_443-464_senseense	441	GUGUCUGAGUUCCAUUCCAAA	24	UUUGGAAUGGAACUCAGACACCA	116	mr	441-463
NM_054088.3_469-490_G21A_senseense	467	AGUCGUGGAUGCCCUGGUGUA	25	UACACCAGGGCAUCCACGACUUC	117	mr	467-489
NM_025225.2_549-570_sense	547	AACGUUCUGGUGUCUGACUUU	26	AAAGUCAGACACCAGAACGUUUU	118	hc	547-569
NM_025225.2_562-583_G21A_sense	560	CUGACUUUCGGUCCAAAGACA	27	UGUCUUUGGACCGAAAGUCAGAC	119	hc	560-582
NM_025225.2_569-590_sense	567	UCGGUCCAAAGACGAAGUCGU	28	ACGACUUCGUCUUUGGACCGAAA	120	hc	567-589

NM_025225.2_570-591_G21A_sense	568	CGGUCCAAAGACGAAGUCGUA	29	UACGACUUCGUCUUUGGACCGAA	121	hc	568-590
NM_025225.2_579-600_G21A_sense	577	GACGAAGUCGUGGAUGCCUUA	30	UAAGGCAUCCACGACUUCGUCUU	122	hc	577-599
NM_025225.2_596-617_sense	594	CUUGGUAUGUUCCUGCUUCAU	31	AUGAAGCAGGAACAUACCAAGGC	123	hcmr	594-616
NM_025225.2_630-651_C21A_sense	628	GGCCUUAUCCCUCCUUCCUUA	32	UAAGGAAGGAGGGAUAAGGCCAC	124	hcmr	628-650
NM_025225.2_674-695_C21A_sense	672	AGGAGUGAGUGACAACGUACA	33	UGUACGUUGUCACUCACUCCUCC	125	hc	672-694
NM_025225.2_678-699_C21A_sense	676	GUGAGUGACAACGUACCCUUA	34	UAAGGGUACGUUGUCACUCACUC	126	hc	676-698
NM_025225.2_701-722_C21A_sense	699	UGAUGCCAAAACAACCAUCAA	35	UUGAUGGUUGUUUUGGCAUCAAU	127	hc	699-721
NM_025225.2_746-767_sense	744	CGACAUCUGCCCUAAAGUCAA	36	UUGACUUUAGGGCAGAUGUCGUA	128	hc	744-766
NM_054088.3_770-791_C21A_sense	768	UGCUAUCAAGGGUACCUGGAA	37	UUCCAGGUACCCUUGAUAGCACA	129	mr	768-790
NM_025225.2_771-792_C21A_sense	769	ACGAACUUUCUUCAUGUGGAA	38	UUCCACAUGAAGAAAGUUCGUGG	130	hc	769-791
NM_025225.2_817-838_C21A_sense	815	GCACAGGGAACCUCUACCUUA	39	UAAGGUAGAGGUUCCCUGUGCAG	131	hc	815-837
NM_025225.2_871-892_C21A_sense	869	UGCUGGGAGAGAUAUGCCUUA	40	UAAGGCAUAUCUCUCCCAGCACC	132	hc	869-891

NM_025225.2_874-895_G21A_sense	872	UGGGAGAGAUAUGCCUUCGAA	41	UUCGAAGGCAUAUCUCUCCCAGC	133	hc	872-894
NM_025225.2_878-899_sense	876	AGAGAUAUGCCUUCGAGGAUA	42	UAUCCUCGAAGGCAUAUCUCUCC	134	hc	876-898
NM_025225.2_882-903_G21A_sense	880	AUAUGCCUUCGAGGAUAUUUA	43	UAAAUAUCCUCGAAGGCAUAUCU	135	hc	880-902
NM_025225.2_885-906_sense	883	UGCCUUCGAGGAUAUUUGGAU	44	AUCCAAAUAUCCUCGAAGGCAUA	136	hc	883-905
NM_025225.2_908-929_sense	906	AUUCAGGUUCUUGGAAGAGAA	45	UUCUCUUCCAAGAACCUGAAUGC	137	hc	906-928
NM_025225.2_964-985_C21A_sense	962	CAUCCUCAGAAGGGAUGGAUA	46	UAUCCAUCCCUUCUGAGGAUGAC	138	hc	962-984
NM_025225.2_1100-1121_sense	1098	CCUGCCCUGGGAUGAGAGCAU	47	AUGCUCUCAUCCCAGGGCAGGAU	139	hc	1098-1120
NM_054088.3_1163-1184_G21A_sense	1161	UCCCAGGUUUGUGCCCGAAUA	48	UAUUCGGGCACAAACCUGGGAUG	140	mr	1161-1183
NM_054088.3_1165-1186_C21A_sense	1163	CCAGGUUUGUGCCCGAAUGAA	49	UUCAUUCGGGCACAAACCUGGGA	141	mr	1163-1185
NM_025225.2_1173-1194_C21A_sense	1171	GACAAAGGUGGAUACAUGAGA	50	UCUCAUGUAUCCACCUUUGUCUU	142	hc	1171-1193
NM_025225.2_1176-1197_G21A_sense	1174	AAAGGUGGAUACAUGAGCAAA	51	UUUGCUCAUGUAUCCACCUUUGU	143	hc	1174-1196
NM_025225.2_1180-1201_sense	1178	GUGGAUACAUGAGCAAGAUUU	52	AAAUCUUGCUCAUGUAUCCACCU	144	hc	1178-1200

NM_025225.2_1181-1202_G21A_sense	1179	UGGAUACAUGAGCAAGAUUUA	53	UAAAUCUUGCUCAUGUAUCCACC	145	hc	1179-1201
NM_025225.2_1184-1205_sense	1182	AUACAUGAGCAAGAUUUGCAA	54	UUGCAAAUCUUGCUCAUGUAUCC	146	hc	1182-1204
NM_025225.2_1191-1212_sense	1189	AGCAAGAUUUGCAACUUGCUA	55	UAGCAAGUUGCAAAUCUUGCUCA	147	hc	1189-1211
NM_025225.2_1193-1214_C21A_sense	1191	CAAGAUUUGCAACUUGCUACA	56	UGUAGCAAGUUGCAAAUCUUGCU	148	hc	1191-1213
NM_025225.2_1196-1217_sense	1194	GAUUUGCAACUUGCUACCCAU	57	AUGGGUAGCAAGUUGCAAAUCUU	149	hc	1194-1216
NM_025225.2_1200-1221_G21A_sense	1198	UGCAACUUGCUACCCAUUAGA	58	UCUAAUGGGUAGCAAGUUGCAAA	150	hc	1198-1220
NM_025225.2_1203-1224_sense	1201	AACUUGCUACCCAUUAGGAUA	59	UAUCCUAAUGGGUAGCAAGUUGC	151	hc	1201-1223
NM_025225.2_1266-1287_sense	1264	GCCAUUGCGAUUGUCCAGAGA	60	UCUCUGGACAAUCGCAAUGGCAG	152	hc	1264-1286
NM_025225.2_1274-1295_C21A_sense	1272	GAUUGUCCAGAGACUGGUGAA	61	UUCACCAGUCUCUGGACAAUCGC	153	hc	1272-1294
NM_025225.2_1288-1309_sense	1286	UGGUGACAUGGCUUCCAGAUA	62	UAUCUGGAAGCCAUGUCACCAGU	154	hc	1286-1308
NM_025225.2_1302-1323_C21A_sense	1300	CCAGAUAUGCCCGACGAUGUA	63	UACAUCGUCGGGCAUAUCUGGAA	155	hc	1300-1322
NM_025225.2_1325-1346_C21A_sense	1323	GUGGUUGCAGUGGGUGACCUA	64	UAGGUCACCCACUGCAACCACAG	156	hc	1323-1345

NM_025225.2_1389-1410_C21A_sense	1387	AGGUCCCAAAUGCCAGUGAGA	65	UCUCACUGGCAUUUGGGACCUGG	157	hc	1387-1409
NM_025225.2_1621-1642_sense	1619	UCACUUGAGGAGGCGAGUCUA	66	UAGACUCGCCUCCUCAAGUGACU	158	hc	1619-1641
NM_025225.2_1636-1657_sense	1634	AGUCUAGCAGAUUCUUUCAGA	67	UCUGAAAGAAUCUGCUAGACUCG	159	hc	1634-1656
NM_025225.2_1646-1667_G21A_sense	1644	AUUCUUUCAGAGGUGCUAAAA	68	UUUUAGCACCUCUGAAAGAAUCU	160	hc	1644-1666
NM_025225.2_1647-1668_sense	1645	UUCUUUCAGAGGUGCUAAAGU	69	ACUUUAGCACCUCUGAAAGAAUC	161	hc	1645-1667
NM_025225.2_1658-1679_sense	1656	GUGCUAAAGUUUCCCAUCUUU	70	AAAGAUGGGAAACUUUAGCACCU	162	hc	1656-1678
NM_025225.2_1669-1690_C21A_sense	1667	UCCCAUCUUUGUGCAGCUACA	71	UGUAGCUGCACAAAGAUGGGAAA	163	hc	1667-1689
NM_025225.2_1713-1734_C21A_sense	1711	CUGCCUGUGACGUGGAGGAUA	72	UAUCCUCCACGUCACAGGCAGGG	164	hc	1711-1733
NM_025225.2_1718-1739_C21A_sense	1716	UGUGACGUGGAGGAUCCCAGA	73	UCUGGGAUCCUCCACGUCACAGG	165	hc	1716-1738
NM_025225.2_1740-1761_sense	1738	UCUGAGCUGAGUUGGUUUUAU	74	AUAAAACCAACUCAGCUCAGAGG	166	hc	1738-1760
NM_025225.2_1741-1762_G21A_sense	1739	CUGAGCUGAGUUGGUUUUAUA	75	UAUAAAACCAACUCAGCUCAGAG	167	hc	1739-1761
NM_025225.2_1749-1770_sense	1747	AGUUGGUUUUAUGAAAAGCUA	76	UAGCUUUUCAUAAAACCAACUCA	168	hc	1747-1769

NM_025225.2_1751-1772_G21A_sense	1749	UUGGUUUUAUGAAAAGCUAGA	77	UCUAGCUUUUCAUAAAACCAACU	169	hc	1749-1771
NM_025225.2_1753-1774_sense	1751	GGUUUUAUGAAAAGCUAGGAA	78	UUCCUAGCUUUUCAUAAAACCAA	170	hc	1751-1773
NM_025225.2_1754-1775_G21A_sense	1752	GUUUUAUGAAAAGCUAGGAAA	79	UUUCCUAGCUUUUCAUAAAACCA	171	hc	1752-1774
NM_025225.2_1755-1776_C21A_sense	1753	UUUUAUGAAAAGCUAGGAAGA	80	UCUUCCUAGCUUUUCAUAAAACC	172	hc	1753-1775
NM_025225.2_1758-1779_C21A_sense	1756	UAUGAAAAGCUAGGAAGCAAA	81	UUUGCUUCCUAGCUUUUCAUAAA	173	hc	1756-1778
NM_025225.2_1827-1848_sense	1825	CGUUAAUUCAGCUGGUUGGGA	82	UCCCAACCAGCUGAAUUAACGCA	174	hc	1825-1847
NM_025225.2_1828-1849_sense	1826	GUUAAUUCAGCUGGUUGGGAA	83	UUCCCAACCAGCUGAAUUAACGC	175	hc	1826-1848
NM_025225.2_1836-1857_C21A_sense	1834	AGCUGGUUGGGAAAUGACACA	84	UGUGUCAUUUCCCAACCAGCUGA	176	hc	1834-1856
NM_025225.2_1900-1921_sense	1898	CCUAUUAAUGGUCAGACUGUU	85	AACAGUCUGACCAUUAAUAGGGC	177	hc	1898-1920
NM_025225.2_1901-1922_C21A_sense	1899	CUAUUAAUGGUCAGACUGUUA	86	UAACAGUCUGACCAUUAAUAGGG	178	hc	1899-1921
NM_025225.2_1984-2005_G21A_sense	1982	GCUGGCCCAUGUGUGAUCUUA	87	UAAGAUCACACAUGGGCCAGCCU	179	hc	1982-2004
NM_025225.2_1986-2007_G21A_sense	1984	UGGCCCAUGUGUGAUCUUGUA	88	UACAAGAUCACACAUGGGCCAGC	180	hc	1984-2006

NM_025225.2_2190-2211_sense	2188	CCUAACUAAAAUAAUGUUUAA	89	UUAAACAUUAUUUUAGUUAGGUG	181	hc	2188-2210
NM_025225.2_2243-2264_sense	2241	UUACCUGUUGAAUUUUGUAUU	90	AAUACAAAAUUCAACAGGUAACA	182	hc	2241-2263
NM_025225.2_2245-2266_sense	2243	ACCUGUUGAAUUUUGUAUUAU	91	AUAAUACAAAAUUCAACAGGUAA	183	hc	2243-2265
NM_025225.2_2258-2279_G21A_sense	2256	UGUAUUAUGUGAAUCAGUGAA	92	UUCACUGAUUCACAUAAUACAAA	184	hc	2256-2278
NM_025225.2_2263-2284_sense	2261	UAUGUGAAUCAGUGAGAUGUU	93	AACAUCUCACUGAUUCACAUAAU	185	hc	2261-2283
NM_025225.2_2278-2299_sense	2276	GAUGUUAGUAGAAUAAGCCUU	94	AAGGCUUAUUCUACUAACAUCUC	186	hc	2276-2298
NM_025225.2_2279-2300_sense	2277	AUGUUAGUAGAAUAAGCCUUA	95	UAAGGCUUAUUCUACUAACAUCU	187	hc	2277-2299
NM_054088.3_3032-3053_G21A_sense	3030	UGGAGCAACAGUGUCUAGAUA	96	UAUCUAGACACUGUUGCUCCAGA	188	mr	3030-3052
NM_054088.3_3106-3127_G21A_sense	3104	CUUUUGGAGGCAGCUAGGAAA	97	UUUCCUAGCUGCCUCCAAAAGUA	189	mr	3104-3126
NM_054088.3_3226-3247_sense	3224	AAGACAAUGAUUUGGUGUUUA	98	UAAACACCAAAUCAUUGUCUUUG	190	mr	3224-3246
NM_054088.3_3228-3249_sense	3226	GACAAUGAUUUGGUGUUUAGA	99	UCUAAACACCAAAUCAUUGUCUU	191	mr	3226-3248
NM_054088.3_3230-3251_sense	3228	CAAUGAUUUGGUGUUUAGAAA	100	UUUCUAAACACCAAAUCAUUGUC	192	mr	3228-3250

NM_054088.3_3447-3468_sense	3445	UGCCAGAUAACUUAUUACUUU	101	AAAGUAAUAAGUUAUCUGGCAGG	193	mr	3445-3467
NM_054088.3_3473-3494_sense	3471	ACACCUUUGGCUCUUACUAAU	102	AUUAGUAAGAGCCAAAGGUGUCC	194	mr	3471-3493
NM_054088.3_3629-3650_sense	3627	CUGGCUCCAAAUCUUUGUAUA	103	UAUACAAAGAUUUGGAGCCAGUG	195	mr	3627-3649
NM_054088.3_3630-3651_G21A_sense	3628	UGGCUCCAAAUCUUUGUAUAA	104	UUAUACAAAGAUUUGGAGCCAGU	196	mr	3628-3650
NM_054088.3_3635-3656_C21A_sense	3633	CCAAAUCUUUGUAUAGUCAUA	105	UAUGACUAUACAAAGAUUUGGAG	197	mr	3633-3655
NM_054088.3_3986-4007_sense	3984	AGAGACAAAGUGUCUAGGCUA	106	UAGCCUAGACACUUUGUCUCUAG	198	mr	3984-4006
NM_054088.3_3993-4014_sense	3991	AAGUGUCUAGGCUACACAGAA	107	UUCUGUGUAGCCUAGACACUUUG	199	mr	3991-4013
NM_054088.3_4283-4304_G21A_sense	4281	AGAAACUUCUGCCUUGCUUUA	108	UAAAGCAAGGCAGAAGUUUCUAC	200	mr	4281-4303
NM_054088.3_4540-4561_C21A_sense	4538	GAAGGAUUGAAUGGAUACACA	109	UGUGUAUCCAUUCAAUCCUUCUG	201	mr	4538-4560
NM_054088.3_4543-4564_sense	4541	GGAUUGAAUGGAUACACCAAA	110	UUUGGUGUAUCCAUUCAAUCCUU	202	mr	4541-4563

【0485】

實例 2. iRNA 合成法

試劑來源

若本文中未明確說明試劑來源時，則此等試劑可得自任何分子生物學試劑供應商，依分子生物學應用之品質/純度標準。

【0486】

轉錄本

siRNA 設計

採用訂製之 R and Python 指令稿設計一組靶向人類 PNPLA3(人類：NCBI refseqID NM_025225；NCBI GeneID: 80339)及毒物學物種 PNPLA3 直系同源物(馬來猴：XM_005567051；小鼠：NM_054088；大鼠：XM_006242109)之 iRNA。人類 PNPLA3 REFSEQ mRNA 之長度為 2805 個鹼基。siRNA 組設計之基本原理與方法如下：採用來自靶向大量脊椎動物基因之超過 20,000 種獨特 iRNA 設計推算 mRNA 擊弱直接測定值之線性模式來決定來自位置 174 至位置 2805(編碼區與 3' UTR)之每一個可能之 19 聚體 iRNA 之預期效力。設計一小組 PNPLA3 iRNA，在人類與馬來猴之間有完美或幾近完美匹配。設計另一小組與小鼠及大鼠 PNPLA3 直系同源物有完美或幾近完美匹配。再設計另一小組與人類、馬來猴、小鼠、及大鼠 PNPLA3 直系同源物有完美或幾近完美匹配。iRNA 之每一股則採用訂製之 Python 指令稿，在強力搜索下測定 iRNA 與標靶物種轉錄

組中所有可能比對物之間之錯配數量與位置。在種子區(例如，反義寡核苷酸之位置 2 至 9)及 siRNA 之裂解位點(例如，反義寡核苷酸之位置 10 至 11)中指定錯配之額外加權。種子錯配、裂解位點、及從其他位置至反義位置 19 之錯配相對加權分別為 2.8、1.2 與 1。第一個位置之錯配可忽略。由各加權錯配數值總和來計算各股之特異性指數。較佳 iRNA 係在人類與馬來猴中之反義指數>=3.0 者，且預期效力>=70%擊弱 PNPLA3 轉錄本。

未修飾之 PNPLA3 正義與反義股序列之詳細列表示於表 4。經修飾之 PNPLA3 正義與反義股序列詳細列表示於表 5。

【0487】

活體外篩選

細胞培養與轉染

Hep3b 細胞之轉染法為在 384 孔盤，每孔添加 4.9μl Opti-MEM 加 0.1μl 脂染胺(Lipofectamine)RNAiMax (Invitrogen, Carlsbad CA. 目錄編號 13778-150)至每孔 5μl iRNA 雙螺旋中，於室溫培養 15 分鐘。再添加 40 μl 含~5 x10^3個細胞之 EMEM 至 iRNA 混合物中。細胞先培養 24 小時後，再進行 RNA 純化。在 20nM 最終雙螺旋濃度下進行單劑量實驗。

【0488】

使用 DYNABEADS mRNA 單離套組單離總 RNA

採用自動化過程單離 RNA，其係於 BioTek-EL406 平台上，使用 DYNABEADs (Invitrogen, 目錄編號 61012)進行。

簡言之，添加 50μl 溶胞/結合緩衝液與 25μl 溶胞緩衝液(含 3μl 磁珠)至含細胞之分析盤中。分析盤於電磁性振盪器上，於室溫培養 10 分鐘，然後捕捉磁珠，排除上清液。與磁珠結合之 RNA 經過 150μl 洗滌緩衝液 A 洗滌 2 次，使用洗滌緩衝液 B 洗滌一次。再使用 150μl 溶離緩衝液洗滌磁珠，再度捕捉及排除上清液。

【0489】

使用 ABI 高容量 cDNA 反轉錄套組(Applied Biosystems, Foster City, CA，目錄編號 4368813)合成 cDNA

每個反應添加 10μl 含 1μl 10X 緩衝液、0.4μl 25X dNTP、1μl 10X 隨機引子、0.5μl 反轉錄酶、0.5μl RNase 抑制劑與 6.6μl H_2O 之母混合物至上述單離之 RNA 中。分析盤密封，混合，於電磁性振盪器上，於室溫培養 10 分鐘，然後於 37℃ 培養 2h。

【0490】

實時 PCR

在 384 孔分析盤(Roche，目錄編號 04887301001)中，每孔添加 2μl cDNA 至包含 0.5μl GAPDH TaqMan 探針(Hs99999905)、0.5μl PNPLA3 探針(Hs00228747_m1)與 5μl Lightcycler 480 探針母混合物(Roche 目錄編號 04887301001)之母混合物中。於 LightCycler480 實時 PCR 系統(Roche)中進行實時 PCR。各雙螺旋進行四次獨立轉染試驗。

【0491】 計算相對倍數變化時，使用ΔΔCt 法分析實時數據並經過使用經 20nM AD-1955 轉染之細胞或偽轉染

之細胞所進行之分析法校正。分析所得結果示於表6。

表4. PNPLA3 RNAi劑之未修飾之正義與反義股序列

雙螺旋名稱	正義寡聚物名稱	正義序列(5'-3')	SEQ ID NO	反義寡聚物名稱	反義序列 (5'-3')	SEQ ID NO	於NM_025225.2中之起始位點	於NM_025225.2中之核苷酸範圍
AD-68792.1	A-138374.1	GGGGGCGGGGCUGACGUCA	203	A-138375.1	UGACGUCAGCCCCGCCCCC	454	11	11-29
AD-68793.1	A-138376.1	ACGUCGCGCUGGGAAUGCA	204	A-138377.1	UGCAUUCCCAGCGCGACGU	455	24	24-42
AD-68794.1	A-138378.1	GGAAUGCCCUGGCCGAGAA	205	A-138379.1	UUCUCGGCCAGGGCAUUCC	456	35	35-53
AD-68795.1	A-138380.1	UGGCCGAGACACUGAGGCA	206	A-138381.1	UGCCUCAGUGUCUCGGCCA	457	44	44-62
AD-68796.1	A-138382.1	UGAGGCAGGGUAGAGAGCA	207	A-138383.1	UGCUCUCUACCCUGCCUCA	458	56	56-74
AD-68797.1	A-138384.1	AGAGAGCGCUUGCGGGCGA	208	A-138385.1	UCGCCCGCAAGCGCUCUCU	459	67	67-85
AD-68798.1	A-138386.1	CGGGCGCCGGGCGGAGCUA	209	A-138387.1	UAGCUCCGCCCGGCGCCCG	460	79	79-97
AD-68799.1	A-138388.1	GCGGAGCUGCUGCGGAUCA	210	A-138389.1	UGAUCCGCAGCAGCUCCGC	461	89	89-107
AD-68800.1	A-138390.1	UGCGGAUCAGGACCCGAGA	211	A-138391.1	UCUCGGGUCCUGAUCCGCA	462	99	99-117
AD-68801.1	A-138392.1	ACCCGAGCCGAUUCCCGAU	212	A-138393.1	AUCGGGAAUCGGCUCGGGU	463	110	110-128
AD-68802.1	A-138394.1	UUCCCGAUCCCGACCCAGA	213	A-138395.1	UCUGGGUCGGGAUCGGGAA	464	121	121-139
AD-68803.1	A-138396.1	ACCCAGAUCCUAACCCGCA	214	A-138397.1	UGCGGGUUAGGAUCUGGGU	465	133	133-151
AD-68804.1	A-138398.1	UAACCCGCGCCCCCGCCCA	215	A-138399.1	UGGGCGGGGGCGCGGGUUA	466	143	143-161
AD-68805.1	A-138400.1	CCGCCCCGCCGCCGCCGCA	216	A-138401.1	UGCGGCGGCGGCGGGGCGG	467	155	155-173
AD-68806.1	A-138402.1	CGCCGCCAUGUACGACGCA	217	A-138403.1	UGCGUCGUACAUGGCGGCG	468	167	167-185
AD-68807.1	A-138404.1	UACGACGCAGAGCGCGGCU	218	A-138405.1	AGCCGCGCUCUGCGUCGUA	469	177	177-195
AD-68808.1	A-138406.1	CGCGGCUGGAGCUUGUCCU	219	A-138407.1	AGGACAAGCUCCAGCCGCG	470	189	189-207
AD-68809.1	A-138408.1	AGCUUGUCCUUCGCGGGCU	220	A-138409.1	AGCCCGCGAAGGACAAGCU	471	198	198-216
AD-68810.1	A-138410.1	CGCGGGCUGCGGCUUCCUA	221	A-138411.1	UAGGAAGCCGCAGCCCGCG	472	209	209-227
AD-68811.1	A-138412.1	UUCCUGGGCUUCUACCACA	222	A-138413.1	UGUGGUAGAAGCCCAGGAA	473	222	222-240
AD-68812.1	A-138414.1	UUCUACCACGUCGGGGCGA	223	A-138415.1	UCGCCCCGACGUGGUAGAA	474	231	231-249
AD-68813.1	A-138416.1	CGGGGCGACCCGCUGCCUA	224	A-138417.1	UAGGCAGCGGGUCGCCCCG	475	242	242-260
AD-68814.1	A-138418.1	UGCCUGAGCGAGCACGCCA	225	A-138419.1	UGGCGUGCUCGCUCAGGCA	476	255	255-273
AD-68815.1	A-138420.1	AGCACGCCCCGCACCUCCU	226	A-138421.1	AGGAGGUGCGGGGCGUGCU	477	265	265-283
AD-68816.1	A-138422.1	ACCUCCUCCGCGACGCGCA	227	A-138423.1	UGCGCGUCGCGGAGGAGGU	478	277	277-295
AD-68817.1	A-138424.1	GCGACGCGCGCAUGUUGUU	228	A-138425.1	AACAACAUGCGCGCGUCGC	479	286	286-304
AD-68818.1	A-138426.1	UGUUGUUCGGCGCUUCGGA	229	A-138427.1	UCCGAAGCGCCGAACAACA	480	298	298-316
AD-68819.1	A-138428.1	CUUCGGCCGGGGCGUUGCA	230	A-138429.1	UGCAACGCCCCGGCCGAAG	481	310	310-328
AD-68820.1	A-138430.1	GGCGUUGCACUGCGUCGGA	231	A-138431.1	UCCGACGCAGUGCAACGCC	482	320	320-338
AD-68821.1	A-138432.1	UGCGUCGGCGUCCUCUCCA	232	A-138433.1	UGGAGAGGACGCCGACGCA	483	330	330-348
AD-68822.1	A-138434.1	UCUCCGGUAUCCCGCUGGA	233	A-138435.1	UCCAGCGGGAUACCGGAGA	484	343	343-361

AD-68823.1	A-138436.1	UCCCGCUGGAGCAGACUCU	234	A-138437.1	AGAGUCUGCUCCAGCGGGA	485	352	352-370
AD-68824.1	A-138438.1	CAGACUCUGCAGGUCCUCU	235	A-138439.1	AGAGGACCUGCAGAGUCUG	486	363	363-381
AD-68825.1	A-138440.1	UCCUCUCAGAUCUUGUGCA	236	A-138441.1	UGCACAAGAUCUGAGAGGA	487	376	376-394
AD-68826.1	A-138442.1	UCUUGUGCGGAAGGCCAGA	237	A-138443.1	UCUGGCCUUCCGCACAAGA	488	386	386-404
AD-68827.1	A-138444.1	AAGGCCAGGAGUCGGAACA	238	A-138445.1	UGUUCCGACUCCUGGCCUU	489	396	396-414
AD-68828.1	A-138446.1	CGGAACAUUGGCAUCUUCA	239	A-138447.1	UGAAGAUGCCAAUGUUCCG	490	408	408-426
AD-68829.1	A-138448.1	GCAUCUUCCAUCCAUCCUU	240	A-138449.1	AAGGAUGGAUGGAAGAUGC	491	418	418-436
AD-68830.1	A-138450.1	CCAUCCUUCAACUUAAGCA	241	A-138451.1	UGCUUAAGUUGAAGGAUGG	492	429	429-447
AD-68831.1	A-138452.1	UUAAGCAAGUUCCUCCGAA	242	A-138453.1	UUCGGAGGAACUUGCUUAA	493	441	441-459
AD-68832.1	A-138454.1	CCUCCGACAGGGUCUCUGA	243	A-138455.1	UCAGAGACCCUGUCGGAGG	494	452	452-470
AD-68833.1	A-138456.1	UCUCUGCAAAUGCCUCCCA	244	A-138457.1	UGGGAGGCAUUUGCAGAGA	495	464	464-482
AD-68834.1	A-138458.1	UGCCUCCCGGCCAAUGUCA	245	A-138459.1	UGACAUUGGCCGGGAGGCA	496	474	474-492
AD-68835.1	A-138460.1	AAUGUCCACCAGCUCAUCU	246	A-138461.1	AGAUGAGCUGGUGGACAUU	497	486	486-504
AD-68836.1	A-138462.1	AGCUCAUCUCCGGCAAAAU	247	A-138463.1	AUUUUGCCGGAGAUGAGCU	498	496	496-514
AD-68837.1	A-138464.1	CGGCAAAAUAGGCAUCUCU	248	A-138465.1	AGAGAUGCCUAUUUUGCCG	499	506	506-524
AD-68838.1	A-138466.1	AUCUCUCUUACCAGAGUGU	249	A-138467.1	ACACUCUGGUAAGAGAGAU	500	519	519-537
AD-68839.1	A-138468.1	ACCAGAGUGUCUGAUGGGA	250	A-138469.1	UCCCAUCAGACACUCUGGU	501	528	528-546
AD-68840.1	A-138470.1	AUGGGGAAAACGUUCUGGU	251	A-138471.1	ACCAGAACGUUUUCCCCAU	502	541	541-559
AD-68841.1	A-138472.1	ACGUUCUGGUGUCUGACUU	252	A-138473.1	AAGUCAGACACCAGAACGU	503	550	550-568
AD-68842.1	A-138474.1	UCUGACUUUCGGUCCAAAG	253	A-138475.1	CUUUGGACCGAAAGUCAGA	504	561	561-579
AD-68843.1	A-138476.1	UCCAAAGACGAAGUCGUGA	254	A-138477.1	UCACGACUUCGUCUUUGGA	505	573	573-591
AD-68844.1	A-138478.1	AAGUCGUGGAUGCCUUGGU	255	A-138479.1	ACCAAGGCAUCCACGACUU	506	583	583-601
AD-68845.1	A-138480.1	CCUUGGUAUGUUCCUGCUU	256	A-138481.1	AAGCAGGAACAUACCAAGG	507	595	595-613
AD-68846.1	A-138482.1	UCCUGCUUCAUCCCCUUCU	257	A-138483.1	AGAAGGGGAUGAAGCAGGA	508	606	606-624
AD-68847.1	A-138484.1	UCCCCUUCUACAGUGGCCU	258	A-138485.1	AGGCCACUGUAGAAGGGGA	509	616	616-634
AD-68848.1	A-138486.1	AGUGGCCUUAUCCCUCCUU	259	A-138487.1	AAGGAGGGAUAAGGCCACU	510	627	627-645
AD-68849.1	A-138488.1	CCUCCUUCCUUCAGAGGCA	260	A-138489.1	UGCCUCUGAAGGAAGGAGG	511	639	639-657
AD-68850.1	A-138490.1	UCAGAGGCGUGCGAUAUGU	261	A-138491.1	ACAUAUCGCACGCCUCUGA	512	649	649-667
AD-68851.1	A-138492.1	GAUAUGUGGAUGGAGGAGU	262	A-138493.1	ACUCCUCCAUCCACAUAUC	513	661	661-679
AD-68852.1	A-138494.1	GAGGAGUGAGUGACAACGU	263	A-138495.1	ACGUUGUCACUCACUCCUC	514	673	673-691
AD-68853.1	A-138496.1	UGACAACGUACCCUUCAUU	264	A-138497.1	AAUGAAGGGUACGUUGUCA	515	683	683-701
AD-68854.1	A-138498.1	CCUUCAUUGAUGCCAAAAC	265	A-138499.1	GUUUUGGCAUCAAUGAAGG	516	694	694-712
AD-68855.1	A-138500.1	UGCCAAAACAACCAUCACA	266	A-138501.1	UGUGAUGGUUGUUUUGGCA	517	704	704-722
AD-68856.1	A-138502.1	AUCACCGUGUCCCCCUUCU	267	A-138503.1	AGAAGGGGGACACGGUGAU	518	717	717-735
AD-68857.1	A-138504.1	UCCCCCUUCUAUGGGGAGU	268	A-138505.1	ACUCCCCAUAGAAGGGGGA	519	726	726-744
AD-68858.1	A-138506.1	UGGGGAGUACGACAUCUGA	269	A-138507.1	UCAGAUGUCGUACUCCCCA	520	737	737-755
AD-68859.1	A-138508.1	AUCUGCCCUAAAGUCAAGU	270	A-138509.1	ACUUGACUUUAGGGCAGAU	521	750	750-768

AD-68860.1	A-138510.1	AGUCAAGUCCACGAACUUU	271	A-138511.1	AAAGUUCGUGGACUUGACU	522	761	761-779
AD-68861.1	A-138512.1	ACGAACUUUCUUCAUGUGA	272	A-138513.1	UCACAUGAAGAAAGUUCGU	523	771	771-789
AD-68862.1	A-138514.1	UUCAUGUGGACAUCACCAA	273	A-138515.1	UUGGUGAUGUCCACAUGAA	524	781	781-799
AD-68863.1	A-138516.1	UCACCAAGCUCAGUCUACA	274	A-138517.1	UGUAGACUGAGCUUGGUGA	525	793	793-811
AD-68864.1	A-138518.1	AGUCUACGCCUCUGCACAA	275	A-138519.1	UUGUGCAGAGGCGUAGACU	526	804	804-822
AD-68865.1	A-138520.1	CUGCACAGGGAACCUCUAA	276	A-138521.1	UUAGAGGUUCCCUGUGCAG	527	815	815-833
AD-68866.1	A-138522.1	AACCUCUACCUUCUCUCGA	277	A-138523.1	UCGAGAGAAGGUAGAGGUU	528	825	825-843
AD-68867.1	A-138524.1	UCUCGAGAGCUUUUGUCCA	278	A-138525.1	UGGACAAAAGCUCUCGAGA	529	838	838-856
AD-68868.1	A-138526.1	UUUGUCCCCCCGGAUCUCA	279	A-138527.1	UGAGAUCCGGGGGGACAAA	530	849	849-867
AD-68869.1	A-138528.1	CCGGAUCUCAAGGUGCUGA	280	A-138529.1	UCAGCACCUUGAGAUCCGG	531	858	858-876
AD-68870.1	A-138530.1	UGCUGGGAGAGAUAUGCCU	281	A-138531.1	AGGCAUAUCUCUCCCAGCA	532	871	871-889
AD-68871.1	A-138532.1	AGAUAUGCCUUCGAGGAUA	282	A-138533.1	UAUCCUCGAAGGCAUAUCU	533	880	880-898
AD-68872.1	A-138534.1	AGGAUAUUUGGAUGCAUUA	283	A-138535.1	UAAUGCAUCCAAAUAUCCU	534	893	893-911
AD-68873.1	A-138536.1	AUGCAUUCAGGUUCUUGGA	284	A-138537.1	UCCAAGAACCUGAAUGCAU	535	904	904-922
AD-68874.1	A-138538.1	UUCUUGGAAGAGAAGGGCA	285	A-138539.1	UGCCCUUCUCUUCCAAGAA	536	915	915-933
AD-68875.1	A-138540.1	GAGAAGGGCAUCUGCAACA	286	A-138541.1	UGUUGCAGAUGCCCUUCUC	537	924	924-942
AD-68876.1	A-138542.1	UGCAACAGGCCCCAGCCAA	287	A-138543.1	UUGGCUGGGGCCUGUUGCA	538	936	936-954
AD-68877.1	A-138544.1	CAGCCAGGCCUGAAGUCAU	288	A-138545.1	AUGACUUCAGGCCUGGCUG	539	948	948-966
AD-68878.1	A-138546.1	GAAGUCAUCCUCAGAAGGA	289	A-138547.1	UCCUUCUGAGGAUGACUUC	540	959	959-977
AD-68879.1	A-138548.1	UCAGAAGGGAUGGAUCCUA	290	A-138549.1	UAGGAUCCAUCCCUUCUGA	541	969	969-987
AD-68880.1	A-138550.1	UGGAUCCUGAGGUCGCCAU	291	A-138551.1	AUGGCGACCUCAGGAUCCA	542	979	979-997
AD-68881.1	A-138552.1	CGCCAUGCCCAGCUGGGCA	292	A-138553.1	UGCCCAGCUGGGCAUGGCG	543	992	992-1010
AD-68882.1	A-138554.1	CAGCUGGGCAAACAUGAGU	293	A-138555.1	ACUCAUGUUUGCCCAGCUG	544	1001	1001-1019
AD-68883.1	A-138556.1	CAUGAGUCUGGAUUCUUCA	294	A-138557.1	UGAAGAAUCCAGACUCAUG	545	1013	1013-1031
AD-68884.1	A-138558.1	UUCUUCCCCGGAGUCGGCU	295	A-138559.1	AGCCGACUCCGGGGAAGAA	546	1025	1025-1043
AD-68885.1	A-138560.1	AGUCGGCUGCCUUGGCUGU	296	A-138561.1	ACAGCCAAGGCAGCCGACU	547	1036	1036-1054
AD-68905.1	A-138562.1	UUGGCUGUGAGGCUGGAGA	297	A-138563.1	UCUCCAGCCUCACAGCCAA	548	1047	1047-1065
AD-68906.1	A-138564.1	AGGCUGGAGGGAGAUGAGA	298	A-138565.1	UCUCAUCUCCCUCCAGCCU	549	1056	1056-1074
AD-68907.1	A-138566.1	AUGAGCUGCUAGACCACCU	299	A-138567.1	AGGUGGUCUAGCAGCUCAU	550	1069	1069-1087
AD-68908.1	A-138568.1	UAGACCACCUGCGUCUCAA	300	A-138569.1	UUGAGACGCAGGUGGUCUA	551	1078	1078-1096
AD-68909.1	A-138570.1	CGUCUCAGCAUCCUGCCCU	301	A-138571.1	AGGGCAGGAUGCUGAGACG	552	1089	1089-1107
AD-68910.1	A-138572.1	CCUGCCCUGGGAUGAGAGA	302	A-138573.1	UCUCUCAUCCCAGGGCAGG	553	1100	1100-1118
AD-68911.1	A-138574.1	AUGAGAGCAUCCUGGACAA	303	A-138575.1	UUGUCCAGGAUGCUCUCAU	554	1111	1111-1129
AD-68912.1	A-138576.1	UGGACACCCUCUCGCCCAA	304	A-138577.1	UUGGGCGAGAGGGUGUCCA	555	1123	1123-1141
AD-68913.1	A-138578.1	UCGCCCAGGCUCGCUACAA	305	A-138579.1	UUGUAGCGAGCCUGGGCGA	556	1134	1134-1152
AD-68914.1	A-138580.1	UCGCUACAGCACUGAGUGA	306	A-138581.1	UCACUCAGUGCUGUAGCGA	557	1144	1144-1162
AD-68915.1	A-138582.1	CUGAGUGAAGAAAUGAAAG	307	A-138583.1	CUUUCAUUUCUUCACUCAG	558	1155	1155-1173

AD-68916.1	A-138584.1	AUGAAAGACAAAGGUGGAU	308	A-138585.1	AUCCACCUUUGUCUUUCAU	559	1167	1167-1185
AD-68917.1	A-138586.1	AAGGUGGAUACAUGAGCAA	309	A-138587.1	UUGCUCAUGUAUCCACCUU	560	1177	1177-1195
AD-68918.1	A-138588.1	AUGAGCAAGAUUUGCAACU	310	A-138589.1	AGUUGCAAAUCUUGCUCAU	561	1188	1188-1206
AD-68919.1	A-138590.1	UUGCAACUUGCUACCCAUU	311	A-138591.1	AAUGGGUAGCAAGUUGCAA	562	1199	1199-1217
AD-68920.1	A-138592.1	ACCCAUUAGGAUAAUGUCU	312	A-138593.1	AGACAUUAUCCUAAUGGGU	563	1211	1211-1229
AD-68921.1	A-138594.1	UAAUGUCUUAUGUAAUGCU	313	A-138595.1	AGCAUUACAUAAGACAUUA	564	1222	1222-1240
AD-68922.1	A-138596.1	UAAUGCUGCCCUGUACCCU	314	A-138597.1	AGGGUACAGGGCAGCAUUA	565	1234	1234-1252
AD-68923.1	A-138598.1	UGUACCCUGCCUGUGGAAU	315	A-138599.1	AUUCCACAGGCAGGGUACA	566	1245	1245-1263
AD-68924.1	A-138600.1	UGUGGAAUCUGCCAUUGCA	316	A-138601.1	UGCAAUGGCAGAUUCCACA	567	1256	1256-1274
AD-68925.1	A-138602.1	UGCCAUUGCGAUUGUCCAA	317	A-138603.1	UUGGACAAUCGCAAUGGCA	568	1265	1265-1283
AD-68926.1	A-138604.1	UUGUCCAGAGACUGGUGAA	318	A-138605.1	UUCACCAGUCUCUGGACAA	569	1276	1276-1294
AD-68927.1	A-138606.1	GGUGACAUGGCUUCCAGAU	319	A-138607.1	AUCUGGAAGCCAUGUCACC	570	1289	1289-1307
AD-68928.1	A-138608.1	UUCCAGAUAUGCCCGACGA	320	A-138609.1	UCGUCGGGCAUAUCUGGAA	571	1300	1300-1318
AD-68929.1	A-138610.1	UGCCCGACGAUGUCCUGUA	321	A-138611.1	UACAGGACAUCGUCGGGCA	572	1309	1309-1327
AD-68930.1	A-138612.1	UCCUGUGGUUGCAGUGGGU	322	A-138613.1	ACCCACUGCAACCACAGGA	573	1321	1321-1339
AD-68931.1	A-138614.1	AGUGGGUGACCUCACAGGU	323	A-138615.1	ACCUGUGAGGUCACCCACU	574	1333	1333-1351
AD-68932.1	A-138616.1	UCACAGGUGUUCACUCGAA	324	A-138617.1	UUCGAGUGAACACCUGUGA	575	1344	1344-1362
AD-68933.1	A-138618.1	UUCACUCGAGUGCUGAUGU	325	A-138619.1	ACAUCAGCACUCGAGUGAA	576	1353	1353-1371
AD-68934.1	A-138620.1	UGAUGUGUCUGCUCCCCGA	326	A-138621.1	UCGGGGAGCAGACACAUCA	577	1366	1366-1384
AD-68935.1	A-138622.1	UGCUCCCCGCCUCCAGGUA	327	A-138623.1	UACCUGGAGGCGGGGAGCA	578	1375	1375-1393
AD-68936.1	A-138624.1	CCAGGUCCCAAAUGCCAGU	328	A-138625.1	ACUGGCAUUUGGGACCUGG	579	1387	1387-1405
AD-68937.1	A-138626.1	AAUGCCAGUGAGCAGCCAA	329	A-138627.1	UUGGCUGCUCACUGGCAUU	580	1397	1397-1415
AD-68938.1	A-138628.1	AGCCAACAGGCCUCCCCAU	330	A-138629.1	AUGGGGAGGCCUGUUGGCU	581	1410	1410-1428
AD-68939.1	A-138630.1	CCUCCCCAUGCACACCUGA	331	A-138631.1	UCAGGUGUGCAUGGGGAGG	582	1420	1420-1438
AD-68940.1	A-138632.1	CACCUGAGCAGGACUGGCA	332	A-138633.1	UGCCAGUCCUGCUCAGGUG	583	1432	1432-1450
AD-68941.1	A-138634.1	GACUGGCCCUGCUGGACUA	333	A-138635.1	UAGUCCAGCAGGGCCAGUC	584	1443	1443-1461
AD-68942.1	A-138636.1	UGCUGGACUCCCCUGCUCCA	334	A-138637.1	UGGAGCAGGGAGUCCAGCA	585	1452	1452-1470
AD-68943.1	A-138638.1	CUGCUCCCCCAAGGGCUGU	335	A-138639.1	ACAGCCCUUGGGGGAGCAG	586	1463	1463-1481
AD-68944.1	A-138640.1	AGGGCUGUCCAGCAGAGAA	336	A-138641.1	UUCUCUGCUGGACAGCCCU	587	1474	1474-1492
AD-68945.1	A-138642.1	CAGAGACCAAAGCAGAGGA	337	A-138643.1	UCCUCUGCUUUGGUCUCUG	588	1486	1486-1504
AD-68946.1	A-138644.1	AGCAGAGGCCACCCCGCGA	338	A-138645.1	UCGCGGGGUGGCCUCUGCU	589	1496	1496-1514
AD-68947.1	A-138646.1	CCGCGGUCCAUCCUCAGGU	339	A-138647.1	ACCUGAGGAUGGACCGCGG	590	1509	1509-1527
AD-68948.1	A-138648.1	CCUCAGGUCCAGCCUGAAA	340	A-138649.1	UUUCAGGCUGGACCUGAGG	591	1520	1520-1538
AD-68949.1	A-138650.1	AGCCUGAACUUCUUCUUGA	341	A-138651.1	UCAAGAAGAAGUUCAGGCU	592	1530	1530-1548
AD-68950.1	A-138652.1	UUCUUGGGCAAUAAAGUAA	342	A-138653.1	UUACUUUAUUGCCCAAGAA	593	1542	1542-1560
AD-68951.1	A-138654.1	UAAAGUACCUGCUGGUGCU	343	A-138655.1	AGCACCAGCAGGUACUUUA	594	1553	1553-1571
AD-68952.1	A-138656.1	CUGGUGCUGAGGGGCUCUA	344	A-138657.1	UAGAGCCCCUCAGCACCAG	595	1564	1564-1582

