



(10) 授权公告号 CN 111433361 B

(45) 授权公告日 2024. 03. 29

(21) 申请号 201880077892.1

(22) 申请日 2018.11.30

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 111433361 A

(43) 申请公布日 2020.07.17

(30) 优先权数据  
62/593,431 2017.12.01 US  
62/676,034 2018.05.24 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2020.06.01

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2018/063416 2018.11.30

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02019/109001 EN 2019.06.06

(73) 专利权人 德克萨斯A&M大学体系  
地址 美国德克萨斯州

(72) 发明人 S·V·迪多

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司  
72003

专利代理师 吴小瑛 付文川

(51) Int.Cl.  
C12N 15/11 (2006.01)  
A61K 48/00 (2006.01)  
C07H 21/04 (2006.01)  
C12N 15/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
WO 2014004572 A2, 2014.01.03  
LINYAN MENG. Towards a therapy for  
Angelman syndrome by targeting a long  
non-coding RNA.《NATURE》.2014,第518卷(第  
7539期),第409-412页.  
TAN WEN-HANN. Pharmacological  
therapies for Angelman syndrome.《Wiener  
Medizinische Wochenschrift》.2016,第167卷  
(第9期),第205-218页.

审查员 张智贤

权利要求书1页 说明书68页  
序列表167页 附图33页

(54) 发明名称  
天使综合征反义治疗

(57) 摘要  
本文公开了能够诱导动物或人的神经元中来自父本等位基因的泛素-蛋白质连接酶E3A (UBE3A) 的表达的反义寡核苷酸。所述寡核苷酸通过与在SNORD115-45 snoRNA下游的UBE3A-AS的5'端的SNHG14长非编码RNA杂交而靶向UBE3A父本等位基因的阻抑基因。还公开了用于治疗天使综合征的药物组合物和方法。



1. 一种反义寡核苷酸, 其由长度为17至20个核苷酸的连续核苷酸序列组成, 与核酸序列SEQ ID NO:2的连续部分具有100%的互补性, 其中所述反义寡核苷酸由选自SEQ ID NO:85-91的序列组成。

2. 权利要求1所述的反义寡核苷酸, 其中所述反义寡核苷酸由SEQ ID NO:89的核苷酸序列组成。

3. 权利要求1所述的反义寡核苷酸, 其包含一个或多个修饰的核苷。

4. 权利要求3所述的反义寡核苷酸, 其中所述一个或多个修饰的核苷是2'糖修饰的核苷。

5. 权利要求4所述的反义寡核苷酸, 其中一个或多个2'糖修饰的核苷独立地选自由以下组成的组: 2'-O-烷基-RNA、2'-O-甲基-RNA、2'-烷氧基-RNA、2'-O-甲氧基乙基-RNA、2'-氨基-DNA、2'-氟-DNA、阿拉伯糖核酸(ANA)、2'-氟-ANA和锁核酸(LNA)核苷。

6. 权利要求3所述的反义寡核苷酸, 其中所述一个或多个修饰的核苷是LNA核苷。

7. 权利要求3所述的反义寡核苷酸, 其中所述一个或多个修饰的核苷包括核苷酸取代、脱氧核苷酸取代或其组合。

8. 权利要求1至6任一项所述的反义寡核苷酸, 其中所述反义寡核苷酸包含至少一个修饰的核苷间连接。

9. 权利要求8所述的反义寡核苷酸, 其中, 所述至少一个修饰的核苷间连接包括硫代磷酸酯核苷间连接。

10. 权利要求1所述的反义寡核苷酸, 其中所述反义寡核苷酸能够募集RNase H。

11. 权利要求1所述的反义寡核苷酸, 其中所述反义寡核苷酸是间隙体。

12. 权利要求11所述的反义寡核苷酸, 其中所述反义寡核苷酸由选自SEQ ID NO:365和SEQ ID NO:371至383的核酸序列组成。

13. 权利要求12所述的反义寡核苷酸, 其中所述反义寡核苷酸由选自SEQ ID NO:374、SEQ ID NO:381、SEQ ID NO:382和SEQ ID NO:383的序列组成。

14. 反义寡核苷酸, 其由SEQ ID NO:381所示的序列 $A^L * G^L * A^L * a * t * g * g * c * a * c * a * t * c * t * 5mC^L * T^L * T^L * G^L$ 组成, 其中

大写字母表示RNA核苷;

小写字母表示DNA核苷;

5mC表示5-甲基胞嘧啶核苷;

上标L表示锁核酸(LNA)核苷;和

星号表示硫代磷酸酯核苷间连接。

15. 一种药物组合物, 其包含权利要求1至14中任一项所述的反义寡核苷酸中的一种或多种以及药学上可接受的稀释剂、溶剂、载体、盐和/或佐剂。

16. 权利要求1至14中任一项所述的反义寡核苷酸在制备用于治疗受试者的天使综合征的药物中的用途。

## 天使综合征反义治疗

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年12月1日提交的美国临时申请号62/593,431和2018年5月24日提交的申请序列号62/676,034的权益,所述申请通过引用的方式以其整体并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请含有以电子形式提交的序列表,为ASCII.txt文件,名称为“922001-2020 Sequence Listing\_ST25”,创建于2018年11月30日。该序列表的内容以其整体并入本文。

### 背景技术

[0005] 天使综合征(Angelman syndrome, AS)是与严重的认知和运动缺陷、癫痫、睡眠障碍和非典型的“快乐”性情相关的神经发育障碍。患有AS的个体常在2-3岁时被诊断出来,具有正常的寿命。他们一生都需要的生活辅助和医疗护理。目前患有AS的个体的治疗选择很少,且其大多数患者需要抗癫痫药物来治疗癫痫发作。

[0006] 天使综合征是由影响母系遗传的泛素-蛋白质连接酶E3A(UBE3A)基因的表达或功能的突变引起的。与大多数基因不同,UBE3A经受基因组印记,这是一种罕见的自然存在的现象,其关闭基因的一个等位基因而使另一个等位基因开启。在中枢神经系统(CNS)的神经元中,父本UBE3A等位基因是关闭的,而在身体的所有其他细胞类型中,UBE3A的两个等位基因都是开启的。由于这个原因,AS总是由影响母系遗传的UBE3A等位基因的突变引起。

[0007] 父本UBE3A等位基因通过UBE3A反义转录物(UBE3A-AS)关闭,UBE3A反义转录物是表达几种蛋白质编码和非编码转录物的长RNA转录物的组分。UBE3A-AS自父本等位基因表达并且仅在CNS的神经元中,并且对于关闭父本UBE3A等位基因的表达是充分且必需的。UBE3A为何在神经元中印迹的原因是不清楚的,但其为治疗患有AS的个体创造了独特的机会,因为在父本染色体上存在有功能的(虽然是非活性的)UBE3A拷贝。目前为止的研究表明,开启父本UBE3A等位基因是治疗AS的可行疗法。

[0008] 发明概述

[0009] 本文公开了UBE3A-AS转录物的5'端的一个区域,该区域对其稳定性是重要的。基于这些发现,设计靶向该区域的反义寡核苷酸(ASO),以便终止UBE3A-AS的转录并重新激活父本UBE3A等位基因的表达。这些靶向UBE3A-AS的5'端的ASO能够使UBE3A-AS的转录停止并开启父本UBE3A等位基因。SNHG14是一种多顺反子转录物,其编码几种不同的RNA,包括UBE3A-AS。

[0010] 因此,本文公开了ASO,其含有长度为10至30个核苷酸(即,10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个)的连续核苷酸序列,并且与SNORD115的3'端和SNORD109B的5'端(被认为是代表UBE3A反义转录物(UBE3A-AS)的5'端)之间的靶外显子具有至少98%(即98%、99%或100%)的互补性。特别地,靶外显子可以在UBE3A-AS的5'端中,对应于人类基因组装配hg19上的位置25,511,577至25,516,681。在一些实施方案中,靶核酸是位于UBE3A-AS的5'端中的五个外显子之一,其可对应于位置25,511,577至25,511,761(外显子1)、25,512,059至25,512,191(外显子2)、25,

513,476至25,513,600(外显子3)、25,514,752至25,514,880(外显子4)以及25,516,565至25,516,681(外显子5)。因此,靶核酸可以是SEQ ID NO:1、2、3、4或5内的10至30个核苷酸的连续核酸序列。

[0011] 在一些实施方案中,靶序列是包括UBE3A-AS外显子1-5、UBE3A-AS外显子5和SNORD109B外显子1、和/或SNORD109B外显子1-2的外显子边界。

[0012] 设计ASO的方法和策略是本领域已知的。在一些实施方案中,ASO被设计成靶向在人类受试者之间保守的序列。在一些实施方案中,ASO被设计成靶向在灵长类受试者之间保守的序列。

[0013] 寡核苷酸可以是反义寡核苷酸(即,如本领域普通技术人员将理解的那样-对其靶核酸反义),例如具有间隙体(gapmer)设计。所公开的寡核苷酸能够通过降解、减少或去除UBE3A-AS转录物而在神经元中诱导父本UBE3A表达。这通过其在SNORD109B snoRNA的上游位点靶向UBE3A-AS的5'端来完成。设计为靶向外显子1-5的ASO的实例在表1、2、3、4或5中提供。例如,在一些实施方案中,ASO包含核酸序列SEQ ID NO:6、7、8、9、10或11。

[0014] 所公开的ASO还可以具有一种或多种修饰以改善稳定性、溶解性、活性、细胞分布和/或细胞摄取。例如,所公开的ASO可含有一个或多个糖修饰的核苷和/或修饰的核苷间连接。例如,在一些实施方案中,寡核苷酸包含一个或多个从天然磷酸二酯修饰为例如对核酸酶攻击更有抵抗力的核苷间连接。在一些实施方案中,ASO含有一个或多个修饰的核碱基,其不同于天然存在的核碱基,但是在核酸杂交期间起作用。

[0015] 在一些实施方案中,ASO是DNA寡核苷酸。在一些实施方案中,ASO是RNA寡核苷酸。在其他实施方案中,ASO含有脱氧核苷酸和核糖核苷酸。例如,ASO可以是间隙体、头聚体(headmer)或尾聚体(tailmer)寡核苷酸。在一些实施方案中,间隙体的中央嵌段的侧翼是修饰的核糖核苷酸嵌段,其保护内部嵌段免于核酸酶降解。例如,ASO可以含有一段7、8、9、10或更多个天然DNA单体以激活靶RNA的RNase H裂解,以及在3'端和5'端具有3、4或5个修饰的核糖核苷酸单体用于防止核酸外切酶。在一些情况下,修饰的核糖核苷酸是2'-O-甲基(OMe)RNA核苷酸、2'-O-甲氧基乙基(MOE)-修饰的核苷酸或2'-锁核酸(LNA)。间隙体ASO的实例在表7、11和17中提供。因此,在一些实施方案中,所公开的ASO具有选自SEQ ID NO:362至392的核酸序列。

[0016] 还公开了包含一种或多种本文公开的ASO以及药学上可接受的稀释剂、载体、盐和/或佐剂的药物组合物。

[0017] 还公开了通过以有效量向父本UBE3A表达被抑制的靶细胞施用一种或多种本文所公开的ASO或公开的组合物,而在所述细胞中体内或体外诱导UBE3A表达的方法。

[0018] 还公开了用于治疗或预防与UBE3A的体内活性相关的疾病、病症或功能障碍的方法,包括向患有或易患该疾病、病症或功能障碍如天使综合征的受试者施用治疗或预防有效量的一种或多种所公开的ASO。

[0019] 本发明的一个或多个实施方案的细节在下面的附图和描述中阐明。通过说明书和附图以及权利要求书,本发明的其他特征、目的和优点将变得显而易见。例如,本领域技术人员阅读本说明书将理解,本发明证明了本文所述的某些序列影响UBE3A表达的有用性,并且进一步教导了为此类序列或靶向(例如,与之互补)此类序列的寡核苷酸形式的有用性。本领域技术人员将理解,本发明不限于任何特定的作用机制-只要寡核苷酸可以是有用的,

无论它们是否经由反义机制起作用,例如涉及RNase H活性,并且还提供了为此类序列或靶向此类序列的寡核苷酸和其他治疗形式(例如,siRNA、shRNA、核酸酶gRNA等)。类似地,本领域技术人员将理解,通过定义如本文所述的有用序列,本发明还描述了此类序列的多种形式(例如,作为核酸载体的一部分,例如可以在其中表达它们的载体(例如,体内、体外或两者兼有等))。因此,本领域技术人员阅读本发明将理解,本文中提及“ASO”是示例性的,并且可以利用适当的核酸(例如,寡核苷酸),而不论其作用机制如何;本领域技术人员知道关于通过各种机制(例如,siRNA、shRNA、核酸酶gRNA等)中的任何一种起作用的核酸(例如,寡核苷酸)的适当形式和结构的大量文献。在一些实施方案中,提供的核酸结合了本领域已知在一种或多种机理环境(例如,涉及RNase H、RISC、核酸指导的核酸酶,如Cas等)中有用的格式和/或结构特征。

### 附图说明

[0020] 图1A至1D示出了人和小鼠中的Prader-Willi/天使综合征(PWS/AS)印记区域。图1A显示了人PWS/AS印迹区域的RefSeq注释。图1B显示了小鼠中PWS/AS印迹直系同源区域的RefSeq注释。图1C显示了UBE3A-AS和UBE3A的3'端。图1D示出了链比对,其显示人、猕猴(食蟹猕猴(*Cynomolgus macaque*))、猪、大象、小鼠和大鼠之间的直系同源区域。靶区域在非人灵长类动物中是保守的,但在啮齿动物中不是保守的。图1D还显示了区域的基因组进化速率评测(GERP)图。正值代表特定DNA碱基处的进化限制。

[0021] 图2A至2E示出了靶向小鼠Ube3a-AS的ASO的分析。图2A是小鼠Ube3a-AS转录物和小鼠特异性ASO的大概位置的示意图。方框和线条分别代表外显子和内含子。箭头代表转录方向。图2B是用于测量父本Ube3a蛋白水平的Ube3aYFP报道基因等位基因的示意图。通过将黄色荧光蛋白(YFP)靶向内源性Ube3a基因座的3'端,生成Ube3aYFP小鼠模型。Ube3a-AS的表达抑制了父本Ube3aYFP等位基因的转录,而Ube3a-AS的缺失重新激活了父本Ube3aYFP的表达,这可通过使用抗YFP抗体的免疫荧光成像来检测。图2C是检查小鼠原代海马神经元中ASO的实验时间线的示意图。从具有父系遗传的Ube3aYFP等位基因的新生小鼠产生小鼠原代海马神经元(0DIV),并在体外7天后进行处理(7DIV)。处理后三天(10DIV),测量个体细胞中的Ube3aYFP蛋白水平。图2D含有免疫荧光图像,其显示用溶媒(veh)、阴性对照ASO(ASO-C)、托泊替康(Topo)、ASO-B和ASO 1.1处理的原代神经元中的父本Ube3aYFP蛋白。图2E显示了用溶媒(veh, 1%DMSO; n=3)、对照ASO(ASO-C, 15 $\mu$ M; n=3)、托泊替康(Topo, 0.3 $\mu$ M; n=3)、ASO-B(1.5、15 $\mu$ M; n=3)、ASO-1.1(1.5、15 $\mu$ M)、ASO-1.2(1.5、15 $\mu$ M)和ASO 3.1(1.5、15 $\mu$ M)处理的个体神经元细胞中的平均父本Ube3aYFP强度水平。缩写:YFP,黄色荧光蛋白;Tx,治疗;DIV,体外天数;n.s.,不显著。误差线代表平均值的标准误差。

[0022] 图3A至3D显示了靶向人UBE3A-AS的ASO的分析。图3A是显示人UBE3A-AS和人特异性ASO(ASO 1-6)的大概位置的示意图。ASO-7位于UBE3A-AS的内含子中。方框和线条分别代表外显子和内含子。图3B是检查来自核型正常个体的人GABAergic诱导的多能干细胞(iPSC)衍生的神经元中的ASO的实验时间线的示意图。在14DIV后处理人iPSC衍生的神经元,然后在20DIV进行RNA分离处理。图3C和3D显示在用对照ASO(ASO-C, 10 $\mu$ M)和ASO 1-7(10 $\mu$ M)以及托泊替康(Topo, 1 $\mu$ M)处理的iPSC衍生的神经元中UBE3A-AS(图3C)和UBE3A(图3D)的相对稳态RNA水平(相对于ASO-C标准化)。缩写:Tx,治疗;DIV,体外天数。误差线代表平均

值的标准误差。

[0023] 图4A至4I显示在GABAergic iPSC衍生的神经元中对人ASO-4和托泊替康的分析。图4A至4F显示在用ASO-4和托泊替康(1nM、3nM、10nM、30nM、100nM、300nM、1 $\mu$ M、3 $\mu$ M、10 $\mu$ M和30 $\mu$ M)的10个点的 $1/2$ log剂量曲线处理的iPSC衍生的神经元中UBE3A-AS(图4A)、SNORD116(图4B)、IPW(图4C)、SNORD115(图4D)、SNORD109A/B(图4E)和UBE3A(图4F)稳态RNA水平的相对表达(相对于1nM标准化)。图4G是检查在59DIV处理的GABAergic iPSC衍生的神经元中ASO-4的实验时间线的示意图。图4H至4I显示在用ASO-C(10 $\mu$ M)和ASO-4(1、5和10 $\mu$ M)处理的iPSC衍生的神经元中UBE3A-AS(图4H)和UBE3A(图4I)稳态RNA水平的相对表达(相对于ASO-C标准化)。缩写:Tx,治疗。误差线代表平均值的标准误差。

[0024] 图5A至5F显示在人GABAergic和谷氨酸能iPSC衍生的神经元中优化的ASO的分析。图5A是检查GABAergic iPSC衍生的神经元中优化的ASO的实验时间线的示意图。图5B显示用ASO-3.1、ASO-3.2、ASO-4.1、ASO-4.2、ASO-4.3、ASO-4.4、ASO-6.1、ASO-4.I和ASO-4.S的5个点的 $1/2$ log剂量曲线(30nM、100nM、300nM、1 $\mu$ M、3 $\mu$ M;n=6)处理的iPSC衍生的神经元中UBE3A-AS稳态RNA水平的相对表达(相对于水对照标准化)。ASO-4.I和ASO-4.S代表由两家公司(ASO-4.I, Integrated DNA Technologies; ASO-4.S, Sigma-Aldrich)制造的ASO-4。图5C是检查GABAergic iPSC衍生的神经元中ASO-4和ASO-6.1的实验时间线的示意图。图5D显示用ASO-4(ASO-4.I和ASO-4.S)和ASO-6.1的10个点的 $1/2$ log剂量曲线(1nM、3nM、10nM、30nM、100nM、300nM、1 $\mu$ M、3 $\mu$ M、10 $\mu$ M和30 $\mu$ M;n=3)处理的iPSC衍生的神经元中UBE3A-AS和UBE3A稳态RNA水平的相对表达(相对于1nM标准化)。图5E是检查谷氨酸能iPSC衍生的神经元中ASO-4和ASO-6.1的实验时间线的示意图。图5F显示在用ASO-4(ASO-4.I和ASO-4.S)和ASO-6.1的10个点的 $1/2$ log剂量曲线(1nM、3nM、10nM、30nM、100nM、300nM、1 $\mu$ M、3 $\mu$ M、10 $\mu$ M和30 $\mu$ M;n=3)处理的iPSC衍生的神经元中UBE3A-AS和UBE3A稳态RNA水平的相对表达(相对于水对照标准化)。误差线代表平均值的标准误差。

[0025] 图6A至6D显示在小鼠PWS/AS印迹区域中ASO靶区域的鉴定。图6A显示小鼠染色体7C上的直系同源PWS/AS印迹区域的RefSeq注释。图6B示出根据来自小鼠脑的RNA测序(RNA-seq)数据产生的转录物装配。图6C显示ASO靶区域,其显示了保留在Snord115宿主基因转录物/Ube3a-AS的5'端的外显子中的Snord115 snoRNA。比对的RNA-seq读段描述在组装的转录物下方。外显子和内含子分别用方框和线条表示。图6D是在保留的外显子Snord115\_ENSMUST00000101836(SEQ ID NO:490)、Snord115\_ENSMUST00000101936(SEQ ID NO:491)、Snord115\_ENSMUST00000104493(SEQ ID NO:492)、Snord115\_ENSMUST00000082443(SEQ ID NO:493)和Snord115\_ENSMUST00000104427(SEQ ID NO:494)中的snoRNA的序列比对,表明保留的snoRNA具有简并的C盒(C Box),其是功能性snoRNA的形成所必需的。

[0026] 图7A至7G显示在人PWS/AS印迹区域中ASO靶区域的鉴定。图7A显示Prader-Willi/天使综合症(PWS/AS)印迹区域的RefSeq注释。图7B显示人PWS多顺反子转录物的RNA-seq装配。图7C显示SNORD115-45保留在SNORD115宿主基因转录物的3'端/UBE3A-AS的5'端的外显子中。比对的RNA-seq读段由成年人类大脑产生,表明L1 LINE被转录。图7D显示SNORD115簇(SNORD115-39-48和SNORD109B)的3'端的RefSeq注释。图7E显示L1 LINE元件在SNORD115-44和SNORD115-45之间的位置。图7F显示代表主要进化枝的胎盘哺乳动物的链比对,表明在SNORD115-45-48区域的保守性,尽管在啮齿动物中有所减少。图7G显示靶区域中的snoRNA

与SNORD115-44 (功能性snoRNA) (SEQ ID NO:495)、SNORD115-48 (SEQ ID NO:496)、SNORD115-45 (SEQ ID NO:497)、SNORD115-46 (SEQ ID NO:498)和SNORD115-47 (SEQ ID NO:499)的序列比对,表明SNORD115-45 (保留的)、SNORD115-46 (部分保留的)和SNORD115-47具有简并的C盒,其是功能性snoRNA的形成所必需的。

[0027] 图8A至8C显示候选AS0的药效学分析。图8A显示在用具有不同主链和RNA修饰设计的AS0-4和AS0-6.1的10个点的 $1/2$ log剂量曲线(1nM、3nM、10nM、30nM、100nM、300nM、1 $\mu$ M、3 $\mu$ M、10 $\mu$ M和30 $\mu$ M;n=2)处理的GABAergic iPSC衍生的神经元中标准化的UBE3A-AS稳态RNA水平的拟合剂量响应曲线。使用4参数逻辑回归模型(Hill)拟合剂量响应曲线。图形代表拟合的模型和标准误差。Y轴表示UBE3A-AS RNA的相对水平,X轴表示AS0的对数摩尔(M)浓度。图8B和8C是拟合的剂量响应曲线的分层聚类树状图和星座图,显示候选AS0之间的关系并分组为3个聚类。

[0028] 图9显示了在天使综合征iPSC衍生的神经元中AS0-6.1.P0-1.0和AS0-4.4.PS.L的药效学分析。在用AS0-6.1.P0-1.0和AS0-4.4.PS.L的10个点的 $1/2$ log剂量曲线(1nM、3nM、10nM、30nM、100nM、300nM、1 $\mu$ M、3 $\mu$ M、10 $\mu$ M和30 $\mu$ M;n=3)处理的天使综合征iPSC衍生的神经元中标准化的UBE3A-AS稳态RNA水平的4参数逻辑回归模型(Hill)。

[0029] 图10显示在用AS0-6.1-P0-1.0和AS0-4.4.PS.L处理的天使综合征iPSC神经元中由PWS多顺反子转录物编码的RNA的表达分析。显示了在用溶媒(1% H<sub>2</sub>O;n=3)、AS0-6.1.P0-1.0(30 $\mu$ M;n=3)和AS0-4.4.PS.L(30 $\mu$ M;n=3)处理的AS iPSC衍生的神经元中SNURF、SNRPN、SNHG116、SNORD116 snoRNAs、IPW、SNHG115、SNORD115 snoRNAs、UBE3A-AS和UBE3A的标准化稳态RNA水平。数据代表相对于溶媒的RNA的平均百分比。误差线代表平均值的标准误差。星号(\*)表示使用单向ANOVA及Dunnett多重比较检验相对于溶媒具有统计学显著差异(p<0.05)。

[0030] 图11显示在食蟹猕猴中AS0-6.1.P0-1.0和AS0-4.4.PS.L的药效学分析。显示了用溶媒(0.9%盐水;n=5)、AS0-6.1.P0-1.0(10mg;n=3)和AS0-4.4.PS.L(10mg;n=3)治疗的猕猴CNS区域中UBE3A-AS的稳态RNA水平。数据代表UBE3A-AS RNA相对于溶媒的平均百分比。误差线代表平均值的标准误差。星号(\*)表示使用单向ANOVA及Dunnett多重比较检验相对于溶媒具有统计学显著差异(p<0.05)。

[0031] 发明详述

[0032] UBE3A-AS/Ube3a-AS转录物,也称为泛素-蛋白质连接酶E3A反义转录物和UBE3A-AS/Ube3a-AS,是由UBE3A-AS转录物转录产生的转录物的名称,其位于相对于UBE3A基因的反义DNA链上。注意,全部大写的基因名称表示人类基因(例如UBE3A),仅首字母大写的基因名称表示小鼠基因(例如Ube3a)。UBE3A-AS转录物是作为编码SNURF-SNRPN、孤儿C/D盒小核仁RNA(SNORD)簇和几个未表征的长非编码RNA的大多顺反子转录单元的一部分转录的。在小鼠和人类中,UBE3A/Ube3a基因均印记在中枢神经系统的神经元中,在此其仅自母本等位基因表达。UBE3A-AS/Ube3a-AS转录物对于沉默父本UBE3A/Ube3a等位基因的转录是必要且充分的,并且UBE3A-AS/Ube3a-AS的抑制重新激活了父本UBE3A/Ube3a等位基因的转录。影响母本遗传的UBE3A等位基因的功能或表达的突变引起了天使综合征(AS)。在AS中,父本等位基因是功能性的,但在表观遗传上是沉默的。如果在AS患者中不被沉默,则父本UBE3A等位基因可能是神经元中功能性UBE3A的来源。

[0033] 编码UBE3A-AS的多顺反子转录单位(下文称为PTU)长约450,000个碱基对。PTU的转录起始于SNURF-SNRPN基因座中的上游外显子(U-外显子),并朝UBE3A的5'端终止。PTU的组织方式(5'-3')如下:SNURF-SNRPN、SNORD107、SNORD64、SNORD109A、SNORD116(29个拷贝)、IPW、SNORD115(48个拷贝)、SNORD109B和UBE3A,它们的方向与上游转录物的方向相反。多顺反子转录物被选择性地剪接,并进行选择性3'-加工。SNURF-SNRPN编码两个多肽。SNORD位于宿主基因转录物(SNHG14)的内含子中,并通过所剪接的内含子的核酸外切脱支生成。UBE3A-AS代表与UBE3A基因重叠的转录物的3'端。大多数C/D box snoRNA在核糖体生物发生中起作用,其中它们指导核糖体RNA(rRNA)的2'-O-甲基化;然而,位于PWS/AS区域中的snoRNA缺少与已知rRNA的任何序列互补性;然而,已经发现SNORD115 snoRNA改变了5-羟色胺受体2C pre-mRNA的选择性剪接。

[0034] 本文公开了UBE3A-AS转录物的5'端对其稳定性是重要的证据。如本文所公开的,靶向UBE3A-AS 5'端的ASO能够降低UBE3A-AS水平,大概是通过使UBE3A-AS的转录停止,并开启父本UBE3A等位基因。

[0035] 本文所用的术语“寡核苷酸”,如技术人员通常所理解的,被定义为包含两个或更多个共价连接的核苷的分子。这样的共价连接的核苷也可以称为核酸分子或寡聚物。寡核苷酸通常在实验室中通过固相化学合成然后纯化来制备。当提及寡核苷酸的序列时,指的是共价连接的核苷酸或核苷的核碱基部分或其修饰的序列或顺序。本文公开的寡核苷酸是人造的,例如化学合成的。本文公开的寡核苷酸还可以包含一种或多种修饰的核苷或核苷酸。

[0036] 本文所用的术语“反义寡核苷酸”被定义为能够通过与靶核酸、特别是与靶核酸上的连续序列杂交来调节靶基因表达的寡核苷酸。在一些实施方案中,本文公开的反义寡核苷酸是单链的。

[0037] 术语“连续核苷酸序列”是指寡核苷酸的与靶核酸互补的区域。该术语在本文中与术语“连续核碱基序列”和术语“寡核苷酸基序序列”互换使用。在一些实施方案中,寡核苷酸的所有核苷酸都存在于连续核苷酸序列中。在一些实施方案中,寡核苷酸包含连续核苷酸序列,并且可以任选地包含其他核苷酸,例如可以用于将官能团连接至连续核苷酸序列的核苷酸接头区。核苷酸接头区可以与或不与靶核酸互补。

[0038] 核苷酸是寡核苷酸和多核苷酸的构建嵌段,并且可以包括天然存在的核苷酸和非天然存在的核苷酸。实际上,核苷酸如DNA和RNA核苷酸包含核糖部分、核碱基部分和一个或多个磷酸酯基团(其在核苷中不存在)。核苷和核苷酸也可以可互换地称为“单元”或“单体”。

[0039] 本文所用的术语“修饰的核苷”或“核苷修饰”是指与等同的DNA或RNA核苷相比,通过引入糖部分或(核)碱基部分的一个或多个修饰而被修饰的核苷。在一些实施方案中,修饰的核苷包含修饰的糖部分。术语修饰的核苷在本文中还可与术语“核苷类似物”或修饰的“单元”或修饰的“单体”互换使用。

[0040] 如技术人员通常所理解的,术语“修饰的核苷间连接”被定义为除磷酸二酯(P0)连接或天然磷酸酯连接之外,将两个核苷共价偶联在一起的连接。具有修饰的核苷间连接的核苷酸也称为“修饰的核苷酸”。在一些实施方案中,与磷酸二酯连接相比,修饰的核苷间连接增加了寡核苷酸的核酸酶抗性。对于天然存在的寡核苷酸,核苷间连接包括在相邻核苷

之间形成磷酸二酯键的磷酸酯基团。修饰的核苷间连接在稳定寡核苷酸用于体内用途中特别有用,并且可以用于防止核酸酶在本文公开的寡核苷酸中的DNA或RNA核苷区域,例如在间隙体寡核苷酸的缺口区域内,以及在修饰的核苷区域内切割。

[0041] 在一些实施方案中,寡核苷酸包含一个或多个从天然磷酸二酯修饰为例如对核酸酶攻击更有抗性的核苷间连接。核酸酶抗性可以通过在血清中孵育寡核苷酸或通过使用核酸酶抗性测定法[例如蛇毒磷酸二酯酶(SVPD)]来确定,这两种方式都是本领域众所周知的。能够增强寡核苷酸的核酸酶抗性的核苷间连接称为核酸酶抗性核苷间连接。

[0042] 在一些实施方案中,寡核苷酸或其连续核苷酸序列中至少50%的核苷间连接被修饰,例如,寡核苷酸或其连续核苷酸序列中至少60%、如至少70%、如至少80%或如至少90%的核苷间连接被修饰。在一些实施方案中,寡核苷酸或其连续核苷酸序列的所有核苷间连接被修饰。

[0043] 将认识到,在一些实施方案中,将寡核苷酸连接至非核苷酸官能团如缀合物的核苷间连接可以是磷酸二酯。在一些实施方案中,将寡核苷酸连接至非核苷酸官能团的核苷间连接被修饰。

[0044] 在一些实施方案中,寡核苷酸或其连续核苷酸序列的所有核苷间连接是核酸酶抗性核苷间连接。

[0045] 修饰的核苷间连接可以例如选自包含硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯(diphosphorothioate)和硼烷磷酸酯的组。在一些实施方案中,修饰的核苷间连接与本文公开的寡核苷酸的RNase H募集相容,例如,硫代磷酸酯、二磷酸硫代磷酸酯或硼烷磷酸酯。

[0046] 在一些实施方案中,核苷间连接包含硫(S),如硫代磷酸酯核苷间连接。

[0047] 硫代磷酸酯核苷间连接由于核酸酶抗性、有益的药代动力学和易于制造而特别有用。在优选的实施方案中,寡核苷酸或其连续核苷酸序列中至少50%的核苷间连接是硫代磷酸酯,例如,寡核苷酸或其连续核苷酸序列中至少60%、如至少70%、如至少80%或如至少90%的核苷间连接是硫代磷酸酯。在一些实施方案中,寡核苷酸或其连续核苷酸序列中的所有核苷间连接都是硫代磷酸酯。

[0048] 在一些实施方案中,寡核苷酸包含一个或多个中性核苷间连接,特别是选自磷酸三酯、甲基磷酸酯、MMI、酰胺-3、甲缩醛或硫代甲缩醛的核苷间连接。更多的核苷间连接在W02009/124238(通过引用并入本文)中公开。在一个实施方案中,核苷间连接选自W02007/031091(通过引用并入本文)中公开的接头。

[0049] 核酸酶抗性连接,如硫代磷酸酯连接,特别可用于在与靶核酸形成双链体时能够募集核酸酶的寡核苷酸区域中,如间隙体的G区,或头聚体和尾聚体的未修饰核苷区。但是,硫代磷酸酯连接也可用于非核酸酶募集区和/或亲和力增强区,如间隙体的F和F'区,或头聚体和尾聚体的修饰核苷区。

[0050] 然而,每个设计区域可以包含除硫代磷酸酯以外的核苷间连接,如磷酸二酯连接,特别是在修饰的核苷如LNA保护该连接抵抗核酸酶降解的区域中。包括磷酸二酯连接,如一个或两个连接,特别是在修饰的核苷单元之间或邻近修饰的核苷单元(通常在非核酸酶募集区域中)可改变寡核苷酸的生物利用度和/或生物分布。通过引用将W02008/113832并入本文,以教导具有磷酸二酯连接的寡核苷酸。

[0051] 在一些实施方案中,寡核苷酸中的所有核苷间连接都是硫代磷酸酯连接和/或硼

烷磷酸酯连接。在一些实施方案中,寡核苷酸中的所有核苷间连接是硫代磷酸酯连接。

[0052] 术语核碱基包括在核酸杂交中形成氢键的核苷和核苷酸中存在的嘌呤(例如腺嘌呤和鸟嘌呤)和嘧啶(例如尿嘧啶、胸腺嘧啶和胞嘧啶)部分。术语核碱基还涵盖修饰的核碱基,其可以不同于天然存在的核碱基,但是在核酸杂交期间是功能性的。在本文中,“核碱基”是指天然存在的核碱基,如腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶、胸腺嘧啶、尿嘧啶、黄嘌呤和次黄嘌呤,以及非天然存在的变体。