AD-68953.1	A-138658.1	AGGGGCUCUCCACCUUUCA	345	A-138659.1	UGAAAGGUGGAGAGCCCCU	596	1573	1573-1591
AD-68954.1	A-138660.1	CCUUUCCCAGUUUUUCACU	346	A-138661.1	AGUGAAAAACUGGGAAAGG	597	1585	1585-1603
AD-68955.1	A-138662.1	UUUUUCACUAGAGAAGAGU	347	A-138663.1	ACUCUUCUCUAGUGAAAAA	598	1595	1595-1613
AD-68956.1	A-138664.1	AAGAGUCUGUGAGUCACUU	348	A-138665.1	AAGUGACUCACAGACUCUU	599	1608	1608-1626
AD-68957.1	A-138666.1	AGUCACUUGAGGAGGCGAA	349	A-138667.1	UUCGCCUCCUCAAGUGACU	600	1619	1619-1637
AD-68958.1	A-138668.1	AGGAGGCGAGUCUAGCAGA	350	A-138669.1	UCUGCUAGACUCGCCUCCU	601	1628	1628-1646
AD-68959.1	A-138670.1	AGCAGAUUCUUUCAGAGGU	351	A-138671.1	ACCUCUGAAAGAAUCUGCU	602	1641	1641-1659
AD-68960.1	A-138672.1	UUCAGAGGUGCUAAAGUUU	352	A-138673.1	AAACUUUAGCACCUCUGAA	603	1651	1651-1669
AD-68961.1	A-138674.1	UAAAGUUUCCCAUCUUUGU	353	A-138675.1	ACAAAGAUGGGAAACUUUA	604	1662	1662-1680
AD-68962.1	A-138676.1	UCUUUGUGCAGCUACCUCA	354	A-138677.1	UGAGGUAGCUGCACAAAGA	605	1674	1674-1692
AD-68963.1	A-138678.1	AGCUACCUCCGCAUUGCUA	355	A-138679.1	UAGCAAUGCGGAGGUAGCU	606	1683	1683-1701
AD-68964.1	A-138680.1	UUGCUGUGUAGUGACCCCU	356	A-138681.1	AGGGGUCACUACACAGCAA	607	1696	1696-1714
AD-68965.1	A-138682.1	UGACCCCUGCCUGUGACGU	357	A-138683.1	ACGUCACAGGCAGGGGUCA	608	1707	1707-1725
AD-68966.1	A-138684.1	UGUGACGUGGAGGAUCCCA	358	A-138685.1	UGGGAUCCUCCACGUCACA	609	1718	1718-1736
AD-68967.1	A-138686.1	AGGAUCCCAGCCUCUGAGA	359	A-138687.1	UCUCAGAGGCUGGGAUCCU	610	1728	1728-1746
AD-68968.1	A-138688.1	CUCUGAGCUGAGUUGGUUU	360	A-138689.1	AAACCAACUCAGCUCAGAG	611	1739	1739-1757
AD-68969.1	A-138690.1	UUGGUUUUAUGAAAAGCUA	361	A-138691.1	UAGCUUUUCAUAAAACCAA	612	1751	1751-1769
AD-68970.1	A-138692.1	AAAAGCUAGGAAGCAACCU	362	A-138693.1	AGGUUGCUUCCUAGCUUUU	613	1762	1762-1780
AD-68971.1	A-138694.1	GAAGCAACCUUUCGCCUGU	363	A-138695.1	ACAGGCGAAAGGUUGCUUC	614	1771	1771-1789
AD-68972.1	A-138696.1	UCGCCUGUGCAGCGGUCCA	364	A-138697.1	UGGACCGCUGCACAGGCGA	615	1782	1782-1800
AD-68973.1	A-138698.1	CGGUCCAGCACUUAACUCU	365	A-138699.1	AGAGUUAAGUGCUGGACCG	616	1794	1794-1812
AD-68974.1	A-138700.1	UUAACUCUAAUACAUCAGA	366	A-138701.1	UCUGAUGUAUUAGAGUUAA	617	1805	1805-1823
AD-68975.1	A-138702.1	UACAUCAGCAUGCGUUAAU	367	A-138703.1	AUUAACGCAUGCUGAUGUA	618	1815	1815-1833
AD-68976.1	A-138704.1	CGUUAAUUCAGCUGGUUGA	368	A-138705.1	UCAACCAGCUGAAUUAACG	619	1827	1827-1845
AD-68977.1	A-138706.1	CUGGUUGGGAAAUGACACA	369	A-138707.1	UGUGUCAUUUCCCAACCAG	620	1838	1838-1856
AD-68978.1	A-138708.1	AAUGACACCAGGAAGCCCA	370	A-138709.1	UGGGCUUCCUGGUGUCAUU	621	1848	1848-1866
AD-68979.1	A-138710.1	AAGCCCAGUGCAGAGGGUA	371	A-138711.1	UACCCUCUGCACUGGGCUU	622	1860	1860-1878
AD-68980.1	A-138712.1	AGAGGGUCCCUUACUGACU	372	A-138713.1	AGUCAGUAAGGGACCCUCU	623	1871	1871-1889
AD-68981.1	A-138714.1	UUACUGACUGUUUCGUGGA	373	A-138715.1	UCCACGAAACAGUCAGUAA	624	1881	1881-1899
AD-68982.1	A-138716.1	UUCGUGGCCCUAUUAAUGA	374	A-138717.1	UCAUUAAUAGGGCCACGAA	625	1892	1892-1910
AD-68983.1	A-138718.1	UUAAUGGUCAGACUGUUCA	375	A-138719.1	UGAACAGUCUGACCAUUAA	626	1904	1904-1922
AD-68984.1	A-138720.1	GACUGUUCCAGCAUGAGGU	376	A-138721.1	ACCUCAUGCUGGAACAGUC	627	1914	1914-1932
AD-68985.1	A-138722.1	UGAGGUUCUUAGAAUGACA	377	A-138723.1	UGUCAUUCUAAGAACCUCA	628	1927	1927-1945
AD-68986.1	A-138724.1	UAGAAUGACAGGUGUUUGA	378	A-138725.1	UCAAACACCUGUCAUUCUA	629	1936	1936-1954
AD-68987.1	A-138726.1	UGUUUGGAUGGGUGGGGGA	379	A-138727.1	UCCCCCACCCAUCCAAACA	630	1948	1948-1966
AD-68988.1	A-138728.1	UGGGGGCCUUGUGAUGGGA	380	A-138729.1	UCCCAUCACAAGGCCCCCA	631	1960	1960-1978
AD-68989.1	A-138730.1	UGUGAUGGGGGGUAGGCUA	381	A-138731.1	UAGCCUACCCCCCAUCACA	632	1969	1969-1987

AD-68990.1	A-138732.1	UAGGCUGGCCCAUGUGUGA	382	A-138733.1	UCACACAUGGGCCAGCCUA	633	1981	1981-1999
AD-68991.1	A-138734.1	UGUGUGAUCUUGUGGGGUA	383	A-138735.1	UACCCCACAAGAUCACACA	634	1993	1993-2011
AD-68992.1	A-138736.1	UUGUGGGGUGGAGGGAAGA	384	A-138737.1	UCUUCCCUCCACCCCACAA	635	2002	2002-2020
AD-68993.1	A-138738.1	AGGGAAGAGAAUAGCAUGA	385	A-138739.1	UCAUGCUAUUCUCUUCCCU	636	2013	2013-2031
AD-68994.1	A-138740.1	UAGCAUGAUCCCACUUCCA	386	A-138741.1	UGGAAGUGGGAUCAUGCUA	637	2024	2024-2042
AD-68995.1	A-138742.1	ACUUCCCCAUGCUGUGGGA	387	A-138743.1	UCCCACAGCAUGGGGAAGU	638	2036	2036-2054
AD-68996.1	A-138744.1	CUGUGGGAAGGGGUGCAGU	388	A-138745.1	ACUGCACCCCUUCCCACAG	639	2047	2047-2065
AD-68997.1	A-138746.1	GUGCAGUUCGUCCCCAAGA	389	A-138747.1	UCUUGGGGACGAACUGCAC	640	2059	2059-2077
AD-68998.1	A-138748.1	UCCCCAAGAACGACACUGA	390	A-138749.1	UCAGUGUCGUUCUUGGGGA	641	2069	2069-2087
AD-69014.1	A-138750.1	ACACUGCCUGUCAGGUGGU	391	A-138751.1	ACCACCUGACAGGCAGUGU	642	2081	2081-2099
AD-69015.1	A-138752.1	UCAGGUGGUCUGCAAAGAU	392	A-138753.1	AUCUUUGCAGACCACCUGA	643	2091	2091-2109
AD-69016.1	A-138754.1	UGCAAAGAUGAUAACCUUA	393	A-138755.1	UAAGGUUAUCAUCUUUGCA	644	2101	2101-2119
AD-69017.1	A-138756.1	AACCUUGACUACUAAAAAC	394	A-138757.1	GUUUUUAGUAGUCAAGGUU	645	2113	2113-2131
AD-69018.1	A-138758.1	UAAAAACGUCUCCAUGGCA	395	A-138759.1	UGCCAUGGAGACGUUUUUA	646	2125	2125-2143
AD-69019.1	A-138760.1	CCAUGGCGGGGGUAACAAA	396	A-138761.1	UUUGUUACCCCCGCCAUGG	647	2136	2136-2154
AD-69020.1	A-138762.1	GGUAACAAGAUGAUAAUCU	397	A-138763.1	AGAUUAUCAUCUUGUUACC	648	2146	2146-2164
AD-69021.1	A-138764.1	UGAUAAUCUACUUAAUUUU	398	A-138765.1	AAAAUUAAGUAGAUUAUCA	649	2156	2156-2174
AD-69022.1	A-138766.1	UUAAUUUUAGAACACCUUU	399	A-138767.1	AAAGGUGUUCUAAAAUUAA	650	2167	2167-2185
AD-69023.1	A-138768.1	ACACCUUUUUCACCUAACU	400	A-138769.1	AGUUAGGUGAAAAAGGUGU	651	2178	2178-2196
AD-69024.1	A-138770.1	CCUAACUAAAAUAAUGUUU	401	A-138771.1	AAACAUUAUUUUAGUUAGG	652	2190	2190-2208
AD-69025.1	A-138772.1	AUAAUGUUUAAAGAGUUUU	402	A-138773.1	AAAACUCUUUAAACAUUAU	653	2200	2200-2218
AD-69026.1	A-138774.1	GAGUUUUGUAUAAAAAUGU	403	A-138775.1	ACAUUUUUAUACAAAACUC	654	2212	2212-2230
AD-69027.1	A-138776.1	AAAAAUGUAAGGAAGCGUU	404	A-138777.1	AACGCUUCCUUACAUUUUU	655	2223	2223-2241
AD-69028.1	A-138778.1	GGAAGCGUUGUUACCUGUU	405	A-138779.1	AACAGGUAACAACGCUUCC	656	2233	2233-2251
AD-69029.1	A-138780.1	UACCUGUUGAAUUUUGUAU	406	A-138781.1	AUACAAAAUUCAACAGGUA	657	2244	2244-2262
AD-69030.1	A-138782.1	UUGUAUUAUGUGAAUCAGU	407	A-138783.1	ACUGAUUCACAUAAUACAA	658	2257	2257-2275
AD-69031.1	A-138784.1	GAAUCAGUGAGAUGUUAGU	408	A-138785.1	ACUAACAUCUCACUGAUUC	659	2268	2268-2286
AD-69032.1	A-138786.1	AUGUUAGUAGAAUAAGCCU	409	A-138787.1	AGGCUUAUUCUACUAACAU	660	2279	2279-2297
AD-69033.1	A-138788.1	AUAAGCCUUAAAAAAAAAA	410	A-138789.1	UUUUUUUUUUUAAGGCUUAU	661	2290	2290-2308
AD-69034.1	A-138790.1	AAAAAAAAAAAAAUCGGUU	411	A-138791.1	AACCGAUUUUUUUUUUUUU	662	2299	2299-2317
AD-69035.1	A-138792.1	AAUCGGUUGGGUGCAGUGA	412	A-138793.1	UCACUGCACCCAACCGAUU	663	2310	2310-2328
AD-69036.1	A-138794.1	UGCAGUGGCACACGGCUGU	413	A-138795.1	ACAGCCGUGUGCCACUGCA	664	2321	2321-2339
AD-69037.1	A-138796.1	GGCUGUAAUCCCAGCACUU	414	A-138797.1	AAGUGCUGGGAUUACAGCC	665	2334	2334-2352
AD-69038.1	A-138798.1	CAGCACUUUGGGAGGCCAA	415	A-138799.1	UUGGCCUCCCAAAGUGCUG	666	2345	2345-2363
AD-69039.1	A-138800.1	GAGGCCAAGGUUGGCAGAU	416	A-138801.1	AUCUGCCAACCUUGGCCUC	667	2356	2356-2374
AD-69040.1	A-138802.1	UUGGCAGAUCACCUGAGGU	417	A-138803.1	ACCUCAGGUGAUCUGCCAA	668	2366	2366-2384

AD-69041.1	A-138804.1	CUGAGGUCAGGAGUUCAAA	418	A-138805.1	UUUGAACUCCUGACCUCAG	669	2378	2378-2396
AD-69042.1	A-138806.1	GAGUUCAAGACCAGUCUGA	419	A-138807.1	UCAGACUGGUCUUGAACUC	670	2388	2388-2406
AD-69043.1	A-138808.1	CAGUCUGGCCAACAUAGCA	420	A-138809.1	UGCUAUGUUGGCCAGACUG	671	2399	2399-2417
AD-69044.1	A-138810.1	AACAUAGCAAAACCCUGUA	421	A-138811.1	UACAGGGUUUUGCUAUGUU	672	2409	2409-2427
AD-69045.1	A-138812.1	CCCUGUCUCUACUAAAAAU	422	A-138813.1	AUUUUUAGUAGAGACAGGG	673	2421	2421-2439
AD-69046.1	A-138814.1	CUAAAAAUACAAAAAUUAU	423	A-138815.1	AUAAUUUUUGUAUUUUUA G	674	2432	2432-2450
AD-69047.1	A-138816.1	AAAAUUAUCUGGGCAUGGU	424	A-138817.1	ACCAUGCCCAGAUAAUUUU	675	2443	2443-2461
AD-69048.1	A-138818.1	GGCAUGGUGGUGCAUGCCU	425	A-138819.1	AGGCAUGCACCACCAUGCC	676	2454	2454-2472
AD-69049.1	A-138820.1	CAUGCCUGUAAUCCCAGCU	426	A-138821.1	AGCUGGGAUUACAGGCAUG	677	2466	2466-2484
AD-69050.1	A-138822.1	AAUCCCAGCUAUUCGGAAA	427	A-138823.1	UUUCCGAAUAGCUGGGAUU	678	2475	2475-2493
AD-69051.1	A-138824.1	UUCGGAAGGCUGAGGCAGA	428	A-138825.1	UCUGCCUCAGCCUUCCGAA	679	2486	2486-2504
AD-69052.1	A-138826.1	AGGCAGGAGAAUCACUUGA	429	A-138827.1	UCAAGUGAUUCUCCUGCCU	680	2498	2498-2516
AD-69053.1	A-138828.1	AUCACUUGAACCCAGGAGA	430	A-138829.1	UCUCCUGGGUUCAAGUGAU	681	2508	2508-2526
AD-69054.1	A-138830.1	CAGGAGGCGGAGGUUGCGA	431	A-138831.1	UCGCAACCUCCGCCUCCUG	682	2520	2520-2538
AD-69055.1	A-138832.1	GUUGCGGUGAGCUGAGAUU	432	A-138833.1	AAUCUCAGCUCACCGCAAC	683	2532	2532-2550
AD-69056.1	A-138834.1	CUGAGAUUGCACCAUUUCA	433	A-138835.1	UGAAAUGGUGCAAUCUCAG	684	2543	2543-2561
AD-69057.1	A-138836.1	CACCAUUUCAUUCCAGCCU	434	A-138837.1	AGGCUGGAAUGAAAUGGUG	685	2552	2552-2570
AD-69058.1	A-138838.1	CAGCCUGGGCAACAUGAGU	435	A-138839.1	ACUCAUGUUGCCCAGGCUG	686	2565	2565-2583
AD-69059.1	A-138840.1	AACAUGAGUGAAAGUCUGA	436	A-138841.1	UCAGACUUUCACUCAUGUU	687	2575	2575-2593
AD-69060.1	A-138842.1	AGUCUGACUCAAAAAAAAA	437	A-138843.1	UUUUUUUUUGAGUCAGACU	688	2587	2587-2605
AD-69061.1	A-138844.1	AAAAAAAAAAAAUUUAAAA	438	A-138845.1	UUUUAAAUUUUUUUUUUU U	689	2597	2597-2615
AD-69062.1	A-138846.1	UUUAAAAAACAAAAUAAUA	439	A-138847.1	UAUUAUUUUGUUUUUUAA A	690	2609	2609-2627
AD-69063.1	A-138848.1	AAAAUAAUCUAGUGUGCAA	440	A-138849.1	UUGCACACUAGAUUAUUUU	691	2619	2619-2637
AD-69064.1	A-138850.1	GUGUGCAGGGCAUUCACCU	441	A-138851.1	AGGUGAAUGCCCUGCACAC	692	2630	2630-2648
AD-69065.1	A-138852.1	CAUUCACCUCAGCCCCCCA	442	A-138853.1	UGGGGGGCUGAGGUGAAUG	693	2640	2640-2658
AD-69066.1	A-138854.1	CCCCCAGGCAGGAGCCAAA	443	A-138855.1	UUUGGCUCCUGCCUGGGGG	694	2653	2653-2671
AD-69067.1	A-138856.1	AGGAGCCAAGCACAGCAGA	444	A-138857.1	UCUGCUGUGCUUGGCUCCU	695	2662	2662-2680
AD-69068.1	A-138858.1	ACAGCAGGAGCUUCCGCCU	445	A-138859.1	AGGCGGAAGCUCCUGCUGU	696	2673	2673-2691
AD-69069.1	A-138860.1	UUCCGCCUCCUCUCCACUA	446	A-138861.1	UAGUGGAGAGGAGGCGGAA	697	2684	2684-2702
AD-69070.1	A-138862.1	UCCACUGGAGCACACAACU	447	A-138863.1	AGUUGUGUGCUCCAGUGGA	698	2696	2696-2714
AD-69071.1	A-138864.1	ACACAACUUGAACCUGGCU	448	A-138865.1	AGCCAGGUUCAAGUUGUGU	699	2707	2707-2725
AD-69072.1	A-138866.1	AACCUGGCUUAUUUUCUGA	449	A-138867.1	UCAGAAAAUAAGCCAGGUU	700	2717	2717-2735
AD-69073.1	A-138868.1	UUCUGCAGGGACCAGCCCA	450	A-138869.1	UGGGCUGGUCCCUGCAGAA	701	2730	2730-2748
AD-69074.1	A-138870.1	CCAGCCCCACAUGGUCAGU	451	A-138871.1	ACUGACCAUGUGGGGCUGG	702	2741	2741-2759

AD-69076.1	A-138874.1	UUUCUCCCCAUGUGUGGCA	452	A-138875.1	UGCCACACAUGGGGAGAAA	703	2763	2763-2781
AD-69077.1	A-138878.1	AGAGAGUGUAGAAAUAAAG	453	A-138879.1	CUUUAUUUCUACACUCUCU	704	2785	2785-2803

表5. PNPLA3 RNAi劑之經修飾之正義與反義股序列

雙螺旋名稱	正義寡聚物名稱	正義序列(5'-3')	SEQ ID NO	反義寡聚物名稱	反義序列 (5'-3')	SEQ ID NO
AD-68792.1	A-138374.1	GGGGGCGGGGCUGACGUCAdTdT	705	A-138375.1	UGACGUCAGCCCCGCCCCCdTdT	956
AD-68793.1	A-138376.1	ACGUCGCGCUGGGAAUGCAdTdT	706	A-138377.1	UGCAUUCCCAGCGCGACGUdTdT	957
AD-68794.1	A-138378.1	GGAAUGCCCUGGCCGAGAAdTdT	707	A-138379.1	UUCUCGGCCAGGGCAUUCCdTdT	958
AD-68795.1	A-138380.1	UGGCCGAGACACUGAGGCAdTdT	708	A-138381.1	UGCCUCAGUGUCUCGGCCAdTdT	959
AD-68796.1	A-138382.1	UGAGGCAGGGUAGAGAGCAdTdT	709	A-138383.1	UGCUCUCUACCCUGCCUCAdTdT	960
AD-68797.1	A-138384.1	AGAGAGCGCUUGCGGGCGAdTdT	710	A-138385.1	UCGCCCGCAAGCGCUCUCUdTdT	961
AD-68798.1	A-138386.1	CGGGCGCCGGGCGGAGCUAdTdT	711	A-138387.1	UAGCUCCGCCCGGCGCCCGdTdT	962
AD-68799.1	A-138388.1	GCGGAGCUGCUGCGGAUCAdTdT	712	A-138389.1	UGAUCCGCAGCAGCUCCGCdTdT	963
AD-68800.1	A-138390.1	UGCGGAUCAGGACCCGAGAdTdT	713	A-138391.1	UCUCGGGUCCUGAUCCGCAdTdT	964
AD-68801.1	A-138392.1	ACCCGAGCCGAUUCCCGAUdTdT	714	A-138393.1	AUCGGGAAUCGGCUCGGGUdTdT	965
AD-68802.1	A-138394.1	UUCCCGAUCCCGACCCAGAdTdT	715	A-138395.1	UCUGGGUCGGGAUCGGGAAdTdT	966
AD-68803.1	A-138396.1	ACCCAGAUCCUAACCCGCAdTdT	716	A-138397.1	UGCGGGUUAGGAUCUGGGUdTdT	967
AD-68804.1	A-138398.1	UAACCCGCGCCCCCGCCCAdTdT	717	A-138399.1	UGGGCGGGGGCGCGGGUUAdTdT	968
AD-68805.1	A-138400.1	CCGCCCCGCCGCCGCCGCAdTdT	718	A-138401.1	UGCGGCGGCGGCGGGGCGGdTdT	969
AD-68806.1	A-138402.1	CGCCGCCAUGUACGACGCAdTdT	719	A-138403.1	UGCGUCGUACAUGGCGGCGdTdT	970
AD-68807.1	A-138404.1	UACGACGCAGAGCGCGGCUdTdT	720	A-138405.1	AGCCGCGCUCUGCGUCGUAdTdT	971
AD-68808.1	A-138406.1	CGCGGCUGGAGCUUGUCCUdTdT	721	A-138407.1	AGGACAAGCUCCAGCCGCGdTdT	972
AD-68809.1	A-138408.1	AGCUUGUCCUUCGCGGGCUdTdT	722	A-138409.1	AGCCCGCGAAGGACAAGCUdTdT	973
AD-68810.1	A-138410.1	CGCGGGCUGCGGCUUCCUAdTdT	723	A-138411.1	UAGGAAGCCGCAGCCCGCGdTdT	974

AD-68811.1	A-138412.1	UUCCUGGGCUUCUACCACAdTdT	724	A-138413.1	UGUGGUAGAAGCCCAGGAAdTdT	975
AD-68812.1	A-138414.1	UUCUACCACGUCGGGGCGAdTdT	725	A-138415.1	UCGCCCCGACGUGGUAGAAdTdT	976
AD-68813.1	A-138416.1	CGGGGCGACCCGCUGCCUAdTdT	726	A-138417.1	UAGGCAGCGGGUCGCCCCGdTdT	977
AD-68814.1	A-138418.1	UGCCUGAGCGAGCACGCCAdTdT	727	A-138419.1	UGGCGUGCUCGCUCAGGCAdTdT	978
AD-68815.1	A-138420.1	AGCACGCCCCGCACCUCCUdTdT	728	A-138421.1	AGGAGGUGCGGGGCGUGCUdTdT	979
AD-68816.1	A-138422.1	ACCUCCUCCGCGACGCGCAdTdT	729	A-138423.1	UGCGCGUCGCGGAGGAGGUdTdT	980
AD-68817.1	A-138424.1	GCGACGCGCGCAUGUUGUUdTdT	730	A-138425.1	AACAACAUGCGCGCGUCGCdTdT	981
AD-68818.1	A-138426.1	UGUUGUUCGGCGCUUCGGAdTdT	731	A-138427.1	UCCGAAGCGCCGAACAACAdTdT	982
AD-68819.1	A-138428.1	CUUCGGCCGGGGCGUUGCAdTdT	732	A-138429.1	UGCAACGCCCCGGCCGAAGdTdT	983
AD-68820.1	A-138430.1	GGCGUUGCACUGCGUCGGAdTdT	733	A-138431.1	UCCGACGCAGUGCAACGCCdTdT	984
AD-68821.1	A-138432.1	UGCGUCGGCGUCCUCUCCAdTdT	734	A-138433.1	UGGAGAGGACGCCGACGCAdTdT	985
AD-68822.1	A-138434.1	UCUCCGGUAUCCCGCUGGAdTdT	735	A-138435.1	UCCAGCGGGAUACCGGAGAdTdT	986
AD-68823.1	A-138436.1	UCCCGCUGGAGCAGACUCUdTdT	736	A-138437.1	AGAGUCUGCUCCAGCGGGAdTdT	987
AD-68824.1	A-138438.1	CAGACUCUGCAGGUCCUCUdTdT	737	A-138439.1	AGAGGACCUGCAGAGUCUGdTdT	988
AD-68825.1	A-138440.1	UCCUCUCAGAUCUUGUGCAdTdT	738	A-138441.1	UGCACAAGAUCUGAGAGGAdTdT	989
AD-68826.1	A-138442.1	UCUUGUGCGGAAGGCCAGAdTdT	739	A-138443.1	UCUGGCCUUCCGCACAAGAdTdT	990
AD-68827.1	A-138444.1	AAGGCCAGGAGUCGGAACAdTdT	740	A-138445.1	UGUUCCGACUCCUGGCCUUdTdT	991
AD-68828.1	A-138446.1	CGGAACAUUGGCAUCUUCAdTdT	741	A-138447.1	UGAAGAUGCCAAUGUUCCGdTdT	992
AD-68829.1	A-138448.1	GCAUCUUCCAUCCAUCCUUdTdT	742	A-138449.1	AAGGAUGGAUGGAAGAUGCdTdT	993
AD-68830.1	A-138450.1	CCAUCCUUCAACUUAAGCAdTdT	743	A-138451.1	UGCUUAAGUUGAAGGAUGGdTdT	994
AD-68831.1	A-138452.1	UUAAGCAAGUUCCUCCGAAdTdT	744	A-138453.1	UUCGGAGGAACUUGCUUAAdTdT	995
AD-68832.1	A-138454.1	CCUCCGACAGGGUCUCUGAdTdT	745	A-138455.1	UCAGAGACCCUGUCGGAGGdTdT	996
AD-68833.1	A-138456.1	UCUCUGCAAAUGCCUCCCAdTdT	746	A-138457.1	UGGGAGGCAUUUGCAGAGAdTdT	997
AD-68834.1	A-138458.1	UGCCUCCCGGCCAAUGUCAdTdT	747	A-138459.1	UGACAUUGGCCGGGAGGCAdTdT	998
AD-68835.1	A-138460.1	AAUGUCCACCAGCUCAUCUdTdT	748	A-138461.1	AGAUGAGCUGGUGGACAUUdTdT	999
AD-68836.1	A-138462.1	AGCUCAUCUCCGGCAAAAUdTdT	749	A-138463.1	AUUUUGCCGGAGAUGAGCUdTdT	1000
AD-68837.1	A-138464.1	CGGCAAAAUAGGCAUCUCUdTdT	750	A-138465.1	AGAGAUGCCUAUUUUGCCGdTdT	1001
AD-68838.1	A-138466.1	AUCUCUCUUACCAGAGUGUdTdT	751	A-138467.1	ACACUCUGGUAAGAGAGAUdTdT	1002

AD-68839.1	A-138468.1	ACCAGAGUGUCUGAUGGGAdTdT	752	A-138469.1	UCCCAUCAGACACUCUGGUdTdT	1003
AD-68840.1	A-138470.1	AUGGGGAAAACGUUCUGGUdTdT	753	A-138471.1	ACCAGAACGUUUUCCCCAUdTdT	1004
AD-68841.1	A-138472.1	ACGUUCUGGUGUCUGACUUdTdT	754	A-138473.1	AAGUCAGACACCAGAACGUdTdT	1005
AD-68842.1	A-138474.1	UCUGACUUUCGGUCCAAAGdTdT	755	A-138475.1	CUUUGGACCGAAAGUCAGAdTdT	1006
AD-68843.1	A-138476.1	UCCAAAGACGAAGUCGUGAdTdT	756	A-138477.1	UCACGACUUCGUCUUUGGAdTdT	1007
AD-68844.1	A-138478.1	AAGUCGUGGAUGCCUUGGUdTdT	757	A-138479.1	ACCAAGGCAUCCACGACUUdTdT	1008
AD-68845.1	A-138480.1	CCUUGGUAUGUUCCUGCUUdTdT	758	A-138481.1	AAGCAGGAACAUACCAAGGdTdT	1009
AD-68846.1	A-138482.1	UCCUGCUUCAUCCCCUUCUdTdT	759	A-138483.1	AGAAGGGGAUGAAGCAGGAdTdT	1010
AD-68847.1	A-138484.1	UCCCCUUCUACAGUGGCCUdTdT	760	A-138485.1	AGGCCACUGUAGAAGGGGAdTdT	1011
AD-68848.1	A-138486.1	AGUGGCCUUAUCCCUCCUUdTdT	761	A-138487.1	AAGGAGGGAUAAGGCCACUdTdT	1012
AD-68849.1	A-138488.1	CCUCCUUCCUUCAGAGGCAdTdT	762	A-138489.1	UGCCUCUGAAGGAAGGAGGdTdT	1013
AD-68850.1	A-138490.1	UCAGAGGCGUGCGAUAUGUdTdT	763	A-138491.1	ACAUAUCGCACGCCUCUGAdTdT	1014
AD-68851.1	A-138492.1	GAUAUGUGGAUGGAGGAGUdTdT	764	A-138493.1	ACUCCUCCAUCCACAUAUCdTdT	1015
AD-68852.1	A-138494.1	GAGGAGUGAGUGACAACGUdTdT	765	A-138495.1	ACGUUGUCACUCACUCCUCdTdT	1016
AD-68853.1	A-138496.1	UGACAACGUACCCUUCAUUdTdT	766	A-138497.1	AAUGAAGGGUACGUUGUCAdTdT	1017
AD-68854.1	A-138498.1	CCUUCAUUGAUGCCAAAACdTdT	767	A-138499.1	GUUUUGGCAUCAAUGAAGGdTdT	1018
AD-68855.1	A-138500.1	UGCCAAAACAACCAUCACAdTdT	768	A-138501.1	UGUGAUGGUUGUUUUGGCAdTdT	1019
AD-68856.1	A-138502.1	AUCACCGUGUCCCCCUUCUdTdT	769	A-138503.1	AGAAGGGGGACACGGUGAUdTdT	1020
AD-68857.1	A-138504.1	UCCCCCUUCUAUGGGGAGUdTdT	770	A-138505.1	ACUCCCCAUAGAAGGGGGAdTdT	1021
AD-68858.1	A-138506.1	UGGGGAGUACGACAUCUGAdTdT	771	A-138507.1	UCAGAUGUCGUACUCCCCAdTdT	1022
AD-68859.1	A-138508.1	AUCUGCCCUAAAGUCAAGUdTdT	772	A-138509.1	ACUUGACUUUAGGGCAGAUdTdT	1023
AD-68860.1	A-138510.1	AGUCAAGUCCACGAACUUUdTdT	773	A-138511.1	AAAGUUCGUGGACUUGACUdTdT	1024
AD-68861.1	A-138512.1	ACGAACUUUCUUCAUGUGAdTdT	774	A-138513.1	UCACAUGAAGAAAGUUCGUdTdT	1025
AD-68862.1	A-138514.1	UUCAUGUGGACAUCACCAAdTdT	775	A-138515.1	UUGGUGAUGUCCACAUGAAdTdT	1026
AD-68863.1	A-138516.1	UCACCAAGCUCAGUCUACAdTdT	776	A-138517.1	UGUAGACUGAGCUUGGUGAdTdT	1027
AD-68864.1	A-138518.1	AGUCUACGCCUCUGCACAAdTdT	777	A-138519.1	UUGUGCAGAGGCGUAGACUdTdT	1028
AD-68865.1	A-138520.1	CUGCACAGGGAACCUCUAAdTdT	778	A-138521.1	UUAGAGGUUCCCUGUGCAGdTdT	1029
AD-68866.1	A-138522.1	AACCUCUACCUUCUCUCGAdTdT	779	A-138523.1	UCGAGAGAAGGUAGAGGUUdTdT	1030

AD-68867.1	A-138524.1	UCUCGAGAGCUUUUGUCCAdTdT	780	A-138525.1	UGGACAAAAGCUCUCGAGAdTdT	1031
AD-68868.1	A-138526.1	UUUGUCCCCCCGGAUCUCAdTdT	781	A-138527.1	UGAGAUCCGGGGGGACAAAdTdT	1032
AD-68869.1	A-138528.1	CCGGAUCUCAAGGUGCUGAdTdT	782	A-138529.1	UCAGCACCUUGAGAUCCGGdTdT	1033
AD-68870.1	A-138530.1	UGCUGGGAGAGAUAUGCCUdTdT	783	A-138531.1	AGGCAUAUCUCUCCCAGCAdTdT	1034
AD-68871.1	A-138532.1	AGAUAUGCCUUCGAGGAUAdTdT	784	A-138533.1	UAUCCUCGAAGGCAUAUCUdTdT	1035
AD-68872.1	A-138534.1	AGGAUAUUUGGAUGCAUUAdTdT	785	A-138535.1	UAAUGCAUCCAAAUAUCCUdTdT	1036
AD-68873.1	A-138536.1	AUGCAUUCAGGUUCUUGGAdTdT	786	A-138537.1	UCCAAGAACCUGAAUGCAUdTdT	1037
AD-68874.1	A-138538.1	UUCUUGGAAGAGAAGGGCAdTdT	787	A-138539.1	UGCCCUUCUCUUCCAAGAAdTdT	1038
AD-68875.1	A-138540.1	GAGAAGGGCAUCUGCAACAdTdT	788	A-138541.1	UGUUGCAGAUGCCCUUCUCdTdT	1039
AD-68876.1	A-138542.1	UGCAACAGGCCCCAGCCAAdTdT	789	A-138543.1	UUGGCUGGGGCCUGUUGCAdTdT	1040
AD-68877.1	A-138544.1	CAGCCAGGCCUGAAGUCAUdTdT	790	A-138545.1	AUGACUUCAGGCCUGGCUGdTdT	1041
AD-68878.1	A-138546.1	GAAGUCAUCCUCAGAAGGAdTdT	791	A-138547.1	UCCUUCUGAGGAUGACUUCdTdT	1042
AD-68879.1	A-138548.1	UCAGAAGGGAUGGAUCCUAdTdT	792	A-138549.1	UAGGAUCCAUCCCUUCUGAdTdT	1043
AD-68880.1	A-138550.1	UGGAUCCUGAGGUCGCCAUdTdT	793	A-138551.1	AUGGCGACCUCAGGAUCCAdTdT	1044
AD-68881.1	A-138552.1	CGCCAUGCCCAGCUGGGCAdTdT	794	A-138553.1	UGCCCAGCUGGGCAUGGCGdTdT	1045
AD-68882.1	A-138554.1	CAGCUGGGCAAACAUGAGUdTdT	795	A-138555.1	ACUCAUGUUUGCCCAGCUGdTdT	1046
AD-68883.1	A-138556.1	CAUGAGUCUGGAUUCUUCAdTdT	796	A-138557.1	UGAAGAAUCCAGACUCAUGdTdT	1047
AD-68884.1	A-138558.1	UUCUUCCCCGGAGUCGGCUdTdT	797	A-138559.1	AGCCGACUCCGGGGAAGAAdTdT	1048
AD-68885.1	A-138560.1	AGUCGGCUGCCUUGGCUGUdTdT	798	A-138561.1	ACAGCCAAGGCAGCCGACUdTdT	1049
AD-68905.1	A-138562.1	UUGGCUGUGAGGCUGGAGAdTdT	799	A-138563.1	UCUCCAGCCUCACAGCCAAdTdT	1050
AD-68906.1	A-138564.1	AGGCUGGAGGGAGAUGAGAdTdT	800	A-138565.1	UCUCAUCUCCCUCCAGCCUdTdT	1051
AD-68907.1	A-138566.1	AUGAGCUGCUAGACCACCUdTdT	801	A-138567.1	AGGUGGUCUAGCAGCUCAUdTdT	1052
AD-68908.1	A-138568.1	UAGACCACCUGCGUCUCAAdTdT	802	A-138569.1	UUGAGACGCAGGUGGUCUAdTdT	1053
AD-68909.1	A-138570.1	CGUCUCAGCAUCCUGCCCUdTdT	803	A-138571.1	AGGGCAGGAUGCUGAGACGdTdT	1054
AD-68910.1	A-138572.1	CCUGCCCUGGGAUGAGAGAdTdT	804	A-138573.1	UCUCUCAUCCCAGGGCAGGdTdT	1055
AD-68911.1	A-138574.1	AUGAGAGCAUCCUGGACAAdTdT	805	A-138575.1	UUGUCCAGGAUGCUCUCAUdTdT	1056
AD-68912.1	A-138576.1	UGGACACCCUCUCGCCCAAdTdT	806	A-138577.1	UUGGGCGAGAGGGUGUCCAdTdT	1057
AD-68913.1	A-138578.1	UCGCCCAGGCUCGCUACAAdTdT	807	A-138579.1	UUGUAGCGAGCCUGGGCGAdTdT	1058

AD-68914.1	A-138580.1	UCGCUACAGCACUGAGUGAdTdT	808	A-138581.1	UCACUCAGUGCUGUAGCGAdTdT	1059
AD-68915.1	A-138582.1	CUGAGUGAAGAAAUGAAAGdTdT	809	A-138583.1	CUUUCAUUUCUUCACUCAGdTdT	1060
AD-68916.1	A-138584.1	AUGAAAGACAAAGGUGGAUdTdT	810	A-138585.1	AUCCACCUUUGUCUUUCAUdTdT	1061
AD-68917.1	A-138586.1	AAGGUGGAUACAUGAGCAAdTdT	811	A-138587.1	UUGCUCAUGUAUCCACCUUdTdT	1062
AD-68918.1	A-138588.1	AUGAGCAAGAUUUGCAACUdTdT	812	A-138589.1	AGUUGCAAAUCUUGCUCAUdTdT	1063
AD-68919.1	A-138590.1	UUGCAACUUGCUACCCAUUdTdT	813	A-138591.1	AAUGGGUAGCAAGUUGCAAdTdT	1064
AD-68920.1	A-138592.1	ACCCAUUAGGAUAAUGUCUdTdT	814	A-138593.1	AGACAUUAUCCUAAUGGGUdTdT	1065
AD-68921.1	A-138594.1	UAAUGUCUUAUGUAAUGCUdTdT	815	A-138595.1	AGCAUUACAUAAGACAUUAdTdT	1066
AD-68922.1	A-138596.1	UAAUGCUGCCCUGUACCCUdTdT	816	A-138597.1	AGGGUACAGGGCAGCAUUAdTdT	1067
AD-68923.1	A-138598.1	UGUACCCUGCCUGUGGAAUdTdT	817	A-138599.1	AUUCCACAGGCAGGGUACAdTdT	1068
AD-68924.1	A-138600.1	UGUGGAAUCUGCCAUUGCAdTdT	818	A-138601.1	UGCAAUGGCAGAUUCCACAdTdT	1069
AD-68925.1	A-138602.1	UGCCAUUGCGAUUGUCCAAdTdT	819	A-138603.1	UUGGACAAUCGCAAUGGCAdTdT	1070
AD-68926.1	A-138604.1	UUGUCCAGAGACUGGUGAAdTdT	820	A-138605.1	UUCACCAGUCUCUGGACAAdTdT	1071
AD-68927.1	A-138606.1	GGUGACAUGGCUUCCAGAUdTdT	821	A-138607.1	AUCUGGAAGCCAUGUCACCdTdT	1072
AD-68928.1	A-138608.1	UUCCAGAUAUGCCCGACGAdTdT	822	A-138609.1	UCGUCGGGCAUAUCUGGAAdTdT	1073
AD-68929.1	A-138610.1	UGCCCGACGAUGUCCUGUAdTdT	823	A-138611.1	UACAGGACAUCGUCGGGCAdTdT	1074
AD-68930.1	A-138612.1	UCCUGUGGUUGCAGUGGGUdTdT	824	A-138613.1	ACCCACUGCAACCACAGGAdTdT	1075
AD-68931.1	A-138614.1	AGUGGGUGACCUCACAGGUdTdT	825	A-138615.1	ACCUGUGAGGUCACCCACUdTdT	1076
AD-68932.1	A-138616.1	UCACAGGUGUUCACUCGAAdTdT	826	A-138617.1	UUCGAGUGAACACCUGUGAdTdT	1077
AD-68933.1	A-138618.1	UUCACUCGAGUGCUGAUGUdTdT	827	A-138619.1	ACAUCAGCACUCGAGUGAAdTdT	1078
AD-68934.1	A-138620.1	UGAUGUGUCUGCUCCCCGAdTdT	828	A-138621.1	UCGGGGAGCAGACACAUCAdTdT	1079
AD-68935.1	A-138622.1	UGCUCCCCGCCUCCAGGUAdTdT	829	A-138623.1	UACCUGGAGGCGGGGAGCAdTdT	1080
AD-68936.1	A-138624.1	CCAGGUCCCAAAUGCCAGUdTdT	830	A-138625.1	ACUGGCAUUUGGGACCUGGdTdT	1081
AD-68937.1	A-138626.1	AAUGCCAGUGAGCAGCCAAdTdT	831	A-138627.1	UUGGCUGCUCACUGGCAUUdTdT	1082
AD-68938.1	A-138628.1	AGCCAACAGGCCUCCCCAUdTdT	832	A-138629.1	AUGGGGAGGCCUGUUGGCUdTdT	1083
AD-68939.1	A-138630.1	CCUCCCCAUGCACACCUGAdTdT	833	A-138631.1	UCAGGUGUGCAUGGGGAGGdTdT	1084
AD-68940.1	A-138632.1	CACCUGAGCAGGACUGGCAdTdT	834	A-138633.1	UGCCAGUCCUGCUCAGGUGdTdT	1085
AD-68941.1	A-138634.1	GACUGGCCCUGCUGGACUAdTdT	835	A-138635.1	UAGUCCAGCAGGGCCAGUCdTdT	1086

AD-68942.1	A-138636.1	UGCUGGACUCCCUGCUCCAdTdT	836	A-138637.1	UGGAGCAGGGAGUCCAGCAdTdT	1087
AD-68943.1	A-138638.1	CUGCUCCCCCAAGGGCUGUdTdT	837	A-138639.1	ACAGCCCUUGGGGGAGCAGdTdT	1088
AD-68944.1	A-138640.1	AGGGCUGUCCAGCAGAGAAdTdT	838	A-138641.1	UUCUCUGCUGGACAGCCCUdTdT	1089
AD-68945.1	A-138642.1	CAGAGACCAAAGCAGAGGAdTdT	839	A-138643.1	UCCUCUGCUUUGGUCUCUGdTdT	1090
AD-68946.1	A-138644.1	AGCAGAGGCCACCCCGCGAdTdT	840	A-138645.1	UCGCGGGGUGGCCUCUGCUdTdT	1091
AD-68947.1	A-138646.1	CCGCGGUCCAUCCUCAGGUdTdT	841	A-138647.1	ACCUGAGGAUGGACCGCGGdTdT	1092
AD-68948.1	A-138648.1	CCUCAGGUCCAGCCUGAAAdTdT	842	A-138649.1	UUUCAGGCUGGACCUGAGGdTdT	1093
AD-68949.1	A-138650.1	AGCCUGAACUUCUUCUUGAdTdT	843	A-138651.1	UCAAGAAGAAGUUCAGGCUdTdT	1094
AD-68950.1	A-138652.1	UUCUUGGGCAAUAAAGUAAdTdT	844	A-138653.1	UUACUUUAUUGCCCAAGAAdTdT	1095
AD-68951.1	A-138654.1	UAAAGUACCUGCUGGUGCUdTdT	845	A-138655.1	AGCACCAGCAGGUACUUUAdTdT	1096
AD-68952.1	A-138656.1	CUGGUGCUGAGGGGCUCUAdTdT	846	A-138657.1	UAGAGCCCCUCAGCACCAGdTdT	1097
AD-68953.1	A-138658.1	AGGGGCUCUCCACCUUUCAdTdT	847	A-138659.1	UGAAAGGUGGAGAGCCCCUdTdT	1098
AD-68954.1	A-138660.1	CCUUUCCCAGUUUUUCACUdTdT	848	A-138661.1	AGUGAAAAACUGGGAAAGGdTdT	1099
AD-68955.1	A-138662.1	UUUUUCACUAGAGAAGAGUdTdT	849	A-138663.1	ACUCUUCUCUAGUGAAAAAdTdT	1100
AD-68956.1	A-138664.1	AAGAGUCUGUGAGUCACUUdTdT	850	A-138665.1	AAGUGACUCACAGACUCUUdTdT	1101
AD-68957.1	A-138666.1	AGUCACUUGAGGAGGCGAAdTdT	851	A-138667.1	UUCGCCUCCUCAAGUGACUdTdT	1102
AD-68958.1	A-138668.1	AGGAGGCGAGUCUAGCAGAdTdT	852	A-138669.1	UCUGCUAGACUCGCCUCCUdTdT	1103
AD-68959.1	A-138670.1	AGCAGAUUCUUUCAGAGGUdTdT	853	A-138671.1	ACCUCUGAAAGAAUCUGCUdTdT	1104
AD-68960.1	A-138672.1	UUCAGAGGUGCUAAAGUUUdTdT	854	A-138673.1	AAACUUUAGCACCUCUGAAdTdT	1105
AD-68961.1	A-138674.1	UAAAGUUUCCCAUCUUUGUdTdT	855	A-138675.1	ACAAAGAUGGGAAACUUUAdTdT	1106
AD-68962.1	A-138676.1	UCUUUGUGCAGCUACCUCAdTdT	856	A-138677.1	UGAGGUAGCUGCACAAAGAdTdT	1107
AD-68963.1	A-138678.1	AGCUACCUCCGCAUUGCUAdTdT	857	A-138679.1	UAGCAAUGCGGAGGUAGCUdTdT	1108
AD-68964.1	A-138680.1	UUGCUGUGUAGUGACCCCUdTdT	858	A-138681.1	AGGGGUCACUACACAGCAAdTdT	1109
AD-68965.1	A-138682.1	UGACCCCUGCCUGUGACGUdTdT	859	A-138683.1	ACGUCACAGGCAGGGGUCAdTdT	1110
AD-68966.1	A-138684.1	UGUGACGUGGAGGAUCCCAdTdT	860	A-138685.1	UGGGAUCCUCCACGUCACAdTdT	1111
AD-68967.1	A-138686.1	AGGAUCCCAGCCUCUGAGAdTdT	861	A-138687.1	UCUCAGAGGCUGGGAUCCUdTdT	1112
AD-68968.1	A-138688.1	CUCUGAGCUGAGUUGGUUUdTdT	862	A-138689.1	AAACCAACUCAGCUCAGAGdTdT	1113
AD-68969.1	A-138690.1	UUGGUUUUAUGAAAAGCUAdTdT	863	A-138691.1	UAGCUUUUCAUAAAACCAAdTdT	1114