[0053] 在一些实施方案中,通过将嘌呤或嘧啶变为修饰的嘌呤或嘧啶,如取代的嘌呤或取代的嘧啶,如选自以下的核碱基来修饰核碱基部分:异胞嘧啶、假异胞嘧啶、5-甲基-胞嘧啶、5-噻唑并-胞嘧啶(5-thiozolo-cytosine)、5-丙炔基-胞嘧啶、5-丙炔基-尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-噻唑并-尿嘧啶、2-硫代尿嘧啶、2'-硫代-胸腺嘧啶、肌苷、二氨基嘌呤、6-氨基嘌呤、2-氨基嘌呤、2,6-二氨基嘌呤和2-氯-6-氨基嘌呤。

[0054] 核碱基部分可以由每个相应核碱基的字母代码表示,例如,A、T、G、C或U,其中每个字母可以任选地包括等同功能的修饰的核碱基。例如,在示例性的寡核苷酸中,核碱基部分选自A、T、G、C和5-甲基胞嘧啶(5mC)。也可以使用这些修饰的组合。例如,可以使用5mC LNA核苷。同样地,可以使用2'-羟基甲基(2'-OMe) 5mC。

[0055] 术语“互补性”描述了核苷/核苷酸的Watson-Crick碱基配对的能力。Watson-Crick碱基对是鸟嘌呤(G)-胞嘧啶(C)以及腺嘌呤(A)-胸腺嘧啶(T)/尿嘧啶(U)。将理解,寡核苷酸可以包含具有修饰的核碱基的核苷,例如,经常使用5-甲基胞嘧啶代替胞嘧啶,因此,术语互补性涵盖未修饰的和修饰的核碱基之间的Watson Crick碱基配对。

[0056] 本文所用的术语“互补%”是指核酸分子(例如寡核苷酸)中在给定位置与单独的核酸分子(例如,靶核酸)中在给定位置的连续核苷酸序列互补(即形成Watson Crick碱基对)的连续核苷酸序列中的核苷酸数的百分比。通过计算在两个序列之间形成配对的碱基的数目,除以寡核苷酸中核苷酸的总数,然后乘以100,来计算百分比。在这种比较中,未对齐(形成碱基对)的核碱基/核苷酸称为错配。

[0057] 本文所用的术语“杂交”应理解为两条核酸链(例如,寡核苷酸和靶核酸)在相对链上的碱基对之间形成氢键,从而形成双链体。两条核酸链之间结合的亲和力是杂交的强度。这通常用解链温度( $T_m$ )来描述,解链温度定义为一半的寡核苷酸与靶核酸形成双链体的温度。在生理条件下, $T_m$ 与亲和力并不严格成比例(Mergny and Lacroix, 2003, *Oligonucleotides* 13:515-537)。标准状态吉布斯自由能  $\Delta G^\circ$  是结合亲和力的更准确的表示,并且与反应的解离常数(Kd)的关系为  $\Delta G^\circ = -RT \ln(Kd)$ ,其中R为气体常数,T为绝对温度。因此,寡核苷酸与靶核酸之间的反应的非常低的  $\Delta G^\circ$  反映了寡核苷酸与靶核酸之间的强杂交。 $\Delta G^\circ$  是与水溶液浓度为1M、pH为7、温度为37°C的反应相关的能量。寡核苷酸与靶核酸的杂交是自发反应,并且对于自发反应,  $\Delta G^\circ$  小于零。 $\Delta G^\circ$  可以通过实验来测量,例如通过使用如以下文献中所述的等温滴定量热(ITC)方法来测量:Hansen et al., 1965, *Chem. Comm.* 36-38和Holdgate et al., 2005, *Drug Discov Today*。技术人员将知道商业设备可用于  $\Delta G^\circ$  测量。 $\Delta G^\circ$  也可通过使用如Santa Lucia, 1998, *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 1460-1465描述的最近邻模型,通过使用如Sugimoto et al., 1995, *Biochemistry* 34: 11211-11216和McTigue et al., 2004, *Biochemistry* 43:5388-5405所述的适当推导的热力学参数进行数字估计。为了可能调节其杂交的预期的核酸靶,对于长度为10-30个核苷酸

的寡核苷酸,本文公开的寡核苷酸以低于-10kcal的估计 $\Delta G^\circ$ 值与靶核酸杂交。在一些实施方案中,杂交的程度或强度通过标准状态吉布斯自由能 $\Delta G^\circ$ 测量。对于长度为8-30个核苷酸的寡核苷酸,寡核苷酸可以以低于-10kcal的范围,如低于-15kcal,如低于-20kcal,如低于-25kcal的估计 $\Delta G^\circ$ 值与靶核酸杂交。在一些实施方案中,寡核苷酸以-10至-60kcal,如-12至-40,如-15至-30kcal或-16至-27kcal,如-18至-25kcal的估计 $\Delta G^\circ$ 值与靶核酸杂交。

[0058] 在一些实施方案中,所公开的寡核苷酸包含至少8个核苷酸的连续核苷酸序列,其与靶核酸分子中存在的靶序列互补或杂交。连续核苷酸序列(以及因此的靶序列)包含至少8个连续核苷酸,如9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个连续核苷酸,如12-25个,如14-18个连续核苷酸。

[0059] 在一些实施方案中,所公开的寡核苷酸是功能性核酸,如siRNA、shRNA或核酸酶gRNA,其抑制、突变或删除靶核酸序列。

[0060] 本文所用的术语“表达的调节”应理解为与施用寡核苷酸之前的UBE3A的量相比时,寡核苷酸改变UBE3A RNA/蛋白质的量的能力的一般术语。或者,可以通过参考不施用所公开的寡核苷酸的对照实验确定表达的调节。寡核苷酸实现的调节作用与其降低、去除、阻止、减少、减弱或终止对父本UBE3A-AS转录物的抑制作用的能力有关,即通过靶向SNORD115-45snoRNA下游的UBE3A-AS的5'端。调节也可被看作是寡核苷酸恢复、增加或增强父本UBE3A表达的能力,例如通过去除或阻断受UBE3A-AS影响的抑制机制。

[0061] 所公开的寡核苷酸可以包含一个或多个具有修饰的糖部分(即与DNA和RNA中存在的核糖糖部分相比时糖部分的修饰)的核苷。已经制成了许多具有核糖糖部分修饰的核苷,主要目的是改善寡核苷酸的某些性质,如亲和力和/或核酸酶抗性。这样的修饰其中的核糖环结构被修饰的那些结构替换,例如通过用己糖环(HNA)或双环(它们通常在核糖环(LNA)的C2和C4碳原子之间具有双自由基桥)或未连接的核糖环(其通常在C2和C3碳之间缺少连接(例如,UNA))。其他糖修饰的核苷包括例如双环己糖核苷(WO2011/017521)或三环核苷(WO2013/154798)。修饰的核苷还包括其中糖部分被非糖部分替代的核苷,例如在肽核酸(PNA)或吗啉代核酸的情况下。

[0062] 糖修饰还包括通过将核糖环上的取代基改变为氢或天然存在于DNA和RNA核苷中的2'-OH基团以外的基团而进行的修饰。取代基可以例如在2'、3'、4'或5'位置引入。具有修饰的糖部分的核苷也包括2'修饰的核苷,如2'取代的核苷。实际上,已经将很多焦点集中在开发2'取代的核苷上,并且发现许多2'取代的核苷在掺入寡核苷酸时具有有益的性质,如增强的核苷抗性和增强的亲和力。

[0063] 2'糖修饰的核苷是在2'位置具有除H或—OH以外的取代基的核苷(2'取代的核苷)或包含2'连接的双自由基的核苷,并包括2'取代的核苷和LNA(2'-4'双自由基桥联的)核苷。例如,2'修饰的糖可以提供与寡核苷酸的增强的结合亲和力和/或增加的核酸酶抗性。2'取代的修饰核苷的实例是2'-O-烷基-RNA、2'-O-甲基-RNA(O-Me)、2'-烷氧基-RNA、2'-O-甲氧基乙基-RNA(MOE)、2'-氨基-DNA、2'-氟-RNA和2'-氟-ANA(F-ANA)。更多的实例,请参见Freier&Altmann;Nucl. Acid Res.,1997,25,4429-4443和Uhlmann;Curr. Opinion in Drug Development,2000,3(2),293-213;以及Deleavey和Damha,Chemistry and Biology 2012,19,937。

[0064] 锁核酸(LNA)核苷是修饰核苷,其在核苷酸的核糖糖环的C2'和C4'之间包含接头

基团(称为双自由基或桥)。这些核苷在文献中也称为桥接的核酸或双环核酸(BNA)。

[0065] 核酸酶介导的降解是指寡核苷酸能够介导互补核苷酸序列的降解(当与这样的序列形成双链体时)。

[0066] 在一些实施方案中,寡核苷酸可以通过核酸酶介导的靶核酸降解而起作用,其中所公开的寡核苷酸能够募集核酸酶,特别是内切核酸酶,优选内切核糖核酸酶(RNase),如RNase H。经由核酸酶介导的机制起作用的寡核苷酸设计的实例是通常包含至少5或6个DNA核苷的区域并且在一侧或两侧侧接增强亲和力的核苷的寡核苷酸,例如间隙体、头聚体和尾聚体。

[0067] 本文所用的术语“间隙体”是指反义寡核苷酸,其包含募集RNase H的寡核苷酸(缺口)区域,该区域在5'和3'侧接一个或多个增强亲和力的修饰核苷(侧翼)。本文描述了各种间隙体设计。头聚体和尾聚体是能够在其中一个侧翼缺失的情况下募集RNase H的寡核苷酸,即,仅寡核苷酸的一个末端包含增强亲和力的修饰核苷。对于头聚体,缺失3'侧翼(即5'侧翼包含增强亲和力的修饰核苷),而对于尾聚体,缺失5'侧翼(即3'侧翼包含增强亲和力的修饰核苷)。

[0068] 所公开的寡核苷酸与一个或多个非核苷酸部分的缀合可以例如通过影响寡核苷酸的活性、细胞分布、细胞摄取或稳定性来改善寡核苷酸的药理学。在一些实施方案中,缀合物部分通过改善寡核苷酸的细胞分布、生物利用度、代谢、排泄、渗透性和/或细胞摄取来修改或增强寡核苷酸的药代动力学性质。特别地,缀合物可以将寡核苷酸靶向特定的器官、组织或细胞类型,从而增强寡核苷酸在该器官、组织或细胞类型中的有效性。同时,缀合物可以用于降低寡核苷酸在非靶细胞类型、组织或器官中的活性,例如脱靶活性或在非靶细胞类型、组织或器官中的活性。WO 93/07883和WO 2013/033230提供了合适的缀合物部分,其通过引用并入本文。WO 2012/143379提供了一种通过缀合至对转铁蛋白受体具有亲和力的抗体片段而跨血脑屏障递送药物的方法,该文献通过引用并入本文。

[0069] 在一些实施方案中,非核苷酸部分(缀合物部分)选自由以下组成的组:碳水化合物、细胞表面受体配体、药物、激素、亲脂性物质、聚合物、蛋白质、肽、毒素(例如细菌毒素)、维生素、病毒蛋白(例如衣壳)或其组合。在一些实施方案中,非核苷酸部分是抗体或抗体片段,如促进跨血脑屏障递送的抗体或抗体片段,特别是靶向转铁蛋白受体的抗体或抗体片段。

[0070] 术语“受试者”是指作为给药或治疗目标的任何个体。受试者可以是脊椎动物,例如哺乳动物。因此,受试者可以是人类或兽类患者。术语“患者”是指处于临床医生例如内科医生的治疗下的受试者。

[0071] 术语“治疗有效”是指所用组合物的量足以改善疾病或病症的一种或多种原因或症状。这种改善仅需要减少或改变,而不必是消除。

[0072] 术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适合用于与人类和动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症,且具有合理的获益/风险比的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0073] 术语“治疗”是指对患者的医学管理,旨在治愈、改善、稳定或预防疾病、病理状况或病症。该术语包括积极治疗,即专门旨在改善疾病、病理状况或病症的治疗,并且还包括病因治疗,即旨在消除相关疾病、病理状况或病症的原因的治疗。另外,该术语包括姑息治

疗,即设计为缓解症状而不是治愈疾病、病理状况或病症的治疗;预防性治疗,即旨在最小化或部分或完全抑制相关疾病、病理状况或病症的发展的治疗;以及支持性治疗,即用于补充另一种旨在改善相关疾病、病理状况或病症的特定治疗的治疗。

[0074] 术语“抑制”是指活性、应答、状况、疾病或其他生物学参数的降低,本领域技术人员应理解,可以在特定的时间点对其进行评估,使得在一些实施方案中,抑制可以是或包括延迟发作或降低频率。在一些实施方案中,抑制可包括但不限于活性、应答、状况或疾病的完全消除。这还可以包括与天然或对照水平相比,活性、应答、状况或疾病降低例如10%。因此,减少可以是与天然水平或对照水平相比10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或之间的任何减少量。

[0075] 反义寡核苷酸(ASO)被设计为靶向SNORD115宿主基因转录物(AF400500)5'端的外显子,其涵盖SNORD115-46、SNORD115-47、SNORD115-48和SNORD109B snoRNA,并被认为是代表UBE3A反义转录物(UBE3A-AS)的5'端。特别地,靶核酸可以是UBE3A-AS的5'端,对应于人染色体15人类基因组装配hg19上的位置25,511,577至25,516,681。在一些实施方案中,靶核酸是位于UBE3A-AS的5'端的五个外显子之一,其可以对应于位置25,511,577至25,511,761(外显子1)、25,512,059至25,512,191(外显子2)、25,513,476至25,513,600(外显子3)、25,514,752至25,514,880(外显子4)和25,516,565至25,516,681(外显子5)。

[0076] 因此,在一些实施方案中,靶核酸是ATGATGATATGGAAGAAAAGCACTCTTTGGCCTGTTGTGACTGGGACAGTTGACAGCACCCAGGTGTCCTTTAATGAAAATGCTCTTGACACCAATGCATCCTAGCATCACAGCTTCAGGAAGCCTTCTCAAGTGTGCATGGGGAGTACTATGTCTTTCATCAATAATGAAATCTTCTGATTG(外显子1,SEQ ID NO:1)。

[0077] 在一些实施方案中,靶核酸是TAAGACATGCTGCCAAGAGATGTGCCATTCTATTATAAAAGATCAGTAGCTTCCTTTACCGACGTGTATATTCTATCTAGAACATTGAGCTATGGAAGACTCCCACCTAAGGGAATTAGTTTACACCTTCAG(外显子2,SEQ ID NO:2)。

[0078] 在一些实施方案中,靶核酸是ATAAAGACTGCTGAGAAGAGCACCCCTCTGGTGTGTCACAGAGGCAAGTGCTACCGCACAGGCATGCTGCAGTGAATTTAACTGATCCTCTGTCCCTGCAACCGTTGTTTAAGGATGCTATTCTG(外显子3,SEQ ID NO:3)。

[0079] 在一些实施方案中,靶核酸是AAAAGACTGTGGAGGAAGAAAACCCCTTACCCTGTTGTTTCAGGAGAAACTGACACCACTCAACTGCCTGGCACTGAAAATGTGGCATCCAGTCCACTTTACCATCAGTGTTTAAGGAAACCATCTCTG(外显子4,SEQ ID NO:4)。

[0080] 在一些实施方案中,靶核酸是ATAAGGATGACTGAGGAAGAGTACTCTTTGGCTTGTTGACACCAAGCACAGCTGACACACCCAGATATCTGTTTGGTCTCCTGTGAACTTTCAACCAGGATTTAAGGATGCCACTCTG(外显子5,SEQ ID NO:5)。

[0081] 在一些实施方案中,所公开的ASO具有核酸序列TAGAGGTGAAGGCCAGGCAC(ASO-1,SEQ ID NO:6)。

[0082] 在一些实施方案中,ASO具有核酸序列GTACTCTCCTCAGTCATCC(ASO-2,SEQ ID NO:7)。

[0083] 在一些实施方案中,所公开的ASO具有核酸序列TGTCAGTTTCTCCCTGAACA(ASO-3,SEQ ID NO:8)。

[0084] 在一些实施方案中,所公开的ASO具有核酸序列TAGAATGGCACATCTCTTGG,SEQ ID

NO:9)。

[0085] 在一些实施方案中,所公开的ASO具有核酸序列GTTTTCTTCCTCCACAGTCT (ASO-6, SEQ ID NO:10)。

[0086] 在一些实施方案中,所公开的ASO具有核酸序列CTGGTGTCAACAAGCCAAAG (ASO-7, SEQ ID NO:11)。

[0087] 下表1中提供了可靶向SNORD115区域3'端的外显子1的其他ASO。下表2中提供了可靶向SNORD115 3'端的外显子2的示例ASO。下表3提供了可靶向SNORD115 3'端的外显子3的示例ASO。下表4提供了可靶向SNORD115 3'端的外显子4的示例ASO。下表5提供了可靶向SNORD115 3'端的外显子5的示例ASO。

[0088]

| 表 1. 外显子 1 ASO                       |                                     |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| 靶序列(5'→3')                           | ASO (5'→3')                         |
| GAAA AUGCUCUUGACACC (SEQ ID NO:12)   | GGTGTCAAGAGCATTTTC (SEQ ID NO:15)   |
| GAAA AUGCUCUUGACACCA (SEQ ID NO:13)  | TGGTGTC AAGAGCATTTTC (SEQ ID NO:16) |
| GAAA AUGCUCUUGACACCAA (SEQ ID NO:14) | TTGGTGTCAAGAGCATTTTC (SEQ ID NO:17) |

| 表 2. 外显子 2 ASO                       |                                     |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| 靶序列(5'→3')                           | ASO (5'→3')                         |
| CAUGCUGCC AAGAGAUGU (SEQ ID NO:18)   | ACATCTCTTGGCAGCATG (SEQ ID NO:67)   |
| CAUGCUGCC AAGAGAUGUG (SEQ ID NO:19)  | CACATCTCTTGGCAGCATG (SEQ ID NO:68)  |
| CAUGCUGCC AAGAGAUGUGC (SEQ ID NO:20) | GCACATCTCTTGGCAGCATG (SEQ ID NO:69) |
| AUGCUGCC AAGAGAUGUG (SEQ ID NO:21)   | CACATCTCTTGGCAGCAT (SEQ ID NO:70)   |
| AUGCUGCC AAGAGAUGUGC (SEQ ID NO:22)  | GCACATCTCTTGGCAGCAT (SEQ ID NO:71)  |
| AUGCUGCC AAGAGAUGUGCC (SEQ ID NO:23) | GGCACATCTCTTGGCAGCAT (SEQ ID NO:72) |
| UGCUGCC AAGAGAUGUGCC (SEQ ID NO:24)  | GGCACATCTCTTGGCAGCA (SEQ ID NO:73)  |
| UGCUGCC AAGAGAUGUGCCA (SEQ ID NO:25) | TGGCACATCTCTTGGCAGCA (SEQ ID NO:74) |
| GCUGCC AAGAGAUGUGCCA (SEQ ID NO:26)  | TGGCACATCTCTTGGCAGC (SEQ ID NO:75)  |
| GCUGCC AAGAGAUGUGCCAU (SEQ ID NO:27) | ATGGCACATCTCTTGGCAGC (SEQ ID NO:76) |

[0089]

|                                   |                                      |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| CUGCCAAGAGAUGUGCCA (SEQ ID NO:28) | TGGCACATCTCTTGGCAG (SEQ ID NO:77)    |
| CUGCCAAGAGAUGUGCCA (SEQ ID NO:29) | ATGGCACATCTCTTGGCAG (SEQ ID NO:78)   |
| CUGCCAAGAGAUGUGCCA (SEQ ID NO:30) | AATGGCACATCTCTTGGCAG (SEQ ID NO:79)  |
| UGCCAAGAGAUGUGCCA (SEQ ID NO:31)  | ATGGCACATCTCTTGGCA (SEQ ID NO:80)    |
| UGCCAAGAGAUGUGCCA (SEQ ID NO:32)  | AATGGCACATCTCTTGGCA (SEQ ID NO:81)   |
| UGCCAAGAGAUGUGCCA (SEQ ID NO:33)  | GAATGGCACATCTCTTGGCA (SEQ ID NO:82)  |
| GCCAAGAGAUGUGCCA (SEQ ID NO:34)   | AATGGCACATCTCTTGGC (SEQ ID NO:83)    |
| GCCAAGAGAUGUGCCA (SEQ ID NO:35)   | GAATGGCACATCTCTTGGC (SEQ ID NO:84)   |
| GCCAAGAGAUGUGCCA (SEQ ID NO:36)   | AGAATGGCACATCTCTTGGC (SEQ ID NO:85)  |
| CCAAGAGAUGUGCCA (SEQ ID NO:37)    | GAATGGCACATCTCTTGG (SEQ ID NO:86)    |
| CCAAGAGAUGUGCCA (SEQ ID NO:38)    | AGAATGGCACATCTCTTGG (SEQ ID NO:87)   |
| CCAAGAGAUGUGCCA (SEQ ID NO:39)    | TAGAATGGCACATCTCTTGG (SEQ ID NO:88)  |
| CAAGAGAUGUGCCA (SEQ ID NO:40)     | AGAATGGCACATCTCTTGG (SEQ ID NO:89)   |
| CAAGAGAUGUGCCA (SEQ ID NO:41)     | TAGAATGGCACATCTCTTGG (SEQ ID NO:90)  |
| CAAGAGAUGUGCCA (SEQ ID NO:42)     | ATAGAATGGCACATCTCTTGG (SEQ ID NO:91) |
| UCCUUUACCGACGUGUAU (SEQ ID NO:43) | ATACACGTCGGTAAAGGA (SEQ ID NO:92)    |
| UCCUUUACCGACGUGUAU (SEQ ID NO:44) | TATACACGTCGGTAAAGGA (SEQ ID NO:93)   |
| UCCUUUACCGACGUGUAU (SEQ ID NO:45) | ATATACACGTCGGTAAAGGA (SEQ ID NO:94)  |
| CCUUUACCGACGUGUAU (SEQ ID NO:46)  | TATACACGTCGGTAAAGG (SEQ ID NO:95)    |

[0090]

|                                      |                                       |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| CCUUUACCGACGUGUAUUAU (SEQ ID NO:47)  | ATATACACGTCGGTAAAGG (SEQ ID NO:96)    |
| CCUUUACCGACGUGUAUUAU (SEQ ID NO:48)  | AATATACACGTCGGTAAAGG (SEQ ID NO:97)   |
| ACCGACGUGUAUAUUCUAUC (SEQ ID NO:49)  | GATAGAATATACACGTCGGT (SEQ ID NO:98)   |
| CCGACGUGUAUAUUCUAUC (SEQ ID NO:50)   | GATAGAATATACACGTCGG (SEQ ID NO:99)    |
| CCGACGUGUAUAUUCUAUC (SEQ ID NO:51)   | AGATAGAATATACACGTCGG (SEQ ID NO:100)  |
| UCUAGAACAUAUGAGCUAUGG (SEQ ID NO:52) | CCATAGCTCAATGTTCTAGA (SEQ ID NO:101)  |
| CAUUGAGCUAUGGAAGAC (SEQ ID NO:53)    | GTCTTCCATAGCTCAATG (SEQ ID NO:102)    |
| CUAUGGAAGACUCCCAACCUA (SEQ ID NO:54) | TAGGTGGGAGTCTTCCATAG (SEQ ID NO:103)  |
| UAUGGAAGACUCCCAACCUA (SEQ ID NO:55)  | TAGGTGGGAGTCTTCCATA (SEQ ID NO:104)   |
| UAUGGAAGACUCCCAACCUA (SEQ ID NO:56)  | TTAGGTGGGAGTCTTCCATA (SEQ ID NO:105)  |
| AUGGAAGACUCCCAACCUA (SEQ ID NO:57)   | TAGGTGGGAGTCTTCCAT (SEQ ID NO:106)    |
| AUGGAAGACUCCCAACCUA (SEQ ID NO:58)   | TTAGGTGGGAGTCTTCCAT (SEQ ID NO:107)   |
| UGGAAGACUCCCAACCUA (SEQ ID NO:59)    | TTAGGTGGGAGTCTTCCA (SEQ ID NO:108)    |
| GACUCCCAACCUAAGGGAAUU (SEQ ID NO:60) | AATTCCCCTTAGGTGGGAGTC (SEQ ID NO:109) |
| ACUCCCAACCUAAGGGAAU (SEQ ID NO:61)   | ATTCCCCTTAGGTGGGAGT (SEQ ID NO:110)   |
| ACUCCCAACCUAAGGGAAUU (SEQ ID NO:62)  | AATTCCCCTTAGGTGGGAGT (SEQ ID NO:111)  |
| ACUCCCAACCUAAGGGAAUUA (SEQ ID NO:63) | TAATTCCCCTTAGGTGGGAGT (SEQ ID NO:112) |
| CUCCCAACCUAAGGGAAUU (SEQ ID NO:64)   | AATTCCCCTTAGGTGGGAG (SEQ ID NO:113)   |
| CUCCCAACCUAAGGGAAUUA (SEQ ID NO:65)  | TAATTCCCCTTAGGTGGGAG (SEQ ID NO:114)  |

[0091]

|                                      |                                       |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| UCCCACCUAAGGGAUUA (SEQ ID NO:66)     | TAATTCCTTAGGTGGGA (SEQ ID NO:115)     |
| 表 3. 外显子 3 ASO                       |                                       |
| 靶序列(5'→3')                           | ASO (5'→3')                           |
| GAUAAAGACUGCUGAGAAGA (SEQ ID NO:116) | TCTTCTCAGCAGTCTTTATC (SEQ ID NO:139)  |
| AUAAAGACUGCUGAGAAGAG (SEQ ID NO:117) | CTCTTCTCAGCAGTCTTTAT (SEQ ID NO:140)  |
| UAAAGACUGCUGAGAAGAGC (SEQ ID NO:118) | GCTCTTCTCAGCAGTCTTTA (SEQ ID NO:141)  |
| AAAGACUGCUGAGAAGAGCA (SEQ ID NO:119) | TGCTCTTCTCAGCAGTCTTT (SEQ ID NO:142)  |
| AAGACUGCUGAGAAGAGCAC (SEQ ID NO:120) | GTGCTCTTCTCAGCAGTCTT (SEQ ID NO:143)  |
| AGACUGCUGAGAAGAGCACC (SEQ ID NO:121) | GGTGCTCTTCTCAGCAGTCT (SEQ ID NO:144)  |
| GACUGCUGAGAAGAGCACCC (SEQ ID NO:122) | GGGTGCTCTTCTCAGCAGTC (SEQ ID NO:145)  |
| CAAGUGCUACCGCACAGGCA (SEQ ID NO:123) | TGCCTGTGCGGTAGCAGCTTG (SEQ ID NO:146) |
| AAGUGCUACCGCACAGGCAU (SEQ ID NO:124) | ATGCCTGTGCGGTAGCACTT (SEQ ID NO:147)  |
| AGUGCUACCGCACAGGCAUG (SEQ ID NO:125) | CATGCCTGTGCGGTAGCACT (SEQ ID NO:148)  |
| UGCUACCGCACAGGCAUGCU (SEQ ID NO:126) | AGCATGCCCTGTGCGGTAGCA (SEQ ID NO:149) |
| UACCGCACAGGCAUGCUGCA (SEQ ID NO:127) | TGCAGCATGCCCTGTGCGGTA (SEQ ID NO:150) |
| GCACAGGCAUGCUGCAGUGA (SEQ ID NO:128) | TCACTGCAGCATGCCCTGTGC (SEQ ID NO:151) |
| CACAGGCAUGCUGCAGUGAA (SEQ ID NO:129) | TTCACTGCAGCATGCCCTGTG (SEQ ID NO:152) |
| ACAGGCAUGCUGCAGUGAAU (SEQ ID NO:130) | ATTCACTGCAGCATGCCCTGT (SEQ ID NO:153) |

[0092]

|                                       |                                      |
|---------------------------------------|--------------------------------------|
| CAGGCAUGCUGCAGUGAAUU (SEQ ID NO:131)  | AATTCAGTCAGCATGCCTG (SEQ ID NO:154)  |
| AGGCAUGCUGCAGUGAAUUU (SEQ ID NO:132)  | AAATTCAGTCAGCATGCCT (SEQ ID NO:155)  |
| GGCAUGCUGCAGUGAAUUUA (SEQ ID NO:133)  | TAAATTCAGTCAGCATGCC (SEQ ID NO:156)  |
| GCAUGCUGCAGUGAAUUUAA (SEQ ID NO:134)  | TTAAATTCAGTCAGCATGC (SEQ ID NO:157)  |
| CAUGCUGCAGUGAAUUUAAAC (SEQ ID NO:135) | GTTAAATTCAGTCAGCATG (SEQ ID NO:158)  |
| GCAGUGAAUUUAAACUGAUCC (SEQ ID NO:136) | GGATCAGTTAAATTCAGTGC (SEQ ID NO:159) |
| UCCUGCAACCGUUGUUUAA (SEQ ID NO:137)   | TTAAACAACGGTTGCAGGGA (SEQ ID NO:160) |
| CCCUGCAACCGUUGUUUAAAG (SEQ ID NO:138) | CTTAAACAACGGTTGCAGGG (SEQ ID NO:161) |

|                                      |                                      |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 表 4. 外显子 4 ASO                       |                                      |
| 靶序列(5'→3')                           | ASO (5'→3')                          |
| AAAAGACUGUGGAGGAAGA (SEQ ID NO:162)  | TCTTCCTCCACAGTCTTTT (SEQ ID NO:237)  |
| AAAAGACUGUGGAGGAAGAA (SEQ ID NO:163) | TTCTTCCTCCACAGTCTTTT (SEQ ID NO:238) |
| AAAGACUGUGGAGGAAGAA (SEQ ID NO:164)  | TTCTTCCTCCACAGTCTTT (SEQ ID NO:239)  |
| AAAGACUGUGGAGGAAGAAA (SEQ ID NO:165) | TTTCTTCCTCCACAGTCTTT (SEQ ID NO:240) |
| AAGACUGUGGAGGAAGAAAA (SEQ ID NO:166) | TTTTCTTCCTCCACAGTCTT (SEQ ID NO:241) |
| AGACUGUGGAGGAAGAAAC (SEQ ID NO:167)  | GTTTCTTCCTCCACAGTCT (SEQ ID NO:242)  |
| ACUGUGGAGGAAGAAAC (SEQ ID NO:168)    | GTTTCTTCCTCCACAGT (SEQ ID NO:243)    |
| ACUGUGGAGGAAGAAACC (SEQ ID NO:169)   | GGTTTCTTCCTCCACAGT (SEQ ID NO:244)   |

[0093]

|                                     |                                      |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| ACUGUGAGGAGAAACCC (SEQ ID NO:170)   | GGGTTTCTTCTCCACAGT (SEQ ID NO:245)   |
| CUGUGAGGAGAAACC (SEQ ID NO:171)     | GGTTTCTTCTCCACAG (SEQ ID NO:246)     |
| CUGUGAGGAGAAACCC (SEQ ID NO:172)    | GGGTTTCTTCTCCACAG (SEQ ID NO:247)    |
| AAACCCUUUACCCUGUUG (SEQ ID NO:173)  | CAACAGGGTAAAGGGTTT (SEQ ID NO:248)   |
| AAACCCUUUACCCUGUUG (SEQ ID NO:174)  | ACAACAGGGTAAAGGGTTT (SEQ ID NO:249)  |
| AAACCCUUUACCCUGUUG (SEQ ID NO:175)  | AACAACAGGGTAAAGGGTTT (SEQ ID NO:250) |
| UUGUUCAGGGAGAACUG (SEQ ID NO:176)   | CAGTTTCTCCCTGAACAA (SEQ ID NO:251)   |
| UUGUUCAGGGAGAACUGAC (SEQ ID NO:177) | GTCAGTTTCTCCCTGAACAA (SEQ ID NO:252) |
| UGUUCAGGGAGAACUGA (SEQ ID NO:178)   | TCAGTTTCTCCCTGAACA (SEQ ID NO:253)   |
| UGUUCAGGGAGAACUGAC (SEQ ID NO:179)  | GTCAGTTTCTCCCTGAACA (SEQ ID NO:254)  |
| UGUUCAGGGAGAACUGACA (SEQ ID NO:180) | TGTCAGTTTCTCCCTGAACA (SEQ ID NO:255) |
| GUUCAGGGAGAACUGACA (SEQ ID NO:181)  | TGTCAGTTTCTCCCTGAAC (SEQ ID NO:256)  |
| UCAGGGAGAACUGACACCA (SEQ ID NO:182) | TGGTGTCAGTTTCTCCCTGA (SEQ ID NO:257) |
| CAGGGAGAACUGACACCA (SEQ ID NO:183)  | TGGTGTCAGTTTCTCCCTG (SEQ ID NO:258)  |
| AGGGAGAACUGACACCA (SEQ ID NO:184)   | TGGTGTCAGTTTCTCCCT (SEQ ID NO:259)   |
| AGGGAGAACUGACACCAC (SEQ ID NO:185)  | GTGGTGTCAGTTTCTCCCT (SEQ ID NO:260)  |
| AGGGAGAACUGACACCACU (SEQ ID NO:186) | AGTGGTGTCAGTTTCTCCCT (SEQ ID NO:261) |
| GGGAGAACUGACACCAC (SEQ ID NO:187)   | GTGGTGTCAGTTTCTCCCT (SEQ ID NO:262)  |
| GGGAGAACUGACACCACU (SEQ ID NO:188)  | AGTGGTGTCAGTTTCTCCCT (SEQ ID NO:263) |