AD-68970.1	A-138692.1	AAAAGCUAGGAAGCAACCUdTdT	864	A-138693.1	AGGUUGCUUCCUAGCUUUUdTdT	1115
AD-68971.1	A-138694.1	GAAGCAACCUUUCGCCUGUdTdT	865	A-138695.1	ACAGGCGAAAGGUUGCUUCdTdT	1116
AD-68972.1	A-138696.1	UCGCCUGUGCAGCGGUCCAdTdT	866	A-138697.1	UGGACCGCUGCACAGGCGAdTdT	1117
AD-68973.1	A-138698.1	CGGUCCAGCACUUAACUCUdTdT	867	A-138699.1	AGAGUUAAGUGCUGGACCGdTdT	1118
AD-68974.1	A-138700.1	UUAACUCUAAUACAUCAGAdTdT	868	A-138701.1	UCUGAUGUAUUAGAGUUAAdTdT	1119
AD-68975.1	A-138702.1	UACAUCAGCAUGCGUUAAUdTdT	869	A-138703.1	AUUAACGCAUGCUGAUGUAdTdT	1120
AD-68976.1	A-138704.1	CGUUAAUUCAGCUGGUUGAdTdT	870	A-138705.1	UCAACCAGCUGAAUUAACGdTdT	1121
AD-68977.1	A-138706.1	CUGGUUGGGAAAUGACACAdTdT	871	A-138707.1	UGUGUCAUUUCCCAACCAGdTdT	1122
AD-68978.1	A-138708.1	AAUGACACCAGGAAGCCCAdTdT	872	A-138709.1	UGGGCUUCCUGGUGUCAUUdTdT	1123
AD-68979.1	A-138710.1	AAGCCCAGUGCAGAGGGUAdTdT	873	A-138711.1	UACCCUCUGCACUGGGCUUdTdT	1124
AD-68980.1	A-138712.1	AGAGGGUCCCUUACUGACUdTdT	874	A-138713.1	AGUCAGUAAGGGACCCUCUdTdT	1125
AD-68981.1	A-138714.1	UUACUGACUGUUUCGUGGAdTdT	875	A-138715.1	UCCACGAAACAGUCAGUAAdTdT	1126
AD-68982.1	A-138716.1	UUCGUGGCCCUAUUAAUGAdTdT	876	A-138717.1	UCAUUAAUAGGGCCACGAAdTdT	1127
AD-68983.1	A-138718.1	UUAAUGGUCAGACUGUUCAdTdT	877	A-138719.1	UGAACAGUCUGACCAUUAAdTdT	1128
AD-68984.1	A-138720.1	GACUGUUCCAGCAUGAGGUdTdT	878	A-138721.1	ACCUCAUGCUGGAACAGUCdTdT	1129
AD-68985.1	A-138722.1	UGAGGUUCUUAGAAUGACAdTdT	879	A-138723.1	UGUCAUUCUAAGAACCUCAdTdT	1130
AD-68986.1	A-138724.1	UAGAAUGACAGGUGUUUGAdTdT	880	A-138725.1	UCAAACACCUGUCAUUCUAdTdT	1131
AD-68987.1	A-138726.1	UGUUUGGAUGGGUGGGGGAdTdT	881	A-138727.1	UCCCCCACCCAUCCAAACAdTdT	1132
AD-68988.1	A-138728.1	UGGGGGCCUUGUGAUGGGAdTdT	882	A-138729.1	UCCCAUCACAAGGCCCCCAdTdT	1133
AD-68989.1	A-138730.1	UGUGAUGGGGGGUAGGCUAdTdT	883	A-138731.1	UAGCCUACCCCCCAUCACAdTdT	1134
AD-68990.1	A-138732.1	UAGGCUGGCCCAUGUGUGAdTdT	884	A-138733.1	UCACACAUGGGCCAGCCUAdTdT	1135
AD-68991.1	A-138734.1	UGUGUGAUCUUGUGGGGUAdTdT	885	A-138735.1	UACCCCACAAGAUCACACAdTdT	1136
AD-68992.1	A-138736.1	UUGUGGGGUGGAGGGAAGAdTdT	886	A-138737.1	UCUUCCCUCCACCCCACAAdTdT	1137
AD-68993.1	A-138738.1	AGGGAAGAGAAUAGCAUGAdTdT	887	A-138739.1	UCAUGCUAUUCUCUUCCCUdTdT	1138
AD-68994.1	A-138740.1	UAGCAUGAUCCCACUUCCAdTdT	888	A-138741.1	UGGAAGUGGGAUCAUGCUAdTdT	1139
AD-68995.1	A-138742.1	ACUUCCCCAUGCUGUGGGAdTdT	889	A-138743.1	UCCCACAGCAUGGGGAAGUdTdT	1140
AD-68996.1	A-138744.1	CUGUGGGAAGGGGUGCAGUdTdT	890	A-138745.1	ACUGCACCCCUUCCCACAGdTdT	1141
AD-68997.1	A-138746.1	GUGCAGUUCGUCCCCAAGAdTdT	891	A-138747.1	UCUUGGGGACGAACUGCACdTdT	1142

AD-68998.1	A-138748.1	UCCCCAAGAACGACACUGAdTdT	892	A-138749.1	UCAGUGUCGUUCUUGGGGAdTdT	1143
AD-69014.1	A-138750.1	ACACUGCCUGUCAGGUGGUdTdT	893	A-138751.1	ACCACCUGACAGGCAGUGUdTdT	1144
AD-69015.1	A-138752.1	UCAGGUGGUCUGCAAAGAUdTdT	894	A-138753.1	AUCUUUGCAGACCACCUGAdTdT	1145
AD-69016.1	A-138754.1	UGCAAAGAUGAUAACCUUAdTdT	895	A-138755.1	UAAGGUUAUCAUCUUUGCAdTdT	1146
AD-69017.1	A-138756.1	AACCUUGACUACUAAAAACdTdT	896	A-138757.1	GUUUUUAGUAGUCAAGGUUdTdT	1147
AD-69018.1	A-138758.1	UAAAAACGUCUCCAUGGCAdTdT	897	A-138759.1	UGCCAUGGAGACGUUUUUAdTdT	1148
AD-69019.1	A-138760.1	CCAUGGCGGGGGUAACAAAdTdT	898	A-138761.1	UUUGUUACCCCCGCCAUGGdTdT	1149
AD-69020.1	A-138762.1	GGUAACAAGAUGAUAAUCUdTdT	899	A-138763.1	AGAUUAUCAUCUUGUUACCdTdT	1150
AD-69021.1	A-138764.1	UGAUAAUCUACUUAAUUUUdTdT	900	A-138765.1	AAAAUUAAGUAGAUUAUCAdTdT	1151
AD-69022.1	A-138766.1	UUAAUUUUAGAACACCUUUdTdT	901	A-138767.1	AAAGGUGUUCUAAAAUUAAdTdT	1152
AD-69023.1	A-138768.1	ACACCUUUUUCACCUAACUdTdT	902	A-138769.1	AGUUAGGUGAAAAAGGUGUdTdT	1153
AD-69024.1	A-138770.1	CCUAACUAAAAUAAUGUUUdTdT	903	A-138771.1	AAACAUUAUUUUAGUUAGGdTdT	1154
AD-69025.1	A-138772.1	AUAAUGUUUAAAGAGUUUUdTdT	904	A-138773.1	AAAACUCUUUAAACAUUAUdTdT	1155
AD-69026.1	A-138774.1	GAGUUUUGUAUAAAAAUGUdTdT	905	A-138775.1	ACAUUUUUAUACAAAACUCdTdT	1156
AD-69027.1	A-138776.1	AAAAAUGUAAGGAAGCGUUdTdT	906	A-138777.1	AACGCUUCCUUACAUUUUUdTdT	1157
AD-69028.1	A-138778.1	GGAAGCGUUGUUACCUGUUdTdT	907	A-138779.1	AACAGGUAACAACGCUUCCdTdT	1158
AD-69029.1	A-138780.1	UACCUGUUGAAUUUUGUAUdTdT	908	A-138781.1	AUACAAAAUUCAACAGGUAdTdT	1159
AD-69030.1	A-138782.1	UUGUAUUAUGUGAAUCAGUdTdT	909	A-138783.1	ACUGAUUCACAUAAUACAAdTdT	1160
AD-69031.1	A-138784.1	GAAUCAGUGAGAUGUUAGUdTdT	910	A-138785.1	ACUAACAUCUCACUGAUUCdTdT	1161
AD-69032.1	A-138786.1	AUGUUAGUAGAAUAAGCCUdTdT	911	A-138787.1	AGGCUUAUUCUACUAACAUdTdT	1162
AD-69033.1	A-138788.1	AUAAGCCUUAAAAAAAAAAdTdT	912	A-138789.1	UUUUUUUUUUAAGGCUUAUdTdT	1163
AD-69034.1	A-138790.1	AAAAAAAAAAAAAUCGGUUdTdT	913	A-138791.1	AACCGAUUUUUUUUUUUUUdTdT	1164
AD-69035.1	A-138792.1	AAUCGGUUGGGUGCAGUGAdTdT	914	A-138793.1	UCACUGCACCCAACCGAUUdTdT	1165
AD-69036.1	A-138794.1	UGCAGUGGCACACGGCUGUdTdT	915	A-138795.1	ACAGCCGUGUGCCACUGCAdTdT	1166
AD-69037.1	A-138796.1	GGCUGUAAUCCCAGCACUUdTdT	916	A-138797.1	AAGUGCUGGGAUUACAGCCdTdT	1167
AD-69038.1	A-138798.1	CAGCACUUUGGGAGGCCAAdTdT	917	A-138799.1	UUGGCCUCCCAAAGUGCUGdTdT	1168
AD-69039.1	A-138800.1	GAGGCCAAGGUUGGCAGAUdTdT	918	A-138801.1	AUCUGCCAACCUUGGCCUCdTdT	1169
AD-69040.1	A-138802.1	UUGGCAGAUCACCUGAGGUdTdT	919	A-138803.1	ACCUCAGGUGAUCUGCCAAdTdT	1170

AD-69041.1	A-138804.1	CUGAGGUCAGGAGUUCAAAdTdT	920	A-138805.1	UUUGAACUCCUGACCUCAGdTdT	1171
AD-69042.1	A-138806.1	GAGUUCAAGACCAGUCUGAdTdT	921	A-138807.1	UCAGACUGGUCUUGAACUCdTdT	1172
AD-69043.1	A-138808.1	CAGUCUGGCCAACAUAGCAdTdT	922	A-138809.1	UGCUAUGUUGGCCAGACUGdTdT	1173
AD-69044.1	A-138810.1	AACAUAGCAAAACCCUGUAdTdT	923	A-138811.1	UACAGGGUUUUGCUAUGUUdTdT	1174
AD-69045.1	A-138812.1	CCCUGUCUCUACUAAAAAUdTdT	924	A-138813.1	AUUUUUAGUAGAGACAGGGdTdT	1175
AD-69046.1	A-138814.1	CUAAAAAUACAAAAAUUAUdTdT	925	A-138815.1	AUAAUUUUUGUAUUUUUAGdTdT	1176
AD-69047.1	A-138816.1	AAAAUUAUCUGGGCAUGGUdTdT	926	A-138817.1	ACCAUGCCCAGAUAAUUUUdTdT	1177
AD-69048.1	A-138818.1	GGCAUGGUGGUGCAUGCCUdTdT	927	A-138819.1	AGGCAUGCACCACCAUGCCdTdT	1178
AD-69049.1	A-138820.1	CAUGCCUGUAAUCCCAGCUdTdT	928	A-138821.1	AGCUGGGAUUACAGGCAUGdTdT	1179
AD-69050.1	A-138822.1	AAUCCCAGCUAUUCGGAAAdTdT	929	A-138823.1	UUUCCGAAUAGCUGGGAUUdTdT	1180
AD-69051.1	A-138824.1	UUCGGAAGGCUGAGGCAGAdTdT	930	A-138825.1	UCUGCCUCAGCCUUCCGAAdTdT	1181
AD-69052.1	A-138826.1	AGGCAGGAGAAUCACUUGAdTdT	931	A-138827.1	UCAAGUGAUUCUCCUGCCUdTdT	1182
AD-69053.1	A-138828.1	AUCACUUGAACCCAGGAGAdTdT	932	A-138829.1	UCUCCUGGGUUCAAGUGAUdTdT	1183
AD-69054.1	A-138830.1	CAGGAGGCGGAGGUUGCGAdTdT	933	A-138831.1	UCGCAACCUCCGCCUCCUGdTdT	1184
AD-69055.1	A-138832.1	GUUGCGGUGAGCUGAGAUUdTdT	934	A-138833.1	AAUCUCAGCUCACCGCAACdTdT	1185
AD-69056.1	A-138834.1	CUGAGAUUGCACCAUUUCAdTdT	935	A-138835.1	UGAAAUGGUGCAAUCUCAGdTdT	1186
AD-69057.1	A-138836.1	CACCAUUUCAUUCCAGCCUdTdT	936	A-138837.1	AGGCUGGAAUGAAAUGGUGdTdT	1187
AD-69058.1	A-138838.1	CAGCCUGGGCAACAUGAGUdTdT	937	A-138839.1	ACUCAUGUUGCCCAGGCUGdTdT	1188
AD-69059.1	A-138840.1	AACAUGAGUGAAAGUCUGAdTdT	938	A-138841.1	UCAGACUUUCACUCAUGUUdTdT	1189
AD-69060.1	A-138842.1	AGUCUGACUCAAAAAAAAAdTdT	939	A-138843.1	UUUUUUUUUGAGUCAGACUdTdT	1190
AD-69061.1	A-138844.1	AAAAAAAAAAAAUUUAAAAdTdT	940	A-138845.1	UUUUAAAUUUUUUUUUUUUdTdT	1191
AD-69062.1	A-138846.1	UUUAAAAAAACAAAAUAAUAdTdT	941	A-138847.1	UAUUAUUUUGUUUUUUAAAdTdT	1192
AD-69063.1	A-138848.1	AAAAUAAUCUAGUGUGCAAdTdT	942	A-138849.1	UUGCACACUAGAUUAUUUUdTdT	1193
AD-69064.1	A-138850.1	GUGUGCAGGGCAUUCACCUdTdT	943	A-138851.1	AGGUGAAUGCCCUGCACACdTdT	1194
AD-69065.1	A-138852.1	CAUUCACCUCAGCCCCCCAdTdT	944	A-138853.1	UGGGGGGCUGAGGUGAAUGdTdT	1195
AD-69066.1	A-138854.1	CCCCCAGGCAGGAGCCAAAdTdT	945	A-138855.1	UUUGGCUCCUGCCUGGGGGdTdT	1196
AD-69067.1	A-138856.1	AGGAGCCAAGCACAGCAGAdTdT	946	A-138857.1	UCUGCUGUGCUUGGCUCCUdTdT	1197
AD-69068.1	A-138858.1	ACAGCAGGAGCUUCCGCCUdTdT	947	A-138859.1	AGGCGGAAGCUCCUGCUGUdTdT	1198

AD-69069.1	A-138860.1	UUCCGCCUCCUCUCCACUAdTdT	948	A-138861.1	UAGUGGAGAGGAGGCGGAAdTdT	1199
AD-69070.1	A-138862.1	UCCACUGGAGCACACAACUdTdT	949	A-138863.1	AGUUGUGUGCUCCAGUGGAdTdT	1200
AD-69071.1	A-138864.1	ACACAACUUGAACCUGGCUdTdT	950	A-138865.1	AGCCAGGUUCAAGUUGUGUdTdT	1201
AD-69072.1	A-138866.1	AACCUGGCUUAUUUUCUGAdTdT	951	A-138867.1	UCAGAAAAUAAGCCAGGUUdTdT	1202
AD-69073.1	A-138868.1	UUCUGCAGGGACCAGCCCAdTdT	952	A-138869.1	UGGGCUGGUCCCUGCAGAAdTdT	1203
AD-69074.1	A-138870.1	CCAGCCCCACAUGGUCAGUdTdT	953	A-138871.1	ACUGACCAUGUGGGGCUGGdTdT	1204
AD-69076.1	A-138874.1	UUUCUCCCCAUGUGUGGCAdTdT	954	A-138875.1	UGCCACACAUGGGGAGAAAdTdT	1205
AD-69077.1	A-138878.1	AGAGAGUGUAGAAAUAAAGdTdT	955	A-138879.1	CUUUAUUUCUACACUCUCUdTdT	1206

表 6. 於 Hep3B 細胞中之 PNPLA3 單劑量篩選法

數據係以相對於非靶向性雙螺旋對照物 AD-1955 殘留之訊息百分比表示。

雙螺旋名稱	20nM_AVG	20nM_STDEV
AD-68792.1	106.53	9.20
AD-68793.1	90.00	15.49
AD-68794.1	55.08	11.00
AD-68795.1	77.11	20.01
AD-68796.1	71.27	7.67
AD-68797.1	53.86	1.23
AD-68798.1	76.58	29.01
AD-68799.1	61.71	33.05
AD-68800.1	84.27	23.89
AD-68801.1	58.51	23.74
AD-68802.1	48.71	3.47
AD-68803.1	52.69	8.91
AD-68804.1	56.10	9.15
AD-68805.1	56.10	29.42
AD-68806.1	52.09	4.59
AD-68807.1	69.70	8.99
AD-68808.1	83.88	7.42
AD-68809.1	67.95	17.68
AD-68810.1	52.56	22.52
AD-68811.1	73.72	12.31
AD-68812.1	70.61	22.53

AD-68813.1	63.84	17.87
AD-68814.1	56.57	4.47
AD-68815.1	50.13	8.52
AD-68816.1	91.97	18.35
AD-68817.1	49.93	3.88
AD-68818.1	74.08	23.36
AD-68819.1	74.87	26.63
AD-68820.1	59.47	18.45
AD-68821.1	81.26	37.48
AD-68822.1	63.53	8.85
AD-68823.1	49.54	9.87
AD-68824.1	87.65	12.09
AD-68825.1	107.35	28.04
AD-68826.1	100.30	41.14
AD-68827.1	62.87	13.83
AD-68828.1	63.50	18.27
AD-68829.1	40.09	7.84
AD-68830.1	32.34	4.08
AD-68831.1	46.76	7.68
AD-68832.1	78.43	16.54
AD-68833.1	125.50	3.95
AD-68834.1	112.62	6.58
AD-68835.1	97.95	2.75
AD-68836.1	117.74	52.61
AD-68837.1	40.88	4.78

AD-68838.1	91.56	20.60
AD-68839.1	59.94	8.72
AD-68840.1	79.60	5.47
AD-68841.1	39.27	7.63
AD-68842.1	88.01	18.52
AD-68843.1	56.54	5.00
AD-68844.1	51.39	10.45
AD-68845.1	59.74	4.73
AD-68846.1	54.54	14.99
AD-68847.1	94.59	4.92
AD-68848.1	92.93	14.62
AD-68849.1	74.04	7.30
AD-68850.1	110.43	16.00
AD-68851.1	61.74	5.05
AD-68852.1	63.66	21.55
AD-68853.1	49.87	6.96
AD-68854.1	47.59	6.65
AD-68855.1	73.32	11.72
AD-68856.1	106.96	18.30
AD-68857.1	123.97	37.64
AD-68858.1	60.42	4.02
AD-68859.1	81.29	14.80
AD-68860.1	68.06	17.18
AD-68861.1	89.36	8.04
AD-68862.1	62.20	19.06

AD-68863.1	78.73	13.90
AD-68864.1	71.54	10.06
AD-68865.1	79.83	18.10
AD-68866.1	90.56	9.37
AD-68867.1	76.38	25.29
AD-68868.1	106.98	9.34
AD-68869.1	80.37	23.99
AD-68870.1	62.13	19.67
AD-68871.1	82.72	12.73
AD-68872.1	78.95	8.19
AD-68873.1	71.57	3.92
AD-68874.1	118.98	25.63
AD-68875.1	82.64	10.49
AD-68876.1	106.02	17.93
AD-68877.1	47.83	10.91
AD-68878.1	68.77	9.18
AD-68879.1	92.72	13.76
AD-68880.1	121.48	13.92
AD-68881.1	99.48	5.55
AD-68882.1	90.81	8.65
AD-68883.1	88.48	16.79
AD-68884.1	126.40	27.97
AD-68885.1	79.31	13.00
AD-68905.1	59.11	11.11
AD-68906.1	62.09	23.14

AD-68907.1	91.47	18.05
AD-68908.1	69.14	6.98
AD-68909.1	57.61	0.00
AD-68910.1	53.43	6.58
AD-68911.1	49.21	4.14
AD-68912.1	55.29	11.49
AD-68913.1	60.30	3.64
AD-68914.1	64.75	6.02
AD-68915.1	77.72	5.80
AD-68916.1	51.18	6.74
AD-68917.1	61.47	5.86
AD-68918.1	63.11	5.98
AD-68919.1	58.34	10.77
AD-68920.1	50.34	15.08
AD-68921.1	82.27	16.34
AD-68922.1	76.90	14.57
AD-68923.1	73.35	4.56
AD-68924.1	54.86	10.39
AD-68925.1	79.75	12.87
AD-68926.1	67.63	6.30
AD-68927.1	70.30	11.39
AD-68928.1	71.51	12.69
AD-68929.1	66.30	18.72
AD-68930.1	71.14	21.97
AD-68931.1	71.05	8.92

AD-68932.1	77.92	4.34
AD-68933.1	101.43	16.21
AD-68934.1	53.20	9.90
AD-68935.1	99.51	9.41
AD-68936.1	49.46	8.03
AD-68937.1	57.51	13.53
AD-68938.1	88.20	15.56
AD-68939.1	74.32	14.17
AD-68940.1	77.38	17.70
AD-68941.1	76.90	11.02
AD-68942.1	86.39	14.95
AD-68943.1	110.51	36.72
AD-68944.1	66.71	10.77
AD-68945.1	70.73	19.44

【0492】

實例 3. iRNA 合成法

試劑來源

若本文中未明確說明試劑來源時，則此等試劑可得自任何分子生物學試劑供應商，依分子生物學應用之品質/純度標準。

【0493】

轉錄本

siRNA 設計

採用訂製之 R and Python 指令稿設計一組靶向人類

PNPLA3(人類：NCBI refseqID NM_025225；NCBI GeneID: 80339)，及毒物學物種 PNPLA3 直系同源物(馬來猴：XM_005567051；小鼠：NM_054088；大鼠：XM_006242109)之 iRNA。人類 PNPLA3 REFSEQ mRNA 之長度為 2805 個鹼基。iRNA 組設計之基本原理與方法如下：採用來自靶向大量脊椎動物基因之超過 20,000 種獨特 iRNA 設計推算 mRNA 擊弱直接測定值之線性模式來決定來自位置 174 至位置 2805(編碼區與 3' UTR)之每一個可能之 19 聚體 iRNA 之預期效力。設計一小組 PNPLA3 iRNA，在人類與馬來猴之間有完美或幾近完美匹配。設計另一小組與小鼠及大鼠 PNPLA3 直系同源物有完美或幾近完美匹配。再設計另一小組與人類、馬來猴、小鼠、及大鼠 PNPLA3 直系同源物有完美或幾近完美匹配。iRNA 之每一股則採用訂製之 Python 指令稿，在強力搜索下測定 iRNA 與標靶物種轉錄組中所有可能比對物之間之錯配數量與位置。在種子區(此時界定在反義寡核苷酸之位置 2 至 9)及 iRNA 之裂解位點(此時界定在反義寡核苷酸之位置 10 至 11)中指定錯配之額外加權。種子錯配、裂解位點、及從其他位置至反義位置 19 之錯配相對加權分別為 2.8、1.2 與 1。第一個位置之錯配可忽略。由各加權錯配數值總和來計算各股之特異性指數。較佳 iRNA 係在人類與馬來猴中之反義指數>=3.0 者，且預期效力>=70%擊弱 PNPLA3 轉錄本。

未修飾之 PNPLA3 正義與反義股序列之詳細列表示於表 7。經修飾之 PNPLA3 正義與反義股序列詳細列表示於

表 8。表 9 提供表 8 所提供經修飾之 PNPLA3 劑之 mRNA 標靶序列。

【0494】

活體外篩選

細胞培養與轉染

Hep3b 細胞、小鼠、與馬來猴初代肝細胞之各分別獨立轉染法為在 384 孔盤中，每孔添加 4.9μl Opti-MEM 加 0.1μl 脂染胺(Lipofectamine)RNAiMax(Invitrogen, Carlsbad CA. 目錄編號 13778-150)至每孔 5μl iRNA 雙螺旋中，於室溫培養 15 分鐘。再添加 40μl 含約 5 x10^3 個 Hep3b 細胞之 EMEM 或 40μl 含約 5 x10^3 個小鼠初代肝細胞或馬來猴初代肝細胞之威廉式培養基(William' s media)至 iRNA 混合物中。細胞先培養 24 小時後，再進行 RNA 純化。以 10nM 與 0.1nM 最終雙螺旋濃度進行兩項單劑量實驗，並使用 8, 6 倍連續稀釋液，在最終雙螺旋濃度 10nM 至 36fM 進行劑量效應實驗。

【0495】

使用 DYNABEADS mRNA 單離套組單離總 RNA

採用自動化過程單離 RNA，其係於 BioTek-EL406 平台上，使用 DYNABEADs (Invitrogen, 目錄編號 61012)進行。簡言之，添加 50μl 溶胞/結合緩衝液與 25μl 溶胞緩衝液(含 3μl 磁珠)至含細胞之分析盤中。分析盤於電磁性振盪器上，於室溫培養 10 分鐘，然後捕捉磁珠，排除上清液。與磁珠結合之 RNA 經過 150μl 洗滌緩衝液 A 洗滌 2 次，

使用洗滌緩衝液 B 洗滌一次。再使用 150μl 溶離緩衝液洗滌磁珠，再度捕捉及排除上清液。

【0496】

使用 ABI 高容量 cDNA 反轉錄套組(Applied Biosystems, Foster City, CA，目錄編號 4368813)合成 cDNA

每個反應添加 10μl 含 1μl 10X 緩衝液、0.4μl 25X dNTP、1μl 10X 隨機引子、0.5μl 反轉錄酶、0.5μl RNase 抑制劑與 6.6μl H_2O 之母混合物至上述單離之 RNA 中。分析盤密封，混合，於電磁性振盪器上，於室溫培養 10 分鐘，然後於 37℃培養 2h。

【0497】

實時 PCR

在 384 孔分析盤(Roche，目錄編號 04887301001)中，每孔添加 2μl cDNA 至包含 0.5μl GAPDH TaqMan 探針(Hs99999905)、0.5μl PNPLA3 探針與 5μl Lightcycler 480 探針母混合物(Roche 目錄編號 04887301001)之母混合物中。Hep3b qPCR 所使用之探針為 GAPDH TaqMan 探針(Hs99999905)與 PNPLA3 探針(Hs00228747_m1)。小鼠初代肝細胞 qPCR 所使用之探針為 Mouse GAPDH TaqMan 探針(Mm03302249_g1) 與 Mouse PNPLA3 Taqman 探針(Mm00504420_m1)。馬來猴初代肝細胞 qPCR 所使用之探針為訂製之 Cynomolgus GAPDH 探針與訂製之 Cynomolgus PNPLA3 探針(5'-AGCGGGGUCUGAAGUCAU-3' (SEQ ID NO: 1207))。於 LightCycler480 實時 PCR 系統(Roche)中，

採用ΔΔCt(RQ)分析法進行實時 PCR。各雙螺旋進行四次獨立轉染試驗。

【0498】 計算相對倍數變化時，使用ΔΔCt 法分析實時數據並經過使用經 20nM AD-1955(係一種非靶向性 iRNA 對照物)轉染之細胞或偽轉染之細胞所進行之分析法校正。AD-1955 之正義與反義序列為：

正義：cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT (SEQ ID NO: 1208)；

反義：UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT (SEQ ID NO: 1209)。

【0499】

活體外 Dual-Glo®篩選法

細胞培養與轉染法

取 Cos7 細胞(ATCC, Manassas, VA)於 37℃與 5% CO_2 蒙氣下，於補充 10% FBS 之 DMEM(ATCC)中生長至接近匯合，然後使用胰蛋白酶處理，從培養盤釋出細胞。在包含約 2.8 kb(人類)PNPLA3 序列(SEQ ID NO:18)之 psiCHECK2 質體中產生 Dual-Glo®螢光素構築體。使用脂染胺(Lipofectamine) RNAiMax (Invitrogen, Carlsbad CA.目錄編號 13778-150)，讓 Dual-螢光素酶質體與 siRNA 共轉染至 $15x10^3$ 個細胞中。在 96 孔盤之各孔中，添加 0.2μl 脂染胺至含 10 ng 質體載體與 iRNA 之 15μl Opti-MEM 中，並於室溫複合 15 分鐘。然後添加混合物至已再懸浮於 80μl 新鮮完全培養基中之細胞中。細胞培養 48 小時後，測定螢光素酶。以 10nM 及 0.1nM 最終雙螺旋濃度進行兩項單劑量實驗，並使用 8, 6 倍連續稀釋液，在最終雙螺旋濃度 10nM

至 36fM 下進行劑量效應實驗。

【0500】

Dual-Glo®螢光素酶分析法

siRNA 轉染 48 小時後，測定螢火蟲(轉染對照組)與海腎(Rinella)(與 PNPLA3 標靶序列 3' UTR 融合)螢光素酶。首先，排除細胞之培養基。然後在各孔中添加等於培養基體積之 75 μl Dual-Glo®螢光素酶試劑並混合，來測定螢火蟲螢光素酶活性。於室溫培養混合物 30 分鐘後，於 Spectramax (Molecular Devices)上測定發光度(500 nm)，以檢測螢火蟲螢光素酶訊號。海腎螢光素酶活性測定法為添加 75 μl 室溫之 Dual-Glo®Stop & Glo® 試劑至各孔中，分析盤培養 10 至 15 分鐘後，再度測定發光度，以測定海腎螢光素酶訊號。以 Dual-Glo®Stop & Glo® 試劑中止螢火蟲螢光素酶訊號，並維持海腎螢光素酶反應之發光。以各孔之海腎(PNPLA3)訊號相對於螢火蟲(對照組)訊號校正，測定 iRNA 活性。然後相對於經過相同載體轉染但未經過 iRNA 處理之細胞或經過非靶向性 iRNA 處理之細胞分析 siRNA 活性程度。所有轉染法均進行三重複。

【0501】 表 10 顯示經過所指定經修飾之 RNAi 劑轉染之 Hep3B 細胞之單劑量 10 nM 篩選與單劑量 0.1 nM 篩選結果。數據係以相對於未處理組細胞之訊息殘留百分比表示。

【0502】 表 11 顯示經過所指定經修飾之 RNAi 劑轉染之馬來猴初代肝細胞之單劑量 10 nM 篩選與單劑量 0.1

nM 篩選結果。數據係以相對於未處理組細胞之訊息殘留百分比表示。

【0503】 表 12 顯示經過所指定經修飾之 RNAi 劑轉染之馬來猴初代肝細胞之劑量效應。所指示之 IC_{50} 值代表相對於未處理組細胞之 IC_{50} 值。

【0504】 表 13 顯示經過所指定經修飾之 RNAi 劑轉染之小鼠初代肝細胞之單劑量 10 nM 篩選與單劑量 0.1 nM 篩選結果。數據係以相對於未處理組細胞之訊息殘留百分比表示。

【0505】 表 14 顯示經過所指定經修飾之 RNAi 劑轉染之小鼠初代肝細胞之劑量效應。所指示之 IC_{50} 值代表相對於未處理組細胞之 IC_{50} 值。

【0506】 表 15 顯示經過所指定經修飾之 PNPLA3 RNAi 劑轉染之 Cos7 細胞之單劑量 10 nM 篩選與單劑量 0.1 nM 篩選結果。數據係以相對於未處理組細胞之 mRNA 殘留百分比表示。

【0507】 表 16 顯示經過所指定經修飾之 RNAi 劑轉染之 Cos7 細胞之劑量效應。所指示之 IC_{50} 值代表相對於未處理組細胞之 IC_{50}。

表7. PNPLA3未修飾之序列

雙螺旋名稱	正義寡聚物名稱	正義序列5'向3'	SEQ ID NO	於 SEQ ID NO:1 中之起點	反義寡聚物名稱	反義序列5'向3'	SEQ ID NO	於 SEQ ID NO:1 中之起點	範圍
AD-67524.1	A-135231.1	GGCUUCCUGGGCUUCUACCAA	1210	219	A-135232.1	UUGGUAGAAGCCCAGGAAGCCGC	1300	217	217-239
AD-67611.1	A-135409.1	UUGUGCGGAAGGCCAGGAGUA	1211	388	A-135410.1	UACUCCUGGCCUUCCGCACAAGA	1301	386	386-408
AD-67601.1	A-135389.1	AAGGCCAGGAGUCGGAACAUU	1212	396	A-135390.1	AAUGUUCCGACUCCUGGCCUUCC	1302	394	394-416
AD-67579.1	A-135341.1	AGGCCAGGAGUCGGAACAUUA	1213	397	A-135342.1	UAAUGUUCCGACUCCUGGCCUUC	1303	395	395-417
AD-67588.1	A-135361.1	AACGUUCUGGUGUCUGACUUU	1214	549	A-135362.1	AAAGUCAGACACCAGAACGUUUU	1304	547	547-569
AD-67602.1	A-135391.1	CUGACUUUCGGUCCAAAGACA	1215	562	A-135392.1	UGUCUUUGGACCGAAAGUCAGAC	1305	560	560-582
AD-67570.1	A-135323.1	UCGGUCCAAAGACGAAGUCGU	1216	569	A-135324.1	ACGACUUCGUCUUUGGACCGAAA	1306	567	567-589
AD-67553.1	A-135289.1	CGGUCCAAAGACGAAGUCGUA	1217	570	A-135290.1	UACGACUUCGUCUUUGGACCGAA	1307	568	568-590
AD-67612.1	A-135411.1	GACGAAGUCGUGGAUGCCUUA	1218	579	A-135412.1	UAAGGCAUCCACGACUUCGUCUU	1308	577	577-599
AD-67525.1	A-135233.1	CUUGGUAUGUUCCUGCUUCAU	1219	596	A-135234.1	AUGAAGCAGGAACAUACCAAGGC	1309	594	594-616
AD-67526.1	A-135235.1	GGCCUUAUCCCUCCUUCCUUA	1220	630	A-135236.1	UAAGGAAGGAGGGAUAAGGCCAC	1310	628	628-650
AD-67592.1	A-135371.1	AGGAGUGAGUGACAACGUACA	1221	674	A-135372.1	UGUACGUUGUCACUCACUCCUCC	1311	672	672-694
AD-67578.1	A-135339.1	GUGAGUGACAACGUACCCUUA	1222	678	A-135340.1	UAAGGGUACGUUGUCACUCACUC	1312	676	676-698
AD-67555.1	A-135293.1	UGAUGCCAAAACAACCAUCAA	1223	701	A-135294.1	UUGAUGGUUGUUUUGGCAUCAAU	1313	699	699-721
AD-67577.1	A-135337.1	CGACAUCUGCCCUAAAGUCAA	1224	746	A-135338.1	UUGACUUUAGGGCAGAUGUCGUA	1314	744	744-766
AD-67594.1	A-135375.1	ACGAACUUUCUUCAUGUGGAA	1225	771	A-135376.1	UUCCACAUGAAGAAAGUUCGUGG	1315	769	769-791
AD-67568.1	A-135319.1	GCACAGGGAACCUCUACCUUA	1226	817	A-135320.1	UAAGGUAGAGGUUCCCUGUGCAG	1316	815	815-837
AD-67550.1	A-135283.1	UGCUGGGAGAGAUAUGCCUUA	1227	871	A-135284.1	UAAGGCAUAUCUCUCCCAGCACC	1317	869	869-891
AD-67586.1	A-135357.1	UGGGAGAGAUAUGCCUUCGAA	1228	874	A-135358.1	UUCGAAGGCAUAUCUCUCCCAGC	1318	872	872-894
AD-67576.1	A-135335.1	AGAGAUAUGCCUUCGAGGAUA	1229	878	A-135336.1	UAUCCUCGAAGGCAUAUCUCUCC	1319	876	876-898
AD-67563.1	A-135309.1	AUAUGCCUUCGAGGAUAUUUA	1230	882	A-135310.1	UAAAUAUCCUCGAAGGCAUAUCU	1320	880	880-902
AD-67552.1	A-135287.1	UGCCUUCGAGGAUAUUUGGAU	1231	885	A-135288.1	AUCCAAAUAUCCUCGAAGGCAUA	1321	883	883-905

AD-67608.1	A-135403.1	AUUCAGGUUCUUGGAAGAGAA	1232	908	A-135404.1	UUCUCUUCCAAGAACCUGAAUGC	1322	906	906-928
AD-67593.1	A-135373.1	CAUCCUCAGAAGGGAUGGAUA	1233	964	A-135374.1	UAUCCAUCCCUUCUGAGGAUGAC	1323	962	962-984
AD-67609.1	A-135405.1	CCUGCCCUGGGAUGAGAGCAU	1234	1100	A-135406.1	AUGCUCUCAUCCCAGGGCAGGAU	1324	1098	1098-1120
AD-67597.1	A-135381.1	GACAAAGGUGGAUACAUGAGA	1235	1173	A-135382.1	UCUCAUGUAUCCACCUUUGUCUU	1325	1171	1171-1193
AD-67587.1	A-135359.1	AAAGGUGGAUACAUGAGCAAA	1236	1176	A-135360.1	UUUGCUCAUGUAUCCACCUUUGU	1326	1174	1174-1196
AD-67559.1	A-135301.1	GUGGAUACAUGAGCAAGAUUU	1237	1180	A-135302.1	AAAUCUUGCUCAUGUAUCCACCU	1327	1178	1178-1200
AD-67561.1	A-135305.1	UGGAUACAUGAGCAAGAUUUA	1238	1181	A-135306.1	UAAAUCUUGCUCAUGUAUCCACC	1328	1179	1179-1201
AD-67551.1	A-135285.1	AUACAUGAGCAAGAUUUGCAA	1239	1184	A-135286.1	UUGCAAAUCUUGCUCAUGUAUCC	1329	1182	1182-1204
AD-67591.1	A-135369.1	AGCAAGAUUUGCAACUUGCUA	1240	1191	A-135370.1	UAGCAAGUUGCAAAUCUUGCUCA	1330	1189	1189-1211
AD-67583.1	A-135351.1	CAAGAUUUGCAACUUGCUACA	1241	1193	A-135352.1	UGUAGCAAGUUGCAAAUCUUGCU	1331	1191	1191-1213
AD-67585.1	A-135355.1	UGCAACUUGCUACCCAUUAGA	1242	1200	A-135356.1	UCUAAUGGGUAGCAAGUUGCAAA	1332	1198	1198-1220
AD-67589.1	A-135363.1	AACUUGCUACCCAUUAGGAUA	1243	1203	A-135364.1	UAUCCUAAUGGGUAGCAAGUUGC	1333	1201	1201-1223
AD-67595.1	A-135377.1	GCCAUUGCGAUUGUCCAGAGA	1244	1266	A-135378.1	UCUCUGGACAAUCGCAAUGGCAG	1334	1264	1264-1286
AD-67580.1	A-135343.1	GAUUGUCCAGAGACUGGUGAA	1245	1274	A-135344.1	UUCACCAGUCUCUGGACAAUCGC	1335	1272	1272-1294
AD-67573.1	A-135329.1	UGGUGACAUGGCUUCCAGAUA	1246	1288	A-135330.1	UAUCUGGAAGCCAUGUCACCAGU	1336	1286	1286-1308
AD-67600.1	A-135387.1	CCAGAUAUGCCCGACGAUGUA	1247	1302	A-135388.1	UACAUCGUCGGGCAUAUCUGGAA	1337	1300	1300-1322
AD-67603.1	A-135393.1	GUGGUUGCAGUGGGUGACCUA	1248	1325	A-135394.1	UAGGUCACCCACUGCAACCACAG	1338	1323	1323-1345
AD-67598.1	A-135383.1	AGGUCCCAAAUGCCAGUGAGA	1249	1389	A-135384.1	UCUCACUGGCAUUUGGGACCUGG	1339	1387	1387-1409
AD-67564.1	A-135311.1	UCACUUGAGGAGGCGAGUCUA	1250	1621	A-135312.1	UAGACUCGCCUCCUCAAGUGACU	1340	1619	1619-1641
AD-67574.1	A-135331.1	AGUCUAGCAGAUUCUUUCAGA	1251	1636	A-135332.1	UCUGAAAGAAUCUGCUAGACUCG	1341	1634	1634-

									1656
AD-67590.1	A-135365.1	AUUCUUUCAGAGGUGCUAAAA	1252	1646	A-135366.1	UUUUAGCACCUCUGAAAGAAUCU	1342	1644	1644-1666
AD-67572.1	A-135327.1	UUCUUUCAGAGGUGCUAAAGU	1253	1647	A-135328.1	ACUUUAGCACCUCUGAAAGAAUC	1343	1645	1645-1667
AD-67582.1	A-135349.1	GUGCUAAAGUUUCCCAUCUUU	1254	1658	A-135350.1	AAAGAUGGGAAACUUUAGCACCU	1344	1656	1656-1678
AD-67607.1	A-135401.1	UCCCAUCUUUGUGCAGCUACA	1255	1669	A-135402.1	UGUAGCUGCACAAAGAUGGGAAA	1345	1667	1667-1689
AD-67571.1	A-135325.1	CUGCCUGUGACGUGGAGGAUA	1256	1713	A-135326.1	UAUCCUCCACGUCACAGGCAGGG	1346	1711	1711-1733
AD-67599.1	A-135385.1	UGUGACGUGGAGGAUCCCAGA	1257	1718	A-135386.1	UCUGGGAUCCUCCACGUCACAGG	1347	1716	1716-1738
AD-67554.1	A-135291.1	UCUGAGCUGAGUUGGUUUUAU	1258	1740	A-135292.1	AUAAAACCAACUCAGCUCAGAGG	1348	1738	1738-1760
AD-67549.1	A-135281.1	AGUUGGUUUUAUGAAAAGCUA	1259	1749	A-135282.1	UAGCUUUUCAUAAAACCAACUCA	1349	1747	1747-1769
AD-67567.1	A-135317.1	UUGGUUUUAUGAAAAGCUAGA	1260	1751	A-135318.1	UCUAGCUUUUCAUAAAACCAACU	1350	1749	1749-1771
AD-67558.1	A-135299.1	GGUUUUAUGAAAAGCUAGGAA	1261	1753	A-135300.1	UUCCUAGCUUUUCAUAAAACCAA	1351	1751	1751-1773
AD-67569.1	A-135321.1	GUUUUAUGAAAAGCUAGGAAA	1262	1754	A-135322.1	UUUCCUAGCUUUUCAUAAAACCA	1352	1752	1752-1774
AD-67548.1	A-135279.1	UUUUAUGAAAAGCUAGGAAGA	1263	1755	A-135280.1	UCUUCCUAGCUUUUCAUAAAACC	1353	1753	1753-1775
AD-67566.1	A-135315.1	UAUGAAAAGCUAGGAAGCAAA	1264	1758	A-135316.1	UUUGCUUCCUAGCUUUUCAUAAA	1354	1756	1756-1778
AD-67613.1	A-135413.1	CGUUAAUUCAGCUGGUUGGGA	1265	1827	A-135414.1	UCCCAACCAGCUGAAUUAACGCA	1355	1825	1825-1847
AD-67610.1	A-135407.1	GUUAAUUCAGCUGGUUGGGAA	1266	1828	A-135408.1	UUCCCAACCAGCUGAAUUAACGC	1356	1826	1826-1848
AD-67556.1	A-135295.1	AGCUGGUUGGGAAAUGACACA	1267	1836	A-135296.1	UGUGUCAUUUCCCAACCAGCUGA	1357	1834	1834-1856
AD-67581.1	A-135345.1	CCUAUUAAUGGUCAGACUGUU	1268	1900	A-135346.1	AACAGUCUGACCAUUAAUAGGGC	1358	1898	1898-1920
AD-67560.1	A-135303.1	CUAUUAAUGGUCAGACUGUUA	1269	1901	A-135304.1	UAACAGUCUGACCAUUAAUAGGG	1359	1899	1899-1921

AD-67596.1	A-135379.1	GCUGGCCCAUGUGUGAUCUUA	1270	1984	A-135380.1	UAAGAUCACACAUGGGCCAGCCU	1360	1982	1982-2004
AD-67557.1	A-135297.1	UGGCCCAUGUGUGAUCUUGUA	1271	1986	A-135298.1	UACAAGAUCACACAUGGGCCAGC	1361	1984	1984-2006
AD-67584.1	A-135353.1	CCUAACUAAAAUAAUGUUUAA	1272	2190	A-135354.1	UUAAACAUUAUUUUAGUUAGGUG	1362	2188	2188-2210
AD-67575.1	A-135333.1	UUACCUGUUGAAUUUUGUAUU	1273	2243	A-135334.1	AAUACAAAAUUCAACAGGUAACA	1363	2241	2241-2263
AD-67605.1	A-135397.1	ACCUGUUGAAUUUUGUAUUAU	1274	2245	A-135398.1	AUAAUACAAAAUUCAACAGGUAA	1364	2243	2243-2265
AD-67562.1	A-135307.1	UGUAUUAUGUGAAUCAGUGAA	1275	2258	A-135308.1	UUCACUGAUUCACAUAAUACAAA	1365	2256	2256-2278
AD-67606.1	A-135399.1	UAUGUGAAUCAGUGAGAUGUU	1276	2263	A-135400.1	AACAUCUCACUGAUUCACAUAAU	1366	2261	2261-2283
AD-67604.1	A-135395.1	GAUGUUAGUAGAAUAAGCCUU	1277	2278	A-135396.1	AAGGCUUAUUCUACUAACAUCUC	1367	2276	2276-2298
AD-67565.1	A-135313.1	AUGUUAGUAGAAUAAGCCUUA	1278	2279	A-135314.1	UAAGGCUUAUUCUACUAACAUCU	1368	2277	2277-2299
AD-67529.1	A-135241.1	UAUAAUGGAGAUCCUCAUGGA	1279	250	A-135242.1	UCCAUGAGGAUCUCCAUUAUACG	1369	248	248-270
AD-67533.1	A-135249.1	GUGUCUGAGUUCCAUUCCAAA	1280	443	A-135250.1	UUUGGAAUGGAACUCAGACACCA	1370	441	441-463
AD-67537.1	A-135257.1	AGUCGUGGAUGCCCUGGUGUA	1281	469	A-135258.1	UACACCAGGGCAUCCACGACUUC	1371	467	467-489
AD-67546.1	A-135275.1	UGCUAUCAAGGGUACCUGGAA	1282	770	A-135276.1	UUCCAGGUACCCUUGAUAGCACA	1372	768	768-790
AD-67547.1	A-135277.1	UCCCAGGUUUGUGCCCGAAUA	1283	1163	A-135278.1	UAUUCGGGCACAAACCUGGGAUG	1373	1161	1161-1183
AD-67543.1	A-135269.1	CCAGGUUUGUGCCCGAAUGAA	1284	1165	A-135270.1	UUCAUUCGGGCACAAACCUGGGA	1374	1163	1163-1185
AD-67541.1	A-135265.1	UGGAGCAACAGUGUCUAGAUA	1285	3032	A-135266.1	UAUCUAGACACUGUUGCUCCAGA	1375	3030	3030-3052
AD-67535.1	A-135253.1	CUUUUGGAGGCAGCUAGGAAA	1286	3106	A-135254.1	UUUCCUAGCUGCCUCCAAAAGUA	1376	3104	3104-3126
AD-67530.1	A-135243.1	AAGACAAUGAUUUGGUGUUUA	1287	3226	A-135244.1	UAAACACCAAAUCAUUGUCUUUG	1377	3224	3224-3246
AD-67542.1	A-135267.1	GACAAUGAUUUGGUGUUUAGA	1288	3228	A-135268.1	UCUAAACACCAAAUCAUUGUCUU	1378	3226	3226-3248
AD-67528.1	A-135239.1	CAAUGAUUUGGUGUUUAGAAA	1289	3230	A-135240.1	UUUCUAAACACCAAAUCAUUGUC	1379	3228	3228-3250

AD-67527.1	A-135237.1	UGCCAGAUAACUUAUUACUUU	1290	3447	A-135238.1	AAAGUAAUAAGUUAUCUGGCAGG	1380	3445	3445-3467
AD-67544.1	A-135271.1	ACACCUUUGGCUCUUACUAAU	1291	3473	A-135272.1	AUUAGUAAGAGCCAAAGGUGUCC	1381	3471	3471-3493
AD-67532.1	A-135247.1	CUGGCUCCAAAUCUUUGUAUA	1292	3629	A-135248.1	UAUACAAAGAUUUGGAGCCAGUG	1382	3627	3627-3649
AD-67534.1	A-135251.1	UGGCUCCAAAUCUUUGUAUAA	1293	3630	A-135252.1	UUAUACAAAGAUUUGGAGCCAGU	1383	3628	3628-3650
AD-67538.1	A-135259.1	CCAAAUCUUUGUAUAGUCAUA	1294	3635	A-135260.1	UAUGACUAUACAAAGAUUUGGAG	1384	3633	3633-3655
AD-67545.1	A-135273.1	AGAGACAAAGUGUCUAGGCUA	1295	3986	A-135274.1	UAGCCUAGACACUUUGUCUCUAG	1385	3984	3984-4006
AD-67539.1	A-135261.1	AAGUGUCUAGGCUACACAGAA	1296	3993	A-135262.1	UUCUGUGUAGCCUAGACACUUUG	1386	3991	3991-4013
AD-67540.1	A-135263.1	AGAAACUUCUGCCUUGCUUUA	1297	4283	A-135264.1	UAAAGCAAGGCAGAAGUUUCUAC	1387	4281	4281-4303
AD-67531.1	A-135245.1	GAAGGAUUGAAUGGAUACACA	1298	4540	A-135246.1	UGUGUAUCCAUUCAAUCCUUCUG	1388	4538	4538-4560
AD-67536.1	A-135255.1	GGAUUGAAUGGAUACACCAAA	1299	4543	A-135256.1	UUUGGUGUAUCCAUUCAAUCCUU	1389	4541	4541-4563