[0094]

|                                       |                                      |
|---------------------------------------|--------------------------------------|
| GGGAGAAACUGACACCCACUC (SEQ ID NO:189) | GAGTGGTGTCAGTTTCTCCC (SEQ ID NO:264) |
| GGAGAAACUGACACCCACU (SEQ ID NO:190)   | AGTGGTGTCAGTTTCTCC (SEQ ID NO:265)   |
| GGAGAAACUGACACCCACUC (SEQ ID NO:191)  | GAGTGGTGTCAGTTTCTCC (SEQ ID NO:266)  |
| GGAGAAACUGACACCCACUCA (SEQ ID NO:192) | TGAGTGGTGTCAGTTTCTCC (SEQ ID NO:267) |
| GAGAAACUGACACCCACUC (SEQ ID NO:193)   | GAGTGGTGTCAGTTTCTC (SEQ ID NO:268)   |
| GAGAAACUGACACCCACUCA (SEQ ID NO:194)  | TGAGTGGTGTCAGTTTCTC (SEQ ID NO:269)  |
| GAGAAACUGACACCCACUCAA (SEQ ID NO:195) | TTGAGTGGTGTCAGTTTCTC (SEQ ID NO:270) |
| AGAAACUGACACCCACUCA (SEQ ID NO:196)   | TGAGTGGTGTCAGTTTCT (SEQ ID NO:271)   |
| AGAAACUGACACCCACUCAA (SEQ ID NO:197)  | TTGAGTGGTGTCAGTTTCT (SEQ ID NO:272)  |
| AGAAACUGACACCCACUCAAC (SEQ ID NO:198) | GTTGAGTGGTGTCAGTTTCT (SEQ ID NO:273) |
| GAAACUGACACCCACUCAA (SEQ ID NO:199)   | TTGAGTGGTGTCAGTTTC (SEQ ID NO:274)   |
| GAAACUGACACCCACUCAAC (SEQ ID NO:200)  | GTTGAGTGGTGTCAGTTTC (SEQ ID NO:275)  |
| GAAACUGACACCCACUCAACU (SEQ ID NO:201) | AGTTGAGTGGTGTCAGTTTC (SEQ ID NO:276) |
| AAACUGACACCCACUCAAC (SEQ ID NO:202)   | GTTGAGTGGTGTCAGTTT (SEQ ID NO:277)   |
| AAACUGACACCCACUCAACU (SEQ ID NO:203)  | AGTTGAGTGGTGTCAGTTT (SEQ ID NO:278)  |
| AAACUGACACCCACUCAACUG (SEQ ID NO:204) | CAGTTGAGTGGTGTCAGTTT (SEQ ID NO:279) |
| AACUGACACCCACUCAACU (SEQ ID NO:205)   | AGTTGAGTGGTGTCAGTT (SEQ ID NO:280)   |
| AACUGACACCCACUCAACUG (SEQ ID NO:206)  | CAGTTGAGTGGTGTCAGTT (SEQ ID NO:281)  |
| AACUGACACCCACUCAACUGC (SEQ ID NO:207) | GCAGTTGAGTGGTGTCAGTT (SEQ ID NO:282) |

[0095]

|                                      |                                       |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| ACUGACACCAACUACUG (SEQ ID NO:208)    | CAGTTGAGTGGTGTCAGT (SEQ ID NO:283)    |
| ACUGACACCAACUACUGC (SEQ ID NO:209)   | GCAGTTGAGTGGTGTCAGT (SEQ ID NO:284)   |
| ACUGACACCAACUACUGCC (SEQ ID NO:210)  | GGCAGTTGAGTGGTGTCAGT (SEQ ID NO:285)  |
| CUGACACCAACUACUGC (SEQ ID NO:211)    | GCAGTTGAGTGGTGTCAG (SEQ ID NO:286)    |
| CUGACACCAACUACUGCC (SEQ ID NO:212)   | GGCAGTTGAGTGGTGTCAG (SEQ ID NO:287)   |
| CUGACACCAACUACUGCCU (SEQ ID NO:213)  | AGGCAGTTGAGTGGTGTCAG (SEQ ID NO:288)  |
| UGACACCAACUACUGCC (SEQ ID NO:214)    | GGCAGTTGAGTGGTGTC (SEQ ID NO:289)     |
| UGACACCAACUACUGCCU (SEQ ID NO:215)   | AGGCAGTTGAGTGGTGTC (SEQ ID NO:290)    |
| UGACACCAACUACUGCCUG (SEQ ID NO:216)  | CAGGCAGTTGAGTGGTGTC (SEQ ID NO:291)   |
| GACACCAACUACUGCCU (SEQ ID NO:217)    | AGGCAGTTGAGTGGTGTC (SEQ ID NO:292)    |
| GACACCAACUACUGCCUG (SEQ ID NO:218)   | CAGGCAGTTGAGTGGTGTC (SEQ ID NO:293)   |
| GACACCAACUACUGCCUGG (SEQ ID NO:219)  | CCAGGCAGTTGAGTGGTGTC (SEQ ID NO:294)  |
| ACACCAACUACUGCCUG (SEQ ID NO:220)    | CAGGCAGTTGAGTGGTGTC (SEQ ID NO:295)   |
| ACACCAACUACUGCCUGG (SEQ ID NO:221)   | CCAGGCAGTTGAGTGGTGTC (SEQ ID NO:296)  |
| ACACCAACUACUGCCUGGC (SEQ ID NO:222)  | GCCAGGCAGTTGAGTGGTGTC (SEQ ID NO:297) |
| CACCAACUACUGCCUGGCA (SEQ ID NO:223)  | TGCCAGGCAGTTGAGTGGTG (SEQ ID NO:298)  |
| GAAA AUGUGGCAUCCAGU (SEQ ID NO:224)  | ACTGGATGCCACATTTC (SEQ ID NO:299)     |
| AAA AUGUGGCAUCCAGUC (SEQ ID NO:225)  | GACTGGATGCCACATTTT (SEQ ID NO:300)    |
| GCAUCCAGUCCACUUUACCA (SEQ ID NO:226) | TGGTAAAGTGGACTGGATGC (SEQ ID NO:301)  |

[0096]

|                                      |                                      |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| CAUCCAGUCCACUUUACC (SEQ ID NO:227)   | GGTAAAGTGGACTGGATG (SEQ ID NO:302)   |
| CAUCCAGUCCACUUUACCA (SEQ ID NO:228)  | TGGTAAAGTGGACTGGATG (SEQ ID NO:303)  |
| CAUCCAGUCCACUUUACCAU (SEQ ID NO:229) | ATGGTAAAGTGGACTGGATG (SEQ ID NO:304) |
| AUCCAGUCCACUUUACCA (SEQ ID NO:230)   | TGGTAAAGTGGACTGGAT (SEQ ID NO:305)   |
| AUCCAGUCCACUUUACCAU (SEQ ID NO:231)  | ATGGTAAAGTGGACTGGAT (SEQ ID NO:306)  |
| AUCCAGUCCACUUUACCAUC (SEQ ID NO:232) | GATGGTAAAGTGGACTGGAT (SEQ ID NO:307) |
| GUUUAAGGAAACCAUCUCUG (SEQ ID NO:233) | CAGAGATGGTTTCCTTAAAC (SEQ ID NO:308) |
| UUUAAGGAAACCAUCUCUGG (SEQ ID NO:234) | CCAGAGATGGTTTCCTTAAA (SEQ ID NO:309) |
| UUAAGGAAACCAUCUCUGG (SEQ ID NO:235)  | CCAGAGATGGTTTCCTTAA (SEQ ID NO:310)  |
| UAAGGAAACCAUCUCUGG (SEQ ID NO:236)   | CCAGAGATGGTTTCCTTA (SEQ ID NO:311)   |

|                                      |                                      |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 表 5. 外显子 5 ASO                       |                                      |
| 靶序列(5'→3')                           | ASO (5'→3')                          |
| AUAAGGAUGACUGAGGAAG (SEQ ID NO:312)  | CTTCCTCAGTCATCCTTAT (SEQ ID NO:335)  |
| AUAAGGAUGACUGAGGAAGA (SEQ ID NO:313) | TCTTCCTCAGTCATCCTTAT (SEQ ID NO:336) |
| UAAGGAUGACUGAGGAAG (SEQ ID NO:314)   | CTTCCTCAGTCATCCTTA (SEQ ID NO:337)   |
| UAAGGAUGACUGAGGAAGA (SEQ ID NO:315)  | TCTTCCTCAGTCATCCTTA (SEQ ID NO:338)  |
| UAAGGAUGACUGAGGAAGAG (SEQ ID NO:316) | CTCTTCCTCAGTCATCCTTA (SEQ ID NO:339) |
| AAGGAUGACUGAGGAAGA (SEQ ID NO:317)   | TCTTCCTCAGTCATCCTT (SEQ ID NO:340)   |

[0097]

|                                      |                                      |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| AAGGAUGACUGAGGAAGAG (SEQ ID NO:318)  | CTCTTCCTCAGTCATCCTT (SEQ ID NO:341)  |
| AAGGAUGACUGAGGAAGAGU (SEQ ID NO:319) | ACTCTTCCTCAGTCATCCTT (SEQ ID NO:342) |
| AGGAUGACUGAGGAAGAG (SEQ ID NO:320)   | CTCTTCCTCAGTCATCCT (SEQ ID NO:343)   |
| AGGAUGACUGAGGAAGAGU (SEQ ID NO:321)  | ACTCTTCCTCAGTCATCCT (SEQ ID NO:344)  |
| AGGAUGACUGAGGAAGAGUA (SEQ ID NO:322) | TACTCTTCCTCAGTCATCCT (SEQ ID NO:345) |
| GGAUGACUGAGGAAGAGU (SEQ ID NO:323)   | ACTCTTCCTCAGTCATCC (SEQ ID NO:346)   |
| GGAUGACUGAGGAAGAGUA (SEQ ID NO:324)  | TACTCTTCCTCAGTCATCC (SEQ ID NO:347)  |
| GGAUGACUGAGGAAGAGUAC (SEQ ID NO:325) | GTACTCTTCCTCAGTCATCC (SEQ ID NO:348) |
| GAUGACUGAGGAAGAGUA (SEQ ID NO:326)   | TACTCTTCCTCAGTCATC (SEQ ID NO:349)   |
| GAUGACUGAGGAAGAGUAC (SEQ ID NO:327)  | GTACTCTTCCTCAGTCATC (SEQ ID NO:350)  |
| GAUGACUGAGGAAGAGUACU (SEQ ID NO:328) | AGTACTCTTCCTCAGTCATC (SEQ ID NO:351) |
| AUGACUGAGGAAGAGUAC (SEQ ID NO:329)   | GTACTCTTCCTCAGTCAT (SEQ ID NO:352)   |
| AUGACUGAGGAAGAGUACU (SEQ ID NO:330)  | AGTACTCTTCCTCAGTCAT (SEQ ID NO:353)  |
| AUGACUGAGGAAGAGUACUC (SEQ ID NO:331) | GAGTACTCTTCCTCAGTCAT (SEQ ID NO:354) |
| UGACUGAGGAAGAGUACU (SEQ ID NO:332)   | AGTACTCTTCCTCAGTCA (SEQ ID NO:355)   |
| UGACUGAGGAAGAGUACUC (SEQ ID NO:333)  | GAGTACTCTTCCTCAGTCA (SEQ ID NO:356)  |
| UGACUGAGGAAGAGUACUCU (SEQ ID NO:334) | AGAGTACTCTTCCTCAGTCA (SEQ ID NO:357) |

[0098] 所公开的寡核苷酸能够调节父本UBE3A的表达,特别是诱导或上调神经元细胞中UBE3A的父本表达。通过与UBE3A-AS的5'端杂交实现调节。在某些实施方案中,本文公开的

寡核苷酸与SEQ ID NO:1的靶核酸的子序列杂交,  $\Delta G^\circ$  低于-10kcal, 例如  $\Delta G^\circ$  介于-10至-60kcal之间, 如-12至-40, 如-15至-30kcal或-16至-27kcal, 如-18至-25kcal。

[0099] 在一些实施方案中, 与用盐水或非靶向寡核苷酸处理的神经元细胞中UBE3A的表达水平相比, 所公开的寡核苷酸能够使UBE3A的表达增加至少20%, 更优选与用盐水或非靶向寡核苷酸处理的神经元细胞中UBE3A的表达水平相比增加了至少30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、80%、100%、120%、150%、160%、170%、180%、190%、200%、210%、220%、230%、240%或250%。在一些实施方案中, 与用盐水或非靶向寡核苷酸处理的神经元细胞中SNORD1115-45下游的SNHG14转录物水平相比, 所公开的寡核苷酸能够使SNORD115-45下游的SNHG14转录物水平降低了至少20%, 更优选与用盐水或非靶向寡核苷酸处理的神经元细胞中SNORD115-45下游的SNHG14转录物水平相比, 降低了至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%。

[0100] 所公开的寡核苷酸的靶调节是由寡核苷酸的连续核苷酸序列与靶核酸之间的杂交触发的。在一些实施方案中, 所公开的寡核苷酸包含寡核苷酸和靶核酸之间的错配。尽管错配, 但与靶核酸的杂交仍可能足以显示所需的UBE3A表达调节。由错配导致的结合亲和力降低可以有利地通过寡核苷酸中核苷酸数量的增加和/或在寡核苷酸序列内存在的能够增加与靶标结合亲和力的修饰核苷(如2'修饰的核苷, 包括LNA)的数量的增加来补偿。

[0101] 所公开的反义寡核苷酸可具有长度为10至30个核苷酸的连续核苷酸序列, 与位于本文公开的UBE3A-AS的5'端的五个外显子之一具有至少90%的互补性, 如至少91%, 如至少92%, 如至少93%, 如至少94%, 如至少95%, 如至少96%, 如至少97%, 如至少98%或100%的互补性。

[0102] 寡核苷酸设计是指寡核苷酸序列中核苷糖修饰的形式。所公开的反义寡核苷酸包含糖修饰的核苷, 并且也可以包含DNA、RNA或阿拉伯糖核酸(ANA)核苷。在一些实施方案中, 寡核苷酸包含糖修饰的核苷和DNA核苷。在一些实施方案中, 寡核苷酸包含糖修饰的核苷和RNA核苷。在一些实施方案中, 寡核苷酸包含糖修饰的核苷和ANA核苷。

[0103] 在一些实施方案中, 寡核苷酸包含至少1个修饰的核苷, 如至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个或至少16个修饰的核苷。在一个实施方案中, 寡核苷酸包含1至10个修饰的核苷, 如2至9个修饰的核苷, 如3至8个修饰的核苷, 如4至7个修饰的核苷, 如6或7个修饰的核苷。

[0104] 在一些实施方案中, 寡核苷酸包含至少一个修饰的核苷间连接。在一些实施方案中, 连续核苷酸序列内的核苷间连接是硫代磷酸酯或硼烷磷酸酯核苷间连接。

[0105] 在一些实施方案中, 所公开的反义寡核苷酸包含一个或多个糖修饰的核苷, 如2'糖修饰的核苷。优选地, 所公开的反义寡核苷酸包含一个或多个LNA核苷或2'糖修饰的核苷, 其中2'位置被独立地选自由以下组成的组的取代基替代: -F; -CF<sub>3</sub>; -CN; -N<sub>3</sub>; -NO; -NO<sub>2</sub>; -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基); -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基); -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基)或-N(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基)<sub>2</sub>; -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基); -S-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基); -NH-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基)或-N(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基)<sub>2</sub>; -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基); -S-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基); -NH-(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基); -N(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基)<sub>2</sub>; -O--(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基)-O--(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基); -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基); -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基)<sub>2</sub>; -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基)和-N(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基)-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>亚烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基)。

[0106] 在一些实施方案中,所公开的寡核苷酸包含至少一个LNA单元,例如1、2、3、4、5、6、7或8个LNA单元,例如2至6个LNA单元,例如3至7个LNA单元,4至8个LNA单元或3、4、5、6或7个LNA单元。在一些实施方案中,所有修饰的核苷都是LNA核苷。在一些实施方案中,LNA包含-L-的2'-4'双自由基桥,其中-L-为 $-O-CH_2-$ ,其中 $-CH_2-$ 被任选取代。在一些实施方案中,LNA包含-L-的2'-4'双自由基桥,其中-L-为 $-O-CH_2-$ 。在一些实施方案中,LNA包含-L-的2'-4'双自由基桥,其中-L-为 $-O-CH(Et)-$ 。在另一个实施方案中,寡核苷酸可以包含 $\beta$ -D-氧基-LNA和以下LNA单元中的一个或多个: $\beta$ -D或 $\alpha$ -L构型或其组合的硫代-LNA、氨基-LNA、氧基-LNA和/或ENA。在另一个实施方案中,所有LNA胞嘧啶单元均为5-甲基-胞嘧啶。在一些实施方案中,寡核苷酸或连续核苷酸序列在核苷酸序列的5'端具有至少1个LNA单元,并且在核苷酸序列的3'端具有至少2个LNA单元。

[0107] 在一些实施方案中,所公开的寡核苷酸能够募集RNase H。在一些实施方案中,寡核苷酸具有间隙体设计或结构,仅在本文中也称为“间隙体(Gapmer)”。在间隙体结构中,寡核苷酸包含至少三个不同的结构区域:5'-侧翼、缺口和3'-侧翼,在'5-→3'方向上为F-G-F'。在该设计中,侧翼区域F和F'(也称为翼区域)包含与UBE3A-AS靶核酸互补的修饰核苷的连续段,而间隙区域G包含在寡核苷酸与靶核酸呈双链体时能够募集核酸酶(优选核酸内切酶,例如RNase,例如RNase H)的核苷酸的连续段。能够募集核酸酶、特别是RNase H的核苷可以选自由以下组成的组:DNA、 $\alpha$ -L-氧基-LNA、2'-氟-ANA和UNA。在区域G的5'和3'端侧翼的区域F和F'优选包含非核酸酶募集核苷(具有3'内切结构的核苷),更优选一个或多个亲和力和增强的修饰核苷。在一些实施方案中,3'侧翼包含至少一个LNA核苷,优选至少2个LNA核苷。在一些实施方案中,5'侧翼包含至少一个LNA核苷。在一些实施方案中,5'和3'侧翼区均包含LNA核苷。在一些实施方案中,侧翼区域中的所有核苷都是LNA核苷。在其他实施方案中,侧翼区域可以同时包含LNA核苷和其他核苷(混合的侧翼),例如DNA核苷和/或非LNA的修饰核苷,例如2'取代的核苷。在这种情况下,间隙被定义为在5'和3'端侧接增强亲和力的修饰核苷(优选LNA,例如 $\beta$ -D-氧基-LNA)的至少5个RNase H募集核苷(具有2'内切结构的核苷,优选DNA)的连续序列。因此,与间隙区域相邻的5'侧翼区域和3'侧翼区域的核苷是修饰的核苷,优选非核酸酶募集核苷。在其中的侧翼包含DNA的具有混合侧翼的寡核苷酸中,5'和3'核苷是修饰的核苷。

[0108] 用于制造所公开的寡核苷酸的方法是已知的。在一些情况下,该方法使用亚磷酸酰胺化学方法(参见例如Caruthers et al,1987,Methods in Enzymology vol.154,第287-313页)。在另一个实施方案中,该方法还包括使连续核苷酸序列与缀合部分(配体)反应。

[0109] 在一些实施方案中,利用寡核苷酸合成方法,其在一个或多个包括手性原子的修饰的核苷间连接上提供立体化学控制。参见例如W02010/064146、W02014/012081、W02015/107425、W02016/079183、W02016/079181、W02016/096938、W02017/194498和W02018/177825,这些文献通过引用将这些方法并入本文。

[0110] 本领域技术人员将理解,由本发明提供的可用的核酸包括储存和/或表达本文描述的寡核苷酸的序列的那些。在一些实施方案中,这样的核酸可以是或包含适于递送到细胞(例如,例如用于生产的微生物细胞和/或例如用于治疗的哺乳动物细胞)中和/或在所述细胞中复制和/或表达的载体。本领域技术人员知道多种技术(例如,重组核酸技术,例如利用一种或多种扩增,例如通过聚合酶链反应;切割,例如通过限制性消化;连接,例如通过接

合-无论是在体外还是在体内,例如通过间隙修复等)。

[0111] 还公开了药物组合物,其包含任何上述寡核苷酸和/或寡核苷酸缀合物以及药学上可接受的稀释剂、载体、盐和/或佐剂。药学上可接受的稀释剂包括磷酸盐缓冲盐水(PBS),药学上可接受的盐包括但不限于钠盐和钾盐。在一些实施方案中,稀释剂是人工脑脊髓液(aCSF)。

[0112] 所公开的寡核苷酸可以与药学上可接受的活性或惰性物质混合以制备药物组合物或制剂。药物组合物的组成和配制方法取决于许多标准,包括但不限于给药途径、疾病程度或给药剂量。

[0113] 本领域技术人员知道可用于储存和施用核酸治疗剂如寡核苷酸治疗剂的多种配制策略。参见例如,Pushpendra et al“Nucleic Acids as Therapeutics”in From Nucleic Acid Sequences to Molecular Medicines,ed.Erdmann and Barciszewski, Springer-Verlag,2012;Juliano“*The Delivery of Therapeutic Oligonucleotides*”Nuc.Acids.Res.44:6518,2016;等等。

[0114] 在一些实施方案中,寡核苷酸被配制成药。特别是对于寡核苷酸缀合物,一旦前药被递送至作用位点例如靶细胞,缀合物部分就可以从寡核苷酸裂解出来。

[0115] 还公开了用于治疗或预防疾病的方法,其包括向患有或易患该疾病的受试者施用治疗或预防有效量的本文公开的寡核苷酸、寡核苷酸缀合物或药物组合物。

[0116] 还公开了所公开的寡核苷酸在制备用于治疗本文所提及的病症的药物或用于治疗本文所提及的疾病的方法中的用途。

[0117] 所公开的药物组合物可以通过局部(topical)(例如向皮肤、吸入、经眼或经耳)或肠内(例如口服或通过胃肠道)或肠胃外(例如静脉内、皮下、肌内、脑内、脑室内或鞘内)给药方式给药。在一些实施方案中,所公开的药物组合物通过肠胃外途径给药,包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌内注射或输注,鞘内或颅内例如脑内或心室内给药。在一些实施方案中,寡核苷酸通过脑内或脑室内注射给药。在另一个实施方案中,活性寡核苷酸或寡核苷酸缀合物通过鞘内给药。在一些实施方案中,药物组合物通过小脑延髓池内注射给药。

[0118] 在一些实施方案中,将采用本文所述药物组合物的AS疗法施用于患有或易患AS的受试者。在一些实施方案中,已经确定受试者具有与母本UBE3A基因中的缺陷相关的遗传特征。在一些实施方案中,AS相关遗传特征是或包含母本缺失。在一些实施方案中,AS相关遗传特征是或包含单亲二体性。在一些实施方案中,AS相关遗传特征是或包含UBE3A突变。在一些实施方案中,AS相关遗传特征是或包含印迹缺陷。

[0119] 在一些实施方案中,已经确定受试者具有与AS相关的一个或多个发展史和/或实验室发现特征,例如以下一种或多种:

[0120] (i) 正常的产前和出生史,头围正常,无重大出生缺陷;

[0121] (ii) 新生儿和/或婴儿喂养困难;

[0122] (iii) 6-12个月大时明显的发育迟缓,有时与躯干肌张力减退有关;

[0123] (iv) 肢体运动不稳和/或微笑增加;

[0124] (v) 发展迟缓但向前发展(不丧失技能);

[0125] (vi) 正常的代谢、血液学和化学实验室特征;

[0126] (vii) 使用MRI或CT评估时大脑结构正常(可能有轻度皮质萎缩或髓鞘形成障碍)。

[0127] 替代地或另外地,在一些实施方案中,已经确定受试者显示出始终与AS相关的一个或多个临床特征,例如,以下一种或多种:

[0128] (i) 功能上严重的发育迟缓

[0129] (ii) 运动或平衡障碍,通常为步态共济失调和/或四肢运动颤抖。在一些实施方案中,这种运动障碍可以是轻度的。在一些实施方案中,这种的运动障碍可能不表现为明显的共济失调,但是可以是或涉及例如前倾、不稳定、笨拙或快速、急促的运动;

[0130] (iii) 行为独特性:频繁的大笑/微笑的任何组合;表面上快乐的举止;容易兴奋的人格,经常有举手挥动或挥舞的动作;过度活动行为

[0131] (iv) 语言障碍,例如一言不发或很少使用词语;替代地或另外地,接受性和非言语性沟通技巧要高于言语性沟通技巧。

[0132] 替代地或另外地,在一些实施方案中,已经确定受试者显示出频繁(例如,约80%的时间)与AS相关的一种或多种临床特征,例如以下一种或多种:

[0133] (i) 头围生长迟缓、不成比例,通常到2岁时会导致小头畸形(正常OFC的 $\leq 2S.D.$ )。在一些实施方案中,在具有15q11.2-q13缺失的那些受试者中,小头畸形更为明显。

[0134] (ii) 癫痫发作,通常 $<3$ 岁发作。在一些实施方案中,癫痫发作的严重性可以随着年龄而降低,但是无论如何,在一些实施方案中,癫痫发作病症持续整个成年期。

[0135] (iv) 具有特征性模式的异常EEG,如本领域中已知的。在一些实施方案中,EEG异常可以发生在生命的头2年中,可以在临床特征之前发生,并且可能与临床癫痫发作事件不相关。

[0136] 替代地或另外地,在一些实施方案中,已经确定受试者显示出有时(例如,约20-80%的时间)与AS相关的一个或多个临床特征,例如以下的一个或多个:

[0137] (i) 平坦的枕骨

[0138] (ii) 枕沟

[0139] (iii) 突出舌

[0140] (iv) 挺舌;吮吸/吞咽障碍

[0141] (v) 婴儿期的喂养问题和/或躯干肌张力低下

[0142] (vi) 凸颌

[0143] (vii) 宽嘴,牙齿间隙大

[0144] (viii) 频繁流口水

[0145] (ix) 过度咀嚼/嘴咬行为

[0146] (x) 斜视

[0147] (xi) 皮肤色素不足,头发和眼睛颜色浅,在一些实施方案中,与家人相比确定的,并且通常仅在缺失病例中可见

[0148] (xii) 下肢过度活动深部肌腱反射

[0149] (xiii) 举起、屈曲的手臂姿态,尤其是在步行时

[0150] (xiv) 旋前或外翻脚踝的宽阔步态

[0151] (xv) 对热的敏感性增加

[0152] (xvi) 异常的睡眠觉醒周期和减少的睡眠需求

[0153] (xvii) 喜欢/迷恋水;迷恋诸如某些纸张和塑料之类的起皱物品

[0154] (xviii) 与食物有关的异常行为

[0155] (xix) 肥胖 (见于年龄较大的儿童)

[0156] (xx) 脊柱侧弯

[0157] (xxi) 便秘

[0158] 在一些实施方案中,采用本文所述的核酸治疗剂 (例如,寡核苷酸治疗剂如ASO) 治疗AS的治疗方案是或包括施用一剂或多剂药物组合物,所述药物组合物包含和/或递送本文所述的寡核苷酸。

[0159] 在一些实施方案中,对其施用提供的治疗方案的受试者正在接受或已经接受一种或多种其他AS治疗剂,包括例如一种或多种其他核酸治疗剂 (例如,靶向UBE3A-AS的一种或多种其他寡核苷酸)。参见例如W02014004572A3、US9617539B2、US20170362592A1和EP2864479B1。

[0160] 在一些实施方案中,对其施用提供的治疗方案的受试者已经或正在遭受一次或多次癫痫发作和/或正在接受或已经接受抗癫痫发作治疗。例如,在一些实施方案中,受试者可能已经接受或正在接受以下药物中的一种或多种:丙戊酸、氯硝西泮、苯巴比妥、托吡酯、卡马西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦 (leveltiracetam)、苯妥英、唑尼沙胺、乙琥胺、加巴喷丁、felbatame、奥卡西平、traxene、ACTS、硝西泮、普瑞巴林、扑米酮、氨己烯酸等。在一些具体实施方案中,受试者可能已经接受或正在接受以下药物中的一种或多种:丙戊酸、氯硝西泮、苯巴比妥、托吡酯、卡马西平、拉莫三嗪和/或左乙拉西坦。

[0161] 替代地或另外地,在一些实施方案中,受试者可能已经接受或正在接受饮食疗法,例如生酮饮食、低血糖指数疗法等。

[0162] 仍进一步替代地或另外地,在一些实施方案中,受试者可能已经接受或正在接受迷走神经刺激物的治疗。

[0163] 对于阅读本发明的本领域技术人员而言显而易见的是,提供的治疗方法涉及施用本文所述的寡核苷酸和另外的疗法 (例如,替代的寡核苷酸和/或抗癫痫疗法和/或一种或多种其他治疗干预措施) 中的一种或两种,从而使受试者接受联合疗法 (例如,通过重叠给药等同时暴露于联合疗法)。还公开了本文公开的寡核苷酸在制备药物中的用途,其中所述药物为用于鞘内给药的剂型。

[0164] 还公开了本文公开的寡核苷酸在制备药物中的用途,其中所述药物为用于脑内或心室内给药的剂型。

[0165] 还公开了本文公开的寡核苷酸在制备药物中的用途,其中所述药物为用于脑室内给药的剂型。

[0166] 在一些实施方案中,本文公开的寡核苷酸用于与另一种治疗剂联合治疗。该治疗剂可以是例如抗惊厥药。

[0167] 已经描述了本发明的多个实施方案。然而,将理解,可以在不脱离本发明的精神和范围的情况下进行各种修改。因此,其他实施方案在所附权利要求的范围内。

## 实施例

[0168] 实施例1:

[0169] 结果

[0170] 小鼠和人CNS的RNA测序分析识别了被认为是对UBE3A-AS的稳定性和/或转录很重要的一个区域。对该区域的进一步分析显示,小鼠和人之间的序列保守性水平较低(图1A-1D)。

[0171] 基于这些发现,设计小鼠特异性ASO以靶向Ube3a-AS转录物中的特定区域(表6和图2A)。为了测试靶向此区域的ASO是否能重新激活父本Ube3a等位基因的表达,从Ube3aYFP报告基因小鼠模型(Ube3a<sup>+</sup>/YFP;图2B)产生原代海马神经元培养物,并在7天(DIV)时体外用对照ASO[ASO-C(10 $\mu$ M,n=3)]、三种靶向Ube3a-AS的ASO[ASO-1.1,ASO-1.2,ASO-3.1(1 $\mu$ M,5 $\mu$ M和15 $\mu$ M,n=3)]和ASO-B(1 $\mu$ M,5 $\mu$ M和15 $\mu$ M,n=3)]处理。作为阳性对照,神经细胞也用托泊替康[Topo(300nM,n=3)]和阴性溶媒对照[Veh(1%,n=3);图2C]进行处理。处理后三天(10DIV),使用免疫荧光成像定量单个细胞中父本Ube3aYFP蛋白水平。与对照(ASO-C和Veh)相比,每种处理均显著增加了父本Ube3aYFP蛋白水平,在ASO-1.1(15 $\mu$ M)、ASO-3.1(15 $\mu$ M)和托泊替康处理中达到了相似的水平(图2D和2E)。

[0172] 然后,设计人特异性ASO以靶向该区域,其包括靶向人类非多态性区域和与猕猴(恒河猴和食蟹猕猴)是保守(100%)的区域的四种ASO(表7和图3A)。将人诱导的多能干细胞(iPSC)神经前体细胞分化为GABAergic神经元14DIV,然后用对照ASO[ASO-C(10 $\mu$ M,n=3)]、托泊替康[Topo(1 $\mu$ M,n=2)]和六种靶向UBE3A-AS的ASO[ASO-1、ASO-2、ASO-3、ASO-4、ASO-5和ASO-6(10 $\mu$ M,n=3)]处理。此外,还包括靶向SNORD109B下游内含子区域的ASO(ASO-7)。处理后六天(20DIV),从神经元中分离出RNA,并估计相对于对照处理UBE3A-AS和UBE3A的稳态RNA水平(图3B)。除ASO-7外,每种ASO显著降低UBE3A-AS RNA水平,其中ASO-2和ASO-4具有最大的效应(表8和图3C)。每种ASO治疗后UBE3A RNA水平也增加了(图3D)。

[0173] 考虑到ASO-4对UBE3A-AS RNA水平的效应,进一步考查了其效力。将GABAergic iPSC衍生的神经元在14DIV时用ASO-4和托泊替康(作为阳性对照并用于治疗之间的比较)的10个点的 $1/2 \log$ 剂量响应曲线[1nM、3nM、10nM、30nM、100nM、300nM、1 $\mu$ M、3 $\mu$ M、10 $\mu$ M和30 $\mu$ M(ASO-4,n=6;托泊替康,n=2)]进行处理。在20DIV时,测量UBE3A-AS的稳态RNA水平,并拟合剂量响应曲线以估算 $IC_{50}$ 和 $E_{max}$ (即最大UBE3A-AS抑制)(表9和图4A)。ASO-4和托泊替康的剂量响应曲线存在显著差异(平行检验: $F_{(3,145)}=11.2,p<0.0001$ ),因此未估算相对效力。等效测试表明,ASO-4和托泊替康的 $IC_{50}$ 和 $E_{max}$ 不相等[ASO-4/托泊替康的 $IC_{50}$ 比=1.2(置信下限=1.1;置信上限=1.3); $E_{max}$ 比=-4.1(置信下限=-12.9;置信上限=4.8)]。

[0174] 然后考查了ASO-4和托泊替康对位于ASO-4靶区域上游的SNORD116、IPW、SNORD115和SNORD109A RNA的效应(见图1A)。除SNORD116外,ASO-4对IPW、SNORD115和SNORD109A/B的RNA水平具有显著效应,但不呈剂量依赖性。相比之下,托泊替康对SNORD116、IPW、SNORD115和SNORD109A/B RNA水平具有显著效应,呈剂量依赖性(表10和图4B-4E)。除了较高浓度的托泊替康(3 $\mu$ M、10 $\mu$ M和30 $\mu$ M;图4F)外,ASO-4和托泊替康都以剂量依赖性方式增加了总UBE3A RNA水平。

[0175] 在分化的较后的时间点,在iPSC衍生的神经元中进一步考查了ASO-4的效力。在59DIV时使用对照ASO[ASO-C,10 $\mu$ M(n=3)]和ASO-4[1 $\mu$ M、5 $\mu$ M和10 $\mu$ M(n=3)]处理GABAergic iPSC衍生的神经元,并且如上所述测量UBE3A-AS和UBE3A的稳态RNA水平(图4G)。与在较早的时间点用ASO-4处理的神经元不同,UBE3A和UBE3A-AS的RNA水平高度反相关(图4H和4I)。例如,在14和59DIV时处理的神经元之间,ASO-4(10 $\mu$ M)对UBE3A-AS RNA水平的效应是相似