表8. PNPLA3經修飾之序列

雙螺旋名稱	正義寡聚物名稱	正義序列5' 向3'	SEQ ID NO	反義寡聚物名稱	反義序列5' 向3'	SEQ ID NO
AD-67524.1	A-135231.1	gsgscuucCfuGfGfGfcuucuaccaaL96	1390	A-135232.1	usUfsgguAfgAfAfgcccAfgGfaagccsgsc	1480
AD-67611.1	A-135409.1	ususgugcGfgAfAfAfGfgccaggaguaL96	1391	A-135410.1	usAfscucCfuGfGfccuuCfcGfcacaasgsa	1481
AD-67601.1	A-135389.1	asasggccAfgGfAfGfucggaacauuL96	1392	A-135390.1	asAfsuguUfcCfGfacucCfuGfgccuuscsc	1482
AD-67579.1	A-135341.1	asgsgccaGfgAfGfUfcggaacauuaL96	1393	A-135342.1	usAfsaugUfuCfCfgacuCfcUfggccususc	1483
AD-67588.1	A-135361.1	asascguuCfuGfGfUfgucugacuuuL96	1394	A-135362.1	asAfsaguCfaGfAfcaccAfgAfacguususu	1484
AD-67602.1	A-135391.1	csusgacuUfuCfGfGfuccaaagacaL96	1395	A-135392.1	usGfsucuUfuGfGfaccgAfaAfgucagsasc	1485

AD-67570.1	A-135323.1	uscsggucCfaAfAfGfacgaagucguL96	1396	A-135324.1	asCfsgacUfuCfGfucuuUfgGfaccgasasa	1486
AD-67553.1	A-135289.1	csgsguccAfaAfGfAfcgaagucguaL96	1397	A-135290.1	usAfscgaCfuUfCfgucuUfuGfgaccgsasa	1487
AD-67612.1	A-135411.1	gsascgaaGfuCfGfUfggaugccuuaL96	1398	A-135412.1	usAfsaggCfaUfCfcacgAfcUfucgucsusu	1488
AD-67525.1	A-135233.1	csusugguAfuGfUfUfccugcuucauL96	1399	A-135234.1	asUfsgaaGfcAfGfgaacAfuAfccaagsgsc	1489
AD-67526.1	A-135235.1	gsgsccuuAfuCfCfCfuccuuccuuaL96	1400	A-135236.1	usAfsaggAfaGfGfagggAfuAfaggccsasc	1490
AD-67592.1	A-135371.1	asgsgaguGfaGfUfGfacaacguacaL96	1401	A-135372.1	usGfsuacGfuUfGfucacUfcAfcuccuscsc	1491
AD-67578.1	A-135339.1	gsusgaguGfaCfAfAfcguacccuuaL96	1402	A-135340.1	usAfsaggGfuAfCfguugUfcAfcucacsusc	1492
AD-67555.1	A-135293.1	usgsaugcCfaAfAfAfcaaccaucaaL96	1403	A-135294.1	usUfsgauGfgUfUfguuuUfgGfcaucasasu	1493
AD-67577.1	A-135337.1	csgsacauCfuGfCfCfcuaaagucaaL96	1404	A-135338.1	usUfsgacUfuUfAfgggcAfgAfugucgsusa	1494
AD-67594.1	A-135375.1	ascsgaacUfuUfCfUfucauguggaaL96	1405	A-135376.1	usUfsccaCfaUfGfaagaAfaGfuucgusgsg	1495
AD-67568.1	A-135319.1	gscsacagGfgAfAfCfcucuaccuuaL96	1406	A-135320.1	usAfsaggUfaGfAfgguuCfcCfugugcsasg	1496
AD-67550.1	A-135283.1	usgscuggGfaGfAfGfauaugccuuaL96	1407	A-135284.1	usAfsaggCfaUfAfucucUfcCfcagcascsc	1497
AD-67586.1	A-135357.1	usgsggagAfgAfUfAfugccuucgaaL96	1408	A-135358.1	usUfscgaAfgGfCfauauCfuCfucccasgsc	1498
AD-67576.1	A-135335.1	asgsagauAfuGfCfCfuucgaggauaL96	1409	A-135336.1	usAfsuccUfcGfAfaggcAfuAfucucuscsc	1499
AD-67563.1	A-135309.1	asusaugcCfuUfCfGfaggauauuuaL96	1410	A-135310.1	usAfsaauAfuCfCfucgaAfgGfcauauscsu	1500
AD-67552.1	A-135287.1	usgsccuuCfgAfGfGfauauuuggauL96	1411	A-135288.1	asUfsccaAfaUfAfuccuCfgAfaggcasusa	1501
AD-67608.1	A-135403.1	asususcagGfuUfCfUfuggaagagaaL96	1412	A-135404.1	usUfscucUfuCfCfaagaAfcCfugaausgsc	1502
AD-67593.1	A-135373.1	csasuccuCfaGfAfAfgggauggauaL96	1413	A-135374.1	usAfsuccAfuCfCfcuucUfgAfggaugsasc	1503
AD-67609.1	A-135405.1	cscsugccCfuGfGfGfaugagagcauL96	1414	A-135406.1	asUfsgcuCfuCfAfucccAfgGfgcaggsasu	1504
AD-67597.1	A-135381.1	gsascaaaGfgUfGfGfauacaugagaL96	1415	A-135382.1	usCfsucaUfgUfAfuccaCfcUfuugucsusu	1505
AD-67587.1	A-135359.1	asasagguGfgAfUfAfcaugagcaaaL96	1416	A-135360.1	usUfsugcUfcAfUfguauCfcAfccuuusgsu	1506
AD-67559.1	A-135301.1	gsusggauAfcAfUfGfagcaagauuuL96	1417	A-135302.1	asAfsaucUfuGfCfucauGfuAfuccacscsu	1507
AD-67561.1	A-135305.1	usgsgauaCfaUfGfAfgcaagauuuaL96	1418	A-135306.1	usAfsaauCfuUfGfcucaUfgUfauccascsc	1508
AD-67551.1	A-135285.1	asusacauGfaGfCfAfagauuugcaaL96	1419	A-135286.1	usUfsgcaAfaUfCfuugcUfcAfuguauscsc	1509
AD-67591.1	A-135369.1	asgscaagAfuUfUfGfcaacuugcuaL96	1420	A-135370.1	usAfsgcaAfgUfUfgcaaAfuCfuugcuscsa	1510
AD-67583.1	A-135351.1	csasagauUfuGfCfAfacuugcuacaL96	1421	A-135352.1	usGfsuagCfaAfGfuugcAfaAfucuugscsu	1511
AD-67585.1	A-135355.1	usgscaacUfuGfCfUfacccauuagaL96	1422	A-135356.1	usCfsuaaUfgGfGfuagcAfaGfuugcasasa	1512
AD-67589.1	A-135363.1	asascuugCfuAfCfCfcauuaggauaL96	1423	A-135364.1	usAfsuccUfaAfUfggguAfgCfaaguusgsc	1513

AD-67595.1	A-135377.1	gscscauuGfcGfAfUfuguccagagaL96	1424	A-135378.1	usCfsucuGfgAfCfaaucGfcAfauggcsasg	1514
AD-67580.1	A-135343.1	gsasuuguCfcAfGfAfgacuggugaaL96	1425	A-135344.1	usUfscacCfaGfUfcucuGfgAfcaaucsgsc	1515
AD-67573.1	A-135329.1	usgsgugaCfaUfGfGfcuuccagauaL96	1426	A-135330.1	usAfsucuGfgAfAfgccaUfgUfcaccasgsu	1516
AD-67600.1	A-135387.1	cscsagauAfuGfCfCfcgacgauguaL96	1427	A-135388.1	usAfscauCfgUfCfgggcAfuAfucuggsasa	1517
AD-67603.1	A-135393.1	gsusgguuGfcAfGfUfgggugaccuaL96	1428	A-135394.1	usAfsgguCfaCfCfcacuGfcAfaccacsasg	1518
AD-67598.1	A-135383.1	asgsguccCfaAfAfUfgccagugagaL96	1429	A-135384.1	usCfsucaCfuGfGfcauuUfgGfgaccusgsg	1519
AD-67564.1	A-135311.1	uscsacuuGfaGfGfAfggcgagucuaL96	1430	A-135312.1	usAfsgacUfcGfCfcuccUfcAfagugascsu	1520
AD-67574.1	A-135331.1	asgsucuaGfcAfGfAfuucuuucagaL96	1431	A-135332.1	usCfsugaAfaGfAfaucuGfcUfagacuscsg	1521
AD-67590.1	A-135365.1	asusucuuUfcAfGfAfggugcuaaaaL96	1432	A-135366.1	usUfsuuaGfcAfCfcucuGfaAfagaauscsu	1522
AD-67572.1	A-135327.1	ususcuuuCfaGfAfGfgugcuaaaguL96	1433	A-135328.1	asCfsuuuAfgCfAfccucUfgAfaagaasusc	1523
AD-67582.1	A-135349.1	gsusgcuaAfaGfUfUfucccaucuuuL96	1434	A-135350.1	asAfsagaUfgGfGfaaacUfuUfagcacscsu	1524
AD-67607.1	A-135401.1	uscsccauCfuUfUfGfugcagcuacaL96	1435	A-135402.1	usGfsuagCfuGfCfacaaAfgAfugggasasa	1525
AD-67571.1	A-135325.1	csusgccuGfuGfAfCfguggaggauaL96	1436	A-135326.1	usAfsuccUfcCfAfcgucAfcAfggcagsgsg	1526
AD-67599.1	A-135385.1	usgsugacGfuGfGfAfggaucccagaL96	1437	A-135386.1	usCfsuggGfaUfCfcuccAfcGfucacasgsg	1527
AD-67554.1	A-135291.1	uscsugagCfuGfAfGfuugguuuuauL96	1438	A-135292.1	asUfsaaaAfcCfAfacucAfgCfucagasgsg	1528
AD-67549.1	A-135281.1	asgsuuggUfuUfUfAfugaaaagcuaL96	1439	A-135282.1	usAfsgcuUfuUfCfauaaAfaCfcaacuscsa	1529
AD-67567.1	A-135317.1	ususgguuUfuAfUfGfaaaagcuagaL96	1440	A-135318.1	usCfsuagCfuUfUfucauAfaAfaccaascsu	1530
AD-67558.1	A-135299.1	gsgsuuuuAfuGfAfAfaagcuaggaaL96	1441	A-135300.1	usUfsccuAfgCfUfuuucAfuAfaaaccsasa	1531
AD-67569.1	A-135321.1	gsusuuuaUfgAfAfAfagcuaggaaaL96	1442	A-135322.1	usUfsuccUfaGfCfuuuuCfaUfaaaacscsa	1532
AD-67548.1	A-135279.1	ususuuauGfaAfAfAfgcuaggaagaL96	1443	A-135280.1	usCfsuucCfuAfGfcuuuUfcAfuaaaascsc	1533
AD-67566.1	A-135315.1	usasugaaAfaGfCfUfaggaagcaaaL96	1444	A-135316.1	usUfsugcUfuCfCfuagcUfuUfucauasasa	1534
AD-67613.1	A-135413.1	csgsuuaaUfuCfAfGfcugguugggaL96	1445	A-135414.1	usCfsccaAfcCfAfgcugAfaUfuaacgscsa	1535
AD-67610.1	A-135407.1	gsusuaauUfcAfGfCfugguugggaaL96	1446	A-135408.1	usUfscccAfaCfCfagcuGfaAfuuaacsgsc	1536
AD-67556.1	A-135295.1	asgscuggUfuGfGfGfaaaugacacaL96	1447	A-135296.1	usGfsuguCfaUfUfucccAfaCfcagcusgsa	1537
AD-67581.1	A-135345.1	cscsuauuAfaUfGfGfucagacuguuL96	1448	A-135346.1	asAfscagUfcUfGfaccaUfuAfauaggsgsc	1538
AD-67560.1	A-135303.1	csusauuaAfuGfGfUfcagacuguuaL96	1449	A-135304.1	usAfsacaGfuCfUfgaccAfuUfaauagsgsg	1539
AD-67596.1	A-135379.1	gscsuggcCfcAfUfGfugugaucuuaL96	1450	A-135380.1	usAfsagaUfcAfCfacauGfgGfccagcscsu	1540
AD-67557.1	A-135297.1	usgsgcccAfuGfUfGfugaucuuguaL96	1451	A-135298.1	usAfscaaGfaUfCfacacAfuGfggccasgsc	1541

AD-67584.1	A-135353.1	cscsuaacUfaAfAfAfuaauguuuaaL96	1452	A-135354.1	usUfsaaaCfaUfUfauuuUfaGfuuaggsusg	1542
AD-67575.1	A-135333.1	ususaccuGfuUfGfAfauuuuguauuL96	1453	A-135334.1	asAfsuacAfaAfAfuucaAfcAfgguaascsa	1543
AD-67605.1	A-135397.1	ascscuguUfgAfAfUfuuuguauuauL96	1454	A-135398.1	asUfsaauAfcAfAfaauuCfaAfcaggusasa	1544
AD-67562.1	A-135307.1	usgsuauuAfuGfUfGfaaucagugaaL96	1455	A-135308.1	usUfscacUfgAfUfucacAfuAfauacasasa	1545
AD-67606.1	A-135399.1	usasugugAfaUfCfAfgugagauguuL96	1456	A-135400.1	asAfscauCfuCfAfcugaUfuCfacauasasu	1546
AD-67604.1	A-135395.1	gsasuguuAfgUfAfGfaauaagccuuL96	1457	A-135396.1	asAfsggcUfuAfUfucuaCfuAfacaucsusc	1547
AD-67565.1	A-135313.1	asusguuaGfuAfGfAfauaagccuuaL96	1458	A-135314.1	usAfsaggCfuUfAfuucuAfcUfaacauscsu	1548
AD-67529.1	A-135241.1	usasuaauGfgAfGfAfuccucauggaL96	1459	A-135242.1	usCfscauGfaGfGfaucuCfcAfuuauascsg	1549
AD-67533.1	A-135249.1	gsusgucuGfaGfUfUfccauuccaaaL96	1460	A-135250.1	usUfsuggAfaUfGfgaacUfcAfgacacscsa	1550
AD-67537.1	A-135257.1	asgsucguGfgAfUfGfcccugguguaL96	1461	A-135258.1	usAfscacCfaGfGfgcauCfcAfcgacususc	1551
AD-67546.1	A-135275.1	usgscuauCfaAfGfGfguaccuggaaL96	1462	A-135276.1	usUfsccaGfgUfAfcccuUfgAfuagcascsa	1552
AD-67547.1	A-135277.1	uscsccagGfuUfUfGfugcccgaauaL96	1463	A-135278.1	usAfsuucGfgGfCfacaaAfcCfugggasusg	1553
AD-67543.1	A-135269.1	cscsagguUfuGfUfGfcccgaaugaaL96	1464	A-135270.1	usUfscauUfcGfGfgcacAfaAfccuggsgsa	1554
AD-67541.1	A-135265.1	usgsgagcAfaCfAfGfugucuagauaL96	1465	A-135266.1	usAfsucuAfgAfCfacugUfuGfcuccasgsa	1555
AD-67535.1	A-135253.1	csusuuugGfaGfGfCfagcuaggaaaL96	1466	A-135254.1	usUfsuccUfaGfCfugccUfcCfaaaagsusa	1556
AD-67530.1	A-135243.1	asasgacaAfuGfAfUfuugguguuuaL96	1467	A-135244.1	usAfsaacAfcCfAfaaucAfuUfgucuususg	1557
AD-67542.1	A-135267.1	gsascaauGfaUfUfUfgguguuuagaL96	1468	A-135268.1	usCfsuaaAfcAfCfcaaaUfcAfuugucsusu	1558
AD-67528.1	A-135239.1	csasaugaUfuUfGfGfuguuuagaaaL96	1469	A-135240.1	usUfsucuAfaAfCfaccaAfaUfcauugsusc	1559
AD-67527.1	A-135237.1	usgsccagAfuAfAfCfuuauuacuuuL96	1470	A-135238.1	asAfsaguAfaUfAfaguuAfuCfuggcasgsg	1560
AD-67544.1	A-135271.1	ascsaccuUfuGfGfCfucuuacuaauL96	1471	A-135272.1	asUfsuagUfaAfGfagccAfaAfgguguscsc	1561
AD-67532.1	A-135247.1	csusggcuCfcAfAfAfucuuuguauaL96	1472	A-135248.1	usAfsuacAfaAfGfauuuGfgAfgccagsusg	1562
AD-67534.1	A-135251.1	usgsgcucCfaAfAfUfcuuuguauaaL96	1473	A-135252.1	usUfsauaCfaAfAfgauuUfgGfagccasgsu	1563
AD-67538.1	A-135259.1	cscsaaauCfuUfUfGfuauagucauaL96	1474	A-135260.1	usAfsugaCfuAfUfacaaAfgAfuuuggsasg	1564
AD-67545.1	A-135273.1	asgsagacAfaAfGfUfgucuaggcuaL96	1475	A-135274.1	usAfsgccUfaGfAfcacuUfuGfucucusasg	1565
AD-67539.1	A-135261.1	asasguguCfuAfGfGfcuacacagaaL96	1476	A-135262.1	usUfscugUfgUfAfgccuAfgAfcacuususg	1566
AD-67540.1	A-135263.1	asgsaaacUfuCfUfGfccuugcuuuaL96	1477	A-135264.1	usAfsaagCfaAfGfgcagAfaGfuuucusasc	1567
AD-67531.1	A-135245.1	gsasaggaUfuGfAfAfuggauacacaL96	1478	A-135246.1	usGfsuguAfuCfCfauucAfaUfccuucsusg	1568
AD-67536.1	A-135255.1	gsgsauugAfaUfGfGfauacaccaaaL96	1479	A-135256.1	usUfsuggUfgUfAfuccaUfuCfaauccsusu	1569

表9. 表8中經修飾之PNPLA3劑之PNPLA3 mRNA標靶序列

雙螺旋名稱	正義寡聚物名稱	反義寡聚物名稱	mRNA標靶序列	SEQ ID NO
AD-67524.1	A-135231.1	A-135232.1	GCGGCUUCCUGGGCUUCUACCAC	1570
AD-67611.1	A-135409.1	A-135410.1	UCUUGUGCGGAAGGCCAGGAGUC	1571
AD-67601.1	A-135389.1	A-135390.1	GGAAGGCCAGGAGUCGGAACAUU	1572
AD-67579.1	A-135341.1	A-135342.1	GAAGGCCAGGAGUCGGAACAUUG	1573
AD-67588.1	A-135361.1	A-135362.1	AAAACGUUCUGGUGUCUGACUUU	1574
AD-67602.1	A-135391.1	A-135392.1	GUCUGACUUUCGGUCCAAAGACG	1575
AD-67570.1	A-135323.1	A-135324.1	UUUCGGUCCAAAGACGAAGUCGU	1576
AD-67553.1	A-135289.1	A-135290.1	UUCGGUCCAAAGACGAAGUCGUG	1577
AD-67612.1	A-135411.1	A-135412.1	AAGACGAAGUCGUGGAUGCCUUG	1578
AD-67525.1	A-135233.1	A-135234.1	GCCUUGGUAUGUUCCUGCUUCAU	1579
AD-67526.1	A-135235.1	A-135236.1	GUGGCCUUAUCCCUCCUUCCUUC	1580
AD-67592.1	A-135371.1	A-135372.1	GGAGGAGUGAGUGACAACGUACC	1581
AD-67578.1	A-135339.1	A-135340.1	GAGUGAGUGACAACGUACCCUUC	1582
AD-67555.1	A-135293.1	A-135294.1	AUUGAUGCCAAAACAACCAUCAC	1583
AD-67577.1	A-135337.1	A-135338.1	UACGACAUCUGCCCUAAAGUCAA	1584
AD-67594.1	A-135375.1	A-135376.1	CCACGAACUUUCUUCAUGUGGAC	1585
AD-67568.1	A-135319.1	A-135320.1	CUGCACAGGGAACCUCUACCUUC	1586
AD-67550.1	A-135283.1	A-135284.1	GGUGCUGGGAGAGAUAUGCCUUC	1587
AD-67586.1	A-135357.1	A-135358.1	GCUGGGAGAGAUAUGCCUUCGAG	1588
AD-67576.1	A-135335.1	A-135336.1	GGAGAGAUAUGCCUUCGAGGAUA	1589
AD-67563.1	A-135309.1	A-135310.1	AGAUAUGCCUUCGAGGAUAUUUG	1590
AD-67552.1	A-135287.1	A-135288.1	UAUGCCUUCGAGGAUAUUUGGAU	1591
AD-67608.1	A-135403.1	A-135404.1	GCAUUCAGGUUCUUGGAAGAGAA	1592

AD-67593.1	A-135373.1	A-135374.1	GUCAUCCUCAGAAGGGAUGGAUC	1593
AD-67609.1	A-135405.1	A-135406.1	AUCCUGCCCUGGGAUGAGAGCAU	1594
AD-67597.1	A-135381.1	A-135382.1	AAGACAAAGGUGGAUACAUGAGC	1595
AD-67587.1	A-135359.1	A-135360.1	ACAAAGGUGGAUACAUGAGCAAG	1596
AD-67559.1	A-135301.1	A-135302.1	AGGUGGAUACAUGAGCAAGAUUU	1597
AD-67561.1	A-135305.1	A-135306.1	GGUGGAUACAUGAGCAAGAUUUG	1598
AD-67551.1	A-135285.1	A-135286.1	GGAUACAUGAGCAAGAUUUGCAA	1599
AD-67591.1	A-135369.1	A-135370.1	UGAGCAAGAUUUGCAACUUGCUA	1600
AD-67583.1	A-135351.1	A-135352.1	AGCAAGAUUUGCAACUUGCUACC	1601
AD-67585.1	A-135355.1	A-135356.1	UUUGCAACUUGCUACCCAUUAGG	1602
AD-67589.1	A-135363.1	A-135364.1	GCAACUUGCUACCCAUUAGGAUA	1603
AD-67595.1	A-135377.1	A-135378.1	CUGCCAUUGCGAUUGUCCAGAGA	1604
AD-67580.1	A-135343.1	A-135344.1	GCGAUUGUCCAGAGACUGGUGAC	1605
AD-67573.1	A-135329.1	A-135330.1	ACUGGUGACAUGGCUUCCAGAUA	1606
AD-67600.1	A-135387.1	A-135388.1	UUCCAGAUAUGCCCGACGAUGUC	1607
AD-67603.1	A-135393.1	A-135394.1	CUGUGGUUGCAGUGGGUGACCUC	1608
AD-67598.1	A-135383.1	A-135384.1	CCAGGUCCCAAAUGCCAGUGAGC	1609
AD-67564.1	A-135311.1	A-135312.1	AGUCACUUGAGGAGGCGAGUCUA	1610
AD-67574.1	A-135331.1	A-135332.1	CGAGUCUAGCAGAUUCUUUCAGA	1611
AD-67590.1	A-135365.1	A-135366.1	AGAUUCUUUCAGAGGUGCUAAAG	1612
AD-67572.1	A-135327.1	A-135328.1	GAUUCUUUCAGAGGUGCUAAAGU	1613
AD-67582.1	A-135349.1	A-135350.1	AGGUGCUAAAGUUUCCCAUCUUU	1614
AD-67607.1	A-135401.1	A-135402.1	UUUCCCAUCUUUGUGCAGCUACC	1615
AD-67571.1	A-135325.1	A-135326.1	CCCUGCCUGUGACGUGGAGGAUC	1616
AD-67599.1	A-135385.1	A-135386.1	CCUGUGACGUGGAGGAUCCCAGC	1617
AD-67554.1	A-135291.1	A-135292.1	CCUCUGAGCUGAGUUGGUUUUAU	1618
AD-67549.1	A-135281.1	A-135282.1	UGAGUUGGUUUUAUGAAAAAGCUA	1619
AD-67567.1	A-135317.1	A-135318.1	AGUUGGUUUUAUGAAAAAGCUAGG	1620

AD-67558.1	A-135299.1	A-135300.1	UUGGUUUUAUGAAAAGCUAGGAA	1621
AD-67569.1	A-135321.1	A-135322.1	UGGUUUUAUGAAAAGCUAGGAAG	1622
AD-67548.1	A-135279.1	A-135280.1	GGUUUUAUGAAAAGCUAGGAAGC	1623
AD-67566.1	A-135315.1	A-135316.1	UUUAUGAAAAGCUAGGAAGCAAC	1624
AD-67613.1	A-135413.1	A-135414.1	UGCGUUAAUUCAGCUGGUUGGGA	1625
AD-67610.1	A-135407.1	A-135408.1	GCGUUAAUUCAGCUGGUUGGGAA	1626
AD-67556.1	A-135295.1	A-135296.1	UCAGCUGGUUGGGAAAUGACACC	1627
AD-67581.1	A-135345.1	A-135346.1	GCCCUAUUAAUGGUCAGACUGUU	1628
AD-67560.1	A-135303.1	A-135304.1	CCCUAUUAAUGGUCAGACUGUUC	1629
AD-67596.1	A-135379.1	A-135380.1	AGGCUGGCCCAUGUGUGAUCUUG	1630
AD-67557.1	A-135297.1	A-135298.1	GCUGGCCCAUGUGUGAUCUUGUG	1631
AD-67584.1	A-135353.1	A-135354.1	CACCUAACUAAAAUAAUGUUUAA	1632
AD-67575.1	A-135333.1	A-135334.1	UGUUACCUGUUGAAUUUUGUAUU	1633
AD-67605.1	A-135397.1	A-135398.1	UUACCUGUUGAAUUUUGUAUUAU	1634
AD-67562.1	A-135307.1	A-135308.1	UUUGUAUUAUGUGAAUCAGUGAG	1635
AD-67606.1	A-135399.1	A-135400.1	AUUAUGUGAAUCAGUGAGAUGUU	1636
AD-67604.1	A-135395.1	A-135396.1	GAGAUGUUAGUAGAAUAAGCCUU	1637
AD-67565.1	A-135313.1	A-135314.1	AGAUGUUAGUAGAAUAAGCCUUA	1638
AD-67529.1	A-135241.1	A-135242.1	CGUAUAAUGGAGAUCCUCAUGGA	1639
AD-67533.1	A-135249.1	A-135250.1	UGGUGUCUGAGUUCCAUUCCAAA	1640
AD-67537.1	A-135257.1	A-135258.1	GAAGUCGUGGAUGCCCUGGUGUG	1641
AD-67546.1	A-135275.1	A-135276.1	UGUGCUAUCAAGGGUACCUGGAC	1642
AD-67547.1	A-135277.1	A-135278.1	CAUCCCAGGUUUGUGCCCGAAUG	1643
AD-67543.1	A-135269.1	A-135270.1	UCCCAGGUUUGUGCCCGAAUGAC	1644
AD-67541.1	A-135265.1	A-135266.1	UCUGGAGCAACAGUGUCUAGAUG	1645
AD-67535.1	A-135253.1	A-135254.1	UACUUUUGGAGGCAGCUAGGAAG	1646
AD-67530.1	A-135243.1	A-135244.1	CAAAGACAAUGAUUUGGUGUUUA	1647
AD-67542.1	A-135267.1	A-135268.1	AAGACAAUGAUUUGGUGUUUAGA	1648

AD-67528.1	A-135239.1	A-135240.1	GACAAUGAUUUGGUGUUUAGAAA	1649
AD-67527.1	A-135237.1	A-135238.1	CCUGCCAGAUAACUUAUUACUUU	1650
AD-67544.1	A-135271.1	A-135272.1	GGACACCUUUGGCUCUUACUAAU	1651
AD-67532.1	A-135247.1	A-135248.1	CACUGGCUCCAAAUCUUUGUAUA	1652
AD-67534.1	A-135251.1	A-135252.1	ACUGGCUCCAAAUCUUUGUAUAG	1653
AD-67538.1	A-135259.1	A-135260.1	CUCCAAAUCUUUGUAUAGUCAUC	1654
AD-67545.1	A-135273.1	A-135274.1	CUAGAGACAAAGUGUCUAGGCUA	1655
AD-67539.1	A-135261.1	A-135262.1	CAAAGUGUCUAGGCUACACAGAA	1656
AD-67540.1	A-135263.1	A-135264.1	GUAGAAACUUCUGCCUUGCUUUG	1657
AD-67531.1	A-135245.1	A-135246.1	CAGAAGGAUUGAAUGGAUACACC	1658
AD-67536.1	A-135255.1	A-135256.1	AAGGAUUGAAUGGAUACACCAAA	1659

【0508】 表 10. Hep3B PNPLA3 內因性活體外 10nM 與 0.1 nM 單劑量篩選法

雙螺旋名稱	10nM_AVG	10nM_STDEV	0.1nM_AVG	0.1nM_STDEV
AD-67524.1	85.34	6.47	90.33	14.17
AD-67611.1	111.68	23.20	95.28	9.27
AD-67601.1	86.74	11.59	86.84	15.67
AD-67579.1	89.60	12.00	58.82	15.51
AD-67588.1	57.73	16.50	64.15	8.44
AD-67602.1	66.35	12.49	86.76	8.21
AD-67570.1	72.72	8.21	85.53	5.27
AD-67553.1	67.90	6.88	84.25	11.40
AD-67612.1	62.03	12.34	51.52	5.24
AD-67525.1	42.50	9.07	65.77	14.98
AD-67526.1	45.14	9.69	58.35	4.26
AD-67592.1	55.32	9.06	58.01	6.50
AD-67578.1	51.16	8.74	53.17	15.71
AD-67555.1	92.88	23.69	66.11	10.08
AD-67577.1	53.93	9.32	55.41	5.82
AD-67594.1	79.39	12.41	78.57	7.33
AD-67568.1	43.12	7.69	65.24	11.56
AD-67550.1	62.65	16.23	87.64	22.99
AD-67586.1	57.51	11.23	66.30	21.67
AD-67576.1	62.33	9.41	66.43	17.91
AD-67563.1	56.23	17.97	69.60	6.43
AD-67552.1	55.69	5.10	103.09	5.25
AD-67608.1	51.30	15.89	53.54	16.44
AD-67593.1	52.04	9.82	69.34	7.89
AD-67609.1	90.41	32.12	73.63	16.54

AD-67597.1	78.98	19.93	90.94	16.10
AD-67587.1	81.37	16.51	70.07	28.64
AD-67559.1	71.11	9.40	96.14	12.25
AD-67561.1	50.85	14.84	56.18	15.19
AD-67551.1	37.30	6.63	53.00	4.52
AD-67591.1	70.98	19.00	93.65	11.21
AD-67583.1	65.57	7.72	80.60	14.05
AD-67585.1	53.90	14.18	52.77	10.67
AD-67589.1	43.29	5.45	54.29	4.43
AD-67595.1	83.09	44.03	88.45	13.90
AD-67580.1	88.42	14.74	74.18	8.01
AD-67573.1	60.57	4.91	71.22	17.26
AD-67600.1	70.88	0.97	65.57	10.49
AD-67603.1	100.97	25.43	86.68	16.12
AD-67598.1	55.25	6.91	79.47	10.06
AD-67564.1	65.67	14.01	60.23	4.86
AD-67574.1	63.24	16.91	68.91	19.35
AD-67590.1	70.11	7.76	68.94	18.75
AD-67572.1	86.54	6.37	95.11	36.91
AD-67582.1	57.31	14.76	52.76	8.24
AD-67607.1	59.03	14.94	59.28	10.58
AD-67571.1	99.63	15.80	89.53	6.64
AD-67599.1	94.78	19.21	87.91	7.53
AD-67554.1	36.53	8.09	56.06	5.32
AD-67549.1	56.20	20.65	56.90	10.27
AD-67567.1	57.81	4.61	67.97	17.13
AD-67558.1	57.17	10.26	60.10	11.12
AD-67569.1	66.43	25.81	58.49	14.52

AD-67548.1	52.14	8.72	75.41	15.44
AD-67566.1	54.88	11.91	51.93	11.84
AD-67613.1	83.78	26.96	79.37	8.59
AD-67610.1	78.50	18.94	80.88	11.97
AD-67556.1	87.08	5.39	87.94	8.28
AD-67581.1	52.21	11.55	84.89	7.12
AD-67560.1	51.65	4.09	67.85	6.59
AD-67596.1	82.71	20.80	76.57	11.58
AD-67557.1	56.15	8.28	90.70	5.11
AD-67584.1	42.16	6.42	38.63	13.85
AD-67575.1	42.62	11.19	54.35	9.20
AD-67605.1	43.75	11.62	59.95	7.68
AD-67562.1	73.26	11.12	72.58	11.11
AD-67606.1	86.42	38.80	75.45	12.67
AD-67604.1	64.47	6.80	72.33	10.76
AD-67565.1	49.43	3.37	54.34	12.25
AD-67529.1	96.11	23.73	104.54	5.56
AD-67533.1	91.29	27.25	102.72	10.83
AD-67537.1	96.12	30.20	90.92	17.55
AD-67546.1	117.18	35.85	90.75	10.80
AD-67547.1	109.66	23.27	110.07	17.90
AD-67543.1	106.67	27.98	103.10	22.41
AD-67541.1	112.89	34.51	105.50	18.29
AD-67535.1	95.95	17.30	111.96	8.37
AD-67530.1	86.64	13.15	89.64	10.56
AD-67542.1	108.30	12.22	111.03	18.93
AD-67528.1	86.06	15.40	100.52	11.52
AD-67527.1	94.22	9.43	103.95	8.31

AD-67544.1	95.63	16.01	94.25	5.66
AD-67532.1	96.24	10.13	114.20	14.38
AD-67534.1	104.27	20.55	101.24	14.18
AD-67538.1	108.29	29.79	99.37	10.01
AD-67545.1	110.68	11.06	143.56	45.88
AD-67539.1	106.92	43.45	107.56	15.77
AD-67540.1	104.01	18.83	105.58	12.67
AD-67531.1	117.06	37.65	102.32	27.15
AD-67536.1	104.51	7.42	110.11	14.23

【0509】 表 11. 馬來猴 PNPLA3 內因性活體外 10nM 與 0.1 nM 單劑量篩選法

雙螺旋名稱	10nM_AVG	10nM_STDEV	0.1nM_AVG	0.1nM_STDEV
AD-67524.1	64.22	12.50	98.57	57.56
AD-67611.1	201.95	55.02	147.71	34.65
AD-67601.1	106.76	23.66	104.01	20.80
AD-67579.1	69.15	24.02	39.69	7.49
AD-67588.1	34.18	13.04	58.34	19.48
AD-67602.1	64.07	21.95	114.16	40.22
AD-67570.1	45.66	21.83	92.73	22.46
AD-67553.1	61.54	20.51	78.87	33.03
AD-67612.1	49.05	10.63	68.98	21.48
AD-67525.1	58.61	6.56	83.50	29.86
AD-67526.1	48.75	19.00	81.70	44.79
AD-67592.1	54.34	23.45	107.45	52.70
AD-67578.1	54.22	18.19	62.05	18.44
AD-67555.1	83.45	13.63	96.21	32.86
AD-67577.1	41.40	13.97	50.80	20.40
AD-67594.1	71.17	26.23	90.30	12.23
AD-67568.1	28.74	8.05	56.57	12.90
AD-67550.1	67.27	14.09	102.11	22.04
AD-67586.1	44.83	10.13	52.06	1.96
AD-67576.1	61.04	36.58	78.16	7.18
AD-67563.1	85.83	27.55	88.34	7.26
AD-67552.1	70.65	36.42	112.67	14.77
AD-67608.1	65.16	37.26	90.87	21.05
AD-67593.1	72.95	19.92	108.58	27.09
AD-67609.1	83.80	52.06	113.25	23.43

AD-67597.1	57.86	7.16	101.52	29.68
AD-67587.1	71.36	33.38	83.46	28.71
AD-67559.1	38.13	5.57	85.54	20.52
AD-67561.1	49.61	17.03	75.51	35.59
AD-67551.1	24.74	13.01	57.84	19.55
AD-67591.1	65.58	11.64	70.61	18.06
AD-67583.1	35.16	12.01	56.71	13.29
AD-67585.1	51.64	38.68	91.09	23.58
AD-67589.1	30.43	8.50	55.59	15.49
AD-67595.1	64.53	12.69	108.07	61.59
AD-67580.1	52.22	14.63	59.80	19.21
AD-67573.1	47.55	19.02	69.12	8.02
AD-67600.1	55.58	11.69	92.41	26.52
AD-67603.1	119.04	50.54	152.95	37.00
AD-67598.1	51.72	17.51	84.34	25.38
AD-67564.1	58.62	27.17	77.33	37.58
AD-67574.1	33.51	14.78	45.90	17.45
AD-67590.1	40.45	9.84	56.63	12.25
AD-67572.1	47.06	14.49	77.89	27.67
AD-67582.1	27.10	5.89	49.41	18.11
AD-67607.1	43.61	8.27	72.35	13.09
AD-67571.1	109.27	56.41	69.47	23.50
AD-67599.1	83.03	58.74	83.94	15.01
AD-67554.1	19.86	10.03	85.24	13.88
AD-67549.1	38.63	14.53	94.17	23.93
AD-67567.1	31.60	11.57	71.66	11.57
AD-67558.1	39.31	19.51	67.91	23.15
AD-67569.1	35.42	13.52	37.45	9.62

AD-67548.1	84.14	21.27	83.38	26.65
AD-67566.1	26.85	5.90	47.24	9.79
AD-67613.1	90.32	43.98	110.21	22.37
AD-67610.1	76.90	29.15	116.95	25.59
AD-67556.1	99.65	38.94	78.32	27.42
AD-67581.1	31.34	9.79	69.04	11.53
AD-67560.1	25.86	10.00	49.96	14.82
AD-67596.1	70.39	22.12	83.45	32.21
AD-67557.1	30.36	3.67	77.23	33.61
AD-67584.1	30.34	10.44	35.30	9.75
AD-67575.1	29.04	9.17	48.86	8.65
AD-67605.1	62.92	35.30	97.67	46.22
AD-67562.1	149.14	76.05	137.22	31.54
AD-67606.1	53.08	12.65	76.76	17.13
AD-67604.1	45.22	6.49	90.48	27.49
AD-67565.1	58.35	24.21	60.94	28.29
AD-67529.1	158.59	45.47	150.25	53.50
AD-67533.1	142.31	43.60	146.81	39.93
AD-67537.1	141.43	43.53	173.26	50.75
AD-67546.1	176.38	88.77	147.25	35.28
AD-67547.1	160.76	104.70	125.22	35.52
AD-67543.1	117.94	26.94	178.90	44.99
AD-67541.1	171.26	52.40	148.66	41.86
AD-67535.1	117.80	12.65	154.87	34.75
AD-67530.1	130.28	46.60	124.85	37.32
AD-67542.1	130.98	44.83	158.70	46.06
AD-67528.1	131.06	56.44	149.25	40.56
AD-67527.1	128.94	29.24	154.29	24.13

AD-67544.1	122.80	57.17	155.85	21.25
AD-67532.1	73.68	20.38	130.31	58.83
AD-67534.1	173.61	86.25	174.54	61.47
AD-67538.1	153.55	53.00	170.55	45.06
AD-67545.1	139.49	20.95	128.18	37.75
AD-67539.1	258.50	123.06	144.40	39.80
AD-67540.1	139.83	54.43	134.33	34.88
AD-67531.1	131.80	41.72	155.34	63.49
AD-67536.1	143.28	42.58	150.88	41.76

【0510】 表 12. 馬來猴 PNPLA3 內因性活體外劑量效應篩選法

雙螺旋名稱	IC_{50} (nM)
AD-67525.1	0.003
AD-67526.1	0.005
AD-67551.1	0.298
AD-67554.1	0.003
AD-67560.1	0.034
AD-67568.1	0.049
AD-67575.1	0.317
AD-67577.1	0.001
AD-67578.1	0.001
AD-67581.1	0.081
AD-67582.1	0.058
AD-67584.1	0.001
AD-67585.1	0.038
AD-67592.1	0.216
AD-67605.1	0.123
AD-67612.1	1.381

【0511】 表 13. 小鼠 PNPLA3 內因性活體外 10nM 與 0.1 nM 單劑量篩選法

雙螺旋名稱	10nM_AVG	10nM_STDEV	0.1nM_AVG	0.1nM_STDEV
AD-67524.1	59.20	19.07	172.14	102.64
AD-67611.1	101.53	39.04	166.84	16.96
AD-67601.1	106.69	30.70	133.40	10.57
AD-67579.1	93.33	23.59	111.59	17.65
AD-67588.1	87.03	12.30	114.60	9.93
AD-67602.1	99.22	9.70	127.47	8.95
AD-67570.1	19.23	14.62	74.87	29.73
AD-67553.1	15.43	7.94	60.49	46.00
AD-67612.1	28.43	11.87	91.40	64.47
AD-67525.1	39.75	26.63	140.88	39.79
AD-67526.1	16.16	5.74	97.66	43.58
AD-67592.1	25.04	16.02	117.35	19.59
AD-67578.1	27.07	18.71	138.94	57.91
AD-67555.1	43.71	36.83	148.89	53.90
AD-67577.1	35.95	24.04	106.43	62.19
AD-67594.1	118.99	24.43	118.98	22.56
AD-67568.1	22.01	15.09	104.04	28.73
AD-67550.1	128.32	33.32	153.22	21.77
AD-67586.1	74.59	3.44	106.75	20.87
AD-67576.1	79.48	5.82	129.09	31.89
AD-67563.1	141.90	59.30	132.24	34.38
AD-67552.1	143.18	49.65	124.20	18.26
AD-67608.1	154.76	66.58	190.93	42.10
AD-67593.1	112.21	46.12	116.10	14.11
AD-67609.1	164.89	46.54	171.23	27.85

AD-67597.1	145.67	37.55	143.83	34.86
AD-67587.1	102.09	20.42	106.63	18.56
AD-67559.1	126.57	13.72	137.00	24.64
AD-67561.1	121.82	26.66	151.62	35.30
AD-67551.1	152.46	60.75	133.95	21.61
AD-67591.1	166.93	65.07	145.36	28.46
AD-67583.1	127.60	32.09	142.44	42.81
AD-67585.1	99.84	23.69	148.35	48.23
AD-67589.1	106.32	18.73	156.26	53.14
AD-67595.1	105.40	18.78	123.24	28.02
AD-67580.1	105.49	27.33	127.82	10.97
AD-67573.1	17.45	7.76	126.15	41.24
AD-67600.1	86.36	21.17	126.08	20.47
AD-67603.1	104.95	35.50	142.30	15.52
AD-67598.1	95.85	23.74	172.20	35.33
AD-67564.1	109.00	17.65	121.28	23.44
AD-67574.1	86.31	11.33	131.22	27.38
AD-67590.1	136.21	58.52	123.09	14.38
AD-67572.1	139.23	24.55	115.97	17.05
AD-67582.1	126.01	33.04	165.25	40.55
AD-67607.1	94.42	35.45	121.14	19.57
AD-67571.1	112.27	26.92	120.03	21.17
AD-67599.1	171.97	24.42	113.09	20.69
AD-67554.1	125.76	26.14	118.60	35.12
AD-67549.1	119.56	65.06	150.20	16.69
AD-67567.1	133.44	93.04	144.51	44.20
AD-67558.1	158.66	58.69	115.42	22.09
AD-67569.1	123.35	42.23	150.79	30.96

AD-67548.1	130.24	31.18	126.72	29.14
AD-67566.1	97.88	15.18	161.34	45.64
AD-67613.1	133.15	53.50	164.06	35.86
AD-67610.1	125.68	41.94	123.89	17.82
AD-67556.1	129.25	45.87	156.50	34.41
AD-67581.1	81.75	13.75	127.10	26.78
AD-67560.1	119.69	56.51	127.65	12.06
AD-67596.1	104.08	30.46	128.33	24.04
AD-67557.1	78.91	9.50	127.50	9.39
AD-67584.1	131.87	19.40	128.29	20.96
AD-67575.1	124.30	43.53	151.26	44.05
AD-67605.1	122.92	37.28	120.37	16.17
AD-67562.1	124.35	35.73	109.59	17.85
AD-67606.1	160.77	45.92	152.73	33.64
AD-67604.1	111.98	13.56	167.29	31.28
AD-67565.1	135.81	13.80	120.59	16.82
AD-67529.1	38.14	15.75	121.25	64.05
AD-67533.1	12.73	5.26	16.84	7.89
AD-67537.1	86.70	19.46	92.22	10.90
AD-67546.1	51.08	19.80	93.17	14.25
AD-67547.1	23.08	14.10	64.05	22.49
AD-67543.1	79.50	28.07	111.48	34.28
AD-67541.1	18.70	11.01	55.21	13.26
AD-67535.1	36.56	12.86	93.32	28.28
AD-67530.1	33.36	9.33	41.89	15.37
AD-67542.1	23.31	7.40	84.60	16.44
AD-67528.1	17.24	5.43	27.71	5.90
AD-67527.1	19.79	1.80	37.50	17.14

AD-67544.1	11.14	3.90	24.01	9.11
AD-67532.1	19.67	6.21	45.02	22.68
AD-67534.1	15.07	3.74	42.41	21.95
AD-67538.1	10.11	1.51	46.11	9.50
AD-67545.1	24.38	5.53	69.48	8.00
AD-67539.1	27.60	4.13	80.14	19.65
AD-67540.1	19.25	4.32	64.45	17.14
AD-67531.1	33.63	15.63	50.55	16.20
AD-67536.1	10.87	5.44	39.87	14.64

表 14. 小鼠 PNPLA3 內因性活體外劑量效應篩選法

雙螺旋名稱	IC_{50} (nM)
AD-67525.1	n/a
AD-67526.1	n/a
AD-67527.1	2.309
AD-67528.1	0.673
AD-67530.1	0.921
AD-67531.1	0.581
AD-67532.1	1.425
AD-67533.1	0.567
AD-67534.1	4.128
AD-67536.1	2.288
AD-67538.1	0.538
AD-67544.1	0.608
AD-67577.1	n/a
AD-67578.1	n/a

【0512】 表 15.人類 PNPLA3 Dual-Glo® 活體外 10nM 與 0.1 nM 單劑量篩選法

雙螺旋名稱	10nM_AVG	10nM_STDEV	0.1nM_AVG	0.1nM_STDEV
AD-67524.1	55.85	7.32	102.37	32.69
AD-67611.1	107.30	22.70	97.85	2.28
AD-67601.1	95.78	11.23	85.88	29.26
AD-67579.1	77.51	8.06	101.67	36.37
AD-67588.1	47.11	6.33	89.10	18.85
AD-67602.1	77.70	12.22	81.37	13.84
AD-67570.1	48.66	10.55	68.57	28.45
AD-67553.1	44.56	7.76	93.93	38.43
AD-67612.1	38.37	0.82	75.31	20.53
AD-67525.1	29.59	9.56	62.31	9.28
AD-67526.1	53.90	3.79	70.76	15.61
AD-67592.1	52.84	10.35	98.32	32.26
AD-67578.1	53.64	4.02	64.89	13.47
AD-67555.1	56.39	10.80	69.54	19.05
AD-67577.1	48.65	10.91	54.23	6.43
AD-67594.1	74.48	1.78	93.18	24.59
AD-67568.1	45.05	1.82	92.90	28.78
AD-67550.1	44.13	4.53	68.69	20.38
AD-67586.1	64.19	5.26	84.24	40.47
AD-67576.1	79.72	15.25	82.61	35.92
AD-67563.1	29.23	4.19	59.00	12.91
AD-67552.1	54.78	11.92	79.03	16.42
AD-67608.1	57.15	4.59	77.51	11.84
AD-67593.1	101.86	11.04	96.29	17.81