的[20DIV:UBE3A-AS:↓87% (95%置信区间(CI):80至95%;65DIV:↓81% (95%CI:74至88%)),而在59DIV时处理的神经元中,ASO-4对UBE3A RNA水平的效应大得多[20DIV:↑30% (95%CI:16至44%);65DIV:↑86% (95%CI:59%至113%)]。

[0176] 然后设计了靶向UBE3A-AS 5'端的其他ASO,以优化ASO-4(ASO-4.1、ASO-4.2、ASO-4.3和ASO-4.4)以及两个其他靶区域ASO-3(ASO-3.1和ASO-3.2)和ASO-6(ASO-6.1)的靶序列(表11)。此外,出于比较目的,ASO-4由两家不同的供应商生产(ASO-4.S, Sigma; ASO-4.I, Integrated DNA Technologies)。在14DIV用ASO-3.1、ASO-3.2、ASO-4.S、ASO-4.I、ASO-4.1、ASO-4.2、ASO-4.3、ASO-4.4和ASO-6.1的5个点的 $1/2$ log剂量曲线[30nM、100nM、300nM、1μM(n=6)]处理人iPSC衍生的神经元(GABAergic)。在20DIV时,如上文所述估算每种ASO的 $IC_{50}$ 和 $E_{max}$ (图5A-B和表12)。ASO之间的剂量响应曲线是相似的(平行检验: $F_{(16,513)}=1.6, p=0.06F$ ),其中ASO-4和ASO-6.1的相对效力最高(表13)。在ASO-4.S和ASO-4.I之间未观察到显著差异。

[0177] 在分化的较后的时间点,在iPSC衍生的神经元中进一步考查了ASO-4和ASO-6.1的效力。在29DIV时用ASO-4和ASO-6.1的10个点的 $1/2$ log剂量曲线[1nM、3nM、10nM、30nM、100nM、300nM、1μM、3μM、10μM和30μM(n=3)]处理GABAergic iPSC衍生的神经元。在35DIV时,如上所述估算每种ASO的 $IC_{50}$ 和 $E_{max}$ (图5C-D和表14)。ASO-4和ASO-6.1的剂量响应曲线是不相似的(平行检验: $F_{(3,172)}=22.7, p<0.0001$ )。等效测试表明,ASO-4和ASO-6.1具有相同的效力,但 $E_{max}$ 值不同[ASO-6.1/ASO-4比: $IC_{50}=1.03$ (置信下限=1.0;置信上限=1.1); $E_{max}=-1.3$ (置信下限=-2.6;置信上限=-0.08)],其中ASO-6.1对UBE3A-AS水平具有最大的抑制作用。ASO-4和ASO-6.1对UBE3A RNA水平的效应是相似的,每种处理均以剂量依赖性方式增加RNA水平(图5D)。

[0178] 还在谷氨酸能iPSC衍生的神经元中考查了ASO-4和ASO-6.1。在14DIV时用ASO-4和ASO-6.1的10个点的 $1/2$ log剂量响应曲线[1nM、3nM、10nM、30nM、100nM、300nM、1μM、3μM、10μM和30μM(n=3)]处理谷氨酸能iPSC衍生的神经元。在20DIV时,如上所述估算每种ASO的 $IC_{50}$ 和 $E_{max}$ (图5E-F和表15)。ASO-4和ASO-6.1的剂量响应曲线是相似的但无显著差异(平行检验: $F_{(3,165)}=1.9, p=0.1$ ),其中ASO-6.1具有最高的相对效力(表16)。如预期的那样,ASO-4和ASO-6.1以剂量依赖性方式增加了UBE3A RNA水平(图5F);但是,每种浓度都有不能归因于处理的高度变化( $R^2=0.17$ )。

#### [0179] 结论

[0180] 为了开发用于AS的疗法,进行实验以确定靶向特定区域的ASO是否抑制Ube3a-AS/UBE3A-AS并重新激活小鼠和人类神经元中父本Ube3a/UBE3A等位基因的表达。总之,研究结果表明,靶向小鼠和人类神经元中这一区域的ASO具有有效的反义活性并反转了Ube3a/UBE3A的印迹。

[0181] 靶向Ube3a-AS的三种ASO中的两种(ASO-1.1和ASO-3.1)将小鼠神经元中父本Ube3a等位基因的表达重新激活至与最佳浓度的托泊替康(300nM)所实现的水平相似的水平。

[0182] 同样,每种人特异性ASO都显著降低人iPSC衍生的神经元中UBE3A-AS的稳态RNA水平,而更高浓度的ASO-4和ASO-6.1几乎完全消除了UBE3A-AS的表达。鉴于ASO-4和ASO-6.1靶向的区域在人和猕猴之间是100%保守的,因此可以在食蟹猕猴或恒河猴中体内考查这

些ASO的功效。与托泊替康不同,ASO-4对上游SNORD116、IPW、SNORD115或SNORD109A/B RNA具有很小(如果有的话)的效应,这与ASO在靶区域或其下游终止转录的观念一致。

[0183] 低浓度(3nM)的ASO-4和ASO-6.1显著降低UBE3A-AS RNA水平;但是,要增加UBE3A RNA水平,更高浓度的ASO( $\geq 100\text{nM}$ )是必需的。这可能反映了UBE3A-AS抑制UBE3A的转录需要某个阈值,或UBE3A-AS失活导致父本UBE3A重新激活的时间之间的滞后,或用于量化UBE3A RNA水平的测定法的灵敏度。

[0184] 总的来说,研究结果表明,靶向UBE3A-AS候选区域的ASO几乎完全消除了UBE3A在神经元中的印记,并揭示了至少两种ASO用于将来的临床开发。

[0185] 已经设计了包含不同的RNA修饰[2'-羟基甲基(2'-OMe)、2'-甲氧基-乙基2'-MOE和锁核酸(LNA)]和主链[硫代磷酸酯(PS)和磷酸二酯(PO)]的ASO-4和ASO-6.1的衍生物(表17)。

[0186]

| 表 6. 小鼠 <i>Ube3a-AS</i> 寡核苷酸                   |        |        |        |            |                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------|--------|--------|--------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ASO                                            | RNA 修饰 | RNA 主链 | DNA 主链 | 设计 (5'-3') | 序列<br>SEQ ID                                                                                                                                                                                            |
| ASO-B                                          | 2'-OMe | PS     | PS     | 5-10-5     | C <sup>0</sup> *C <sup>0</sup> *A <sup>0</sup> *G <sup>0</sup> *C <sup>0</sup> *c*t*t*g*t*t*g*t*t*g*a*t*A <sup>0</sup> *U <sup>0</sup> *C <sup>0</sup> *A <sup>0</sup> *U <sup>0</sup><br>SEQ ID NO:358 |
| ASO-1.1                                        | 2'-OMe | PS     | PS     | 5-10-5     | C <sup>0</sup> *C <sup>0</sup> *A <sup>0</sup> *C <sup>0</sup> *A <sup>0</sup> *t*t*t*c*c*t*c*t*c*a*U <sup>0</sup> *G <sup>0</sup> *G <sup>0</sup> *A <sup>0</sup> *A <sup>0</sup><br>SEQ ID NO:359     |
| ASO-1.2                                        | 2'-OMe | PS     | PS     | 5-10-5     | G <sup>0</sup> *A <sup>0</sup> *G <sup>0</sup> *U <sup>0</sup> *G <sup>0</sup> *t*t*t*g*c*a*a*a*c*A <sup>0</sup> *A <sup>0</sup> *U <sup>0</sup> *G <sup>0</sup> *U <sup>0</sup><br>SEQ ID NO:360       |
| ASO-3.1                                        | 2'-OMe | PS     | PS     | 5-10-5     | U <sup>0</sup> *G <sup>0</sup> *U <sup>0</sup> *U <sup>0</sup> *U <sup>0</sup> *c*t*t*t*g*t*t*g*a*t*U <sup>0</sup> *C <sup>0</sup> *U <sup>0</sup> *G <sup>0</sup> *C <sup>0</sup><br>SEQ ID NO:361     |
| 大写字母, RNA; 小写字母, DNA; O, 2'-OMe; PS & *, 硫代磷酸酯 |        |        |        |            |                                                                                                                                                                                                         |

| 表 7. 人 <i>UBE3A-AS</i> 寡核苷酸 |        |        |        |            |                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------|--------|--------|--------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ASO                         | RNA 修饰 | RNA 主链 | DNA 主链 | 设计 (5'-3') | 序列<br>SEQ ID                                                                                                                                                                                          |
| ASO-1                       | 2'-OMe | PS     | PS     | 5-10-5     | U <sup>0</sup> *A <sup>0</sup> *G <sup>0</sup> *A <sup>0</sup> *G <sup>0</sup> *g*t*t*g*a*a*g*t*c*c*a*G <sup>0</sup> *G <sup>0</sup> *C <sup>0</sup> *A <sup>0</sup> *C <sup>0</sup><br>SEQ ID NO:362 |
| ASO-2                       | 2'-OMe | PS     | PS     | 5-10-5     | G <sup>0</sup> *U <sup>0</sup> *A <sup>0</sup> *C <sup>0</sup> *U <sup>0</sup> *c*t*t*c*c*t*c*a*g*t*C <sup>0</sup> *A <sup>0</sup> *U <sup>0</sup> *C <sup>0</sup> *C <sup>0</sup><br>SEQ ID NO:363   |

[0187]

|                                                                                             |        |    |    |        |                                                                                                                                                                                                                                                            |               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----|----|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| ASO-3 <sup>C</sup>                                                                          | 2'-OMe | PS | PS | 5-10-5 | U <sup>O</sup> *G <sup>O</sup> *U <sup>O</sup> *C <sup>O</sup> *A <sup>O</sup> *g <sup>ttttt</sup> *c <sup>ttt</sup> *c <sup>ttt</sup> *c <sup>ttt</sup> *c <sup>ttt</sup> *G <sup>O</sup> *A <sup>O</sup> *A <sup>O</sup> *C <sup>O</sup> *A <sup>O</sup> | SEQ ID NO:364 |
| ASO-4 <sup>C</sup>                                                                          | 2'-OMe | PS | PS | 5-10-5 | U <sup>O</sup> *A <sup>O</sup> *G <sup>O</sup> *A <sup>O</sup> *A <sup>O</sup> *t <sup>ggg</sup> *c <sup>caa</sup> *t <sup>tt</sup> *c <sup>tt</sup> *C <sup>O</sup> *U <sup>O</sup> *U <sup>O</sup> *G <sup>O</sup> *G <sup>O</sup>                       | SEQ ID NO:365 |
| ASO-5 <sup>C</sup>                                                                          | 2'-OMe | PS | PS | 5-10-5 | G <sup>O</sup> *U <sup>O</sup> *U <sup>O</sup> *U <sup>O</sup> *U <sup>O</sup> *c <sup>tttt</sup> *c <sup>ttt</sup> *c <sup>ttt</sup> *c <sup>ttt</sup> *A <sup>O</sup> *G <sup>O</sup> *U <sup>O</sup> *C <sup>O</sup> *U <sup>O</sup>                    | SEQ ID NO:366 |
| ASO-6 <sup>C</sup>                                                                          | 2'-OMe | PS | PS | 5-10-5 | C <sup>O</sup> *U <sup>O</sup> *G <sup>O</sup> *G <sup>O</sup> *U <sup>O</sup> *g <sup>tttc</sup> *a <sup>caa</sup> *c <sup>aa</sup> *g <sup>cc</sup> *C <sup>O</sup> *A <sup>O</sup> *A <sup>O</sup> *G <sup>O</sup>                                      | SEQ ID NO:367 |
| 缩写： <sup>C</sup> ，与猕猴是保守的&非多态的；大写字母，RNA 核苷酸；小写字母，DNA 核苷酸； <sup>O</sup> ，2'-OMe；PS & *，硫代磷酸酯 |        |    |    |        |                                                                                                                                                                                                                                                            |               |

| 表 8. 人 ASO 对 <i>UBE3A-AS</i> 和 <i>UBE3A</i> RNA 水平的分析 |       |      |       |       |        |  |
|-------------------------------------------------------|-------|------|-------|-------|--------|--|
| <i>UBE3A-AS</i>                                       |       |      |       |       |        |  |
| ASO 1                                                 | ASO 2 | 差异   | CI 下限 | CI 上限 | Adj. P |  |
| ASO-C                                                 | ASO-2 | 0.89 | 0.82  | 0.97  | <.0001 |  |
| ASO-R                                                 | ASO-2 | 0.87 | 0.80  | 0.95  | <.0001 |  |
| ASO-C                                                 | ASO-4 | 0.87 | 0.80  | 0.95  | <.0001 |  |
| ASO-R                                                 | ASO-4 | 0.85 | 0.78  | 0.93  | <.0001 |  |
| ASO-C                                                 | ASO-6 | 0.83 | 0.75  | 0.90  | <.0001 |  |
| ASO-R                                                 | ASO-6 | 0.81 | 0.74  | 0.89  | <.0001 |  |
| ASO-C                                                 | ASO-3 | 0.79 | 0.71  | 0.86  | <.0001 |  |
| ASO-R                                                 | ASO-3 | 0.77 | 0.70  | 0.85  | <.0001 |  |

[0188]

|       |       |      |      |      |        |
|-------|-------|------|------|------|--------|
| ASO-C | ASO-5 | 0.71 | 0.63 | 0.78 | <.0001 |
| ASO-R | ASO-5 | 0.69 | 0.62 | 0.77 | <.0001 |
| ASO-C | Topo  | 0.66 | 0.59 | 0.73 | <.0001 |
| ASO-R | Topo  | 0.64 | 0.57 | 0.72 | <.0001 |
| ASO-C | ASO-1 | 0.51 | 0.43 | 0.58 | <.0001 |
| ASO-R | ASO-1 | 0.49 | 0.41 | 0.56 | <.0001 |
| ASO-1 | ASO-2 | 0.38 | 0.31 | 0.46 | <.0001 |
| ASO-1 | ASO-4 | 0.36 | 0.29 | 0.44 | <.0001 |
| ASO-1 | ASO-6 | 0.32 | 0.25 | 0.40 | <.0001 |
| ASO-1 | ASO-3 | 0.28 | 0.21 | 0.36 | <.0001 |
| Topo  | ASO-2 | 0.23 | 0.16 | 0.31 | <.0001 |
| Topo  | ASO-4 | 0.21 | 0.14 | 0.29 | <.0001 |
| ASO-1 | ASO-5 | 0.20 | 0.13 | 0.28 | <.0001 |
| ASO-5 | ASO-2 | 0.18 | 0.11 | 0.26 | <.0001 |
| Topo  | ASO-6 | 0.17 | 0.10 | 0.24 | 0.0002 |
| ASO-5 | ASO-4 | 0.16 | 0.09 | 0.24 | 0.0003 |
| ASO-1 | Topo  | 0.15 | 0.08 | 0.23 | 0.0004 |
| Topo  | ASO-3 | 0.13 | 0.06 | 0.20 | 0.0018 |
| ASO-5 | ASO-6 | 0.12 | 0.04 | 0.20 | 0.0035 |

[0189]

|       |       |      |       |       |        |
|-------|-------|------|-------|-------|--------|
| ASO-3 | ASO-2 | 0.10 | 0.03  | 0.18  | 0.0111 |
| ASO-3 | ASO-4 | 0.08 | 0.01  | 0.16  | 0.0360 |
| ASO-5 | ASO-3 | 0.08 | 0.00  | 0.15  | 0.0381 |
| ASO-6 | ASO-2 | 0.06 | -0.01 | 0.14  | 0.11   |
| Topo  | ASO-5 | 0.05 | -0.02 | 0.13  | 0.18   |
| ASO-6 | ASO-4 | 0.04 | -0.03 | 0.12  | 0.27   |
| ASO-3 | ASO-6 | 0.04 | -0.03 | 0.12  | 0.28   |
| ASO-4 | ASO-2 | 0.02 | -0.06 | 0.09  | 0.58   |
| ASO-C | ASO-R | 0.02 | -0.06 | 0.09  | 0.64   |
| UBE3A |       |      |       |       |        |
| ASO 1 | ASO 2 | 差异   | CI 下限 | CI 上限 | Adj. P |
| ASO-4 | ASO-C | 0.30 | 0.16  | 0.44  | 0.0004 |
| ASO-4 | ASO-R | 0.29 | 0.14  | 0.45  | 0.001  |
| ASO-2 | ASO-C | 0.21 | 0.09  | 0.34  | 0.002  |
| ASO-2 | ASO-R | 0.21 | 0.07  | 0.35  | 0.006  |
| ASO-1 | ASO-C | 0.18 | 0.06  | 0.31  | 0.007  |
| Topo  | ASO-C | 0.18 | 0.04  | 0.32  | 0.01   |
| ASO-1 | ASO-R | 0.18 | 0.04  | 0.32  | 0.02   |
| Topo  | ASO-R | 0.18 | 0.03  | 0.33  | 0.02   |