AD-67609.1	122.26	11.52	128.58	16.30
AD-67597.1	62.83	5.62	101.58	38.86
AD-67587.1	57.38	14.11	105.10	27.16
AD-67559.1	51.66	5.22	91.89	14.10
AD-67561.1	51.41	3.67	71.48	29.44
AD-67551.1	34.40	1.24	49.32	10.41
AD-67591.1	60.13	3.19	90.29	18.00
AD-67583.1	36.86	2.53	93.04	25.60
AD-67585.1	53.41	8.56	79.44	18.57
AD-67589.1	37.94	7.73	75.57	10.11
AD-67595.1	75.77	8.06	90.18	31.68
AD-67580.1	71.41	1.40	74.67	23.67
AD-67573.1	70.86	4.99	84.53	20.34
AD-67600.1	72.31	16.88	78.24	10.32
AD-67603.1	75.73	13.27	83.86	13.43
AD-67598.1	77.98	14.11	86.38	27.50
AD-67564.1	75.61	4.75	112.02	16.56
AD-67574.1	60.65	11.08	83.89	27.59
AD-67590.1	58.37	10.03	73.59	23.40
AD-67572.1	96.15	19.05	99.37	14.65
AD-67582.1	35.14	4.73	61.85	10.01
AD-67607.1	35.55	8.50	66.52	7.13
AD-67571.1	87.08	10.17	90.89	10.55
AD-67599.1	102.26	6.41	94.34	3.26
AD-67554.1	47.64	4.28	69.79	12.50
AD-67549.1	27.66	2.50	51.69	14.59
AD-67567.1	37.31	6.07	64.11	19.16
AD-67558.1	30.72	4.79	72.23	22.28

AD-67569.1	36.42	1.62	68.82	8.06
AD-67548.1	59.63	13.22	94.53	28.41
AD-67566.1	54.82	11.76	58.13	29.99
AD-67613.1	70.40	10.36	69.65	14.48
AD-67610.1	75.42	12.56	83.75	10.26
AD-67556.1	84.41	2.30	91.86	36.53
AD-67581.1	53.86	14.24	100.03	42.15
AD-67560.1	40.96	10.50	64.75	25.60
AD-67596.1	75.01	9.11	99.67	17.69
AD-67557.1	46.45	5.85	82.71	7.14
AD-67584.1	30.32	1.09	29.60	4.38
AD-67575.1	18.95	5.11	34.22	7.00
AD-67605.1	18.06	8.25	31.33	15.81
AD-67562.1	53.05	12.05	65.06	24.50
AD-67606.1	27.53	7.98	44.22	17.40
AD-67604.1	51.35	1.71	78.70	19.78
AD-67565.1	19.72	1.66	44.43	16.60

表 16.人類 PNPLA3 Dual-Glo®活體外劑量效應篩選法

雙螺旋名稱	IC_{50} (nM)
AD-67584.1	0.1149
AD-67605.1	0.0915
AD-67575.1	0.1616
AD-67606.1	0.5824
AD-67565.1	0.1988
AD-67551.1	0.6022
AD-67549.1	0.7905

【0513】

實例 4. 投與單劑量 PNPLA3 iRNA 劑之活體內效應

Ob/ob 小鼠於肝中強力表現 PNPLA3。因此，對 Ob/ob 小鼠(B6.Cg-Lepob/J)經皮下投與單劑量 0.3mg/kg、1.5 mg/kg、或 3.0 mg/kg 之 AD-67525、AD-67526、AD-67528、AD-65731、AD67533、AD-67538、或 AD-67544、或單獨 PBS(作為對照組)。投藥後 96 小時，殺死動物並取出肝臟，採用 RT-qPCR 定量 PNPLA3 mRNA 含量。

【0514】 如第 1 圖所示，投與單劑量 1.5 mg/kg 之 AD-67526 或單劑量 3.0 mg/kg 之 AD-67533 時，在所分析之製劑與劑量下，對肝 PNPLA3 具有最強力之抑制性。

【0515】

同等物

熟悉此相關技術者咸了解，或採用例行實驗即可確認許多本文所說明之專一性具體實施例中及方法之同等物。此等同等物均計畫包括在下列申請專利範圍中。

【符號說明】

無

第 110111925 號專利申請案
111 年 11 月 2 日修正替換頁

【序列表】

<110> 阿尼拉製藥公司（Alnylam Pharmaceuticals, Inc.）

<120> 含類馬鈴薯儲藏蛋白磷脂酶域 3(PNPLA3)iRNA 組成物及其使用方法

<130> 121301-03220

<140>
<141>

<150> US 62/266,818
<151> 2015-12-14

<150> US 62/115,724
<151> 2015-02-13

<160> 1659

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 2805
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1
atggtccgag gggggcgggg ctgacgtcgc gctgggaatg ccctggccga gacactgagg 60

cagggtagag agcgcttgcg ggcgccgggc ggagctgctg cggatcagga cccgagccga 120

ttcccgatcc cgacccagat cctaacccgc gcccccgccc cgccgccgcc gccatgtacg 180

acgcagagcg cggctggagc ttgtccttcg cgggctgcgg cttcctgggc ttctaccacg 240

tcggggcgac ccgctgcctg agcgagcacg ccccgcacct cctccgcgac gcgcgcatgt 300

tgttcggcgc ttcggccggg gcgttgcact gcgtcggcgt cctctccggt atcccgctgg 360

agcagactct gcaggtcctc tcagatcttg tgcggaaggc caggagtcgg aacattggca 420

tcttccatcc atccttcaac ttaagcaagt tcctccgaca gggtctctgc aaatgcctcc 480

cggccaatgt ccaccagctc atctccggca aaataggcat ctctcttacc agagtgtctg 540

atggggaaaa cgttctggtg tctgactttc ggtccaaaga cgaagtcgtg gatgccttgg 600

tatgttcctg cttcatcccc ttctacagtg gccttatccc tccttccttc agaggcgtgc 660

gatatgtgga tggaggagtg agtgacaacg taccttcat tgatgccaaa acaaccatca 720

ccgtgtcccc cttctatggg gagtacgaca tctgccctaa agtcaagtcc acgaactttc 780

ttcatgtgga catcaccaag ctcagtctac gcctctgcac agggaacctc taccttctct 840

cgagagcttt tgtccccccg gatctcaagg tgctgggaga gatatgcctt cgaggatatt 900

tggatgcatt caggttcttg gaagagaagg gcatctgcaa caggccccag ccaggcctga 960

agtcatcctc agaagggatg gatcctgagg tcgccatgcc cagctgggca aacatgagtc 1020

tggattcttc cccggagtcg gctgccttgg ctgtgaggct ggagggagat gagctgctag 1080

accacctgcg tctcagcatc ctgccctggg atgagagcat cctggacacc ctctcgccca 1140

ggctcgctac agcactgagt gaagaaatga aagacaaagg tggatacatg agcaagattt 1200

gcaacttgct acccattagg ataatgtctt atgtaatgct gccctgtacc ctgcctgtgg 1260

aatctgccat tgcgattgtc cagagactgg tgacatggct tccagatatg cccgacgatg 1320

tcctgtggtt gcagtgggtg acctcacagg tgttcactcg agtgctgatg tgtctgctcc 1380

ccgcctccag gtcccaaatg ccagtgagca gccaacaggc ctccccatgc acacctgagc 1440

aggactggcc ctgctggact ccctgctccc ccaagggctg tccagcagag accaaagcag 1500

aggccacccc gcggtccatc ctcaggtcca gcctgaactt cttcttgggc aataaagtac 1560

ctgctggtgc tgaggggctc tccacctttc ccagtttttc actagagaag agtctgtgag 1620

tcacttgagg aggcgagtct agcagattct ttcagaggtg ctaaagtttc ccatctttgt 1680

gcagctacct ccgcattgct gtgtagtgac ccctgcctgt gacgtggagg atcccagcct 1740

ctgagctgag ttggttttat gaaaagctag gaagcaacct ttcgcctgtg cagcggtcca 1800

gcacttaact ctaatacatc agcatgcgtt aattcagctg gttgggaaat gacaccagga 1860

agcccagtgc agagggtccc ttactgactg tttcgtggcc ctattaatgg tcagactgtt 1920

ccagcatgag gttcttagaa tgacaggtgt ttggatgggt gggggccttg tgatgggggg 1980

taggctggcc catgtgtgat cttgtggggt ggagggaaga gaatagcatg atcccacttc 2040

cccatgctgt gggaaggggt gcagttcgtc cccaagaacg acactgcctg tcaggtggtc 2100

tgcaaagatg ataaccttga ctactaaaaa cgtctccatg gcgggggtaa caagatgata 2160

atctacttaa ttttagaaca ccttttttcac ctaactaaaa taatgtttaa agagttttgt 2220

ataaaaatgt aaggaagcgt tgttacctgt tgaattttgt attatgtgaa tcagtgagat 2280

gttagtagaa taagccttaa aaaaaaaaaa atcggttggg tgcagtggca cacggctgta 2340

atcccagcac tttgggaggc caaggttggc agatcacctg aggtcaggag ttcaagacca 2400

gtctggccaa catagcaaaa ccctgtctct actaaaaata caaaaattat ctgggcatgg 2460

tggtgcatgc ctgtaatccc agctattcgg aaggctgagg caggagaatc acttgaaccc 2520

aggaggcgga ggttgcggtg agctgagatt gcaccatttc attccagcct gggcaacatg 2580

agtgaaagtc tgactcaaaa aaaaaaaatt taaaaaacaa aataatctag tgtgcagggc 2640

attcacctca gccccccagg caggagccaa gcacagcagg agcttccgcc tcctctccac 2700

tggagcacac aacttgaacc tggcttattt tctgcaggga ccagccccac atggtcagtg 2760

agtttctccc catgtgtggc gatgagagag tgtagaaata aagac 2805

<210> 2
<211> 2805
<212> DNA
<213> 智人

<400> 2
gtctttattt ctacactctc tcatcgccac acatggggag aaactcactg accatgtggg 60

gctggtccct gcagaaaata agccaggttc aagttgtgtg ctccagtgga gaggaggcgg 120

aagctcctgc tgtgcttggc tcctgcctgg ggggctgagg tgaatgccct gcacactaga 180

ttattttgtt ttttaaattt ttttttttg agtcagactt tcactcatgt tgcccaggct 240

ggaatgaaat ggtgcaatct cagctcaccg caacctccgc ctcctgggtt caagtgattc 300

tcctgcctca gccttccgaa tagctgggat tacaggcatg caccaccatg cccagataat 360

ttttgtattt ttagtagaga cagggttttg ctatgttggc cagactggtc ttgaactcct 420

gacctcaggt gatctgccaa ccttggcctc ccaaagtgct gggattacag ccgtgtgcca 480

ctgcacccaa ccgatttttt ttttttaag gcttattcta ctaacatctc actgattcac 540

ataatacaaa attcaacagg taacaacgct tccttacatt tttatacaaa actctttaaa 600

cattatttta gttaggtgaa aaaggtgttc taaaattaag tagattatca tcttgttacc 660

cccgccatgg agacgttttt agtagtcaag gttatcatct ttgcagacca cctgacaggc 720

agtgtcgttc ttggggacga actgcacccc ttcccacagc atggggaagt gggatcatgc 780

tattctcttc cctccacccc acaagatcac acatgggcca gcctaccccc catcacaagg 840

cccccaccca tccaaacacc tgtcattcta agaacctcat gctggaacag tctgaccatt 900

aatagggcca cgaaacagtc agtaagggac cctctgcact gggcttcctg gtgtcatttc 960

ccaaccagct gaattaacgc atgctgatgt attagagtta agtgctggac cgctgcacag 1020

gcgaaaggtt gcttcctagc ttttcataaa accaactcag ctcagaggct gggatcctcc 1080

acgtcacagg caggggtcac tacacagcaa tgcggaggta gctgcacaaa gatgggaaac 1140

tttagcacct ctgaaagaat ctgctagact cgcctcctca agtgactcac agactcttct 1200

ctagtgaaaa actgggaaag gtggagagcc cctcagcacc agcaggtact ttattgccca 1260

agaagaagtt caggctggac ctgaggatgg accgcggggt ggcctctgct ttggtctctg 1320

ctggacagcc cttgggggag cagggagtcc agcagggcca gtcctgctca ggtgtgcatg 1380

gggaggcctg ttggctgctc actggcattt gggacctgga ggcggggagc agacacatca 1440

gcactcgagt gaacacctgt gaggtcaccc actgcaacca caggacatcg tcgggcatat 1500

ctggaagcca tgtcaccagt ctctggacaa tcgcaatggc agattccaca ggcagggtac 1560

agggcagcat tacataagac attatcctaa tgggtagcaa gttgcaaatc ttgctcatgt 1620

atccaccttt gtctttcatt tcttcactca gtgctgtagc gagcctgggc gagagggtgt 1680

ccaggatgct ctcatcccag ggcaggatgc tgagacgcag gtggtctagc agctcatctc 1740

cctccagcct cacagccaag gcagccgact ccggggaaga atccagactc atgtttgccc 1800

agctgggcat ggcgacctca ggatccatcc cttctgagga tgacttcagg cctggctggg 1860

gcctgttgca gatgcccttc tcttccaaga acctgaatgc atccaaatat cctcgaaggc 1920

atatctctcc cagcaccttg agatccgggg ggacaaaagc tctcgagaga aggtagaggt 1980

tccctgtgca gaggcgtaga ctgagcttgg tgatgtccac atgaagaaag ttcgtggact 2040

tgactttagg gcagatgtcg tactccccat agaaggggga cacggtgatg gttgttttgg 2100

catcaatgaa gggtacgttg tcactcactc ctccatccac atatcgcacg cctctgaagg 2160

aaggagggat aaggccactg tagaagggga tgaagcagga acataccaag gcatccacga 2220

cttcgtcttt ggaccgaaag tcagacacca gaacgttttc cccatcagac actctggtaa 2280

gagagatgcc tattttgccg gagatgagct ggtggacatt ggccgggagg catttgcaga 2340

gaccctgtcg gaggaacttg cttaagttga aggatggatg gaagatgcca atgttccgac 2400

tcctggcctt ccgcacaaga tctgagagga cctgcagagt ctgctccagc gggataccgg 2460

agaggacgcc gacgcagtgc aacgccccgg ccgaagcgcc gaacaacatg cgcgcgtcgc 2520

ggaggaggtg cggggcgtgc tcgctcaggc agcgggtcgc cccgacgtgg tagaagccca 2580

ggaagccgca gcccgcgaag gacaagctcc agccgcgctc tgcgtcgtac atggcggcgg 2640

cggcggggcg ggggcgcggg ttaggatctg ggtcgggatc gggaatcggc tcgggtcctg 2700

atccgcagca gctccgcccg gcgcccgcaa gcgctctcta ccctgcctca gtgtctcggc 2760

cagggcattc ccagcgcgac gtcagccccg ccccccctcgg accat 2805

<210> 3
<211> 4649
<212> DNA
<213> 小鼠

<400> 3
agagcagcaa caccgggagc agagctgaac tgcagcgccg cccggagctt caagcaccat 60

gtatgaccca gagcgccgct ggagcctgtc gtttgcaggc tgcggcttcc tgggcttcta 120

ccacgtcggg gctacgctat gtctgagcga gcgcgccccg cacctcctcc gcgatgcgcg 180

cactttcttt ggctgctcgg ccggtgcact gcacgcggtc accttcgtgt gcagtctccc 240

tctcggccgt ataatggaga tcctcatgga cctcgtgcgg aaagccagga gccgcaacat 300

cggcaccctc cacccgttct tcaacattaa caagtgcatc agagacgggc tccaggagag 360

cctcccagac aatgtccacc aggtcatttc tggcaaggtt cacatctcac tcaccagggt 420

gtcggatggg gagaacgtgc tggtgtctga gttccattcc aaagacgaag tcgtggatgc 480

cctggtgtgt tcctgcttca ttcccctctt ctctggccta atccctcctt ccttccgagg 540

cgagcggtac gtggacggag gagtgagcga caacgtccct gtgctggatg ccaaaaccac 600

catcacggtg tcacctttct acggtgagca tgacatctgc cccaaagtca agtccaccaa 660

cttcttccac gtgaatatca ccaacctcag cctccgcctc tgcactggga acctccaact 720

tctgaccaga gcgctcttcc cgtctgatgt gaaggtgatg ggagagctgt gctatcaagg 780

gtacctggac gccttccggt tcctggagga gaatggcatc tgtaacgggc cacagcgcag 840

cctgagtctg tccttggtgg cgccagaagc ctgcttggaa aatggcaaac ttgtgggaga 900

caaggtgcca gtcagcctat gctttacaga tgagaacatc tgggagacac tgtcccccga 960

gctcagcaca gctctgagtg aagcgattaa ggacagggag ggctacctga gcaaagtctg 1020

caacctcctg cccgtcagga tcctgtccta catcatgctg ccctgcagtc tgcccgtgga 1080

gtcggctatc gctgcagtcc acaggctggt gacatggctc cctgatatcc aggatgatat 1140

ccagtggcta caatgggcga catcccaggt ttgtgcccga atgacgatgt gcctgctccc 1200

ctctaccagg taaatacttg ggcccagggt gtgtgggcca gataggcatc cctcccggtt 1260

gttcccagag ctcttagggt cagagcttgg gtggtgacag ccttaacaag ccaggctcag 1320

ccgcctgtcc ccagcatgcc attaaagaaa ccggtagcag agaaagcagg tttattcgaa 1380

tataaaaagg ttcaagcccc cacccggtta atctttaaga taccaacagg aggcttaagt 1440

ttaaacagag ttacacataa acagtctgaa tcagggcgtg gtcctgccca ccattgtctg 1500

ggcttcaagg ttccttcttt ctctccctag catgagattc ctgggacaat cccaattcct 1560

tggcctccat tgtatcaaag ggctgaaaac caaagggaag gcacagctgt ctcttcagca 1620

tgcctcttct gccagaacca ctgcaaggtt tggtgctcag gctgtgcaaa cattctagca 1680

atgtttgact cagtgtcaag caggtgacaa ggaacatggt gctgtgtggg gggaacccat 1740

ggcccaggtg agggcttatt ggtgggtgaa gctgtgggtg ttcaggtggt ggagaaggcc 1800

ttaagggatg ggactgacac ctcagcactg aaggcaggag gaagctgtgg ctctgggttg 1860

caccctgcc tggctccacc ctctctggca tctgtagaag ttacagctgg ttcttcctct 1920

cagccccatg ctcccagaaa taagactcag acccaaatta tagttacaaa taccttggcc 1980

atatagctag gctcttctca gactagctca taacttaact cattaatttt aacctccatc 2040

ctgccacatg gctggtggcc tgtgctcagg taccatgagt ccagctcttc acatctttcc 2100

ggatgaatct tccataattc tttctgcctc ctggatgttc caccttctat tccacctttt 2160

cctataggcc atggttttgt ttttgttttt tttttccaaa tttaatttaa ttaattaatt 2220

tatttatttt tggtttttcg agacagggtt tctctgtatc gccctggctg tcctggaact 2280

cactatgtaa gccaggctgg cctcaaactc agaaatccgc ctgcctctgc ctcctgagtg 2340

ctgggattaa aggcgtgcgc aaccatgccc ggtgtggttt ttttttttt ttaattgaca 2400

ggtggatgca tctatataat ccataacata ttctctctac aggtatctat taggttttgg 2460

gtgaggtgtg gagttctagg gaactctgag agaaattcct ggggagtaag tggtttatca 2520

agttgattgg aggagttttt aatgctatgg acagacagac agaaggacaa cagcatagtc 2580

ggggctacca gggagttcag gccccggcat cggagataga agcaggatgg ggtctttgaa 2640

gagattctga gcccacacag cagaggaggg actctctctt tagagctttt gaggatgagg 2700

gaggttgact gcaagagcct acagccaggc tcgaggcagg caggggggtgg ggagcaggat 2760

gtaaacccct tcgatgctga cagactcact tctggggtaa aatattatga gatgcctgtc 2820

agtgtctgtg aagagacctg agcagagtct ggattctgac atcaatcatg ttcttacaat 2880

actgaagacc tgagagcctg caatcttggt ttgtaaattg ctggtctccg tgcttccagt 2940

gaacttggac attcttctca tggttggtcc aggagaggcc aaagctgagg gcaccctgcc 3000

ttccaccccc agtccagctt gacctttttat ctggagcaac agtgtctaga tgatgggtgg 3060

gtgaggggtg ctatactgtc tgtccctctg ggaagggttc tgttactttt ggaggcagct 3120

aggaagtttc tctgtgcagc tgccccctgg tgctgtgtgg tgacctcatt gcctgtgacc 3180

ccaggatcac aggatctggg ctaaagtggt agtccataga aaccaaagac aatgatttgg 3240

tgtttagaaa gctactcttg gtctgggtga agtctggtgc ttaagggcta tcacaaagag 3300

cgtgtcaaac catctctcag cctgtgagtc agtggggagc ccaagggcat cagtgtttgg 3360

aaactggaat ccaaaccggg caatctcgga aggaaactgt ttaggaattg tgatgggacg 3420

ggccgtggct gtctctgaaa agggcctgcc agataactta ttacttttaa ggacaccttt 3480

ggctcttact aatttataaa gcattttata taaacacacc agggagtgca tggtgaacta 3540

cacgtatgat cagttaagtg gggctagaat taggtaggga gagcatcgga cctctgcctc 3600

ctcaacctca acttgcttgc tttctccact ggctccaaat ctttgtatag tcatcagcca 3660

tgaccacctc tctccctccc catctactac cagcagcgtt aatgggaata agtacccact 3720

tctctcaggt gtactataca gctgtgggtg tggtgtgtgt ttcctgtaat tcacacttta 3780

gaaaggaaac aagcaaacaa aagaaaccag gtgctgccca tactcctaag tgtagacagt 3840

gaaggtgtgt gtctcccatg cctgagtctc ctggaggcct agtgagctcc aggttcatgc 3900

aagcacatca ggaggaatca tataatctca gcacggttga tccagatggg ataagaaagg 3960

actctgggag agagaatgtg gttctagaga caaagtgtct aggctacaca gaagataaga 4020

ctgtcccaag gaaagaaaag aaaccaggaa ctagggtgca gctcagttgt cagaggactt 4080

ctctaggctt gaagcccaga gtccaatctc agcaccttat aaactgtgga gtgacaggca 4140

gtgacatcgg cctgtaatcc caacactcaa gcagtagagg caagaggatc ataagttcaa 4200

ggtcttcctt ggctatttag ggagttggag gttagctctg gctacatgag accctgtctc 4260

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gtagaaactt ctgccttgct ttgagctgcc cctttctgga 4320

cgtttctcat cagtagagaa tattcctgcc accctatcag acaaaactcc cactggtttg 4380

gagtctctcc attctcagga acacctcagg agtcagacag tgagcagcag ggagcaatgt 4440

cttgacttgt aagcccctta gcaaggctgg ttcatttgtt tattaaaagc aggtgtgggt 4500

gaatttatgc aaatgagtat gcaaactagt ggaacagcag aaggattgaa tggatacacc 4560

aaaaataacc acaactgttt aagggaaaag ggtccataat aaatgtgggg aacaaaaaac 4620

aaataaatgt gatttttttt agaaaaatg 4649

<210> 4
<211> 4649
<212> DNA
<213> 小鼠

<400> 4

cattttttcta aaaaaaatca catttatttg ttttttgttc cccacattta ttatggaccc 60

ttttcccttа aacagttgtg gttatttttg gtgtatccat tcaatccttc tgctgttcca 120

ctagtttgca tactcatttg cataaattca cccacacctg cttttaataa acaaatgaac 180

cagccttgct aaggggctta caagtcaaga cattgctccc tgctgctcac tgtctgactc 240

ctgaggtgtt cctgagaatg gagagactcc aaaccagtgg gagttttgtc tgatagggtg 300

gcaggaatat tctctactga tgagaaacgt ccagaaaggg gcagctcaaa gcaaggcaga 360

agtttctact ttttttttтt ttttttttтg agacagggtc tcatgtagcc agagctaacc 420

tccaactccc taaatagcca aggaagacct tgaacttatg atcctcttgc ctctactgct 480

tgagtgttgg gattacaggc cgatgtcact gcctgtcact ccacagttta taaggtgctg 540

agattggact ctgggcttca agcctagaga agtcctctga caactgagct gcaccctagt 600

tcctggtttc ttttctttcc ttgggacagt cttatcttct gtgtagccta gacactttgt 660

ctctagaacc acattctctc tcccagagtc ctttcttatc ccatctggat caaccgtgct 720

gagattatat gattcctcct gatgtgcttg catgaacctg gagctcacta ggcctccagg 780

agactcaggc atgggagaca cacaccttca ctgtctacac ttaggagtat gggcagcacc 840

tggtttcttt tgtttgcttg tttcctttct aaagtgtgaa ttacaggaaa cacacaccac 900

acccacagct gtatagtaca cctgagagaa gtgggtactt attcccatta acgctgctgg 960

tagtagatgg ggagggagag aggtggtcat ggctgatgac tatacaaaga tttggagcca 1020

gtggagaaag caagcaagtt gaggttgagg aggcagaggt ccgatgctct ccctacctaa 1080

ttctagcccc acttaactga tcatacgtgt agttcaccat gcactccctg gtgtgtttat 1140

ataaaatgct ttataaatta gtaagagcca aaggtgtcct taaaagtaat aagttatctg 1200

gcaggccctt ttcagagaca gccacggccc gtcccatcac aattcctaaa cagtttcctt 1260

ccgagattgc ccggtttgga ttccagtttc caaacactga tgcccttggg ctccccactg 1320

actcacaggc tgagagatgg tttgacacgc tctttgtgat agcccttaag caccagactt 1380

cacccagacc aagagtagct ttctaaacac caaatcattg tctttggttt ctatggacta 1440

ccactttagc ccagatcctg tgatcctggg gtcacaggca atgaggtcac cacacagcac 1500

caggggggcag ctgcacagag aaacttccta gctgcctcca aaagtaacag aacccttccc 1560

agagggacag acagtatagc acccctcacc cacccatcat ctagacactg ttgctccaga 1620

taaaaggtca agctggactg ggggtggaag gcagggtgcc ctcagctttg gcctctcctg 1680

gaccaaccat gagaagaatg tccaagttca ctggaagcac ggagaccagc aatttacaaa 1740

ccaagattgc aggctctcag gtcttcagta ttgtaagaac atgattgatg tcagaatcca 1800

gactctgctc aggtctcttc acagacactg acaggcatct cataatattt taccccagaa 1860

gtgagtctgt cagcatcgaa ggggtttaca tcctgctccc caccccctgc ctgcctcgag 1920

cctggctgta ggctcttgca gtcaacctcc ctcatcctca aaagctctaa agagagagtc 1980

cctcctctgc tgtgtgggct cagaatctct tcaaagaccc catcctgctt ctatctccga 2040

tgccgggggcc tgaactcccc ggtagccccg actatgctgt tgtccttctg tctgtctgtc 2100

catagcatta aaaactcctc caatcaactt gataaaccac ttactcccca ggaatttctc 2160

tcagagttcc ctagaactcc acacctcacc caaaacctaa tagatacctg tagagagaat 2220

atgttatgga ttatatagat gcatccacct gtcaattaaa aaaaaaaaaa aaccacaccg 2280

ggcatggttg cgcacgcctt taatcccagc actcaggagg cagaggcagg cggatttctg 2340

agtttgaggc cagcctggct tacatagtga gttccaggac agccagggcg atacagagaa 2400

accctgtctc gaaaaaccaa aaataaataa attaattaat taaattaaat ttggaaaaaa 2460

aaaacaaaaa caaaaccatg gcctatagga aaaggtggaa tagaaggtgg aacatccagg 2520

aggcagaaag aattatggaa gattcatccg gaaagatgtg aagagctgga ctcatggtac 2580

ctgagcacag gccaccagcc atgtggcagg atggaggtta aaattaatga gttaagttat 2640

gagctagtct gagaagagcc tagctatatg gccaaggtat ttgtaactat aatttgggtc 2700

tgagtcttat ttctgggagc atggggctga gaggaagaac cagctgtaac ttctacagat 2760

gccagagagg gtggagccag gcaggggtgc aacccagagc cacagcttcc tcctgccttc 2820

agtgctgagg tgtcagtccc atcccttaag gccttctcca ccacctgaac acccacagct 2880

tcacccacca ataagccctc acctgggcca tgggttcccc ccacacagca ccatgttcct 2940

tgtcacctgc ttgacactga gtcaaacatt gctagaatgt ttgcacagcc tgagcaccaa 3000

accttgcagt ggttctggca gaagaggcat gctgaagaga cagctgtgcc ttccctttgg 3060

ttttcagccc tttgatacaa tggaggccaa ggaattggga ttgtcccagg aatctcatgc 3120

tagggagaga aagaaggaac cttgaagccc agacaatggt gggcaggacc acgccctgat 3180

tcagactgtt tatgtgtaac tctgtttaaa cttaagcctc ctgttggtat cttaaagatt 3240

aaccgggtgg gggcttgaac ctttttatat tcgaataaac ctgctttctc tgctaccggt 3300

ttctttaatg gcatgctggg gacaggcggc tgagcctggc ttgttaaggc tgtcaccacc 3360

caagctctga ccctaagagc tctgggaaca accgggaggg atgcctatct ggcccacaca 3420

ccctgggccc aagtatttac ctggtagagg ggagcaggca catcgtcatt cgggcacaaa 3480

cctgggatgt cgcccattgt agccactgga tatcatcctg gatatcaggg agccatgtca 3540

ccagcctgtg gactgcagcg atagccgact ccacgggcag actgcagggc agcatgatgt 3600

aggacaggat cctgacgggc aggaggttgc agactttgct caggtagccc tccctgtcct 3660

taatcgcttc actcagagct gtgctgagct cgggggacag tgtctcccag atgttctcat 3720

ctgtaaagca taggctgact ggcaccttgt ctcccacaag tttgccattt tccaagcagg 3780

cttctggcgc caccaaggac agactcaggc tgcgctgtgg cccgttacag atgccattct 3840

cctccaggaa ccggaaggcg tccaggtacc cttgatagca cagctctccc atcaccttca 3900

catcagacgg gaagagcgct ctggtcagaa gttggaggtt cccagtgcag aggcggaggc 3960

tgaggttggt gatattcacg tggaagaagt tggtggactt gactttgggg cagatgtcat 4020

gctcaccgta gaaaggtgac accgtgatgg tggttttggc atccagcaca gggacgttgt 4080

cgctcactcc tccgtccacg taccgctcgc ctcggaagga aggagggatt aggccagaga 4140

agaggggaat gaagcaggaa cacaccaggg catccacgac ttcgtctttg gaatggaact 4200

cagacaccag cacgttctcc ccatccgaca ccctggtgag tgagatgtga accttgccag 4260

aaatgacctg gtggacattg tctgggaggc tctcctggag cccgtctctg atgcacttgt 4320

taatgttgaa gaacgggtgg agggtgccga tgttgcggct cctggctttc cgcacgaggt 4380

ccatgaggat ctccattata cggccgagag ggagactgca cacgaaggtg accgcgtgca 4440

gtgcaccggc cgagcagcca aagaaagtgc gcgcatcgcg gaggaggtgc ggggcgcgct 4500

cgctcagaca tagcgtagcc ccgacgtggt agaagcccag gaagccgcag cctgcaaacg 4560

acaggctcca gcggcgctct gggtcataca tggtgcttga agctccgggc ggcgctgcag 4620

ttcagctctg ctcccggtgt tgctgctct 4649

<210> 5
<211> 2759
<212> DNA
<213> 溝鼠

<400> 5

cccggagcag aattgagctg catcgccttc cggagcctcc agcgccatgt acgacccaga 60

gcgccgctgg agcctgtcgt tcgcaggctg cggcttccta ggcttctacc acatcggggc 120

tacgctatgt ctgagcgagc gcgctccgca catcctccgc gaagcgcgca ctttcttcgg 180

ctgctcggcc ggtgcactgc acgcggtcac cttcgtgtgc agtctccctc tcgatcacat 240

catggagatc ctcatggacc tcgtgcggaa agccaggagc cgcaacatcg gcaccctcca 300

cccgttcttc aacattaaca agtgcgtcag agacggcctt caggagaccc tcccagacaa 360

cgtccaccag atcatttctg gcaaggttta catctcactc accagagtgt ccgatgggga 420

gaacgtgctg gtgtctgagt tccattccaa agacgaagtg gtggatgccc tggtgtgctc 480

ctgcttcatt cctctcttct ctggcctaat ccctccttcc ttccgaggtg agcggtacgt 540

ggatggagga gtgagtgaca acgtccctgt gctggacgcc aaaaccacca tcacggtgtc 600

ccctttctat ggtgagcatg acatctgtcc caaagtgaag tccaccaact tcctccaggt 660

gaatatcacc aacctcagtc ttcgtctctg cactgggaac cttcatcttc tgaccagagc 720

actcttccca tctgatgtga aggtgatggg agagctgtgc tttcaagggt acctggacgc 780

cttccggttc ctggaagaga acggcatctg taatgggcca cagcgcagcc tgagtctgtc 840

cttggagaag gaaatggcgc cagaaaccat gataccctgc ttggaaaatg gccaccttgt 900

agcagggaac aaggtgccag taagctgtgt atgccttaca gctgtgccgt cggatgagag 960

catctgggag atgctgtccc ccaagctcag cacagctctg actgaagcga ttaaagacag 1020

ggggggctac ctgaacaaag tctgcaacct cctgcccatt aggatcctgt cctacatctt 1080

gctgccctgc actctgcccg tggagtcggc catcgctgca gtccacaggc tggtgatgtg 1140

gctccctgat atccatgaag atatccagtg gctacagtgg gcaacatccc aggtgtgtgc 1200

ccgaatgacc atgtgcctgc tcccctctac cagatccaga gcatccaagg ataaccatca 1260

aacactcaag catggatatc acccatctct ccacaaaccc caaggcagct ctgccggttt 1320

gtaaattgct ggtctccgtg cttccgatga acttgggcat tctccctgtg gatggttcca 1380

ggagaggcca tagctgaagg cactctgcct tccaccccaa gtccagtttg acctttatct 1440

agagcaacag tgtctagatg ataggtgggt gggggggtgct gtctctctgt ttccctctgg 1500

gaagggttct gttaactttt ggaggcagct aggaaatttc tctccaggag ctgagcctgt 1560

gcagctgccc ccttggtgct gtgtggtaac ctcattgcct gtgaccctag gatcatagga 1620

tctgggctaa ataggtagtt catagaaacc aaagacaata atttggtgtt tagaaaacta 1680

cttttggtct gggtgaagtc tggtgcttga gagttagtgc agagagaacg gtcaaaccgt 1740

ctctcagcct gtggatctat ggggattcca agggcttcag tgtttggaaa cggcaatcca 1800

aacgggcaat cttgtgcaat cttggaagga gaactgttca ggaagtgtga tgggatgagc 1860

tgtggctgtc tctgaaaagg gcctaccata taacttatta ctttcaagga tacctttggc 1920

tcttactaaa atagtttata aagcatttta tagaaacaca ccagggaatg cgtggtgaac 1980

tacatgtatg atcagtgaac tgtgactaga attaacctta aaatctcttg tatgtggggc 2040

cagagcaaca caggtgggaa acgcagcgga cctctgcctc ctcggcctca acatgaactt 2100

ggcttgcttt ctccaccgtc tccaaatctt tgtatagtca tcgaccatta ccacctctcc 2160

tttcccatct actacagcag ccttaatggg gataagtacc ccctttctc aggtgtccga 2220

ataagctgtg ggtgtggcct gtgtttcctg taattctgag gttagattgg aacataagca 2280

agcagacaaa caagcagaca aacaaacaag gttctactca tattcctaag cagtgacagt 2340

gaaggcatgt gtctcccatg cctgagtctc ctagggtcct agtgagctct gggttcatgc 2400

aagcacttcc ggaggaattg caccctccat ggaacacata atctccactg ggttgatcct 2460

gattggataa gaaaggatct cggggagaga atgtggttcc agaggcaaag tgtctaggct 2520

acacagaaaa ggtaagactg tccccaaggg aagaaaacaa actgggagct ggggtccagc 2580

tcaattgtta agagtgcttc tctagtatgc gtgaagccca gagtccaatc tcagtaccag 2640

atacacggta caggcagtga catatgcctg taatcccaac cctcaagcag tagaggcaag 2700

aggatcagaa gttcatggtc atccttgact acttatactt agggagttgg aggtcagcc 2759

<210> 6
<211> 2759
<212> DNA
<213> 溝鼠

<400> 6
ggctgacctc caactcccta agtataagta gtcaaggatg accatgaact tctgatcctc 60

ttgcctctac tgcttgaggg ttgggattac aggcatatgt cactgcctgt accgtgtatc 120

tggtactgag attggactct gggcttcacg catactagag aagcactctt aacaattgag 180

ctggacccca gctcccagtt tgttttcttc ccttggggac agtcttacct tttctgtgta 240

gcctagacac tttgcctctg gaaccacatt ctctccccga gatcctttct tatccaatca 300

ggatcaaccc agtggagatt atgtgttcca tggagggtgc aattcctccg gaagtgcttg 360

catgaaccca gagctcacta ggaccctagg agactcaggc atgggagaca catgccttca 420

ctgtcactgc ttaggaatat gagtagaacc ttgtttgttt gtctgcttgt ttgtctgctt 480

gcttatgttc caatctaacc tcagaattac aggaaacaca ggccacaccc acagcttatt 540

cggacacctg agaaaagggg gtacttatcc ccattaaggc tgctgtagta gatgggaaag 600

gagaggtggt aatggtcgat gactatacaa agatttggag acggtggaga aagcaagcca 660

agttcatgtt gaggccgagg aggcagaggt ccgctgcgtt tcccacctgt gttgctctgg 720

ccccacatac aagagatttt aaggttaatt ctagtcacag ttcactgatc atacatgtag 780

ttcaccacgc attccctggt gtgtttctat aaaatgcttt ataaactatt ttagtaagag 840

ccaaaggtat ccttgaaagt aataagttat atggtaggcc cttttcagag acagccacag 900

ctcatcccat cacacttcct gaacagttct ccttccaaga ttgcacaaga ttgcccgttt 960

ggattgccgt ttccaaacac tgaagccctt ggaatcccca tagatccaca ggctgagaga 1020

cggtttgacc gttctctctg cactaactct caagcaccag acttcaccca gaccaaaagt 1080

agttttctaa acaccaaatt attgtctttg gtttctatga actacctatt tagcccagat 1140

cctatgatcc tagggtcaca ggcaatgagg ttaccacaca gcaccaaggg ggcagctgca 1200

caggctcagc tcctggagag aaatttccta gctgcctcca aaagttaaca gaacccttcc 1260

cagagggaaa cagagagaca gcacccccca cccacctatc atctagacac tgttgctcta 1320

gataaaggtc aaactggact tggggtggaa ggcagagtgc cttcagctat ggcctctcct 1380

ggaaccatcc acagggagaa tgcccaagtt catcggaagc acggagacca gcaatttaca 1440

aaccggcaga gctgccttgg ggtttgtgga gagatgggtg atatccatgc ttgagtgttt 1500

gatggttatc cttggatgct ctggatctgg tagaggggag caggcacatg gtcattcggg 1560

cacacacctg ggatgttgcc cactgtagcc actggatatc ttcatggata tcagggagcc 1620

acatcaccag cctgtggact gcagcgatgg ccgactccac gggcagagtg cagggcagca 1680

agatgtagga caggatccta atgggcagga ggttgcagac tttgttcagg tagcccccccc 1740

tgtctttaat cgcttcagtc agagctgtgc tgagcttggg ggacagcatc tcccagatgc 1800

tctcatccga cggcacagct gtaaggcata cacagcttac tggcaccttg ttccctgcta 1860

caaggtggcc attttccaag cagggtatca tggtttctgg cgccatttcc ttctccaagg 1920

acagactcag gctgcgctgt ggcccattac agatgccgtt ctcttccagg aaccggaagg 1980

cgtccaggta cccttgaaag cacagctctc ccatcacctt cacatcagat gggaagagtg 2040

ctctggtcag aagatgaagg ttcccagtgc agagacgaag actgaggttg gtgatattca 2100

cctggaggaa gttggtggac ttcactttgg gacagatgtc atgctcacca tagaaagggg 2160

acaccgtgat ggtggttttg gcgtccagca cagggacgtt gtcactcact cctccatcca 2220

cgtaccgctc acctcggaag gaaggaggga ttaggccaga gaagagagga atgaagcagg 2280

agcacaccag ggcatccacc acttcgtctt tggaatggaa ctcagacacc agcacgttct 2340

ccccatcgga cactctggtg agtgagatgt aaaccttgcc agaaatgatc tggtggacgt 2400

tgtctgggag ggtctcctga aggccgtctc tgacgcactt gttaatgttg aagaacgggt 2460

ggagggtgcc gatgttgcgg ctcctggctt tccgcacgag gtccatgagg atctccatga 2520

tgtgatcgag agggagactg cacacgaagg tgaccgcgtg cagtgcaccg gccgagcagc 2580

cgaagaaagt gcgcgcttcg cggaggatgt gcggagcgcg ctcgctcaga catagcgtag 2640

ccccgatgtg gtagaagcct aggaagccgc agcctgcgaa cgacaggctc cagcggcgct 2700

ctgggtcgta catggcgctg gaggctccgg aaggcgatgc agctcaattc tgctccggg 2759

<210> 7
<211> 2281
<212> DNA
<213> 食蟹猴

<400> 7
tgctgcggat caggacccga gccgatcccc gatcccgact ccgatccgga tccgcgcccc 60

cgcccccgcc ccgccatgta cgacgccgag cgcggctgga gcttgtcctt cgcgggctgc 120

ggcttcctgg gcttctacca cgtcggggcg acccggtgcc tgagcgagca cgccccgcac 180

ctcctccgcg acgcgcgcat gttgttcggc gcctcggccg gggcgttgca ctgcgtcggc 240

gtcctctccg ggatcccgct ggagcagact ctgcaggtcc tctcagatct tgtccggaag 300

gccaggagtc ggaacattgg tatcttccat ccatccttca acataggcaa gttcctccga 360

caggatctct acaaatacct cccggccaat gtccaccagc tcatctctgg caaaatatgc 420

gtctcactca ccagagtgtc tgatggggaa aacgttctgg tgtctgactt tcagtccaaa 480

gacgaagtcg tggatgcctt gatttgttcc tgcttcatcc ctttctacag tggccttatc 540

cctccttcct tcagaggcgt gcgatatgtg gatggaggag cgagtgacaa cgtacccttc 600

attgatgcca agacaaccat caccgtgtcg cccttctatg gggagtacga catctgccct 660

aaagtcaagt ccaccaactt tcttcatgtg gacatcacca agctcagcct acgcctctgc 720

acagggaacc tctaccttct ctcaagagcg tttgtccccc cggatctcaa ggtgctggga 780

gagatatgcc ttcgaggata tttggacgcg ttcaggttct tggaagagaa gggcatctgc 840

aacaagcccc agcggggtct gaagtcatcc tcagaaggga tggattctga ggtcactgcg 900

cccggctggg aaaacacaag tctggattct tccccggagc cggctgcctt ggctatgagg 960

ctggatggag atgagctgct agaccacctg cgtctcagca tcctgccctg ggatgagagc 1020

atcctggaca ccctgtcgcc cgagctcgct acagcagtga gtgaagcaat gaaagacaaa 1080

ggtggataca tgagcaagat ttgcaacttg ctacccatta ggataatatc ttatgtgatg 1140

ctgccctgta ccctgcctgt ggagtctgcc attgcgattg tccagagact ggtgacatgg 1200

cttccagata tgcccgacga tgtgcagtgg ctgcagtggg tgacctcaca ggtcttcact 1260

cgagcgctga tgtgtctgct tcccgcctcc aggtcccaaa tgccagtgag cagcgaacag 1320

gcctccccat gcaaaccgga gcaggactgg cactgctgga ctccctgctc ccccgaggac 1380

tgtcctgcag aggccaaagc agaggctacc ccacggtcca tcctcaggtc cagcctgaac 1440

ttcttctggg gcaataaagt acctgctggt gctgaggggc tctccacctt tcccagtttt 1500

tcactggaga agaatttgtg agtcatttga ggaggcgagt ctaggagatt ctttcagagg 1560

tgctaaagct tcccatcttt gtgcagctac ctccgcattg ccgtgtagtg acccctgcct 1620

gtgacgtgga ggatcccagc ctctgagctg agttggtttt atgaaaagct aggaagcaat 1680

gtttggtctg tgcagcagtc cagcacttaa gtctaatacg tcagcatgcg ttagttcagc 1740

tggttgggaa atgacaccgg gaagcctagc gcagagggtc ccttactgac tatttcatgg 1800

tcctattaat ggtcagactg ttccagtgtg aggttcttag aatgactagt gtttggatgg 1860

gtgggggcct tgtggtgggg ggtgggctgg cctatgtgtg atcttgtggg gtggaaggaa 1920

gagagtagca caatcccacc tccccatgcc gtgggaaggg gtgcacttgg ttcccaagaa 1980

ggacactgcc tgtcaggtgg cctgcaaata taataacctt gacaactaaa aacctctcca 2040

tgggggtggg aggtaccaag ataataaccg atttacattt tagagcacct ttttcaccta 2100

actaaaataa tgtttaaaga gttttatata aaaatgtaag gaagagttgt tatctgttga 2160

attttgtatt atatgaatca gtgagatgtt aatagaataa gcctttaaaa agaaaaaaag 2220

ttcagccagg cgctgtggca cacgcctgta atcccagcac tttggaaggc cgaggtgggc 2280

a 2281

<210> 8
<211> 2281
<212> DNA
<213> 食蟹猴

<400> 8
tgcccacctc ggccttccaa agtgctggga ttacaggcgt gtgccacagc gcctggctga 60

actttttttc tttttaaagg cttattctat taacatctca ctgattcata taatacaaaa 120

ttcaacagat aacaactctt ccttacattt ttatataaaa ctctttaaac attattttag 180

ttaggtgaaa aaggtgctct aaaatgtaaa tcggttatta tcttggtacc tcccaccccc 240

atggagaggt ttttagttgt caaggttatt atatttgcag gccacctgac aggcagtgtc 300

cttcttggga accaagtgca ccccttccca cggcatgggg aggtgggatt gtgctactct 360

cttccttcca ccccacaaga tcacacatag gccagcccac cccccaccac aaggcccccа 420

cccatccaaa cactagtcat tctaagaacc tcacactgga acagtctgac cattaatagg 480

accatgaaat agtcagtaag ggaccctctg cgctaggctt cccggtgtca tttcccaacc 540

agctgaacta acgcatgctg acgtattaga cttaagtgct ggactgctgc acagaccaaa 600

cattgcttcc tagcttttca taaaaccaac tcagctcaga ggctgggatc ctccacgtca 660

caggcagggg tcactacacg gcaatgcgga ggtagctgca caaagatggg aagctttagc 720

acctctgaaa gaatctccta gactcgcctc ctcaaatgac tcacaaattc ttctccagtg 780

aaaaactggg aaaggtggag agcccctcag caccagcagg tactttattg ccccagaaga 840

agttcaggct ggacctgagg atggaccgtg gggtagcctc tgctttggcc tctgcaggac 900

agtcctcggg ggagcaggga gtccagcagt gccagtcctg ctccggtttg catggggagg 960

cctgttcgct gctcactggc atttgggacc tggaggcggg aagcagacac atcagcgctc 1020

gagtgaagac ctgtgaggtc acccactgca gccactgcac atcgtcgggc atatctggaa 1080

gccatgtcac cagtctctgg acaatcgcaa tggcagactc cacaggcagg gtacagggca 1140

gcatcacata agatattatc ctaatgggta gcaagttgca aatcttgctc atgtatccac 1200

ctttgtcttt cattgcttca ctcactgctg tagcgagctc gggcgacagg gtgtccagga 1260

tgctctcatc ccagggcagg atgctgagac gcaggtggtc tagcagctca tctccatcca 1320

gcctcatagc caaggcagcc ggctccgggg aagaatccag acttgtgttt tcccagccgg 1380

gcgcagtgac ctcagaatcc atcccttctg aggatgactt cagaccccgc tggggcttgt 1440

tgcagatgcc cttctcttcc aagaacctga acgcgtccaa atatcctcga aggcatatct 1500

ctcccagcac cttgagatcc ggggggacaa acgctcttga gagaaggtag aggttccctg 1560

tgcagaggcg taggctgagc ttggtgatgt ccacatgaag aaagttggtg gacttgactt 1620

tagggcagat gtcgtactcc ccatagaagg gcgacacggt gatggttgtc ttggcatcaa 1680

tgaagggtac gttgtcactc gctcctccat ccacatatcg cacgcctctg aaggaaggag 1740

ggataaggcc actgtagaaa gggatgaagc aggaacaaat caaggcatcc acgacttcgt 1800

ctttggactg aaagtcagac accagaacgt tttccccatc agacactctg gtgagtgaga 1860

cgcatatttt gccagagatg agctggtgga cattggccgg gaggtatttg tagagatcct 1920

gtcggaggaa cttgcctatg ttgaaggatg gatggaagat accaatgttc cgactcctgg 1980

ccttccggac aagatctgag aggacctgca gagtctgctc cagcgggatc ccggagagga 2040

cgccgacgca gtgcaacgcc ccggccgagg cgccgaacaa catgcgcgcg tcgcggagga 2100

ggtgcggggc gtgctcgctc aggcaccggg tcgccccgac gtggtagaag cccaggaagc 2160

cgcagcccgc gaaggacaag ctccagccgc gctcggcgtc gtacatggcg gggcgggggc 2220

gggggcgcgg atccggatcg gagtcgggat cggggatcgg ctcgggtcct gatccgcagc 2280

a 2281

<210> 9
<211> 1544
<212> DNA
<213> 恆河獼猴

<400> 9
cgcttgcggg cgcccggcgg agctgctgcg gatcaggacc cgagccgatc cccgatcccg 60

actccgatcc ggatccgcgc ccccgccccc gccccgccat gtacgacgcc gagcgcggct 120

ggagcttgtc cttcgcgggc tgcggcttcc tgggcttcta ccacgtcggg gcgacccgct 180

gcctgagcga gcacgccccg cacctcctcc gcgacgcgcg catgttgttc ggcgcctcgg 240

ccggggcgtt gcactgcgtc ggcgtcctct ccgggatccc gctggagcag actctgcagg 300

tcctctcaga tcttgtccgg aaggccagga gtcggaacat tggtatcttc catccatcct 360

tcaacatagg caagttcctc cgacaggatc tctacaaata cctcccggcc aatgtccacc 420

agctcatctc tggcaaaata tgcgtctcac tcaccagagt gtctgatggg gaaaacgttc 480

tggtgtctga ctttcagtcc aaagacgaag tcgtggatgc cttgatttgt tcctgcttca 540

tccctttcta cagtggcctt atccctcctt ccttcagagg cgtgcgatat gtggatggag 600

gagcgagtga caacgtaccc ttcattgatg ccaagacaac catcaccgtg tcgcccttct 660

atggggagta cgacatctgc cctaaagtca agtccaccaa ctttcttcat gtggacatca 720

ccaagctcag cctacgcctc tgcacaggga acctctacct tctctcaaga gcgtttgtcc 780

ccccggatct caaggtgctg ggagagatat gccttcgagg atatttggac gcgttcaggt 840

tcttggaaga gaagggcatc tgcaacaagc cccagcgggg tctgaagtca tcctcagaag 900

ggatggattc tgaggtcact gcgcccggct gggaaaacac aagtctggat tcttccccgg 960

agccggctgc cttggctatg aggctggatg gagatgagct gctagaccac ctgcgtctca 1020

gcatcctgcc ctgggatgag agcatcctgg acaccctgtc gcccgagctc gctacagcag 1080

tgagtgaagc aatgaaagac aaaggtggat acatgagcaa gatttgcaac ttgctaccca 1140

ttaggataat gtcttatgtg atgctgccct gtaccctgcc tgtggagtct gccattgcga 1200

ttgtccagag actggtgaca tggcttccgg atatgcccga cgatgtgcag tggctgcagt 1260

gggtgacctc acaggtcttc actcgagcgc tgatgtgtct gcttcccgcc tccaggtccc 1320

aaatgccagt gagcggcgaa caggcctccc catgcaaacc ggagcaggac tggcactgct 1380

ggactccctg ctcccccgag gactgtcctg cagaggccaa agcagaggct accccacggt 1440

ccatcctcag gtccagcctg aacttcttct ggggcaataa agtacctgct ggtgctgagg 1500

ggctctccac ctttcccagt ttttcactgg agaagaattt gtga 1544

<210> 10
<211> 1544
<212> DNA
<213> 恆河獼猴

<400> 10
tcacaaattc ttctccagtg aaaaactggg aaaggtggag agcccctcag caccagcagg 60

tactttattg ccccagaaga agttcaggct ggacctgagg atggaccgtg gggtagcctc 120

tgctttggcc tctgcaggac agtcctcggg ggagcaggga gtccagcagt gccagtcctg 180

ctccggtttg catggggagg cctgttcgcc gctcactggc atttgggacc tggaggcggg 240

aagcagacac atcagcgctc gagtgaagac ctgtgaggtc acccactgca gccactgcac 300

atcgtcgggc atatccggaa gccatgtcac cagtctctgg acaatcgcaa tggcagactc 360

cacaggcagg gtacagggca gcatcacata agacattatc ctaatgggta gcaagttgca 420

aatcttgctc atgtatccac ctttgtcttt cattgcttca ctcactgctg tagcgagctc 480

gggcgacagg gtgtccagga tgctctcatc ccagggcagg atgctgagac gcaggtggtc 540

tagcagctca tctccatcca gcctcatagc caaggcagcc ggctccgggg aagaatccag 600

acttgtgttt tcccagccgg gcgcagtgac ctcagaatcc atcccttctg aggatgactt 660

cagaccccgc tggggcttgt tgcagatgcc cttctcttcc aagaacctga acgcgtccaa 720

atatcctcga aggcatatct ctcccagcac cttgagatcc gggggggacaa acgctcttga 780

gagaaggtag aggttccctg tgcagaggcg taggctgagc ttggtgatgt ccacatgaag 840

aaagttggtg gacttgactt tagggcagat gtcgtactcc ccatagaagg gcgacacggt 900

gatggttgtc ttggcatcaa tgaagggtac gttgtcactc gctcctccat ccacatatcg 960

cacgcctctg aaggaaggag ggataaggcc actgtagaaa gggatgaagc aggaacaaat 1020

caaggcatcc acgacttcgt ctttggactg aaagtcagac accagaacgt tttccccatc 1080

agacactctg gtgagtgaga cgcatatttt gccagagatg agctggtgga cattggccgg 1140

gaggtatttg tagagatcct gtcggaggaa cttgcctatg ttgaaggatg gatggaagat 1200

accaatgttc cgactcctgg ccttccggac aagatctgag aggacctgca gagtctgctc 1260

cagcgggatc ccggagagga cgccgacgca gtgcaacgcc ccggccgagg cgccgaacaa 1320

catgcgcgcg tcgcggagga ggtgcggggc gtgctcgctc aggcagcggg tcgccccgac 1380

gtggtagaag cccaggaagc cgcagcccgc gaaggacaag ctccagccgc gctcggcgtc 1440

gtacatggcg gggcgggggc gggggcgcgg atccggatcg gagtcgggat cggggatcgg 1500

ctcgggtcct gatccgcagc agctccgccg ggcgcccgca agcg 1544

<210> 11
<211> 1495
<212> DNA
<213> 食蟹猴

<400> 11
gctgctgcgg atcaggaccc gagccgatcc ccgatcccga ctccgatccg gatccgcgcc 60

cccgcccccg ccccgccatg tacgacgccg agcgcggctg gagcttgtcc ttcgcgggct 120

gcggcttcct gggcttctac cacgtcgggg cgacccggtg cctgagcgag cacgccccgc 180

acctcctccg cgacgcgcgc atgttgttcg gcgcctcggc cggggcgttg cactgcgtcg 240

gcgtcctctc cgggatcccg ctggagcaga ctctgcaggt cctctcagat cttgtccgga 300

aggccaggag tcggaacatt ggtatcttcc atccatcctt caacataggc aagttcctcc 360

gacaggatct ctacaaatac ctcccggcca atgtccacca gctcatctct ggcaaaatat 420

gcgtctcact caccagagtg tctgatgggg aaaacgttct ggtgtctgac tttcagtcca 480

aagacgaagt cgtggatgcc ttgatttgtt cctgcttcat ccctttctac agtggcctta 540

tccctccttc cttcagaggc gtgcgatatg tggatggagg agcgagtgac aacgtaccct 600

tcattgatgc caagacaacc atcaccgtgt cgcccttcta tggggagtac gacatctgcc 660

ctaaagtcaa gtccaccaac tttcttcatg tggacatcac caagctcagc ctacgcctct 720

gcacagggaa cctctacctt ctctcaagag cgtttgtccc cccggatctc aaggtgctgg 780

gagagatatg ccttcgagga tatttggacg cgttcaggtt cttggaagag aagggcatct 840

gcaacaagcc ccagcggggt ctgaagtcat cctcagaagg gatggattct gaggtcactg 900

cgcccggctg ggaaaacaca agtctggatt cttccccgga gccggctgcc ttggctatga 960

ggctggatgg agatgagctg ctagaccacc tgcgtctcag catcctgccc tgggatgaga 1020

gcatcctgga caccctgtcg cccgagctcg ctacagcagt gagtgaagca atgaaagaca 1080

aaggtggata catgagcaag atttgcaact tgctacccat taggataata tcttatgtga 1140

tgctgccctg taccctgcct gtggagtctg ccattgcgat tgtccagagt gtaagtcctt 1200

tgagctttct tgaaccagaa gtggcctcat tttgctttag agatttcaga tgggctcatc 1260

cttgtcctgt catcccagat ccacctgctg ggaagtcatc agattggaga tgatgttggc 1320

ggcttttgta aacaaagggt ggtgttgtaa gctgttgtgt ctgcctgtgt gtgtgtttgt 1380

gtacttggtc ttatctctgc agactggtga catggcttcc agatatgccc gacgatgtgc 1440

agtggctgca gtgggtgacc tcacaggtct tcactcgagc gctgatgtgt ctgct 1495

<210> 12
<211> 1495
<212> DNA
<213> 食蟹猴

<400> 12
agcagacaca tcagcgctcg agtgaagacc tgtgaggtca cccactgcag ccactgcaca 60

tcgtcgggca tatctggaag ccatgtcacc agtctgcaga gataagacca agtacacaaa 120

cacacacaca ggcagacaca acagcttaca acaccaccct ttgtttacaa aagccgccaa 180

catcatctcc aatctgatga cttcccagca ggtggatctg ggatgacagg acaaggatga 240

gcccatctga aatctctaaa gcaaaatgag gccacttctg gttcaagaaa gctcaaagga 300

cttacactct ggacaatcgc aatggcagac tccacaggca gggtacaggg cagcatcaca 360

taagatatta tcctaatggg tagcaagttg caaatcttgc tcatgtatcc acctttgtct 420

ttcattgctt cactcactgc tgtagcgagc tcgggcgaca gggtgtccag gatgctctca 480

tcccagggca ggatgctgag acgcaggtgg tctagcagct catctccatc cagcctcata 540

gccaaggcag ccggctccgg ggaagaatcc agacttgtgt tttcccagcc gggcgcagtg 600

acctcagaat ccatcccttc tgaggatgac ttcagacccc gctggggctt gttgcagatg 660

cccttctctt ccaagaacct gaacgcgtcc aaatatcctc gaaggcatat ctctcccagc 720

accttgagat ccgggggggac aaacgctctt gagagaaggt agaggttccc tgtgcagagg 780

cgtaggctga gcttggtgat gtccacatga agaaagttgg tggacttgac tttagggcag 840

atgtcgtact ccccatagaa gggcgacacg gtgatggttg tcttggcatc aatgaagggt 900

acgttgtcac tcgctcctcc atccacatat cgcacgcctc tgaaggaagg agggataagg 960

ccactgtaga aagggatgaa gcaggaacaa atcaaggcat ccacgacttc gtctttggac 1020

tgaaagtcag acaccagaac gttttcccca tcagacactc tggtgagtga gacgcatatt 1080

ttgccagaga tgagctggtg gacattggcc gggaggtatt tgtagagatc ctgtcggagg 1140

aacttgccta tgttgaagga tggatggaag ataccaatgt tccgactcct ggccttccgg 1200

acaagatctg agaggacctg cagagtctgc tccagcggga tcccggagag gacgccgacg 1260

cagtgcaacg ccccggccga ggcgccgaac aacatgcgcg cgtcgcggag gaggtgcggg 1320

gcgtgctcgc tcaggcaccg ggtcgccccg acgtggtaga agcccaggaa gccgcagccc 1380

gcgaaggaca agctccagcc gcgctcggcg tcgtacatgg cggggcgggg gcgggggcgc 1440

ggatccggat cggagtcggg atcggggatc ggctcgggtc ctgatccgca gcagc 1495

<210> 13
<211> 16
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> 來源
<223> /註="未知的敘述:
RFGF 肽"

<400> 13
Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> 來源
<223> /註="未知的敘述:
RFGF 類似肽"

<400> 14
Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro
1 5 10

<210> 15
<211> 13
<212> PRT
<213> 人類免疫缺乏病毒

<400> 15
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
1 5 10

<210> 16
<211> 16
<212> PRT
<213> 果蠅屬

<400> 16
Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1 5 10 15

<210> 17

<400> 17
000

<210> 18
<211> 2821
<212> DNA
<213> 智人

<400> 18

gcgatcgcat ggtccgaggg gggcgggggct gacgtcgcgc tgggaatgcc ctggccgaga 60

cactgaggca gggtagagag cgcttgcggg cgccgggcgg agctgctgcg gatcaggacc 120

cgagccgatt cccgatcccg acccagatcc taacccgcgc ccccgccccg ccgccgccgc 180

catgtacgac gcagagcgcg gctggagctt gtccttcgcg ggctgcggct tcctgggctt 240

ctaccacgtc ggggcgaccc gctgcctgag cgagcacgcc ccgcacctcc tccgcgacgc 300

gcgcatgttg ttcggcgctt cggccggggc gttgcactgc gtcggcgtcc tctccggtat 360

cccgctggag cagactctgc aggtcctctc agatcttgtg cggaaggcca ggagtcggaa 420

cattggcatc ttccatccat ccttcaactt aagcaagttc ctccgacagg gtctctgcaa 480

atgcctcccg gccaatgtcc accagctcat ctccggcaaa ataggcatct ctcttaccag 540

agtgtctgat ggggaaaacg ttctggtgtc tgactttcgg tccaaagacg aagtcgtgga 600

tgccttggta tgttcctgct tcatcccctt ctacagtggc cttatccctc cttccttcag 660

aggcgtgcga tatgtggatg gaggagtgag tgacaacgta cccttcattg atgccaaaac 720

aaccatcacc gtgtcccccc tctatgggga gtacgacatc tgccctaaag tcaagtccac 780

gaactttctt catgtggaca tcaccaagct cagtctacgc ctctgcacag ggaacctcta 840

ccttctctcg agagcttttg tccccccgga tctcaaggtg ctgggagaga tatgccttcg 900

aggatatttg gatgcattca ggttcttgga agagaagggc atctgcaaca ggccccagcc 960

aggcctgaag tcatcctcag aagggatgga tcctgaggtc gccatgccca gctgggcaaa 1020

catgagtctg gattcttccc cggagtcggc tgccttggct gtgaggctgg agggagatga 1080

gctgctagac cacctgcgtc tcagcatcct gccctgggat gagagcatcc tggacaccct 1140

ctcgcccagg ctcgctacag cactgagtga agaaatgaaa gacaaaggtg gatacatgag 1200

caagatttgc aacttgctac ccattaggat aatgtcttat gtaatgctgc cctgtaccct 1260

gcctgtggaa tctgccattg cgattgtcca gagactggtg acatggcttc cagatatgcc 1320

cgacgatgtc ctgtggttgc agtgggtgac ctcacaggtg ttcactcgag tgctgatgtg 1380

tctgctcccc gcctccaggt cccaaatgcc agtgagcagc caacaggcct ccccatgcac 1440

acctgagcag gactggccct gctggactcc ctgctccccc aagggctgtc cagcagagac 1500

caaagcagag gccaccccgc ggtccatcct caggtccagc ctgaacttct tcttgggcaa 1560

taaagtacct gctggtgctg aggggctctc cacctttccc agtttttcac tagagaagag 1620

tctgtgagtc acttgaggag gcgagtctag cagattcttt cagaggtgct aaagtttccc 1680

atctttgtgc agctacctcc gcattgctgt gtagtgaccc ctgcctgtga cgtggaggat 1740

cccagcctct gagctgagtt ggttttatga aaagctagga agcaaccttt cgcctgtgca 1800

gcggtccagc acttaactct aatacatcag catgcgttaa ttcagctggt tgggaaatga 1860

caccaggaag cccagtgcag agggtccctt actgactgtt tcgtggccct attaatggtc 1920

agactgttcc agcatgaggt tcttagaatg acaggtgttt ggatgggtgg gggccttgtg 1980

atgggggta ggctggccca tgtgtgatct tgtggggtgg agggaagaga atagcatgat 2040

cccacttccc catgctgtgg gaaggggtgc agttcgtccc caagaacgac actgcctgtc 2100

aggtggtctg caaagatgat aaccttgact actaaaaacg tctccatggc gggggtaaca 2160

agatgataat ctacttaatt ttagaacacc tttttcacct aactaaaata atgtttaaag 2220

agttttgtat aaaaatgtaa ggaagcgttg ttacctgttg aattttgtat tatgtgaatc 2280

agtgagatgt tagtagaata agccttaaaa aaaaaaaaat cggttgggtg cagtggcaca 2340

cggctgtaat cccagcactt tgggaggcca aggttggcag atcacctgag gtcaggagtt 2400

caagaccagt ctggccaaca tagcaaaacc ctgtctctac taaaaataca aaaattatct 2460

gggcatggtg gtgcatgcct gtaatcccag ctattcggaa ggctgaggca ggagaatcac 2520

ttgaacccag gaggcggagg ttgcggtgag ctgagattgc accatttcat tccagcctgg 2580

gcaacatgag tgaaagtctg actcaaaaaa aaaaaattta aaaaacaaaa taatctagtg 2640

tgcagggcat tcacctcagc cccccaggca ggagccaagc acagcaggag cttccgcctc 2700

ctctccactg gagcacacaa cttgaacctg gcttattttc tgcagggacc agccccacat 2760

ggtcagtgag tttctcccca tgtgtggcga tgagagagtg tagaaataaa gacgcggccg 2820

c 2821

<210> 19
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 19

ggcuuccugg gcuucuacca a 21

<210> 20
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 20
uauaauggag auccucaugg a 21

<210> 21
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 21
uugugcggaa ggccaggagu a 21

<210> 22
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 22
aaggccagga gucggaacau u 21

<210> 23
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 23
aggccaggag ucggaacauu a 21

<210> 24
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 24
gugucugagu uccauuccaa a 21

<210> 25
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 25
agucguggau gcccuggugu a 21

<210> 26
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 26
aacguucugg ugucugacuu u 21

<210> 27
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 27
cugacuuucg guccaaagac a 21

<210> 28
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 28
ucgguccaaa gacgaagucg u 21

<210> 29
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 29
cgguccaaag acgaagucgu a 21

<210> 30
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 30
gacgaagucg uggaugccuu a 21

<210> 31
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 31
cuugguaugu uccugcuuca u 21

<210> 32
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 32
ggccuuaucc cuccuuccuu a 21

<210> 33
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 33
aggagugagu gacaacguac a 21

<210> 34
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 34
gugagugaca acguacccuu a 21

<210> 35
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 35
ugaugccaaa acaaccauca a 21

<210> 36
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 36
cgacaucugc ccuaaaguca a 21

<210> 37
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 37
ugcuaucaag gguaccugga a 21

<210> 38
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 38
acgaacuuuc uucaugugga a 21

<210> 39
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 39
gcacagggaa ccucuaccuu a 21

<210> 40
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 40
ugcugggaga gauaugccuu a 21

<210> 41
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 41
ugggagagau augccuucga a 21

<210> 42
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 42
agagauaugc cuucgaggau a 21

<210> 43
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 43
auaugccuuc gaggauauuu a 21

<210> 44
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 44
ugccuucgag gauauuugga u 21

<210> 45
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 45
auucagguuc uuggaagaga a 21

<210> 46
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 46
cauccucaga agggauggau a 21

<210> 47
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 47
ccugcccugg gaugagagca u 21

<210> 48
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 48
ucccagguuu gugcccgaau a 21

<210> 49
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 49
ccagguuugu gcccgaauga a 21

<210> 50
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 50
gacaaaggug gauacaugag a 21

<210> 51
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 51
aaagguggau acaugagcaa a 21

<210> 52
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 52
guggauacau gagcaagauu u 21

<210> 53
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 53
uggauacaug agcaagauuu a 21

<210> 54
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 54
auacaugagc aagauuugca a 21

<210> 55
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 55
agcaagauuu gcaacuugcu a 21

<210> 56
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 56
caagauuugc aacuugcuac a 21

<210> 57
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 57
gauuugcaac uugcuaccca u 21

<210> 58
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 58
ugcaacuugc uacccauuag a 21

<210> 59

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 59
aacuugcuac ccauuaggau a 21

<210> 60
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 60
gccauugcga uuguccagag a 21

<210> 61
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 61
gauuguccag agacugguga a 21

<210> 62
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 62
uggugacaug gcuuccagau a 21

<210> 63
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 63
ccagauaugc ccgacgaugu a 21

<210> 64
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 64
gugguugcag ugggugaccu a 21

<210> 65
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 65
aggucccaaa ugccagugag a 21

<210> 66
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 66
ucacuugagg aggcgagucu a 21

<210> 67
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 67
agucuagcag auucuuucag a 21

<210> 68
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 68
auucuuucag aggugcuaaa a 21

<210> 69
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 69
uucuuucaga ggugcuaaag u 21

<210> 70
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 70
gugcuaaagu uucccaucuu u 21

<210> 71
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 71
ucccaucuuu gugcagcuac a 21

<210> 72
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 72
cugccuguga cguggaggau a 21

<210> 73
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 73
ugugacgugg aggaucccag a 21

<210> 74
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 74

ucugagcuga guugguuuua u 21

<210> 75
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 75
cugagcugag uugguuuuau a 21

<210> 76
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 76
aguugguuuu augaaaagcu a 21

<210> 77
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 77
uugguuuuau gaaaagcuag a 21

<210> 78
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 78
gguuuuauga aaagcuagga a 21

<210> 79
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 79
guuuuaugaa aagcuaggaa a 21

<210> 80
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 80
uuuuaugaaa agcuaggaag a 21

<210> 81
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 81
uaugaaaagc uaggaagcaa a 21

<210> 82
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 82
cguuaauuca gcugguuggg a 21

<210> 83
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 83
guuaauucag cugguuggga a 21

<210> 84
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 84
agcugguugg gaaaugacac a 21

<210> 85
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 85
ccuauuaaug gucagacugu u 21

<210> 86
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 86
cuauuaaugg ucagacuguu a 21

<210> 87
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 87
gcuggcccau gugugaucuu a 21

<210> 88
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 88
uggcccaugu gugaucuugu a 21

<210> 89
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 89
ccuaacuaaa auaauguuua a 21

<210> 90
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 90
uuaccuguug aauuuuguau u 21

<210> 91
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 91
accuguugaa uuuuguauua u 21

<210> 92
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 92
uguauuaugu gaaucaguga a 21

<210> 93
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 93
uaugugaauc agugagaugu u 21

<210> 94
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 94
gauguuagua gaauaagccu u 21

<210> 95
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 95
auguuaguag aauaagccuu a 21

<210> 96
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 96
uggagcaaca gugucuagau a 21

<210> 97
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 97
cuuuuggagg cagcuaggaa a 21

<210> 98
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 98
aagacaauga uuugguguuu a 21

<210> 99
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 99
gacaaugauu ugguguuuag a 21

<210> 100
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 100
caaugauuug guguuuagaa a 21

<210> 101
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 101
ugccagauaa cuuauuacuu u 21

<210> 102
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 102
acaccuuugg cucuuacuaa u 21

<210> 103
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 103
cuggcuccaa aucuuuguau a 21

<210> 104
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 104
uggcuccaaa ucuuuguaua a 21

<210> 105
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 105
ccaaaucuuu guauagucau a 21

<210> 106
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 106
agagacaaag ugucuaggcu a 21

<210> 107
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 107
aagugcuag gcuacacaga a 21

<210> 108
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 108
agaaacuucu gccuugcuuu a 21

<210> 109
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 109
gaaggauuga auggauacac a 21

<210> 110
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 110
ggauugaaug gauacaccaa a 21

<210> 111
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 111
uugguagaag cccaggaagc cgc 23

<210> 112
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 112
uccaugagga ucuccauuau acg 23

<210> 113
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 113
uacuccuggc cuuccgcaca aga 23

<210> 114

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 114
aauguuccga cuccuggccu ucc 23

<210> 115
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 115
uaauguuccg acuccuggcc uuc 23

<210> 116
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 116
uuuggaaugg aacucagaca cca 23

<210> 117
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 117
uacaccaggg cauccacgac uuc 23

<210> 118
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 118
aaagucagac accagaacgu uuu 23

<210> 119
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 119
ugucuuugga ccgaaaguca gac 23

<210> 120
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 120
acgacuucgu cuuuggaccg aaa 23

<210> 121
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 121
uacgacuucg ucuuuggacc gaa 23

<210> 122
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 122
uaaggcaucc acgacuucgu cuu 23

<210> 123
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 123
augaagcagg aacauaccaa ggc 23

<210> 124
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 124
uaaggaagga gggauaaggc cac 23

<210> 125
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 125
uguacguugu cacucacucc ucc 23

<210> 126
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 126
uaaggguacg uugucacuca cuc 23

<210> 127
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 127
uugaugguug uuuuggcauc aau 23

<210> 128
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 128
uugacuuuag ggcagauguc gua 23

<210> 129
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 129

uuccagguac ccuugauagc aca 23

<210> 130
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成寡核苷酸"

<400> 130
uuccacauga agaaaguucg ugg 23

<210> 131
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成寡核苷酸"

<400> 131
uaagguagag guucccugug cag 23

<210> 132
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成寡核苷酸"

<400> 132
uaaggcauau cucucccagc acc 23

<210> 133
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成寡核苷酸"

<400> 133
uucgaaggca uaucucuccc agc 23

<210> 134
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成寡核苷酸"

<400> 134
uauccucgaa ggcauaucuc ucc 23

<210> 135
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成寡核苷酸"

<400> 135
uaaauauccu cgaaggcaua ucu 23

<210> 136
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成寡核苷酸"

<400> 136
auccaaauau ccucgaaggc aua 23

<210> 137
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成寡核苷酸"

<400> 137
uucucuucca agaaccugaa ugc 23

<210> 138
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 138
uauccauccc uucugaggau gac 23

<210> 139
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 139
augcucucau cccagggcag gau 23

<210> 140
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 140
uauucgggca caaaccuggg aug 23

<210> 141
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 141
uucauucggg cacaaaccug gga 23

<210> 142
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 142
ucucauguau ccaccuuugu cuu 23

<210> 143
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 143
uuugcucaug uauccaccuu ugu 23

<210> 144
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 144
aaaucuugcu cauguaucca ccu 23

<210> 145
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 145
uaaaucuugc ucauguaucc acc 23

<210> 146
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 146
uugcaaaucu ugcucaugua ucc 23

<210> 147
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 147
uagcaaguug caaaucuugc uca 23

<210> 148
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 148
uguagcaagu ugcaaaucuu gcu 23

<210> 149
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 149
auggguagca aguugcaaau cuu 23

<210> 150
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 150
ucuaaugggu agcaaguugc aaa 23

<210> 151
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 151
uauccuaaug gguagcaagu ugc 23

<210> 152
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 152
ucucuggaca aucgcaaugg cag 23

<210> 153
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 153
uucaccaguc ucuggacaau cgc 23

<210> 154
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 154
uaucuggaag ccaugucacc agu 23

<210> 155
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 155
uacaucgucg ggcauaucug gaa 23

<210> 156
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 156
uaggucaccc acugcaacca cag 23

<210> 157
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 157
ucucacuggc auuugggacc ugg 23

<210> 158
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 158
uagacucgcc uccucaagug acu 23

<210> 159
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 159
ucugaaagaa ucugcuagac ucg 23

<210> 160
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 160
uuuuagcacc ucugaaagaa ucu 23

<210> 161
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 161
acuuuagcac cucugaaaga auc 23

<210> 162
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 162
aaagauggga aacuuuagca ccu 23

<210> 163
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 163
uguagcugca caaagauggg aaa 23

<210> 164
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 164
uauccuccac gucacaggca ggg 23

<210> 165
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 165
ucugggaucc uccacgucac agg 23

<210> 166
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 166
auaaaaccaa cucagcucag agg 23

<210> 167
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 167
uauaaaacca acucagcuca gag 23

<210> 168
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 168
uagcuuuuca uaaaaccaac uca 23

<210> 169

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 169
ucuagcuuuu cauaaaacca acu 23

<210> 170
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 170
uuccuagcuu uucauaaaac caa 23

<210> 171
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 171
uuuccuagcu uuucauaaaa cca 23

<210> 172
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 172
ucuuccuagc uuuucauaaa acc 23

<210> 173
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 173
uuugcuuccu agcuuuucau aaa 23

<210> 174
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 174
ucccaaccag cugaauuaac gca 23

<210> 175
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 175
uucccaacca gcugaauuaa cgc 23

<210> 176
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 176
ugugucauuu cccaaccagc uga 23

<210> 177
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 177
aacagucuga ccauuaauag ggc 23

<210> 178
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 178
uaacagucug accauuaaua ggg 23

<210> 179
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 179
uaagaucaca caugggccag ccu 23

<210> 180
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 180
uacaagauca cacaugggcc agc 23

<210> 181
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 181
uuaaacauua uuuuaguuag gug 23

<210> 182
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 182
aauacaaaau ucaacaggua aca 23

<210> 183
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 183
auaauacaaa auucaacagg uaa 23

<210> 184
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 184

uucacugauu cacauaauac aaa 23

<210> 185
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 185
aacaucucac ugauucacau aau 23

<210> 186
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 186
aaggcuuauu cuacuaacau cuc 23

<210> 187
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 187
uaaggcuuau ucuacuaaca ucu 23

<210> 188
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 188
uaucuagaca cuguugcucc aga 23

<210> 189
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 189
uuuccuagcu gccuccaaaa gua 23

<210> 190
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 190
uaaacaccaa aucauugucu uug 23

<210> 191
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 191
ucuaaacacc aaaucauugu cuu 23

<210> 192
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 192
uuucuaaaca ccaaaucauu guc 23

<210> 193
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 193
aaaguaauaa guuaucuggc agg 23

<210> 194
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 194
auuaguaaga gccaaaggug ucc 23

<210> 195
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 195
uauacaaaga uuuggagcca gug 23

<210> 196
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 196
uuauacaaag auuuggagcc agu 23

<210> 197
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 197
uaugacuaua caaagauuug gag 23

<210> 198
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 198
uagccuagac acuuugucuc uag 23

<210> 199
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 199
uucuguguag ccuagacacu uug 23

<210> 200
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 200
uaaagcaagg cagaaguuuc uac 23

<210> 201
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 201
uguguaucca uucaauccuu cug 23

<210> 202
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 202
uuugguguau ccauucaauc cuu 23

<210> 203
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 203
gggggcgggg cugacguca 19

<210> 204
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 204
acgucgcgcu gggaaugca 19

<210> 205
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 205
ggaaugcccu ggccgagaa 19

<210> 206
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 206
uggccgagac acugaggca 19

<210> 207
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 207
ugaggcaggg uagagagca 19

<210> 208
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 208
agagagcgcu ugcgggcga 19

<210> 209
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 209
cgggcgccgg gcggagcua 19

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

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 210
gcggagcugc ugcggauca 19

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

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 211
ugcggaucag gacccgaga 19

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

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 212
acccgagccg auucccgau 19

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

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 213
uucccgaucc cgacccaga 19

<210> 214
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 214
acccagaucc uaacccgca 19

<210> 215
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 215
uaacccgcgc ccccgccca 19

<210> 216
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 216
ccgccccgcc gccgccgca 19

<210> 217
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 217
cgccgccaug uacgacgca 19

<210> 218
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 218
uacgacgcag agcgcggcu 19

<210> 219
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 219
cgcggcugga gcuuguccu 19

<210> 220
<211> 19

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 220
agcuuguccu ucgcgggcu 19

<210> 221
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 221
cgcgggcugc ggcuuccua 19

<210> 222
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 222
uuccugggcu ucuaccaca 19

<210> 223
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 223
uucuaccacg ucggggcga 19

<210> 224

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 224
cggggcgacc cgcugccua 19

<210> 225
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 225
ugccugagcg agcacgcca 19

<210> 226
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 226
agcacgcccc gcaccuccu 19

<210> 227
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 227
accuccuccg cgacgcgca 19

<210> 228
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 228
gcgacgcgcg cauguuguu 19

<210> 229
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 229
uguuguucgg cgcuucgga 19

<210> 230
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 230
cuucggccgg ggcguugca 19

<210> 231
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 231
ggcguugcac ugcgucgga 19

<210> 232
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 232
ugcgucggcg uccucucca 19

<210> 233
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 233
ucuccgguau cccgcugga 19

<210> 234
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 234
ucccgcugga gcagacucu 19

<210> 235
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 235
cagacucugc agguccucu 19

<210> 236
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 236
uccucucaga ucuugugca 19

<210> 237
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 237
ucuugugcgg aaggccaga 19

<210> 238
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 238
aaggccagga gucggaaca 19

<210> 239
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 239

cggaacauug gcaucuuca 19

<210> 240
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 240
gcaucuucca uccauccuu 19

<210> 241
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 241
ccauccuuca acuuaagca 19

<210> 242
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 242
uuaagcaagu uccuccgaa 19

<210> 243
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 243
ccuccgacag ggucucuga 19

<210> 244
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 244
ucucugcaaa ugccuccca 19

<210> 245
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 245
ugccucccgg ccaauguca 19

<210> 246
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 246
aauguccacc agcucaucu 19

<210> 247
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 247
agcucaucuc cggcaaaau 19

<210> 248
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 248
cggcaaaaua ggcaucucu 19

<210> 249
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 249
aucucucuua ccagagugu 19

<210> 250
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 250
accagagugu cugauggga 19

<210> 251
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 251
augggaaaa cguucuggu 19

<210> 252
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 252
acguucuggu gucugacuu 19

<210> 253
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 253
ucugacuuuc gguccaaag 19

<210> 254
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 254
uccaaagacg aagucguga 19

<210> 255
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 255
aagucgugga ugccuuggu 19

<210> 256
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 256
ccuugguaug uuccugcuu 19

<210> 257
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 257
uccugcuuca uccccuucu 19

<210> 258
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 258
uccccuucua caguggccu 19

<210> 259
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 259
aguggccuua ucccuccuu 19

<210> 260
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 260
ccuccuuccu ucagaggca 19

<210> 261
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 261
ucagaggcgu gcgauaugu 19

<210> 262
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 262
gauaugugga uggaggagu 19

<210> 263
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 263
gaggagugag ugacaacgu 19

<210> 264
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 264
ugacaacgua cccuucauu 19

<210> 265
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 265
ccuucauuga ugccaaaac 19

<210> 266
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 266
ugccaaaaca accaucaca 19

<210> 267
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 267
aucaccgugu cccccuucu 19

<210> 268
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 268
ucccccuucu auggggagu 19

<210> 269
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 269
uggggaguac gacaucuga 19

<210> 270
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 270
aucugcccua aagucaagu 19

<210> 271
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 271
agucaagucc acgaacuuu 19

<210> 272
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 272
acgaacuuuc uucauguga 19

<210> 273
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 273
uucaugugga caucaccaa 19

<210> 274
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 274
ucaccaagcu cagucuaca 19

<210> 275
<211> 19

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 275
agucuacgcc ucugcacaa 19

<210> 276
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 276
cugcacaggg aaccucuaa 19

<210> 277
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 277
aaccucuacc uucucucga 19

<210> 278
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 278
ucucgagagc uuuugucca 19

<210> 279

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 279
uuugucccccc cggaucuca 19

<210> 280
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 280
ccggaucuca aggugcuga 19

<210> 281
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 281
ugcugggaga gauaugccu 19

<210> 282
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 282
agauaugccu ucgaggaua 19

<210> 283
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 283
aggauauuug gaugcauua 19

<210> 284
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 284
augcauucag guucuugga 19

<210> 285
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 285
uucuuggaag agaagggca 19

<210> 286
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 286
gagaagggca ucugcaaca 19

<210> 287
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 287
ugcaacaggc cccagccaa 19

<210> 288
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 288
cagccaggcc ugaagucau 19

<210> 289
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 289
gaagucaucc ucagaagga 19

<210> 290
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 290
ucagaaggga uggauccua 19

<210> 291
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 291
uggauccuga ggucgccau 19

<210> 292
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 292
cgccaugccc agcugggca 19

<210> 293
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 293
cagcugggca aacaugagu 19

<210> 294
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 294

caugagucug gauucuuca 19

<210> 295
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 295
uucuuccccg gagucggcu 19

<210> 296
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 296
agucggcugc cuuggcugu 19

<210> 297
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 297
uuggcuguga ggcuggaga 19

<210> 298
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 298
aggcuggagg gagaugaga 19

<210> 299
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 299
augagcugcu agaccaccu 19

<210> 300
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 300
uagaccaccu gcgucucaa 19

<210> 301
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 301
cgucucagca uccugcccu 19

<210> 302
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 302
ccugcccugg gaugagaga 19

<210> 303
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 303
augagagcau ccuggacaa 19

<210> 304
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 304
uggacacccu cucgcccaa 19

<210> 305
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 305
ucgcccaggc ucgcuacaa 19

<210> 306
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 306
ucgcuacagc acugaguga 19

<210> 307
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 307
cugagugaag aaaugaaag 19

<210> 308
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 308
augaaagaca aagguggau 19

<210> 309
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 309
aagguggaua caugagcaa 19

<210> 310
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 310
augagcaaga uuugcaacu 19

<210> 311
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 311
uugcaacuug cuacccauu 19

<210> 312
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 312
acccauuagg auaaugucu 19

<210> 313
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 313
uaaugucuua uguaaugcu 19

<210> 314
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 314
uaaugcugcc cuguacccu 19

<210> 315
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 315
uguacccugc cuguggaau 19

<210> 316
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 316
uguggaaucu gccauugca 19

<210> 317
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 317
ugccauugcg auuguccaa 19

<210> 318
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 318
uuguccagag acuggugaa 19

<210> 319
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 319
ggugacaugg cuuccagau 19

<210> 320
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 320
uuccagauau gcccgacga 19

<210> 321
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 321
ugcccgacga uguccugua 19

<210> 322
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 322
uccugugguu gcagugggu 19

<210> 323
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 323
agugggugac cucacaggu 19

<210> 324
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 324
ucacaggugu ucacucgaa 19

<210> 325
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 325
uucacucgag ugcugaugu 19

<210> 326
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 326
ugaugugucu gcucccccga 19

<210> 327
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 327
ugcucccccgc cuccaggua 19

<210> 328
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 328
ccaggucccca aaugccagu 19

<210> 329
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 329
aaugccagug agcagccaa 19

<210> 330
<211> 19

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 330
agccaacagg ccucccccau 19

<210> 331
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 331
ccucccccaug cacaccuga 19

<210> 332
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 332
caccugagca ggacuggca 19

<210> 333
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 333
gacuggcccu gcuggacua 19

<210> 334

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 334
ugcuggacuc ccugcucca 19

<210> 335
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 335
cugcucccccc aagggcugu 19

<210> 336
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 336
agggcugucc agcagagaa 19

<210> 337
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 337
cagagaccaa agcagagga 19

<210> 338
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 338
agcagaggcc accccgcga 19

<210> 339
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 339
ccgcggucca uccucaggu 19

<210> 340
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 340
ccucaggucc agccugaaa 19

<210> 341
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 341
agccugaacu ucuucuuga 19

<210> 342
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 342
uucuugggca auaaaguaa 19

<210> 343
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 343
uaaaguaccu gcuggugcu 19

<210> 344
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 344
cuggugcuga ggggcucua 19

<210> 345
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 345
aggggcucuc caccuuuca 19

<210> 346
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 346
ccuuucccag uuuuucacu 19

<210> 347
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 347
uuuuucacua gagaagagu 19

<210> 348
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 348
aagagucugu gagucacuu 19

<210> 349
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 349

agucacuuga ggaggcgaa 19

<210> 350
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 350
aggaggcgag ucuagcaga 19

<210> 351
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 351
agcagauucu uucagaggu 19

<210> 352
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 352
uucagaggug cuaaaguuu 19

<210> 353
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 353
uaaaguuucc caucuuugu 19

<210> 354
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 354
ucuuugugca gcuaccuca 19

<210> 355
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 355
agcuaccucc gcauugcua 19

<210> 356
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 356
uugcugugua gugaccccu 19

<210> 357
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 357
ugaccccugc cugugacgu 19

<210> 358
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 358
ugugacgugg aggauccca 19

<210> 359
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 359
aggaucccag ccucugaga 19

<210> 360
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 360
cucugagcug aguugguuu 19

<210> 361
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 361
uugguuuuau gaaaagcua 19

<210> 362
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 362
aaaagcuagg aagcaaccu 19

<210> 363
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 363
gaagcaaccu uucgccugu 19

<210> 364
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 364
ucgccugugc agcggucca 19

<210> 365
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 365
cgguccagca cuuaacucu 19

<210> 366
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 366
uuaacucuaa uacaucaga 19

<210> 367
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 367
uacaucagca ugcguuaau 19

<210> 368
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 368
cguuaauuca gcugguuga 19

<210> 369
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 369
cugguuggga aaugacaca 19

<210> 370
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 370
aaugacacca ggaagccca 19

<210> 371
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 371
aagcccagug cagagggua 19

<210> 372
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 372
agaggguccc uuacugacu 19

<210> 373
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 373
uuacugacug uuucgugga 19

<210> 374
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 374
uucguggccc uauuaauga 19

<210> 375
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 375
uuaaugguca gacuguuca 19

<210> 376
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 376
gacuguucca gcaugaggu 19

<210> 377
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 377
ugagguucuu agaaugaca 19

<210> 378
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 378
uagaaugaca gguguuuga 19

<210> 379
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 379
uguuuggaug ggugggga 19

<210> 380
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 380
uggggccuu gugauggga 19

<210> 381
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 381
ugugaugggg gguaggcua 19

<210> 382
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 382
uaggcuggcc cauguguga 19

<210> 383
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 383
ugugugaucu uguggggua 19

<210> 384
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 384
uuguggggug gagggaaga 19

<210> 385
<211> 19

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 385
agggaagaga auagcauga 19

<210> 386
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 386
uagcaugauc ccacuucca 19

<210> 387
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 387
acuucccau gcuguggga 19

<210> 388
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 388
cugugggaag gggugcagu 19

<210> 389

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 389
gugcaguucg uccccaaga 19

<210> 390
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 390
uccccaagaa cgacacuga 19

<210> 391
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 391
acacugccug ucagguggu 19

<210> 392
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 392
ucaggugguc ugcaaagau 19

<210> 393
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 393
ugcaaagaug auaaccuua 19

<210> 394
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 394
aaccuugacu acuaaaaac 19

<210> 395
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 395
uaaaaacguc uccauggca 19

<210> 396
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 396
ccauggcggg gguaacaaa 19

<210> 397
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 397
gguaacaaga ugauaaucu 19

<210> 398
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 398
ugauaaucua cuuaauuuu 19

<210> 399
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 399
uuaauuuuag aacaccuuu 19

<210> 400
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 400
acaccuuuuu caccuaacu 19

<210> 401
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 401
ccuaacuaaa auaauguuu 19

<210> 402
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 402
auaauguuua aagaguuuu 19

<210> 403
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 403
gaguuuugua uaaaaaugu 19

<210> 404
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 404

aaaaauguaa ggaagcguu 19

<210> 405
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 405
ggaagcguug uuaccuguu 19

<210> 406
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 406
uaccuguuga auuuuguau 19

<210> 407
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 407
uuguauuaug ugaaucagu 19

<210> 408
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 408
gaaucaguga gauguuagu 19

<210> 409
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 409
auguuaguag aauaagccu 19

<210> 410
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 410
auaagccuua aaaaaaaaa 19

<210> 411
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 411
aaaaaaaaaa aaaucgguu 19

<210> 412
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 412
aaucgguugg gugcaguga 19

<210> 413
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 413
ugcaguggca cacggcugu 19

<210> 414
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 414
ggcuguaauc ccagcacuu 19

<210> 415
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 415
cagcacuuug ggaggccaa 19

<210> 416
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 416
gaggccaagg uuggcagau 19

<210> 417
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 417
uuggcagauc accugaggu 19

<210> 418
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 418
cugaggucag gaguucaaa 19

<210> 419
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 419
gaguucaaga ccagucuga 19

<210> 420
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 420
cagucuggcc aacauagca 19

<210> 421
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 421
aacauagcaa aacccugua 19

<210> 422
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 422
cccugucucu acuaaaaau 19

<210> 423
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 423
cuaaaaauac aaaaauuau 19

<210> 424
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 424
aaaauuaucu gggcauggu 19

<210> 425
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 425
ggcauggugg ugcaugccu 19

<210> 426
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 426
caugccugua aucccagcu 19

<210> 427
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 427
aaucccagcu auucggaaa 19

<210> 428
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 428
uucggaaggc ugaggcaga 19

<210> 429
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 429
aggcaggaga aucacuuga 19

<210> 430
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 430
aucacuugaa cccaggaga 19

<210> 431
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 431
caggaggcgg agguugcga 19

<210> 432
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 432
guugcgguga gcugagauu 19

<210> 433
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 433
cugagauugc accauuuca 19

<210> 434
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 434
caccauuuca uuccagccu 19

<210> 435
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 435
cagccugggc aacaugagu 19

<210> 436
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 436
aacaugagug aaagucuga 19

<210> 437
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 437
agucugacuc aaaaaaaaa 19

<210> 438
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 438
aaaaaaaaaa aauuuaaaa 19

<210> 439
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 439
uuuaaaaaac aaaauaaua 19

<210> 440
<211> 19

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 440
aaaauaaucu agugugcaa 19

<210> 441
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 441
gugugcaggg cauucaccu 19

<210> 442
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 442
cauucaccuc agcccccca 19

<210> 443
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 443
cccccaggca ggagccaaa 19

<210> 444

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 444
aggagccaag cacagcaga 19

<210> 445
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 445
acagcaggag cuuccgccu 19

<210> 446
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 446
uuccgccucc ucuccacua 19

<210> 447
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 447
uccacuggag cacacaacu 19

<210> 448
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 448
acacaacuug aaccuggcu 19

<210> 449
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 449
aaccuggcuu auuuucuga 19

<210> 450
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 450
uucugcaggg accagccca 19

<210> 451
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 451
ccagccccac auggucagu 19

<210> 452
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 452
uuucucccca ugugguggca 19

<210> 453
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 453
agagagugua gaaauaaag 19

<210> 454
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 454
ugacgucagc cccgccccc 19

<210> 455
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 455
ugcauuccca gcgcgacgu 19

<210> 456
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 456
uucucggcca gggcauucc 19

<210> 457
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 457
ugccucagug ucucggcca 19

<210> 458
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 458
ugcucucuac ccugccuca 19

<210> 459
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 459

ucgcccgcaa gcgcucucu 19

<210> 460
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 460
uagcuccgcc cggcgcccg 19

<210> 461
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 461
ugauccgcag cagcuccgc 19

<210> 462
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 462
ucucgggucc ugauccgca 19

<210> 463
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 463
aucgggaauc ggcucgggu 19

<210> 464
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 464
ucugggucgg gaucgggaa 19

<210> 465
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 465
ugcgggguuag gaucugggu 19

<210> 466
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 466
ugggcggggg cgcgggguua 19

<210> 467
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 467
ugcggcggcg gcgggggcgg 19

<210> 468
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 468
ugcgucguac auggcggcg 19

<210> 469
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 469
agccgcgcuc ugcgucgua 19

<210> 470
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 470
aggacaagcu ccagccgcg 19

<210> 471
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 471
agcccgcgaa ggacaagcu 19

<210> 472
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 472
uaggaagccg cagcccgcg 19

<210> 473
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 473
ugugguagaa gcccaggaa 19

<210> 474
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 474
ucgccccgac gugguagaa 19

<210> 475
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 475
uaggcagcgg gucgccccg 19

<210> 476
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 476
uggcgugcuc gcucaggca 19

<210> 477
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 477
aggaggugcg gggcgugcu 19

<210> 478
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 478
ugcgcgucgc ggaggaggu 19

<210> 479
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 479
aacaacaugc gcgcgucgc 19

<210> 480
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 480
uccgaagcgc cgaacaaca 19

<210> 481
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 481
ugcaacgccc cggccgaag 19

<210> 482
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 482
uccgacgcag ugcaacgcc 19

<210> 483
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 483
uggagaggac gccgacgca 19

<210> 484
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 484
uccagcggga uaccggaga 19

<210> 485
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 485
agagucugcu ccagcggga 19

<210> 486
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 486
agaggaccug cagagucug 19

<210> 487
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 487
ugcacaagau cugagagga 19

<210> 488
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 488
ucuggccuuc cgcacaaga 19

<210> 489
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 489
uguuccgacu ccuggccuu 19

<210> 490
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 490
ugaagaugcc aauguuccg 19

<210> 491
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 491
aaggauggau ggaagaugc 19

<210> 492
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 492
ugcuuaaguu gaaggaugg 19

<210> 493
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 493
uucggaggaa cuugcuuaa 19

<210> 494
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 494
ucagagaccc ugucggagg 19

<210> 495
<211> 19

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 495
ugggaggcau uugcagaga 19

<210> 496
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 496
ugacauuggc cgggaggca 19

<210> 497
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 497
agaugagcug guggacauu 19

<210> 498
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 498
auuuugccgg agaugagcu 19

<210> 499

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 499
agagaugccu auuuugccg 19

<210> 500
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 500
acacucuggu aagagagau 19

<210> 501
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 501
ucccaucaga cacucuggu 19

<210> 502
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 502
accagaacgu uuuccccau 19

<210> 503
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 503
aagucagaca ccagaacgu 19

<210> 504
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 504
cuuuggaccg aaagucaga 19

<210> 505
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 505
ucacgacuuc gucuuugga 19

<210> 506
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 506
accaaggcau ccacgacuu 19

<210> 507
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 507
aagcaggaac auaccaagg 19

<210> 508
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 508
agaaggggau gaagcagga 19

<210> 509
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 509
aggccacugu agaagggga 19

<210> 510
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 510
aaggagggau aaggccacu 19

<210> 511
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 511
ugccucugaa ggaaggagg 19

<210> 512
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 512
acauaucgca cgccucuga 19

<210> 513
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 513
acuccuccau ccacauauc 19

<210> 514
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 514

acguugucac ucacuccuc 19

<210> 515
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成寡核苷酸"

<400> 515
aaugaagggu acguuguca 19

<210> 516
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成寡核苷酸"

<400> 516
guuuuggcau caaugaagg 19

<210> 517
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成寡核苷酸"

<400> 517
ugugaugguu guuuuggca 19

<210> 518
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成寡核苷酸"

<400> 518
agaaggggga cacggugau 19

<210> 519
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 519
acucccccaua gaaggggga 19

<210> 520
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 520
ucagaugucg uacucccca 19

<210> 521
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 521
acuugacuuu agggcagau 19

<210> 522
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 522
aaaguucgug gacuugacu 19

<210> 523
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 523
ucacaugaag aaaguucgu 19

<210> 524
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 524
uuggugaugu ccacaugaa 19

<210> 525
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 525
uguagacuga gcuugguga 19

<210> 526
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 526
uugugcagag gcguagacu 19

<210> 527
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 527
uuagagguuc ccugugcag 19

<210> 528
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 528
ucgagagaag guagagguu 19

<210> 529
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 529
uggacaaaag cucucgaga 19

<210> 530
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 530
ugagauccgg ggggacaaa 19

<210> 531
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 531
ucagcaccuu gagauccgg 19

<210> 532
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 532
aggcauaucu cucccagca 19

<210> 533
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 533
uauccucgaa ggcauaucu 19

<210> 534
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 534
uaaugcaucc aaauauccu 19

<210> 535
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 535
uccaagaacc ugaaugcau 19

<210> 536
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 536
ugcccuucuc uuccaagaa 19

<210> 537
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 537
uguugcagau gcccuucuc 19

<210> 538
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 538
uuggcugggg ccuguugca 19

<210> 539
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 539
augacuucag gccuggcug 19

<210> 540
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 540
uccuucugag gaugacuuc 19

<210> 541
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 541
uaggauccau cccuucuga 19

<210> 542
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 542
auggcgaccu caggaucca 19

<210> 543
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 543
ugcccagcug ggcauggcg 19

<210> 544
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 544
acucauguuu gcccagcug 19

<210> 545
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 545
ugaagaaucc agacucaug 19

<210> 546
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 546
agccgacucc ggggaagaa 19

<210> 547
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 547
acagccaagg cagccgacu 19

<210> 548
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 548
ucuccagccu cacagccaa 19

<210> 549
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 549
ucucaucucc cuccagccu 19

<210> 550
<211> 19

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 550
agguggucua gcagcucau 19

<210> 551
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 551
uugagacgca gguggucua 19

<210> 552
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 552
agggcaggau gcugagacg 19

<210> 553
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 553
ucucucaucc cagggcagg 19

<210> 554

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 554
uuguccagga ugcucucau 19

<210> 555
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 555
uuggggcgaga gggugucca 19

<210> 556
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 556
uuguagcgag ccuggggcga 19

<210> 557
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 557
ucacucagug cuguagcga 19

<210> 558
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 558
cuuucauuuc uucacucag 19

<210> 559
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 559
auccaccuuu gucuuucau 19

<210> 560
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 560
uugcucaugu auccaccuu 19

<210> 561
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 561
aguugcaaau cuugcucau 19

<210> 562
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 562
aauggguagc aaguugcaa 19

<210> 563
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 563
agacauuauc cuaaugggu 19

<210> 564
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 564
agcauuacau aagacauua 19

<210> 565
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 565
aggguacagg gcagcauua 19

<210> 566
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 566
auuccacagg caggguaca 19

<210> 567
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 567
ugcaauggca gauuccaca 19

<210> 568
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 568
uuggacaauc gcaauggca 19

<210> 569
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 569

uucaccaguc ucuggacaa 19

<210> 570
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 570
aucuggaagc caugucacc 19

<210> 571
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 571
ucgucgggca uaucuggaa 19

<210> 572
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 572
uacaggacau cgucgggca 19

<210> 573
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 573
acccacugca accacagga 19

<210> 574
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 574
accugugagg ucacccacu 19

<210> 575
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 575
uucgagugaa caccuguga 19

<210> 576
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 576
acaucagcac ucgagugaa 19

<210> 577
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 577
ucggggagca gacacauca 19

<210> 578
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 578
uaccuggagg cggggagca 19

<210> 579
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 579
acuggcauuu gggaccugg 19

<210> 580
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 580
uuggcugcuc acuggcauu 19

<210> 581
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 581
augggggaggc cuguuggcu 19

<210> 582
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 582
ucaggugugc auggggagg 19

<210> 583
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 583
ugccaguccu gcucaggug 19

<210> 584
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 584
uaguccagca gggccaguc 19

<210> 585
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 585
uggagcaggg aguccagca 19

<210> 586
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 586
acagcccuug ggggagcag 19

<210> 587
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 587
uucucugcug gacagcccu 19

<210> 588
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 588
uccucugcuu uggucucug 19

<210> 589
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 589
ucgcggggug gccucugcu 19

<210> 590
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 590
accugaggau ggaccgcgg 19

<210> 591
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 591
uuucaggcug gaccugagg 19

<210> 592
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 592
ucaagaagaa guucaggcu 19

<210> 593
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 593
uuacuuuauu gcccaagaa 19

<210> 594
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 594
agcaccagca gguacuuua 19

<210> 595
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 595
uagagccccu cagcaccag 19

<210> 596
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 596
ugaaaggugg agagccccu 19

<210> 597
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 597
agugaaaaac ugggaaagg 19

<210> 598
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 598
acucuucucu agugaaaaa 19

<210> 599
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 599
aagugacuca cagacucuu 19

<210> 600
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 600
uucgccuccu caagugacu 19

<210> 601
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 601
ucugcuagac ucgccuccu 19

<210> 602
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 602
accucugaaa gaaucugcu 19

<210> 603
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 603
aaacuuuagc accucugaa 19

<210> 604
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 604
acaaagaugg gaaacuuua 19

<210> 605
<211> 19

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 605
ugagguagcu gcacaaaga 19

<210> 606
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 606
uagcaaugcg gagguagcu 19

<210> 607
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 607
aggggucacu acacagcaa 19

<210> 608
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 608
acgucacagg cagggguca 19

<210> 609

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 609
ugggauccuc cacgucaca 19

<210> 610
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 610
ucucagaggc ugggauccu 19

<210> 611
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 611
aaaccaacuc agcucagag 19

<210> 612
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 612
uagcuuuuca uaaaaccaa 19

<210> 613
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 613
agguugcuuc cuagcuuuu 19

<210> 614
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 614
acaggcgaaa gguugcuuc 19

<210> 615
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 615
uggaccgcug cacaggcga 19

<210> 616
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 616
agaguuaagu gcuggaccg 19

<210> 617
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 617
ucugauguau uagaguuaa 19

<210> 618
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 618
auuaacgcau gcugaugua 19

<210> 619
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 619
ucaaccagcu gaauuaacg 19

<210> 620
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 620
ugugucauuu cccaaccag 19

<210> 621
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 621
ugggcuuccu ggugucauu 19

<210> 622
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 622
uacccucugc acugggcuu 19

<210> 623
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 623
agucaguaag ggacccucu 19

<210> 624
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 624

uccacgaaac agucaguaa 19

<210> 625
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 625
ucauuaauag ggccacgaa 19

<210> 626
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 626
ugaacagucu gaccauuaa 19

<210> 627
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 627
accucaugcu ggaacaguc 19

<210> 628
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 628
ugucauucua agaaccuca 19

<210> 629
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 629
ucaaacaccu gucauucua 19

<210> 630
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 630
ucccccaccc auccaaaca 19

<210> 631
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 631
ucccaucaca aggcccca 19

<210> 632
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 632
uagccuaccc cccaucaca 19

<210> 633
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 633
ucacacaugg gccagccua 19

<210> 634
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 634
uaccccacaa gaucacaca 19

<210> 635
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 635
ucuucccucc accccacaa 19

<210> 636
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 636
ucaugcuauu cucuucccu 19

<210> 637
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 637
uggaaguggg aucaugcua 19

<210> 638
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 638
ucccacagca uggggaagu 19

<210> 639
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 639
acugcacccc uucccacag 19

<210> 640
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 640
ucuuggggac gaacugcac 19

<210> 641
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 641
ucagugucgu ucuuggggga 19

<210> 642
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 642
accaccugac aggcagugu 19

<210> 643
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 643
aucuuugcag accaccuga 19

<210> 644
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 644
uaagguuauc aucuuugca 19

<210> 645
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 645
guuuuuagua gucaagguu 19

<210> 646
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 646
ugccauggag acguuuuua 19

<210> 647
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 647
uuuguuaccc ccgccaugg 19

<210> 648
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 648
agauuaucau cuuguuacc 19

<210> 649
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 649
aaaauuaagu agauuauca 19

<210> 650
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 650
aaagguguuc uaaaauuaa 19

<210> 651
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 651
aguuagguga aaaaggugu 19

<210> 652
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 652
aaacauuauu uuaguuagg 19

<210> 653
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 653
aaaacucuuu aaacauuau 19

<210> 654
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 654
acauuuuuau acaaaacuc 19

<210> 655
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 655
aacgcuuccu uacauuuuu 19

<210> 656
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 656
aacagguaac aacgcuucc 19

<210> 657
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 657
auacaaaauu caacaggua 19

<210> 658
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 658
acugauucac auaauacaa 19

<210> 659
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 659
acuaacaucu cacugauuc 19

<210> 660
<211> 19

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 660
aggcuuauuc uacuaacau 19

<210> 661
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 661
uuuuuuuuuu aaggcuuau 19

<210> 662
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 662
aaccgauuuu uuuuuuuuu 19

<210> 663
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 663
ucacugcacc caaccgauu 19

<210> 664

<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 664
acagccgugu gccacugca 19

<210> 665
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 665
aagugcuggg auuacagcc 19

<210> 666
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 666
uuggccuccc aaagugcug 19

<210> 667
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 667
aucugccaac cuuggccuc 19

<210> 668
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 668
accucaggug aucugccaa 19

<210> 669
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 669
uuugaacucc ugaccucag 19

<210> 670
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 670
ucagacuggu cuugaacuc 19

<210> 671
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 671
ugcuauguug gccagacug 19

<210> 672
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 672
uacaggguuu ugcuauguu 19

<210> 673
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 673
auuuuuagua gagacaggg 19

<210> 674
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 674
auaauuuuug uauuuuuag 19

<210> 675
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 675
accaugccca gauaauuuu 19

<210> 676
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 676
aggcaugcac caccaugcc 19

<210> 677
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 677
agcugggauu acaggcaug 19

<210> 678
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 678
uuuccgaaua gcugggauu 19

<210> 679
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 679

ucugccucag ccuuccgaa 19

<210> 680
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 680
ucaagugauu cuccugccu 19

<210> 681
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 681
ucuccuggguu ucaagugau 19

<210> 682
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 682
ucgcaaccuc cgccuccug 19

<210> 683
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 683
aaucucagcu caccgcaac 19

<210> 684
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 684
ugaaauggug caaucucag 19

<210> 685
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 685
aggcuggaau gaaauggug 19

<210> 686
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 686
acucauguug cccaggcug 19

<210> 687
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 687
ucagacuuuc acucauguu 19

<210> 688
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 688
uuuuuuuuug agucagacu 19

<210> 689
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 689
uuuuaaauuu uuuuuuuuu 19

<210> 690
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 690
uauuauuuug uuuuuuaaa 19

<210> 691
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 691
uugcacacua gauuauuuu 19

<210> 692
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 692
aggugaaugc ccugcacac 19

<210> 693
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 693
ugggggggcug aggugaaug 19

<210> 694
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 694
uuuggcuccu gccuggggg 19

<210> 695
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 695
ucugcugugc uuggcuccu 19

<210> 696
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 696
aggcggaagc uccugcugu 19

<210> 697
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 697
uaguggagag gaggcggaa 19

<210> 698
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 698
aguugugugc uccagugga 19

<210> 699
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 699
agccagguuc aaguugugu 19

<210> 700
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 700
ucagaaaaua agccagguu 19

<210> 701
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 701
ugggcugguc ccugcagaa 19

<210> 702
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 702
acugaccaug uggggcugg 19

<210> 703
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 703
ugccacacau ggggagaaa 19

<210> 704
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 704
cuuuauuucu acacucucu 19

<210> 705
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 705
gggggcgggg cugacgucat t 21

<210> 706
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述：合成

寡核苷酸"

<400> 706
acgucgcgcu gggaaugcat t 21

<210> 707
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 707
ggaaugcccu ggccgagaat t 21

<210> 708
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 708
uggccgagac acugaggcat t 21

<210> 709
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>

<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 709
ugaggcaggg uagagagcat t 21

<210> 710
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 710
agagagcgcu ugcgggcgat t 21

<210> 711
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 711
cgggcgccgg gcggagcuat t 21

<210> 712
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 712
gcggagcugc ugcggaucat t 21

<210> 713
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 713
ugcggaucag gacccgagat t 21

<210> 714
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 714
acccgagccg auucccgaut t 21

<210> 715
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 715
uucccgaucc cgacccagat t 21

<210> 716
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 716
acccagaucc uaacccgcat t 21

<210> 717
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 717
uaacccgcgc ccccgcccat t 21

<210> 718
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 718
ccgccccgcc gccgccgcat t 21

<210> 719
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 719
cgccgccaug uacgacgcat t 21

<210> 720
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 720
uacgacgcag agcgcggcut t 21

<210> 721
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 721
cgcggcugga gcuuguccut t 21

<210> 722
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 722
agcuuguccu ucgcgggcut t 21

<210> 723
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 723
cgcgggcugc ggcuuccuat t 21

<210> 724

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 724
uuccugggcu ucuaccacat t 21

<210> 725
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 725
uucuaccacg ucggggcgat t 21

<210> 726
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 726
cggggcgacc cgcugccuat t 21

<210> 727
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 727
ugccugagcg agcacgccat t 21

<210> 728
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 728
agcacgcccc gcaccuccut t 21

<210> 729
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 729

accuccuccg cgacgcgcat t 21

<210> 730
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 730
gcgacgcgcg cauguuguut t 21

<210> 731
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 731
uguuguucgg cgcuucggat t 21

<210> 732
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 732
cuucggccgg ggcguugcat t 21

<210> 733
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 733
ggcguugcac ugcgucggat t 21

<210> 734
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 734
ugcgucggcg uccucuccat t 21

<210> 735
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源

<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 735
ucuccgguau cccgcuggat t 21

<210> 736
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 736
ucccgcugga gcagacucut t 21

<210> 737
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 737
cagacucugc agguccucut t 21

<210> 738
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 738
uccucucaga ucuugugcat t 21

<210> 739
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 739
ucuugugcgg aaggccagat t 21

<210> 740
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 740
aaggccagga gucggaacat t 21

<210> 741
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 741
cggaacauug gcaucuucat t 21

<210> 742
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 742
gcaucuucca uccauccuut t 21

<210> 743
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 743
ccauccuuca acuuaagcat t 21

<210> 744
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 744
uuaagcaagu uccuccgaat t 21

<210> 745
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 745
ccuccgacag ggucucugat t 21

<210> 746
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 746
ucucugcaaa ugccucccat t 21

<210> 747
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 747
ugccucccgg ccaaugucat t 21

<210> 748
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 748
aauguccacc agcucaucut t 21

<210> 749
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 749
agcucaucuc cggcaaaaut t 21

<210> 750
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 750
cggcaaaaua ggcaucucut t 21

<210> 751
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 751
aucucucuua ccagagugut t 21

<210> 752
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 752
accagagugu cugaugggat t 21

<210> 753
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 753
augggaaaa cguucuggut t 21

<210> 754
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 754
acguucuggu gucugacuut t 21

<210> 755
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 755
ucugacuuuc gguccaaagt t 21

<210> 756
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 756
uccaaagacg aagucgugat t 21

<210> 757
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 757
aagucgugga ugccuuggut t 21

<210> 758
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 758
ccuugguaug uuccugcuut t 21

<210> 759
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 759
uccugcuuca uccccuucut t 21

<210> 760
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 760
uccccuucua caguggccut t 21

<210> 761
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 761
aguggccuua ucccuccuut t 21

<210> 762
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 762
ccuccuuccu ucagaggcat t 21

<210> 763
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 763
ucagaggcgu gcgauaugut t 21

<210> 764
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>

<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 764
gauaugugga uggaggagut t 21

<210> 765
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 765
gaggagugag ugacaacgut t 21

<210> 766
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 766
ugacaacgua cccuucauut t 21

<210> 767
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 767
ccuucauuga ugccaaaact t 21

<210> 768
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 768
ugccaaaaca accaucacat t 21

<210> 769
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 769
aucaccgugu cccccuucut t 21

<210> 770
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 770
ucccccuucu auggggagut t 21

<210> 771
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 771
uggggaguac gacaucugat t 21

<210> 772
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 772
aucugcccua aagucaagut t 21

<210> 773
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 773
agucaagucc acgaacuuut t 21

<210> 774
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 774
acgaacuuuc uucaugugat t 21

<210> 775
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 775
uucaugugga caucaccaat t 21

<210> 776
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 776
ucaccaagcu cagucuacat t 21

<210> 777
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 777
agucuacgcc ucugcacaat t 21

<210> 778
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 778
cugcacaggg aaccucuaat t 21

<210> 779

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 779
aaccucuacc uucucucgat t 21

<210> 780
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 780
ucucgagagc uuuuguccat t 21

<210> 781
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 781
uuugucccccc cggaucucat t 21

<210> 782
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 782
ccggaucuca aggugcugat t 21

<210> 783
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 783
ugcugggaga gauaugccut t 21

<210> 784
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 784

agauaugccu ucgaggauat t 21

<210> 785
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 785
aggauauuug gaugcauuat t 21

<210> 786
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 786
augcauucag guucuuggat t 21

<210> 787
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 787
uucuuggaag agaagggcat t 21

<210> 788
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 788
gagaagggca ucugcaacat t 21

<210> 789
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 789
ugcaacaggc cccagccaat t 21

<210> 790
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源

<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 790
cagccaggcc ugaagucaut t 21

<210> 791
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 791
gaagucaucc ucagaaggat t 21

<210> 792
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 792
ucagaaggga uggauccuat t 21

<210> 793
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 793
uggauccuga ggucgccaut t 21

<210> 794
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 794
cgccaugccc agcugggcat t 21

<210> 795
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 795
cagcugggca aacaugagut t 21

<210> 796
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 796
caugagucug gauucuucat t 21

<210> 797
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 797
uucuuccccg gagucggcut t 21

<210> 798
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 798
agucggcugc cuuggcugut t 21

<210> 799
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 799
uuggcuguga ggcuggagat t 21

<210> 800
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 800
aggcuggagg gagaugagat t 21

<210> 801
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 801
augagcugcu agaccaccut t 21

<210> 802
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 802
uagaccaccu gcgucucaat t 21

<210> 803
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 803
cgucucagca uccugcccut t 21

<210> 804
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 804
ccugcccugg gaugagagat t 21

<210> 805
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 805
augagagcau ccuggacaat t 21

<210> 806
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 806
uggacacccu cucgcccaat t 21

<210> 807
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 807
ucgcccaggc ucgcuacaat t 21

<210> 808
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 808
ucgcuacagc acugagugat t 21

<210> 809
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 809
cugagugaag aaaugaaagt t 21

<210> 810
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 810
augaaagaca aagguggaut t 21

<210> 811
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 811
aagguggaua caugagcaat t 21

<210> 812
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 812
augagcaaga uuugcaacut t 21

<210> 813
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 813
uugcaacuug cuacccauut t 21

<210> 814
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 814
acccauuagg auaaugucut t 21

<210> 815
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 815
uaaugucuua uguaaugcut t 21

<210> 816
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 816
uaaugcugcc cuguacccut t 21

<210> 817
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 817
uguacccugc cuguggaaut t 21

<210> 818
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 818
uguggaaucu gccauugcat t 21

<210> 819
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>

<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 819
ugccauugcg auuguccaat t 21

<210> 820
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 820
uuguccagag acuggugaat t 21

<210> 821
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 821
ggugacaugg cuuccagaut t 21

<210> 822
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 822
uuccagauau gcccgacgat t 21

<210> 823
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 823
ugcccgacga uguccuguat t 21

<210> 824
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 824
uccugugguu gcagugggut t 21

<210> 825
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 825
agugggugac cucacaggut t 21

<210> 826
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 826
ucacaggugu ucacucgaat t 21

<210> 827
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 827
uucacucgag ugcugaugut t 21

<210> 828
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 828
ugaugugucu gcuccccgat t 21

<210> 829
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 829
ugcucccccgc cuccagguat t 21

<210> 830
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 830
ccaggucccca aaugccagut t 21

<210> 831
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 831
aaugccagug agcagccaat t 21

<210> 832
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 832
agccaacagg ccucccccaut t 21

<210> 833
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 833
ccucccccaug cacaccugat t 21

<210> 834

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 834
caccugagca ggacuggcat t 21

<210> 835
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 835
gacuggcccu gcuggacuat t 21

<210> 836
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 836
ugcuggacuc ccugcuccat t 21

<210> 837
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 837
cugcucccccc aagggcugut t 21

<210> 838
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 838
agggcugucc agcagagaat t 21

<210> 839
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 839

cagagaccaa agcagaggat t 21

<210> 840
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 840
agcagaggcc accccgcgat t 21

<210> 841
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 841
ccgcggucca uccucaggut t 21

<210> 842
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 842
ccucaggucc agccugaaat t 21

<210> 843
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 843
agccugaacu ucuucuugat t 21

<210> 844
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 844
uucuugggca auaaaguaat t 21

<210> 845
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源

<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 845
uaaaguaccu gcuggugcut t 21

<210> 846
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 846
cuggugcuga ggggcucuat t 21

<210> 847
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 847
aggggcucuc caccuuucat t 21

<210> 848
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 848
ccuuucccag uuuuucacut t 21

<210> 849
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 849
uuuuucacua gagaagagut t 21

<210> 850
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 850
aagagucugu gagucacuut t 21

<210> 851
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 851
agucacuuga ggaggcgaat t 21

<210> 852
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 852
aggaggcgag ucuagcagat t 21

<210> 853
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 853
agcagauucu uucagaggut t 21

<210> 854
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 854
uucagaggug cuaaaguuut t 21

<210> 855
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 855
uaaaguuucc caucuuugut t 21

<210> 856
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 856
ucuuugugca gcuaccucat t 21

<210> 857
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 857
agcuaccucc gcauugcuat t 21

<210> 858
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 858
uugcugugua gugaccccut t 21

<210> 859
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 859
ugaccccugc cugugacgut t 21

<210> 860
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 860
ugugacgugg aggaucccat t 21

<210> 861
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 861
aggaucccag ccucugagat t 21

<210> 862
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 862
cucugagcug aguugguuut t 21

<210> 863
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 863
uugguuuuau gaaaagcuat t 21

<210> 864
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 864
aaaagcuagg aagcaaccut t 21

<210> 865
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 865
gaagcaaccu uucgccugut t 21

<210> 866
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 866
ucgccugugc agcgguccat t 21

<210> 867
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 867
cgguccagca cuuaacucut t 21

<210> 868
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 868
uuaacucuaa uacaucagat t 21

<210> 869
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 869
uacaucagca ugcguuaaut t 21

<210> 870
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 870
cguuaauuca gcugguugat t 21

<210> 871
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 871
cugguuggga aaugacacat t 21

<210> 872
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 872
aaugacacca ggaagcccat t 21

<210> 873
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 873
aagcccagug cagaggguat t 21

<210> 874
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>

<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 874
agaggguccc uuacugacut t 21

<210> 875
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 875
uuacugacug uuucguggat t 21

<210> 876
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 876
uucguggccc uauuaaugat t 21

<210> 877
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 877
uuaaugguca gacuguucat t 21

<210> 878
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 878
gacuguucca gcaugaggut t 21

<210> 879
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 879
ugagguucuu agaaugacat t 21

<210> 880
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 880
uagaaugaca gguguuugat t 21

<210> 881
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 881
uguuuggaug ggugggggat t 21

<210> 882
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 882
uggggccuu gugaugggat t 21

<210> 883
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 883
ugugaugggg gguaggcuat t 21

<210> 884
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 884
uaggcuggcc caugugugat t 21

<210> 885
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 885
ugugugaucu ugugggguat t 21

<210> 886
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 886
uugugggugg gagggaagat t 21

<210> 887
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 887
agggaagaga auagcaugat t 21

<210> 888
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 888
uagcaugauc ccacuuccat t 21

<210> 889

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 889
acuuccccau gcugugggat t 21

<210> 890
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 890
cugugggaag gggugcagut t 21

<210> 891
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 891
gugcaguucg uccccaagat t 21

<210> 892
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 892
uccccaagaa cgacacugat t 21

<210> 893
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 893
acacugccug ucagguggut t 21

<210> 894
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 894

ucaggugguc ugcaaagaut t 21

<210> 895
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 895
ugcaaagaug auaaccuuat t 21

<210> 896
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 896
aaccuugacu acuaaaaact t 21

<210> 897
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 897
uaaaaacguc uccauggcat t 21

<210> 898
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 898
ccauggcggg gguaacaaat t 21

<210> 899
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 899
gguaacaaga ugauaaucut t 21

<210> 900
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源

<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 900
ugauaaucua cuuaauuuut t 21

<210> 901
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 901
uuaauuuuag aacaccuuut t 21

<210> 902
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 902
acaccuuuuu caccuaacut t 21

<210> 903
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 903
ccuaacuaaa auaauguuut t 21

<210> 904
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 904
auaauguuua aagaguuuut t 21

<210> 905
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 905
gaguuuugua uaaaaaugut t 21

<210> 906
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 906
aaaaauguaa ggaagcguut t 21

<210> 907
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 907
ggaagcguug uuaccuguut t 21

<210> 908
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 908
uaccuguuga auuuuguaut t 21

<210> 909
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 909
uuguauuaug ugaaucagut t 21

<210> 910
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 910
gaaucaguga gauguuagut t 21

<210> 911
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 911
auguuaguag aauaagccut t 21

<210> 912
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 912
auaagccuua aaaaaaaaat t 21

<210> 913
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 913
aaaaaaaaaa aaaucgguut t 21

<210> 914
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 914
aaucgguugg gugcagugat t 21

<210> 915
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 915
ugcaguggca cacggcugut t 21

<210> 916
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 916
ggcuguaauc ccagcacuut t 21

<210> 917
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 917
cagcacuuug ggaggccaat t 21

<210> 918
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 918
gaggccaagg uuggcagaut t 21

<210> 919
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 919
uuggcagauc accugaggut t 21

<210> 920
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 920
cugaggucag gaguucaaat t 21

<210> 921
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 921
gaguucaaga ccagucugat t 21

<210> 922
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 922
cagucuggcc aacauagcat t 21

<210> 923
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 923
aacauagcaa aacccuguat t 21

<210> 924
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 924
cccugucucu acuaaaaaut t 21

<210> 925
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 925
cuaaaaauac aaaaauuaut t 21

<210> 926
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 926
aaaauuaucu gggcauggut t 21

<210> 927
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 927
ggcauggugg ugcaugccut t 21

<210> 928
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 928
caugccugua aucccagcut t 21

<210> 929
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>

<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 929
aaucccagcu auucggaaat t 21

<210> 930
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 930
uucggaaggc ugaggcagat t 21

<210> 931
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 931
aggcaggaga aucacuugat t 21

<210> 932
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 932
aucacuugaa cccaggagat t 21

<210> 933
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 933
caggaggcgg agguugcgat t 21

<210> 934
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 934
guugcgguga gcugagauut t 21

<210> 935
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 935
cugagauugc accauuucat t 21

<210> 936
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 936
caccauuuca uuccagccut t 21

<210> 937
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 937
cagccugggc aacaugagut t 21

<210> 938
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 938
aacaugagug aaagucugat t 21

<210> 939
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 939
agucugacuc aaaaaaaaat t 21

<210> 940
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 940
aaaaaaaaaa aauuuaaaat t 21

<210> 941
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 941
uuuaaaaaac aaaauaauat t 21

<210> 942
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 942
aaaauaaucu agugugcaat t 21

<210> 943
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 943
gugugcaggg cauucaccut t 21

<210> 944

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 944
cauucaccuc agccccccat t 21

<210> 945
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 945
cccccaggca ggagccaaat t 21

<210> 946
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 946
aggagccaag cacagcagat t 21

<210> 947
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 947
acagcaggag cuuccgccut t 21

<210> 948
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 948
uuccgccucc ucuccacuat t 21

<210> 949
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 949

uccacuggag cacacaacut t 21

<210> 950
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 950
acacaacuug aaccuggcut t 21

<210> 951
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 951
aaccuggcuu auuuucugat t 21

<210> 952
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 952
uucugcaggg accagcccat t 21

<210> 953
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 953
ccagccccac auggucagut t 21

<210> 954
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 954
uuucucccca ugugguggcat t 21

<210> 955
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源

<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 955
agagagugua gaaauaaagt t 21

<210> 956
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 956
ugacgucagc cccgcccccc t 21

<210> 957
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 957
ugcauuccca gcgcgacgut t 21

<210> 958
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 958
uucucggcca gggcauucct t 21

<210> 959
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 959
ugccucagug ucucggccat t 21

<210> 960
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 960
ugcucucuac ccugccucat t 21

<210> 961
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 961
ucgcccgcaa gcgcucucut t 21

<210> 962
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 962
uagcuccgcc cggcgcccgt t 21

<210> 963
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 963
ugauccgcag cagcuccgct t 21

<210> 964
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 964
ucucgggucc ugauccgcat t 21

<210> 965
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 965
aucgggaauc ggcucgggut t 21

<210> 966
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 966
ucugggucgg gaucgggaat t 21

<210> 967
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 967
ugcgggguuag gaucugggut t 21

<210> 968
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 968
ugggcggggg cgcgggguuat t 21

<210> 969
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 969
ugcggcggcg gcggggcggt t 21

<210> 970
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 970
ugcgucguac auggcggcgt t 21

<210> 971
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 971
agccgcgcuc ugcgucguat t 21

<210> 972
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 972
aggacaagcu ccagccgcgt t 21

<210> 973
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 973
agcccgcgaa ggacaagcut t 21

<210> 974
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 974
uaggaagccg cagcccgcgt t 21

<210> 975
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 975
ugugguagaa gcccaggaat t 21

<210> 976
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 976
ucgccccgac gugguagaat t 21

<210> 977
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 977
uaggcagcgg gucgccccgt t 21

<210> 978
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 978
uggcgugcuc gcucaggcat t 21

<210> 979
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 979
aggaggugcg gggcgugcut t 21

<210> 980
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 980
ugcgcgucgc ggaggaggut t 21

<210> 981
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 981
aacaacaugc gcgcgucgct t 21

<210> 982
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 982
uccgaagcgc cgaacaacat t 21

<210> 983
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 983
ugcaacgccc cggccgaagt t 21

<210> 984
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>

<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 984
uccgacgcag ugcaacgcct t 21

<210> 985
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 985
uggagaggac gccgacgcat t 21

<210> 986
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 986
uccagcggga uaccggagat t 21

<210> 987
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 987
agagucugcu ccagcgggat t 21

<210> 988
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 988
agaggaccug cagagucugt t 21

<210> 989
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 989
ugcacaagau cugagaggat t 21

<210> 990
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 990
ucuggccuuc cgcacaagat t 21

<210> 991
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 991
uguuccgacu ccuggccuut t 21

<210> 992
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 992
ugaagaugcc aauguuccgt t 21

<210> 993
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 993
aaggauggau ggaagaugct t 21

<210> 994
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 994
ugcuuaaguu gaaggauggt t 21

<210> 995
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 995
uucggaggaa cuugcuuaat t 21

<210> 996
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 996
ucagagaccc ugucggaggt t 21

<210> 997
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 997
ugggaggcau uugcagagat t 21

<210> 998
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 998
ugacauuggc cgggaggcat t 21

<210> 999

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 999
agaugagcug guggacauut t 21

<210> 1000
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1000
auuuugccgg agaugagcut t 21

<210> 1001
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1001
agagaugccu auuuugccgt t 21

<210> 1002
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1002
acacucuggu aagagagaut t 21

<210> 1003
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1003
ucccaucaga cacucuggut t 21

<210> 1004
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1004

accagaacgu uuuccccaut t 21

<210> 1005
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1005
aagucagaca ccagaacgut t 21

<210> 1006
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1006
cuuuggaccg aaagucagat t 21

<210> 1007
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1007
ucacgacuuc gucuuuggat t 21

<210> 1008
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1008
accaaggcau ccacgacuut t 21

<210> 1009
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1009
aagcaggaac auaccaaggt t 21

<210> 1010
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源

<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1010
agaaggggau gaagcaggat t 21

<210> 1011
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1011
aggccacugu agaaggggat t 21

<210> 1012
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1012
aaggagggau aaggccacut t 21

<210> 1013
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1013
ugccucugaa ggaaggaggt t 21

<210> 1014
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1014
acauaucgca cgccucugat t 21

<210> 1015
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1015
acuccuccau ccacauauct t 21

<210> 1016
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1016
acguugucac ucacuccuct t 21

<210> 1017
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1017
aaugaagggu acguugucat t 21

<210> 1018
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1018
guuuuggcau caaugaaggt t 21

<210> 1019
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1019
ugugaugguu guuuuggcat t 21

<210> 1020
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1020
agaaggggga cacggugaut t 21

<210> 1021
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1021
acucccaua gaaggggat t 21

<210> 1022
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1022
ucagaugucg uacuccccat t 21

<210> 1023
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1023
acuugacuuu agggcagaut t 21

<210> 1024
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1024
aaaguucgug gacuugacut t 21

<210> 1025
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1025
ucacaugaag aaaguucgut t 21

<210> 1026
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1026
uuggugaugu ccacaugaat t 21

<210> 1027
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1027
uguagacuga gcuuggugat t 21

<210> 1028
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1028
uugugcagag gcguagacut t 21

<210> 1029
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1029
uuagagguuc ccugugcagt t 21

<210> 1030
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1030
ucgagagaag guagagguut t 21

<210> 1031
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1031
uggacaaaag cucucgagat t 21

<210> 1032
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1032
ugagauccgg ggggacaaat t 21

<210> 1033
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1033
ucagcaccuu gagauccggt t 21

<210> 1034
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1034
aggcauaucu cucccagcat t 21

<210> 1035
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1035
uauccucgaa ggcauaucut t 21

<210> 1036
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 1036
uaaugcaucc aaauauccut t 21

<210> 1037
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1037
uccaagaacc ugaaugcaut t 21

<210> 1038
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1038
ugcccuucuc uuccaagaat t 21

<210> 1039
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>

<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1039
uguugcagau gcccuucuct t 21

<210> 1040
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1040
uuggcugggg ccuguugcat t 21

<210> 1041
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1041
augacuucag gccuggcugt t 21

<210> 1042
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1042
uccuucugag gaugacuuct t 21

<210> 1043
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1043
uaggauccau cccuucugat t 21

<210> 1044
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1044
auggcgaccu caggauccat t 21

<210> 1045
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1045
ugcccagcug ggcauggcgt t 21

<210> 1046
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1046
acucauguuu gcccagcugt t 21

<210> 1047
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1047
ugaagaaucc agacucaugt t 21

<210> 1048
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1048
agccgacucc ggggaagaat t 21

<210> 1049
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1049
acagccaagg cagccgacut t 21

<210> 1050
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1050
ucuccagccu cacagccaat t 21

<210> 1051
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1051
ucucaucucc cuccagccut t 21

<210> 1052
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1052
agguggucua gcagcucaut t 21

<210> 1053
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1053
uugagacgca gguggucuat t 21

<210> 1054

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1054
agggcaggau gcugagacgt t 21

<210> 1055
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1055
ucucucaucc cagggcaggt t 21

<210> 1056
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1056
uuguccagga ugcucucaut t 21

<210> 1057
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1057
uugggcgaga ggguguccat t 21

<210> 1058
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1058
uuguagcgag ccugggcgat t 21

<210> 1059
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1059

ucacucagug cuguagcgat t 21

<210> 1060
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1060
cuuucauuuc uucacucagt t 21

<210> 1061
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1061
auccaccuuu gucuuucaut t 21

<210> 1062
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1062
uugcucaugu auccaccuut t 21

<210> 1063
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1063
aguugcaaau cuugcucaut t 21

<210> 1064
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1064
aauggguagc aaguugcaat t 21

<210> 1065
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源

<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1065
agacauuauc cuaaugggut t 21

<210> 1066
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1066
agcauuacau aagacauuat t 21

<210> 1067
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1067
aggguacagg gcagcauuat t 21

<210> 1068
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1068
auuccacagg caggguacat t 21

<210> 1069
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1069
ugcaauggca gauuccacat t 21

<210> 1070
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1070
uuggacaauc gcaauggcat t 21

<210> 1071
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1071
uucaccaguc ucuggacaat t 21

<210> 1072
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1072
aucuggaagc caugucacct t 21

<210> 1073
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1073
ucgucgggca uaucuggaat t 21

<210> 1074
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1074
uacaggacau cgucgggcat t 21

<210> 1075
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1075
acccacugca accacaggat t 21

<210> 1076
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1076
accugugagg ucacccacut t 21

<210> 1077
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1077
uucgagugaa caccugugat t 21

<210> 1078
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1078
acaucagcac ucgagugaat t 21

<210> 1079
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1079
ucggggagca gacacaucat t 21

<210> 1080
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1080
uaccuggagg cggggagcat t 21

<210> 1081
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1081
acuggcauuu gggaccuggt t 21

<210> 1082
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1082
uuggcugcuc acuggcauut t 21

<210> 1083
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1083
augggggaggc cuguuggcut t 21

<210> 1084
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1084
ucaggugugc auggggaggt t 21

<210> 1085
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1085
ugccaguccu gcucaggugt t 21

<210> 1086
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1086
uaguccagca gggccaguct t 21

<210> 1087
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1087
uggagcaggg aguccagcat t 21

<210> 1088
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1088
acagcccuug ggggagcagt t 21

<210> 1089
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1089
uucucugcug gacagcccut t 21

<210> 1090
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1090
uccucugcuu uggucucugt t 21

<210> 1091
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 1091
ucgcggggug gccucugcut t 21

<210> 1092
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1092
accugaggau ggaccgcggt t 21

<210> 1093
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1093
uuucaggcug gaccugaggt t 21

<210> 1094
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>

<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1094
ucaagaagaa guucaggcut t 21

<210> 1095
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1095
uuacuuuauu gcccaagaat t 21

<210> 1096
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1096
agcaccagca gguacuuuat t 21

<210> 1097
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1097
uagagccccu cagcaccagt t 21

<210> 1098
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1098
ugaaaggugg agagccccut t 21

<210> 1099
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1099
agugaaaaac ugggaaaggt t 21

<210> 1100
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1100
acucuucucu agugaaaaat t 21

<210> 1101
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1101
aagugacuca cagacucuut t 21

<210> 1102
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1102
uucgccuccu caagugacut t 21

<210> 1103
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1103
ucugcuagac ucgccuccut t 21

<210> 1104
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1104
accucugaaa gaaucugcut t 21

<210> 1105
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1105
aaacuuuagc accucugaat t 21

<210> 1106
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1106
acaaagaugg gaaacuuuat t 21

<210> 1107
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1107
ugagguagcu gcacaaagat t 21

<210> 1108
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1108
uagcaaugcg gagguagcut t 21

<210> 1109

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1109
aggggucacu acacagcaat t 21

<210> 1110
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1110
acgucacagg caggggucat t 21

<210> 1111
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1111
ugggauccuc cacgucacat t 21

<210> 1112
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1112
ucucagaggc ugggauccut t 21

<210> 1113
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1113
aaaccaacuc agcucagagt t 21

<210> 1114
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1114

uagcuuuuca uaaaaccaat t 21

<210> 1115
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1115
agguugcuuc cuagcuuuut t 21

<210> 1116
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1116
acaggcgaaa gguugcuuct t 21

<210> 1117
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1117
uggaccgcug cacaggcgat t 21

<210> 1118
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1118
agaguuaagu gcuggaccgt t 21

<210> 1119
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1119
ucugauguau uagaguuaat t 21

<210> 1120
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源

<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1120
auuaacgcau gcugauguat t 21

<210> 1121
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1121
ucaaccagcu gaauuaacgt t 21

<210> 1122
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1122
ugugucauuu cccaaccagt t 21

<210> 1123
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1123
ugggcuuccu ggugucauut t 21

<210> 1124
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1124
uacccucugc acugggcuut t 21

<210> 1125
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1125
agucaguaag ggacccucut t 21

<210> 1126
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1126
uccacgaaac agucaguaat t 21

<210> 1127
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1127
ucauuaauag ggccacgaat t 21

<210> 1128
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1128
ugaacagucu gaccauuaat t 21

<210> 1129
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1129
accucaugcu ggaacaguct t 21

<210> 1130
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1130
ugucauucua agaaccucat t 21

<210> 1131
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1131
ucaaacaccu gucauucuat t 21

<210> 1132
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1132
ucccccaccc auccaaacat t 21

<210> 1133
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1133
ucccaucaca aggcccccat t 21

<210> 1134
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1134
uagccuaccc cccaucacat t 21

<210> 1135
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1135
ucacacaugg gccagccuat t 21

<210> 1136
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1136
uaccccacaa gaucacacat t 21

<210> 1137
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1137
ucuucccucc accccacaat t 21

<210> 1138
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1138
ucaugcuauu cucuucccut t 21

<210> 1139
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1139
uggaaguggg aucaugcuat t 21

<210> 1140
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1140
ucccacagca uggggaagut t 21

<210> 1141
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1141
acugcacccc uucccacagt t 21

<210> 1142
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1142
ucuuggggac gaacugcact t 21

<210> 1143
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1143
ucagugucgu ucuuggggat t 21

<210> 1144
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1144
accaccugac aggcagugut t 21

<210> 1145
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1145
aucuuugcag accaccugat t 21

<210> 1146
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 1146
uaagguuauc aucuuugcat t 21

<210> 1147
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1147
guuuuuagua gucaagguut t 21

<210> 1148
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1148
ugccauggag acguuuuuat t 21

<210> 1149
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>

<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1149
uuuguuaccc ccgccauggt t 21

<210> 1150
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1150
agauuaucau cuuguuacct t 21

<210> 1151
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1151
aaaauuaagu agauuaucat t 21

<210> 1152
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1152
aaagguguuc uaaaauuaat t 21

<210> 1153
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1153
aguuagguga aaaaggugut t 21

<210> 1154
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1154
aaacauuauu uuaguuaggt t 21

<210> 1155
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1155
aaaacucuuu aaacauuaut t 21

<210> 1156
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1156
acauuuuuau acaaaacuct t 21

<210> 1157
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1157
aacgcuuccu uacauuuuut t 21

<210> 1158
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1158
aacagguaac aacgcuucct t 21

<210> 1159
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1159
auacaaaauu caacagguat t 21

<210> 1160
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1160
acugauucac auaauacaat t 21

<210> 1161
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1161
acuaacaucu cacugauuct t 21

<210> 1162
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1162
aggcuuauuc uacuaacaut t 21

<210> 1163
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1163
uuuuuuuuuu aaggcuuaut t 21

<210> 1164

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1164
aaccgauuuu uuuuuuuuut t 21

<210> 1165
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1165
ucacugcacc caaccgauut t 21

<210> 1166
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1166
acagccgugu gccacugcat t 21

<210> 1167
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1167
aagugcuggg auuacagcct t 21

<210> 1168
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1168
uuggccuccc aaagugcugt t 21

<210> 1169
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1169

aucugccaac cuuggccuct t 21

<210> 1170
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1170
accucaggug aucugccaat t 21

<210> 1171
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1171
uuugaacucc ugaccucagt t 21

<210> 1172
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1172
ucagacuggu cuugaacuct t 21

<210> 1173
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1173
ugcuauguug gccagacugt t 21

<210> 1174
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1174
uacaggguuu ugcuauguut t 21

<210> 1175
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源

<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1175
auuuuuagua gagacagggt t 21

<210> 1176
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1176
auaauuuuug uauuuuuagt t 21

<210> 1177
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1177
accaugccca gauaauuuut t 21

<210> 1178
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1178
aggcaugcac caccaugcct t 21

<210> 1179
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1179
agcugggauu acaggcaugt t 21

<210> 1180
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1180
uuuccgaaua gcugggauut t 21

<210> 1181
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1181
ucugccucag ccuuccgaat t 21

<210> 1182
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1182
ucaagugauu cuccugccut t 21

<210> 1183
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1183
ucuccugggu ucaagugaut t 21

<210> 1184
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1184
ucgcaaccuc cgccuccugt t 21

<210> 1185
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1185
aaucucagcu caccgcaact t 21

<210> 1186
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1186
ugaaauggug caaucucagt t 21

<210> 1187
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1187
aggcuggaau gaaauggugt t 21

<210> 1188
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1188
acucauguug cccaggcugt t 21

<210> 1189
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1189
ucagacuuuc acucauguut t 21

<210> 1190
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1190
uuuuuuuuug agucagacut t 21

<210> 1191
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1191
uuuuaaauuu uuuuuuuuut t 21

<210> 1192
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1192
uauuauuuug uuuuuuaaat t 21

<210> 1193
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1193
uugcacacua gauuauuuut t 21

<210> 1194
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1194
aggugaaugc ccugcacact t 21

<210> 1195
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1195
ugggggggcug aggugaaugt t 21

<210> 1196
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1196
uuuggcuccu gccugggggt t 21

<210> 1197
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1197
ucugcugugc uuggcuccut t 21

<210> 1198
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1198
aggcggaagc uccugcugut t 21

<210> 1199
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1199
uaguggagag gaggcggaat t 21

<210> 1200
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1200
aguugugugc uccaguggat t 21

<210> 1201
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 1201
agccagguuc aaguugugut t 21

<210> 1202
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1202
ucagaaaaua agccagguut t 21

<210> 1203
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1203
ugggcugguc ccugcagaat t 21

<210> 1204
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>

<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1204
acugaccaug uggggcuggt t 21

<210> 1205
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1205
ugccacacau ggggagaaat t 21

<210> 1206
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1206
cuuuauuucu acacucucut t 21

<210> 1207
<211> 18
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1207
agcggggucu gaagucau 18

<210> 1208
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1208
cuuacgcuga guacuucgat t 21

<210> 1209
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<220>
<221> 來源
<223> /註="組合 DNA/RNA 分子的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1209
ucgaaguacu cagcguaagt t 21

<210> 1210
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1210
ggcuuccugg gcuucuacca a 21

<210> 1211
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1211
uugugcggaa ggccaggagu a 21

<210> 1212
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1212
aaggccagga gucggaacau u 21

<210> 1213
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1213
aggccaggag ucggaacauu a 21

<210> 1214
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1214

aacguucugg ugucugacuu u 21

<210> 1215
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1215
cugacuuucg guccaaagac a 21

<210> 1216
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1216
ucgguccaaa gacgaagucg u 21

<210> 1217
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1217
cgguccaaag acgaagucgu a 21

<210> 1218
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1218
gacgaagucg uggaugccuu a 21

<210> 1219
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1219
cuugguaugu uccugcuuca u 21

<210> 1220
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1220
ggccuuaucc cuccuuccuu a 21

<210> 1221
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1221
aggagugagu gacaacguac a 21

<210> 1222
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1222
gugagugaca acguacccuu a 21

<210> 1223
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1223
ugaugccaaa acaaccauca a 21

<210> 1224
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1224
cgacaucugc ccuaaaguca a 21

<210> 1225
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1225
acgaacuuuc uucaugugga a 21

<210> 1226
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 1226
gcacagggaa ccucuaccuu a 21

<210> 1227
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1227
ugcugggaga gauaugccuu a 21

<210> 1228
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1228
ugggagagau augccuucga a 21

<210> 1229
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1229
agagauaugc cuucgaggau a 21

<210> 1230
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1230
auaugccuuc gaggauauuu a 21

<210> 1231
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1231
ugccuucgag gauauuugga u 21

<210> 1232
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1232
auucagguuc uuggaagaga a 21

<210> 1233
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1233
cauccucaga agggauggau a 21

<210> 1234
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1234
ccugcccugg gaugagagca u 21

<210> 1235
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1235
gacaaaggug gauacaugag a 21

<210> 1236
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1236
aaagguggau acaugagcaa a 21

<210> 1237
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1237
guggauacau gagcaagauu u 21

<210> 1238
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1238
uggauacaug agcaagauuu a 21

<210> 1239
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1239
auacaugagc aagauuugca a 21

<210> 1240
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1240
agcaagauuu gcaacuugcu a 21

<210> 1241
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1241
caagauuugc aacuugcuac a 21

<210> 1242
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1242
ugcaacuugc uacccauuag a 21

<210> 1243
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1243
aacuugcuac ccauuaggau a 21

<210> 1244
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1244
gccauugcga uuguccagag a 21

<210> 1245
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1245
gauuguccag agacugguga a 21

<210> 1246
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1246
uggugacaug gcuuccagau a 21

<210> 1247
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1247
ccagauaugc ccgacgaugu a 21

<210> 1248
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1248
gugguugcag ugggugaccu a 21

<210> 1249
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1249
aggucccaaa ugccagugag a 21

<210> 1250
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 1250
ucacuugagg aggcgagucu a 21

<210> 1251
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 1251
agucuagcag auucuuucag a 21

<210> 1252
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 1252
auucuuucag aggugcuaaa a 21

<210> 1253
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 1253
uucuuucaga ggugcuaaag u 21

<210> 1254

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1254
gugcuaaagu uucccaucuu u 21

<210> 1255
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1255
ucccaucuuu gugcagcuac a 21

<210> 1256
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1256
cugccuguga cguggaggau a 21

<210> 1257
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1257
ugugacgugg aggaucccag a 21

<210> 1258
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1258
ucugagcuga guugguuuua u 21

<210> 1259
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1259
aguugguuuu augaaaagcu a 21

<210> 1260
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1260
uugguuuuau gaaaagcuag a 21

<210> 1261
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1261
gguuuuauga aaagcuagga a 21

210> 1262
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1262
guuuuaugaa aagcuaggaa a 21

<210> 1263
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1263
uuuuaugaaa agcuaggaag a 21

<210> 1264
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1264
uaugaaaagc uaggaagcaa a 21

<210> 1265
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1265
cguuaauuca gcugguuggg a 21

<210> 1266
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1266
guuaauucag cugguuggga a 21

<210> 1267
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1267
agcugguugg gaaaugacac a 21

<210> 1268
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1268
ccuauuaaug gucagacugu u 21

<210> 1269
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1269

cuauuaaugg ucagacuguu a 21

<210> 1270
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1270
gcuggcccau gugugaucuu a 21

<210> 1271
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1271
uggcccaugu gugaucuugu a 21

<210> 1272
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1272
ccuaacuaaa auaauguuua a 21

<210> 1273
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1273
uuaccuguug aauuuuguau u 21

<210> 1274
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1274
accuguugaa uuuuguauua u 21

<210> 1275
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1275
uguauuaugu gaaucaguga a 21

<210> 1276
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1276
uaugugaauc agugagaugu u 21

<210> 1277
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1277
gauguuagua gaauaagccu u 21

<210> 1278
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1278
auguuaguag aauaagccuu a 21

<210> 1279
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1279
uauaauggag auccucaugg a 21

<210> 1280
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1280
gugucugagu uccauuccaa a 21

<210> 1281
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 1281
agucguggau gcccuggugu a 21

<210> 1282
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1282
ugcuaucaag gguaccugga a 21

<210> 1283
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1283
ucccagguuu gugcccgaau a 21

<210> 1284
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1284
ccagguuugu gcccgaauga a 21

<210> 1285
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1285
uggagcaaca gugucuagau a 21

<210> 1286
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1286
cuuuuggagg cagcuaggaa a 21

<210> 1287
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1287
aagacaauga uuugguguuu a 21

<210> 1288
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1288
gacaaugauu ugguguuuag a 21

<210> 1289
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1289
caaugauuug guguuuagaa a 21

<210> 1290
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1290
ugccagauaa cuuauuacuu u 21

<210> 1291
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1291
acaccuuugg cucuuacuaa u 21

<210> 1292
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1292
cuggcuccaa aucuuuguau a 21

<210> 1293
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1293
uggcuccaaa ucuuuguaua a 21

<210> 1294
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1294
ccaaaucuuu guauagucau a 21

<210> 1295
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1295
agagacaaag ugucuaggcu a 21

<210> 1296
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1296
aagugucuag gcuacacaga a 21

<210> 1297
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1297
agaaacuucu gccuugcuuu a 21

<210> 1298
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1298
gaaggauuga auggauacac a 21

<210> 1299
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1299
ggauugaaug gauacaccaa a 21

<210> 1300
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1300
uugguagaag cccaggaagc cgc 23

<210> 1301
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1301
uacuccuggc cuuccgcaca aga 23

<210> 1302
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1302
aauguuccga cuccuggccu ucc 23

<210> 1303
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1303
uaauguuccg acuccuggcc uuc 23

<210> 1304
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1304
aaagucagac accagaacgu uuu 23

<210> 1305
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1305
ugucuuugga ccgaaaguca gac 23

<210> 1306
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1306
acgacuucgu cuuuggaccg aaa 23

<210> 1307
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1307
uacgacuucg ucuuuggacc gaa 23

<210> 1308
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1308
uaaggcaucc acgacuucgu cuu 23

<210> 1309

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1309
augaagcagg aacauaccaa ggc 23

<210> 1310
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1310
uaaggaagga gggauaaggc cac 23

<210> 1311
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1311
uguacguugu cacucacucc ucc 23

<210> 1312
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1312
uaaggguacg uugucacuca cuc 23

<210> 1313
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1313
uugaugguug uuuuggcauc aau 23

<210> 1314
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1314
uugacuuuag ggcagauguc gua 23

<210> 1315
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1315
uuccacauga agaaaguucg ugg 23

<210> 1316
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1316
uaagguagag guucccugug cag 23

<210> 1317
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1317
uaaggcauau cucucccagc acc 23

<210> 1318
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1318
uucgaaggca uaucucuccc agc 23

<210> 1319
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1319
uauccucgaa ggcauaucuc ucc 23

<210> 1320
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1320
uaaauauccu cgaaggcaua ucu 23

<210> 1321
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1321
auccaaauau ccucgaaggc aua 23

<210> 1322
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1322
uucucuucca agaaccugaa ugc 23

<210> 1323
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1323
uauccauccc uucugaggau gac 23

<210> 1324
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1324

augcucucau cccagggcag gau 23

<210> 1325
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1325
ucucauguau ccaccuuugu cuu 23

<210> 1326
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1326
uuugcucaug uauccaccuu ugu 23

<210> 1327
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1327
aaaucuugcu cauguaucca ccu 23

<210> 1328
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1328
uaaaucuugc ucauguaucc acc 23

<210> 1329
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1329
uugcaaaucu ugcucaugua ucc 23

<210> 1330
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1330
uagcaaguug caaaucuugc uca 23

<210> 1331
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1331
uguagcaagu ugcaaaucuu gcu 23

<210> 1332
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1332
ucuaaugggu agcaaguugc aaa 23

<210> 1333
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1333
uauccuaaug gguagcaagu ugc 23

<210> 1334
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1334
ucucuggaca aucgcaaugg cag 23

<210> 1335
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1335
uucaccaguc ucuggacaau cgc 23

<210> 1336
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 1336
uaucuggaag ccaugucacc agu 23

<210> 1337
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1337
uacaucgucg ggcauaucug gaa 23

<210> 1338
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1338
uaggucaccc acugcaacca cag 23

<210> 1339
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1339
ucucacuggc auuugggacc ugg 23

<210> 1340
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1340
uagacucgcc uccucaagug acu 23

<210> 1341
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1341
ucugaaagaa ucugcuagac ucg 23

<210> 1342
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1342
uuuuagcacc ucugaaagaa ucu 23

<210> 1343
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1343
acuuuagcac cucugaaaga auc 23

<210> 1344
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1344
aaagauggga aacuuuagca ccu 23

<210> 1345
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1345
uguagcugca caaagauggg aaa 23

<210> 1346
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1346
uauccuccac gucacaggca ggg 23

<210> 1347
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1347
ucugggaucc uccacgucac agg 23

<210> 1348
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1348
auaaaaccaa cucagcucag agg 23

<210> 1349
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1349
uagcuuuuca uaaaaccaac uca 23

<210> 1350
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1350
ucuagcuuuu cauaaaacca acu 23

<210> 1351
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1351
uuccuagcuu uucauaaaac caa 23

<210> 1352
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1352
uuuccuagcu uuucauaaaa cca 23

<210> 1353
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1353
ucuuccuagc uuuucauaaa acc 23

<210> 1354
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1354
uuugcuuccu agcuuuucau aaa 23

<210> 1355
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1355
ucccaaccag cugaauuaac gca 23

<210> 1356
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1356
uucccaacca gcugaauuaa cgc 23

<210> 1357
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1357
ugugucauuu cccaaccagc uga 23

<210> 1358
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1358
aacagucuga ccauuaauag ggc 23

<210> 1359
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1359
uaacagucug accauuaaua ggg 23

<210> 1360
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1360
uaagaucaca caugggccag ccu 23

<210> 1361
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1361
uacaagauca cacaugggcc agc 23

<210> 1362
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1362
uuaaacauua uuuuaguuag gug 23

<210> 1363
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1363
aauacaaaau ucaacaggua aca 23

<210> 1364

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1364
auaauacaaa auucaacagg uaa 23

<210> 1365
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1365
uucacugauu cacauaauac aaa 23

<210> 1366
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1366
aacaucucac ugauucacau aau 23

<210> 1367
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1367
aaggcuuauu cuacuaacau cuc 23

<210> 1368
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1368
uaaggcuuau ucuacuaaca ucu 23

<210> 1369
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1369
uccaugagga ucuccauuau acg 23

<210> 1370
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1370
uuuggaaugg aacucagaca cca 23

<210> 1371
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1371
uacaccaggg cauccacgac uuc 23

<210> 1372
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1372
uuccagguac ccuugauagc aca 23

<210> 1373
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1373
uauucgggca caaaccuggg aug 23

<210> 1374
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1374
uucauucggg cacaaaccug gga 23

<210> 1375
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1375
uaucuagaca cuguugcucc aga 23

<210> 1376
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1376
uuuccuagcu gccuccaaaa gua 23

<210> 1377
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1377
uaaacaccaa aucauugucu uug 23

<210> 1378
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1378
ucuaaacacc aaaucauugu cuu 23

<210> 1379
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1379

uuucuaaaca ccaaaucauu guc 23

<210> 1380
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 1380
aaaguaauaa guuaucuggc agg 23

<210> 1381
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 1381
auuaguaaga gccaaaggug ucc 23

<210> 1382
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 1382
uauacaaaga uuuggagcca gug 23

<210> 1383
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 1383
uuauacaaag auuuggagcc agu 23

<210> 1384
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1384
uaugacuaua caaagauuug gag 23

<210> 1385
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1385
uagccuagac acuuugucuc uag 23

<210> 1386
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1386
uucuguguag ccuagacacu uug 23

<210> 1387
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1387
uaaagcaagg cagaaguuuc uac 23

<210> 1388
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1388
uguguaucca uucaauccuu cug 23

<210> 1389
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1389
uuugguguau ccauucaauc cuu 23

<210> 1390
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1390
ggcuuccugg gcuucuacca a 21

<210> 1391
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 1391
uugugcggaa ggccaggagu a 21

<210> 1392
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1392
aaggccagga gucggaacau u 21

<210> 1393
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1393
aggccaggag ucggaacauu a 21

<210> 1394
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1394
aacguucugg ugucugacuu u 21

<210> 1395
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1395
cugacuuucg guccaaagac a 21

<210> 1396
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1396
ucgguccaaa gacgaagucg u 21

<210> 1397
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1397
cgguccaaag acgaagucgu a 21

<210> 1398
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1398
gacgaagucg uggaugccuu a 21

<210> 1399
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1399
cuugguaugu uccugcuuca u 21

<210> 1400
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1400
ggccuuaucc cuccuuccuu a 21

<210> 1401
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1401
aggagugagu gacaacguac a 21

<210> 1402
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1402
gugagugaca acguacccuu a 21

<210> 1403
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1403
ugaugccaaa acaaccauca a 21

<210> 1404
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1404
cgacaucugc ccuaaaguca a 21

<210> 1405
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1405
acgaacuuuc uucaugugga a 21

<210> 1406
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1406
gcacagggaa ccucuaccuu a 21

<210> 1407
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1407
ugcugggaga gauaugccuu a 21

<210> 1408
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1408
ugggagagau augccuucga a 21

<210> 1409
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1409
agagauaugc cuucgaggau a 21

<210> 1410
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1410
auaugccuuc gaggauauuu a 21

<210> 1411
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1411
ugccuucgag gauauuugga u 21

<210> 1412
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1412
auucagguuc uuggaagaga a 21

<210> 1413
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1413
cauccucaga agggauggau a 21

<210> 1414
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1414
ccugcccugg gaugagagca u 21

<210> 1415
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1415
gacaaaggug gauacaugag a 21

<210> 1416
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1416
aaagguggau acaugagcaa a 21

<210> 1417
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1417
guggauacau gagcaagauu u 21

<210> 1418
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1418
uggauacaug agcaagauuu a 21

<210> 1419

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1419
auacaugagc aagauuugca a 21

<210> 1420
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1420
agcaagauuu gcaacuugcu a 21

<210> 1421
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1421
caagauuugc aacuugcuac a 21

<210> 1422
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1422
ugcaacuugc uacccauuag a 21

<210> 1423
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1423
aacuugcuac ccauuaggau a 21

<210> 1424
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1424
gccauugcga uuguccagag a 21

<210> 1425
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1425
gauuguccag agacugguga a 21

<210> 1426
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1426
uggugacaug gcuuccagau a 21

<210> 1427
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1427
ccagauaugc ccgacgaugu a 21

<210> 1428
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1428
gugguugcag ugggugaccu a 21

<210> 1429
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1429
aggucccaaa ugccagugag a 21

<210> 1430
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1430
ucacuugagg aggcgagucu a 21

<210> 1431
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1431
agucuagcag auucuuucag a 21

<210> 1432
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1432
auucuuucag aggugcuaaa a 21

<210> 1433
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1433
uucuuucaga ggugcuaaag u 21

<210> 1434
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1434

gugcuaaagu uucccaucuu u 21

<210> 1435
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成寡核苷酸"

<400> 1435
ucccaucuuu gugcagcuac a 21

<210> 1436
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成寡核苷酸"

<400> 1436
cugccuguga cguggaggau a 21

<210> 1437
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成寡核苷酸"

<400> 1437
ugugacgugg aggaucccag a 21

<210> 1438
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成寡核苷酸"

<400> 1438
ucugagcuga guugguuuua u 21

<210> 1439
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1439
aguugguuuu augaaaagcu a 21

<210> 1440
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1440
uugguuuuau gaaaagcuag a 21

<210> 1441
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1441
gguuuuauga aaagcuagga a 21

<210> 1442
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1442
guuuuaugaa aagcuaggaa a 21

<210> 1443
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1443
uuuuaugaaa agcuaggaag a 21

<210> 1444
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1444
uaugaaaagc uaggaagcaa a 21

<210> 1445
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1445
cguuaauuca gcugguuggg a 21

<210> 1446
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 1446
guuaauucag cugguuggga a 21

<210> 1447
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1447
agcugguugg gaaaugacac a 21

<210> 1448
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1448
ccuauuaaug gucagacugu u 21

<210> 1449
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1449
cuauuaaugg ucagacuguu a 21

<210> 1450
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1450
gcuggcccau gugugaucuu a 21

<210> 1451
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1451
uggcccaugu gugaucuugu a 21

<210> 1452
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1452
ccuaacuaaa auaauguuua a 21

<210> 1453
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1453
uuaccuguug aauuuuguau u 21

<210> 1454
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1454
accuguugaa uuuuguauua u 21

<210> 1455
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1455
uguauuaugu gaaucaguga a 21

<210> 1456
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1456
uaugugaauc agugagaugu u 21

<210> 1457
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1457
gauguuagua gaauaagccu u 21

<210> 1458
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1458
auguuaguag aauaagccuu a 21

<210> 1459
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1459
uauaauggag auccucaugg a 21

<210> 1460
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1460
gugucugagu uccauuccaa a 21

<210> 1461
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1461
agucguggau gcccuggugu a 21

<210> 1462
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1462
ugcuaucaag gguaccugga a 21

<210> 1463
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1463
ucccagguuu gugcccgaau a 21

<210> 1464
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1464
ccagguuugu gcccgaauga a 21

<210> 1465
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1465
uggagcaaca gugucuagau a 21

<210> 1466
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1466
cuuuuggagg cagcuaggaa a 21

<210> 1467
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1467
aagacaauga uuugguguuu a 21

<210> 1468
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1468
gacaaugauu ugguguuuag a 21

<210> 1469
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1469
caaugauuug guguuuagaa a 21

<210> 1470
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 1470
ugccagauaa cuuauuacuu u 21

<210> 1471
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 1471
acaccuuugg cucuuacuaa u 21

<210> 1472
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 1472
cuggcuccaa aucuuuguau a 21

<210> 1473
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 1473
uggcuccaaa ucuuuguaua a 21

<210> 1474

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1474
ccaaaucuuu guauagucau a 21

<210> 1475
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1475
agagacaaag ugucuaggcu a 21

<210> 1476
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1476
aagugcuag gcuacacaga a 21

<210> 1477
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1477
agaaacuucu gccuugcuuu a 21

<210> 1478
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1478
gaaggauuga auggauacac a 21

<210> 1479
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1479
ggauugaaug gauacaccaa a 21

<210> 1480
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1480
uugguagaag cccaggaagc cgc 23

<210> 1481
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1481
uacuccuggc cuuccgcaca aga 23

<210> 1482
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1482
aauguuccga cuccuggccu ucc 23

<210> 1483
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1483
uaauguuccg acuccuggcc uuc 23

<210> 1484
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1484
aaagucagac accagaacgu uuu 23

<210> 1485
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1485
ugucuuugga ccgaaaguca gac 23

<210> 1486
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1486
acgacuucgu cuuuggaccg aaa 23

<210> 1487
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1487
uacgacuucg ucuuuggacc gaa 23

<210> 1488
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1488
uaaggcaucc acgacuucgu cuu 23

<210> 1489
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1489

augaagcagg aacauaccaa ggc 23

<210> 1490
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1490
uaaggaagga gggauaaggc cac 23

<210> 1491
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1491
uguacguugu cacucacucc ucc 23

<210> 1492
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1492
uaaggguacg uugucacuca cuc 23

<210> 1493
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1493
uugaugguug uuuuggcauc aau 23

<210> 1494
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1494
uugacuuuag ggcagauguc gua 23

<210> 1495
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1495
uuccacauga agaaaguucg ugg 23

<210> 1496
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1496
uaagguagag guucccugug cag 23

<210> 1497
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1497
uaaggcauau cucucccagc acc 23

<210> 1498
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1498
uucgaaggca uaucucuccc agc 23

<210> 1499
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1499
uauccucgaa ggcauaucuc ucc 23

<210> 1500
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1500
uaaauauccu cgaaggcaua ucu 23

<210> 1501
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 1501
auccaaauau ccucgaaggc aua 23

<210> 1502
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1502
uucucuucca agaaccugaa ugc 23

<210> 1503
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1503
uauccauccc uucugaggau gac 23

<210> 1504
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1504
augcucucau cccagggcag gau 23

<210> 1505
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1505
ucucauguau ccaccuuugu cuu 23

<210> 1506
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1506
uuugcucaug uauccaccuu ugu 23

<210> 1507
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1507
aaaucuugcu cauguaucca ccu 23

<210> 1508
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1508
uaaaucuugc ucauguaucc acc 23

<210> 1509
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1509
uugcaaaucu ugcucaugua ucc 23

<210> 1510
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1510
uagcaaguug caaaucuugc uca 23

<210> 1511
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1511
uguagcaagu ugcaaaucuu gcu 23

<210> 1512
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1512
ucuaaugggu agcaaguugc aaa 23

<210> 1513
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1513
uauccuaaug gguagcaagu ugc 23

<210> 1514
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1514
ucucuggaca aucgcaaugg cag 23

<210> 1515
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1515
uucaccaguc ucuggacaau cgc 23

<210> 1516
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1516
uaucuggaag ccaugucacc agu 23

<210> 1517
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1517
uacaucgucg ggcauaucug gaa 23

<210> 1518
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1518
uaggucaccc acugcaacca cag 23

<210> 1519
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1519
ucucacuggc auuugggacc ugg 23

<210> 1520
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1520
uagacucgcc uccucaagug acu 23

<210> 1521
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1521
ucugaaagaa ucugcuagac ucg 23

<210> 1522
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1522
uuuuagcacc ucugaaagaa ucu 23

<210> 1523
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1523
acuuuagcac cucugaaaga auc 23

<210> 1524
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1524
aaagauggga aacuuuagca ccu 23

<210> 1525
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1525
uguagcugca caaagauggg aaa 23

<210> 1526
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1526
uauccuccac gucacaggca ggg 23

<210> 1527
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1527
ucugggaucc uccacgucac agg 23

<210> 1528
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1528
auaaaaccaa cucagcucag agg 23

<210> 1529

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1529
uagcuuuuca uaaaaccaac uca 23

<210> 1530
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1530
ucuagcuuuu cauaaaacca acu 23

<210> 1531
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1531
uuccuagcuu uucauaaaac caa 23

<210> 1532
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1532
uuuccuagcu uuucauaaaa cca 23

<210> 1533
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1533
ucuuccuagc uuuucauaaa acc 23

<210> 1534
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1534
uuugcuuccu agcuuuucau aaa 23

<210> 1535
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1535
ucccaaccag cugaauuaac gca 23

<210> 1536
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1536
uucccaacca gcugaauuaa cgc 23

<210> 1537
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1537
ugugucauuu cccaaccagc uga 23

<210> 1538
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1538
aacagucuga ccauuaauag ggc 23

<210> 1539
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1539
uaacagucug accauuaaua ggg 23

<210> 1540
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1540
uaagaucaca caugggccag ccu 23

<210> 1541
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1541
uacaagauca cacaugggcc agc 23

<210> 1542
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1542
uuaaacauua uuuuaguuag gug 23

<210> 1543
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1543
aauacaaaau ucaacaggua aca 23

<210> 1544
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1544

auaauacaaa auucaacagg uaa 23

<210> 1545
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 1545
uucacugauu cacauaauac aaa 23

<210> 1546
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 1546
aacaucucac ugauucacau aau 23

<210> 1547
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 1547
aaggcuuauu cuacuaacau cuc 23

<210> 1548
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 1548
uaaggcuuau ucuacuaaca ucu 23

<210> 1549
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1549
uccaugagga ucuccauuau acg 23

<210> 1550
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1550
uuuggaaugg aacucagaca cca 23

<210> 1551
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1551
uacaccaggg cauccacgac uuc 23

<210> 1552
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1552
uuccagguac ccuugauagc aca 23

<210> 1553
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1553
uauucgggca caaaccuggg aug 23

<210> 1554
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1554
uucauucggg cacaaaccug gga 23

<210> 1555
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1555
uaucuagaca cuguugcucc aga 23

<210> 1556
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 1556
uuuccuagcu gccuccaaaa gua 23

<210> 1557
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1557
uaaacaccaa aucauugucu uug 23

<210> 1558
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1558
ucuaaacacc aaaucauugu cuu 23

<210> 1559
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1559
uuucuaaaca ccaaaucauu guc 23

<210> 1560
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1560
aaaguaauaa guuaucuggc agg 23

<210> 1561
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1561
auuaguaaga gccaaaggug ucc 23

<210> 1562
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1562
uauacaaaga uuuggagcca gug 23

<210> 1563
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1563
uuauacaaag auuuggagcc agu 23

<210> 1564
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1564
uaugacuaua caaagauuug gag 23

<210> 1565
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1565
uagccuagac acuuugucuc uag 23

<210> 1566
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1566
uucuguguag ccuagacacu uug 23

<210> 1567
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1567
uaaagcaagg cagaaguuuc uac 23

<210> 1568
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1568
uguguaucca uucaauccuu cug 23

<210> 1569
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1569
uuugguguau ccauucaauc cuu 23

<210> 1570
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1570
gcggcuuccu gggcuucuac cac 23

<210> 1571
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1571
ucuugugcgg aaggccagga guc 23

<210> 1572
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1572
ggaaggccag gagucggaac auu 23

<210> 1573
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1573
gaaggccagg agucggaaca uug 23

<210> 1574
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1574
aaaacguucu ggugucugac uuu 23

<210> 1575
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1575
gucugacuuu cgguccaaag acg 23

<210> 1576
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1576
uuucggucca aagacgaagu cgu 23

<210> 1577
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1577
uucgguccaa agacgaaguc gug 23

<210> 1578
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1578
aagacgaagu cguggaugcc uug 23

<210> 1579
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1579
gccuugguau guuccugcuu cau 23

<210> 1580
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1580
guggccuuau cccuccuucc uuc 23

<210> 1581
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1581
ggaggaguga gugacaacgu acc 23

<210> 1582
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1582
gagugaguga caacguaccc uuc 23

<210> 1583
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1583
auugaugcca aaacaaccau cac 23

<210> 1584

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1584
uacgacaucu gcccuaaagu caa 23

<210> 1585
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1585
ccacgaacuu ucuucaugug gac 23

<210> 1586
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1586
cugcacaggg aaccucuacc uuc 23

<210> 1587
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1587
ggugcuggga gagauaugcc uuc 23

<210> 1588
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1588
gcugggagag auaugccuuc gag 23

<210> 1589
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1589
ggagagauau gccuucgagg aua 23

<210> 1590
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1590
agauaugccu ucgaggauau uug 23

<210> 1591
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1591
uaugccuucg aggauauuug gau 23

<210> 1592
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1592
gcauucaggu ucuuggaaga gaa 23

<210> 1593
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1593
gucauccuca gaagggaugg auc 23

<210> 1594
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1594
auccugcccu gggaugagag cau 23

<210> 1595
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1595
aagacaaagg uggauacaug agc 23

<210> 1596
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1596
acaaaggugg auacaugagc aag 23

<210> 1597
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1597
agguggauac augagcaaga uuu 23

<210> 1598
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1598
gguggauaca ugagcaagau uug 23

<210> 1599
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1599

ggauacauga gcaagauuug caa 23

<210> 1600
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1600
ugagcaagau uugcaacuug cua 23

<210> 1601
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1601
agcaagauuu gcaacuugcu acc 23

<210> 1602
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1602
uuugcaacuu gcuacccauu agg 23

<210> 1603
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1603
gcaacuugcu acccauuagg aua 23

<210> 1604
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1604
cugccauugc gauuguccag aga 23

<210> 1605
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1605
gcgauugucc agagacuggu gac 23

<210> 1606
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1606
acuggugaca uggcuuccag aua 23

<210> 1607
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1607
uuccagauau gcccgacgau guc 23

<210> 1608
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1608
cugugguugc agugggugac cuc 23

<210> 1609
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1609
ccaggucccа aaugccagug agc 23

<210> 1610
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1610
agucacuuga ggaggcgagu cua 23

<210> 1611
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成

寡核苷酸"

<400> 1611
cgagucuagc agauucuuuc aga 23

<210> 1612
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1612
agauucuuuc agaggugcua aag 23

<210> 1613
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1613
gauucuuuca gaggugcuaa agu 23

<210> 1614
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1614
aggugcuaaa guuucccauc uuu 23

<210> 1615
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源

<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1615
uuucccaucu uugugcagcu acc 23

<210> 1616
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1616
cccugccugu gacguggagg auc 23

<210> 1617
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1617
ccugugacgu ggaggauccc agc 23

<210> 1618
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1618
ccucugagcu gaguugguuu uau 23

<210> 1619
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1619
ugaguugguu uuaugaaaag cua 23

<210> 1620
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1620
aguugguuuu augaaaagcu agg 23

<210> 1621
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1621
uugguuuuau gaaaagcuag gaa 23

<210> 1622
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1622
ugguuuuaug aaaagcuagg aag 23

<210> 1623
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1623
gguuuuauga aaagcuagga agc 23

<210> 1624
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1624
uuuaugaaaa gcuaggaagc aac 23

<210> 1625
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1625
ugcguuaauu cagcugguug gga 23

<210> 1626
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1626
gcguuaauuc agcugguugg gaa 23

<210> 1627
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1627
ucagcugguu gggaaaugac acc 23

<210> 1628
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1628
gcccuauuaa uggucagacu guu 23

<210> 1629
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1629
cccuauuaau ggucagacug uuc 23

<210> 1630
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1630
aggcuggccc augugugauc uug 23

<210> 1631
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1631
gcuggcccau gugugaucuu gug 23

<210> 1632
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1632
caccuaacua aaauaauguu uaa 23

<210> 1633
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1633
uguuaccugu ugaauuuugu auu 23

<210> 1634
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1634
uuaccuguug aauuuuguau uau 23

<210> 1635
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1635
uuuguauuau gugaaucagu gag 23

<210> 1636
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1636
auuaugugaa ucagugagau guu 23

<210> 1637
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1637
gagauguuag uagaauaagc cuu 23

<210> 1638
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1638
agauguuagu agaauaagcc uua 23

<210> 1639

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1639
cguauaaugg agauccucau gga 23

<210> 1640
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1640
uggugucuga guuccauucc aaa 23

<210> 1641
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1641
gaagucgugg augcccuggu gug 23

<210> 1642
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1642
ugugcuauca aggguaccug gac 23

<210> 1643
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1643
caucccaggu uugugcccga aug 23

<210> 1644
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1644
ucccagguuu gugcccgaau gac 23

<210> 1645
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1645
ucuggagcaa cagugucuag aug 23

<210> 1646
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1646
uacuuuugga ggcagcuagg aag 23

<210> 1647
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1647
caaagacaau gauuuggugu uua 23

<210> 1648
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1648
aagacaauga uuugguguuu aga 23

<210> 1649
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1649
gacaaugauu ugguguuuag aaa 23

<210> 1650
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1650
ccugccagau aacuuauuac uuu 23

<210> 1651
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1651
ggacaccuuu ggcucuuacu aau 23

<210> 1652
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1652
cacuggcucc aaaucuuugu aua 23

<210> 1653
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1653
acuggcucca aaucuuugua uag 23

<210> 1654
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述: 合成
寡核苷酸"

<400> 1654

cuccaaaucu uuguauaguc auc 23

<210> 1655
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 1655
cuagagacaa agugucuagg cua 23

<210> 1656
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 1656
caaagugucu aggcuacaca gaa 23

<210> 1657
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 1657
guagaaacuu cugccuugcu uug 23

<210> 1658
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成寡核苷酸"

<400> 1658
cagaaggauu gaauggauac acc 23

<210> 1659
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註="人工序列的敘述：合成
寡核苷酸"

<400> 1659
aaggauugaa uggauacacc aaa 23

第 110111925 號專利申請案
113 年 11 月 26 日修正替換頁

申請專利範圍

1. 一種抑制含類馬鈴薯儲藏蛋白磷脂酶域 3(PNPLA3)表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑或其鹽，

其中該雙股 RNAi 劑或其鹽包含形成雙股區之正義股與反義股，

其中該正義股與反義股之長度各自獨立地為 18 至 25 個核苷酸，

其中該反義股包含來自核苷酸序列 5'-AGACAUUAUCCUAAUGGGU-3' (SEQ ID NO:563)的至少 18 個連續核苷酸，

其中該正義股之所有核苷酸與該反義股之所有核苷酸均包含核苷酸修飾，

其中至少一個該經修飾之核苷酸包含選自由去氧-核苷酸修飾、2'-O-甲基修飾、2'-氟修飾、鎖核苷酸修飾、非鎖核苷酸修飾、構形受限之核苷酸修飾、乙基受約束核苷酸修飾、無鹼基核苷酸修飾、2'-胺基-修飾、2'-O-烯丙基-修飾、2'-C-烷基-修飾、2'-羥基-修飾、2'-甲氧基乙基修飾、2'-O-烷基-修飾、N-嗎啉基核苷酸修飾、胺基磷酸酯修飾、包含非天然鹼基之核苷酸修飾、四氫哌喃修飾、1,5-脫水己糖醇修飾、環己烯基修飾、包含硫代磷酸酯基修飾之核苷酸、包含甲基膦酸酯基修飾之核苷酸、包含 5'-磷酸酯修飾之核苷酸及包含 5'-磷酸酯擬似物修飾之核苷酸所組成群組的修飾，

其中該雙股 RNAi 劑或其鹽進一步包含至少一個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸間鍵結基，以及

其中至少一股接合至配體，其包含一或多種 N-乙醯基半乳糖胺（GalNAc）衍生物。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑或其鹽，其中該核苷酸之修飾為 2′-O-甲基修飾或 2′-氟修飾。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑或其鹽，

其中該正義股之所有核苷酸包含選自由 2′-O-甲基修飾或 2′-氟修飾所組成群組中之修飾，

其中該正義股在 5′-末端包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸間鍵結基，

其中該反義股之所有核苷酸包含選自由 2′-O-甲基修飾與 2′-氟修飾所組成群組中之修飾，

其中該反義股在 5′-端包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸間鍵結基，及在 3′-端包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸間鍵結基，及

其中該正義股係在 3′-端利用雙價或三價鍵結體接合一種或多種 N-乙醯基半乳糖胺(GalNAc)衍生物。

4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之雙股 RNAi 劑或其鹽，其中該配體係附接在正義股之 3’ -端。

5. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑或其鹽，其中至少一股包含含有至少 1 個核苷酸之 3’ 突出。

6. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之雙股 RNAi

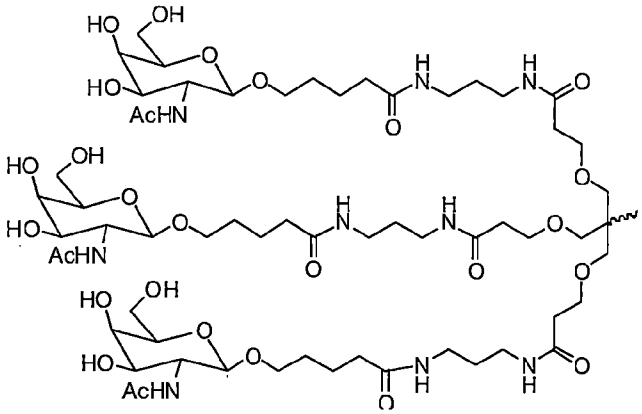
劑或其鹽，其中至少一股包含含有至少 2 個核苷酸之 3’ 突出。

7. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑或其鹽，其中各股之長度係獨立地為 19 至 23 個核苷酸。

8. 如申請專利範圍第 7 項所述之雙股 RNAi 劑或其鹽，其中各股之長度係獨立地為 21 至 23 個核苷酸。

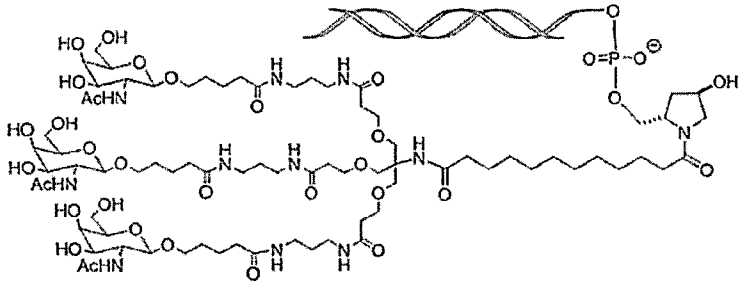
9. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之雙股 RNAi 劑或其鹽，其中該配體為利用雙價或三價分支鏈結體附接至該至少一股。

10. 如申請專利範圍第 9 項所述之雙股 RNAi 劑或其鹽，其中該配體為



。

11. 如申請專利範圍第 10 項所述之雙股 RNAi 劑或其鹽，其中該雙股 RNAi 劑或其鹽係接合如下圖所示之配體



。

12. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之雙股 RNAi 劑或其鹽，其中該硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸間鍵結基係在一股 3’-端。

13. 如申請專利範圍第 12 項所述之雙股 RNAi 劑或其鹽，其中該股為反義股。

14. 如申請專利範圍第 12 項所述之雙股 RNAi 劑或其鹽，其中該股為正義股。

15. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之雙股 RNAi 劑或其鹽，其中該硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸間鍵結基係在一股之 5’-端。

16. 如申請專利範圍第 15 項所述之雙股 RNAi 劑或其鹽，其中該股為反義股。

17. 如申請專利範圍第 15 項所述之雙股 RNAi 劑或其鹽，其中該股為正義股。

18. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之雙股 RNAi 劑或其鹽，其中該硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸間鍵結基係在一股之 5’-與 3’-端。

19. 如申請專利範圍第 18 項所述之雙股 RNAi 劑或其鹽，其中該股為反義股。

20. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑或其鹽，其中在雙螺旋反義股之 5′-末端之 1 位置之鹼基對為 AU 鹼基對。

21. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑或其鹽，其中該正義股之長度為 21 個核苷酸，及該反義股之長度為 23 個核苷酸。

22. 一種包含如申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑或其鹽之單離細胞。

23. 一種用於抑制 PNPLA3 基因表現之醫藥組成物，係包含如申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑或其鹽。

24. 如申請專利範圍第 23 項所述之醫藥組成物，其中該雙股 RNAi 劑或其鹽係存在於非緩衝溶液中。

25. 如申請專利範圍第 24 項所述之醫藥組成物，其中該非緩衝溶液為生理食鹽水或水。

26. 如申請專利範圍第 23 項所述之醫藥組成物，其中該雙股 RNAi 劑或其鹽係存在於緩衝液中。

27. 如申請專利範圍第 26 項所述之醫藥組成物，其中該緩衝液包含乙酸鹽、檸檬酸鹽、醇溶穀蛋白、碳酸鹽、或磷酸鹽、或其任何組合。

28. 如申請專利範圍第 26 項所述之醫藥組成物，其中該緩衝液為磷酸鹽緩衝液(PBS)。

29. 一種於體外抑制細胞中 PNPLA3 表現之方法，該方法包括：

(a) 將該細胞與如申請專利範圍第1至21項中任一項所述之雙股RNAi劑或其鹽或如申請專利範圍第23至28項中任一項所述之醫藥組成物接觸；及

(b) 將步驟(a)所產生之該細胞維持一段足以達到PNPLA3基因之mRNA轉錄本降解之時間，藉以抑制該細胞中PNPLA3基因之表現。

30. 如申請專利範圍第29項所述之方法，其中該PNPLA3表現係受到抑制至少30%。

31. 一種如申請專利範圍第1至21項中任一項所述之雙股RNAi劑或其鹽或如申請專利範圍第23至28項中任一項所述之醫藥組成物於製備用於治療患有可能因降低PNPLA3表現而受益之疾病或病變之個體的藥物之用途，該藥物包括醫療有效量之該雙股RNAi劑或該醫藥組成物。

32. 如申請專利範圍第31項所述之用途，其中該病變為PNPLA3相關疾病。

33. 如申請專利範圍第32項所述之用途，其中該PNPLA3相關疾病為非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)。

34. 如申請專利範圍第32項所述之方法用途，其中該PNPLA3相關疾病為脂肪肝(脂肪變性)。

35. 如申請專利範圍第32項所述之方法用途，其中該PNPLA3相關疾病為非酒精性脂肪肝炎(NASH)。

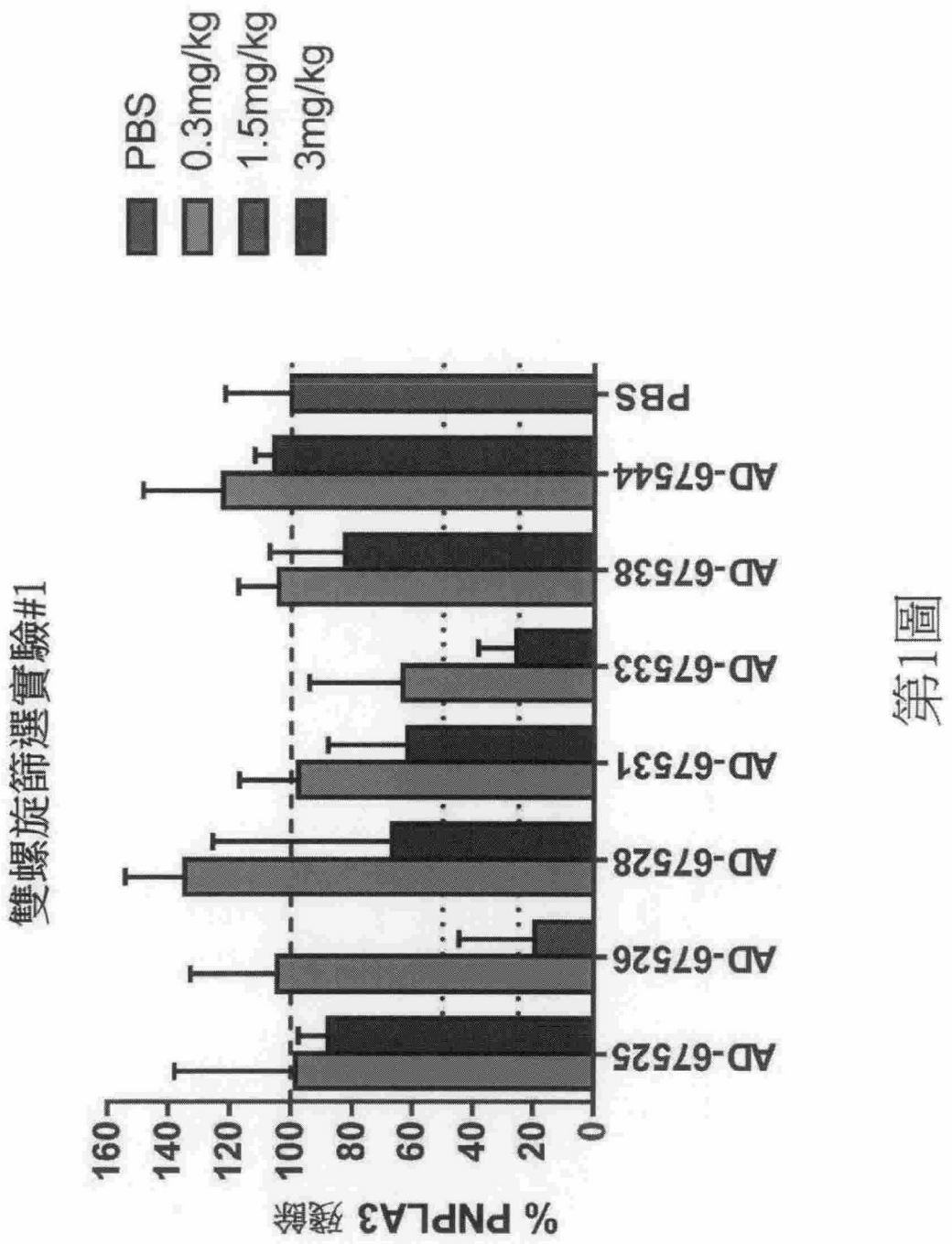
36. 如申請專利範圍第31至35項中任一項所述之用途，其中該個體為人類。

37. 如申請專利範圍第 31 至 35 項中任一項所述之用途，其中，抗-PNPLA3 抗體、或其抗原結合片段被投與至該個體。

38. 如申請專利範圍第 31 至 35 項中任一項所述之用途，其中該雙股 RNAi 劑或其鹽之投藥劑量為 0.01 mg/kg 至 10 mg/kg。

39. 如申請專利範圍第 31 至 35 項中任一項所述之用途，其中該雙股 RNAi 劑或其鹽係經皮下投與該個體。

圖式


雙螺旋篩選實驗#1
% PNPLA3 殘餘
160
140
120
100
80
60
40
20
0
AD-67525
AD-67526
AD-67528
AD-67531
AD-67533
AD-67538
AD-67544
PBS
PBS
0.3mg/kg
1.5mg/kg
3mg/kg

第1圖