[0190]

|       |       |      |        |      |      |
|-------|-------|------|--------|------|------|
| ASO-4 | ASO-3 | 0.17 | 0.03   | 0.31 | 0.02 |
| ASO-5 | ASO-C | 0.16 | 0.04   | 0.29 | 0.01 |
| ASO-6 | ASO-C | 0.16 | 0.04   | 0.29 | 0.01 |
| ASO-5 | ASO-R | 0.16 | 0.02   | 0.30 | 0.03 |
| ASO-6 | ASO-R | 0.16 | 0.02   | 0.30 | 0.03 |
| ASO-4 | ASO-6 | 0.13 | -0.007 | 0.27 | 0.06 |
| ASO-4 | ASO-5 | 0.13 | -0.007 | 0.27 | 0.06 |
| ASO-3 | ASO-C | 0.13 | 0.00   | 0.26 | 0.04 |
| ASO-3 | ASO-R | 0.13 | -0.015 | 0.27 | 0.08 |
| ASO-4 | Topo  | 0.11 | -0.04  | 0.27 | 0.1  |
| ASO-4 | ASO-1 | 0.11 | -0.03  | 0.25 | 0.1  |
| ASO-2 | ASO-3 | 0.08 | -0.04  | 0.21 | 0.2  |
| ASO-4 | ASO-2 | 0.08 | -0.06  | 0.22 | 0.2  |
| ASO-1 | ASO-3 | 0.05 | -0.07  | 0.18 | 0.4  |
| Topo  | ASO-3 | 0.05 | -0.09  | 0.19 | 0.4  |
| ASO-2 | ASO-6 | 0.05 | -0.08  | 0.18 | 0.4  |
| ASO-2 | ASO-5 | 0.05 | -0.08  | 0.17 | 0.4  |
| ASO-5 | ASO-3 | 0.03 | -0.09  | 0.16 | 0.6  |
| ASO-6 | ASO-3 | 0.03 | -0.09  | 0.16 | 0.6  |

[0191]

|                                                      |       |      |       |      |      |
|------------------------------------------------------|-------|------|-------|------|------|
| ASO-2                                                | Topo  | 0.03 | -0.1  | 0.17 | 0.7  |
| ASO-2                                                | ASO-1 | 0.03 | -0.01 | 0.16 | 0.6  |
| ASO-1                                                | ASO-6 | 0.02 | -0.1  | 0.15 | 0.7  |
| Topo                                                 | ASO-6 | 0.02 | -0.1  | 0.16 | 0.8  |
| ASO-1                                                | ASO-5 | 0.02 | -0.1  | 0.15 | 0.7  |
| Topo                                                 | ASO-5 | 0.02 | -0.1  | 0.16 | 0.8  |
| ASO-R                                                | ASO-C | 0.00 | -0.1  | 0.14 | 0.9  |
| ASO-5                                                | ASO-6 | 0.00 | -0.1  | 0.13 | 0.9  |
| ASO-1                                                | Topo  | 0.00 | -0.1  | 0.14 | 1.00 |
| 缩写: ASO-C, ASO-对照; Topo, 托泊替康; Adj., 调整; CI, 95%置信区间 |       |      |       |      |      |

| 表 9. ASO-4 和托泊替康的 IC <sub>50</sub> 和 E <sub>max</sub>                                                             |                         |                             |          |                      |                         |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|----------|----------------------|-------------------------|------|
| 处理                                                                                                                | IC <sub>50</sub> 估计值(M) | IC <sub>50</sub> 95% CI (M) |          | E <sub>max</sub> 估计值 | E <sub>max</sub> 95% CI |      |
| ASO-4                                                                                                             | 6.13E-07                | 3.47E-07                    | 1.08E-06 | -0.06                | -0.23                   | 0.09 |
| Topo                                                                                                              | 3.37E-08                | 1.85E-08                    | 6.14E-08 | 0.26                 | 0.20                    | 0.21 |
| 由 4 参数逻辑回归模型(Hill)估算全模型参数。IC <sub>50</sub> 和置信区间表示摩尔浓度。E <sub>max</sub> 和 30 uM 值表示相对于溶媒标<br>准化的 UBE3A-AS RNA 水平。 |                         |                             |          |                      |                         |      |

[0192]

| 表 10. ASO-4 和托泊替康对 <i>UBE3A</i> 、 <i>SNORD116</i> 、 <i>SNORD115</i> 、 <i>SNORD109A/B</i> 和 <i>IPW</i> RNA 水平的分析 |             |    |       |      |          |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----|-------|------|----------|--|
| 处理                                                                                                              | RNA         | DF | DFDen | F 比  | FDR      |  |
| ASO-4                                                                                                           | UBE3A       | 9  | 108   | 16.5 | < 0.0001 |  |
|                                                                                                                 | SNORD109A/B | 9  | 104.9 | 2.6  | 0.01     |  |
|                                                                                                                 | SNORD115    | 9  | 108   | 4.0  | 0.0002   |  |
|                                                                                                                 | SNORD116    | 9  | 108   | 1.74 | 0.09     |  |
|                                                                                                                 | IPW         | 9  | 108   | 4.1  | 0.0002   |  |
| 托泊替康                                                                                                            | UBE3A       | 9  | 29    | 5.6  | 0.0002   |  |
|                                                                                                                 | SNORD109A/B | 9  | 29    | 28.2 | < 0.0001 |  |
|                                                                                                                 | SNORD115    | 9  | 29    | 4.60 | 0.001    |  |
|                                                                                                                 | SNORD116    | 9  | 29    | 7.12 | < 0.0001 |  |
|                                                                                                                 | IPW         | 9  | 29    | 49.8 | < 0.0001 |  |
| 最小平方线性回归。缩写：DF；自由度；DFDen，自由度密度                                                                                  |             |    |       |      |          |  |

| 表 11. 优化的人 <i>UBE3A-AS</i> 反义寡核苷酸 |        |        |        |            |           |
|-----------------------------------|--------|--------|--------|------------|-----------|
| ASO                               | RNA 修饰 | RNA 主链 | DNA 主链 | 设计 (5'-3') | 序列 SEQ ID |

[0193]

|                      |        |    |    |        |                                                                                                                                                                                    |               |
|----------------------|--------|----|----|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| ASO-3.1 <sup>c</sup> | 2'-OMe | PS | PS | 4-10-5 | G <sup>o</sup> *U <sup>o</sup> *U <sup>o</sup> *G <sup>o</sup> *a*g*t*g*g*t*g*t*c*a*g <sup>o</sup> *U <sup>o</sup> *U <sup>o</sup> *U <sup>o</sup> *C <sup>o</sup>                 | SEQ ID NO:368 |
| ASO-3.2 <sup>c</sup> | 2'-OMe | PS | PS | 4-10-4 | U <sup>o</sup> *U <sup>o</sup> *G <sup>o</sup> *A <sup>o</sup> *g*t*g*g*t*g*t*c*a*g*U <sup>o</sup> *U <sup>o</sup> *U <sup>o</sup> *C <sup>o</sup>                                 | SEQ ID NO:369 |
| ASO-6.1 <sup>c</sup> | 2'-OMe | PS | PS | 4-10-4 | C <sup>o</sup> *U <sup>o</sup> *G <sup>o</sup> *G <sup>o</sup> *t*g*t*c*a*a*c*a*g*C <sup>o</sup> *C <sup>o</sup> *A <sup>o</sup> *A <sup>o</sup>                                   | SEQ ID NO:370 |
| ASO-4.1 <sup>c</sup> | 2'-OMe | PS | PS | 5-10-5 | A <sup>o</sup> *U <sup>o</sup> *A <sup>o</sup> *G <sup>o</sup> *A <sup>o</sup> *a*t*g*g*c*a*c*a*t*c*U <sup>o</sup> *C <sup>o</sup> *U <sup>o</sup> *U <sup>o</sup> *G <sup>o</sup> | SEQ ID NO:371 |
| ASO-4.2 <sup>c</sup> | 2'-OMe | PS | PS | 4-10-5 | A <sup>o</sup> *G <sup>o</sup> *A <sup>o</sup> *A <sup>o</sup> *t*g*g*c*c*a*c*a*t*c*t*c <sup>o</sup> *U <sup>o</sup> *U <sup>o</sup> *G <sup>o</sup> *G <sup>o</sup>               | SEQ ID NO:372 |
| ASO-4.3 <sup>c</sup> | 2'-OMe | PS | PS | 4-10-5 | U <sup>o</sup> *A <sup>o</sup> *G <sup>o</sup> *A <sup>o</sup> *a*t*g*g*c*a*c*a*t*c*U <sup>o</sup> *C <sup>o</sup> *U <sup>o</sup> *U <sup>o</sup> *G <sup>o</sup>                 | SEQ ID NO:373 |
| ASO-4.4 <sup>c</sup> | 2'-OMe | PS | PS | 4-10-4 | A <sup>o</sup> *G <sup>o</sup> *A <sup>o</sup> *A <sup>o</sup> *t*g*g*c*c*a*c*a*t*c*t*c <sup>o</sup> *U <sup>o</sup> *U <sup>o</sup> *G <sup>o</sup>                               | SEQ ID NO:374 |

<sup>c</sup>, 与猕猴是保守的&非多态的; 大写字母, RNA 核苷酸; 小写字母, DNA 核苷酸; O, 2'-OMe; PS & \*, 硫代磷酸酯

| 表 12. 优化的 ASO 靶序列的 IC <sub>50</sub> 和 E <sub>max</sub> |                      |                             |          |            |  |
|--------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------|----------|------------|--|
| 组                                                      | IC <sub>50</sub> 估计值 | IC <sub>50</sub> 95% CI (M) |          | 3 μM (平均值) |  |
| 6.1                                                    | 5.20E-07             | 3.33E-07                    | 8.11E-07 | 0.23       |  |
| 4.0                                                    | 1.06E-06             | 9.31E-07                    | 1.21E-06 | 0.29       |  |
| 4.2                                                    | 1.08E-06             | 8.62E-07                    | 1.35E-06 | 0.31       |  |
| 3.2                                                    | 1.88E-06             | 1.39E-06                    | 2.56E-06 | 0.44       |  |
| 4.3                                                    | 2.03E-06             | 1.67E-06                    | 2.47E-06 | 0.40       |  |
| 4.4                                                    | 2.11E-06             | 1.73E-06                    | 2.59E-06 | 0.44       |  |

[0194]

|     |          |          |          |      |
|-----|----------|----------|----------|------|
| 4.1 | 2.27E-06 | 1.92E-06 | 2.68E-06 | 0.42 |
| 3.1 | 2.98E-06 | 2.45E-06 | 3.62E-06 | 0.51 |

由 3 参数逻辑回归模型估算全模型参数。IC<sub>50</sub> 和置信区间表示摩尔浓度。E<sub>max</sub>(3 uM)值表示相对于溶媒标准化的 UBE3A-AS RNA 水平。

| 表 13. 优化的 ASO 的相对效力 |                      |      |  |       |
|---------------------|----------------------|------|--|-------|
| ASO                 | IC <sub>50</sub> (M) | 相对效力 |  | 标准误差  |
| ASO 3.1             | 2.81E-06             | 0.53 |  | 0.059 |
| ASO 3.2             | 1.85E-06             | 0.81 |  | 0.086 |
| ASO 4.1             | 2.25E-06             | 0.66 |  | 0.072 |
| ASO 4.2             | 1.24E-06             | 1.21 |  | 0.13  |
| ASO 4.3             | 1.96E-06             | 0.76 |  | 0.081 |
| ASO 4.4             | 2.04E-06             | 0.73 |  | 0.079 |
| ASO 6.1             | 7.20E-07             | 2.07 |  | 0.21  |
| ASO 4.I             | 8.28E-07             | 1.80 |  | 0.19  |
| ASO 4.S             | 1.49E-06             | 1    |  | 0     |

由 3 参数逻辑回归模型估算平行模型参数。效力表示摩尔浓度。缩写：M，摩尔；标准误差，平均值的标准误差。

[0195]

| 表 14. 在 GABAergic iPSC 神经元中 ASO-4 和 ASO-6.1 的 IC <sub>50</sub> 和 E <sub>max</sub> |                      |                             |          |                      |                         |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------|----------|----------------------|-------------------------|------|
| ASO                                                                               | IC <sub>50</sub> 估计值 | IC <sub>50</sub> 95% CI (M) |          | E <sub>max</sub> 估计值 | E <sub>max</sub> 95% CI |      |
| ASO-4                                                                             | 7.77E-07             | 6.86E-07                    | 8.79E-07 | 0.08                 | 0.05                    | 0.11 |
| ASO-6.1                                                                           | 5.17E-07             | 3.41E-07                    | 7.82E-07 | -0.11                | -0.22                   | 0.06 |

由 4 参数逻辑回归模型(Hill)估算全模型参数。IC<sub>50</sub> 和置信区间表示摩尔浓度。E<sub>max</sub> 和 30 uM 值表示相对于溶媒标  
准化的 *UBE3A-AS* RNA 水平。

| 表 15. 在谷氨酸能 iPSC 神经元中 ASO-4 和 ASO-6.1 的 IC <sub>50</sub> 和 E <sub>max</sub> |                      |                             |          |                      |                         |      |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------|----------|----------------------|-------------------------|------|
| ASO                                                                         | IC <sub>50</sub> 估计值 | IC <sub>50</sub> 95% CI (M) |          | E <sub>max</sub> 估计值 | E <sub>max</sub> 95% CI |      |
| ASO-4                                                                       | 1.21E-04             | 1.12E-13                    | 1.32E+05 | -1.45                | -9.01                   | 6.12 |
| ASO-6.1                                                                     | 2.44E-07             | 2.39E-08                    | 2.50E-06 | -0.27                | -1.24                   | 0.70 |

由 4 参数逻辑回归模型(Hill)估算全模型参数。IC<sub>50</sub> 和置信区间表示摩尔浓度。E<sub>max</sub> 和 30 uM 值表示相对于溶媒标  
准化的 *UBE3A-AS* RNA 水平。

5

| 表 16. 在谷氨酸能神经元中 ASO-4 和 ASO-6.1 的相对效力 |                      |      |      |
|---------------------------------------|----------------------|------|------|
| ASO                                   | IC <sub>50</sub> (M) | 相对效力 | 标准误差 |

[0196]

|         |          |      |      |
|---------|----------|------|------|
| ASO-4   | 3.06E-06 | 1    | 0    |
| ASO-6.1 | 7.8E-07  | 3.89 | 0.72 |

由 4 参数逻辑回归模型估算平行模型参数。缩写：M，摩尔

| 表 17. ASO-4 和 ASO-6.1 的衍生物 |           |       |              |               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                  |
|----------------------------|-----------|-------|--------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| ASO                        | RNA<br>修饰 | 主链    | PO<br>连<br>接 | 设计<br>(5'-3') | 序列(5'-3')                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | SEQ ID           |
| ASO-4.0.PS.O               | OMe       | PS    | 0            | 5-10-5        | U <sup>0</sup> *A <sup>0</sup> *G <sup>0</sup> *A <sup>0</sup> *A <sup>0</sup> *t <sup>0</sup> *g <sup>0</sup> *g <sup>0</sup> *c <sup>0</sup> *a <sup>0</sup> *c <sup>0</sup> *t <sup>0</sup> *c <sup>0</sup> *C <sup>0</sup> *<br>U <sup>0</sup> *U <sup>0</sup> *G <sup>0</sup> *G <sup>0</sup>                   | SEQ ID<br>NO:375 |
| ASO-4.0.PO-1.O             | OMe       | PS/PO | 2            | 5-10-5        | U <sup>0</sup> *A <sup>0</sup> *G <sup>0</sup> *A <sup>0</sup> *A <sup>0</sup> *A <sup>0</sup> -t <sup>0</sup> *g <sup>0</sup> *g <sup>0</sup> *c <sup>0</sup> *a <sup>0</sup> *c <sup>0</sup> *t <sup>0</sup> *C <sup>0</sup> *U <sup>0</sup><br>o*U <sup>0</sup> *G <sup>0</sup> *G <sup>0</sup>                   | SEQ ID<br>NO:376 |
| ASO-4.0.PO-2.O             | OMe       | PS/PO | 0            | 5-10-5        | U <sup>0</sup> *A <sup>0</sup> -G <sup>0</sup> *A <sup>0</sup> *A <sup>0</sup> *t <sup>0</sup> -g <sup>0</sup> *g <sup>0</sup> *c <sup>0</sup> *a <sup>0</sup> -c <sup>0</sup> *t <sup>0</sup> *C <sup>0</sup> -U <sup>0</sup> *<br>U <sup>0</sup> -G <sup>0</sup> *G <sup>0</sup>                                   | SEQ ID<br>NO:377 |
| ASO-4.0.PS.M               | MOE       | PS    | 0            | 5-10-5        | T <sup>M</sup> *A <sup>M</sup> *G <sup>M</sup> *A <sup>M</sup> *A <sup>M</sup> *t <sup>M</sup> *g <sup>M</sup> *g <sup>M</sup> *c <sup>M</sup> *a <sup>M</sup> *c <sup>M</sup> *t <sup>M</sup> *c <sup>M</sup> *t <sup>M</sup> *5m<br>C <sup>M</sup> *T <sup>M</sup> *T <sup>M</sup> *G <sup>M</sup> *G <sup>M</sup> | SEQ ID<br>NO:378 |
| ASO-4.0.PO-1.M             | MOE       | PS/PO | 2            | 5-10-5        | T <sup>M</sup> *A <sup>M</sup> *G <sup>M</sup> *A <sup>M</sup> *A <sup>M</sup> -t <sup>M</sup> *g <sup>M</sup> *g <sup>M</sup> *c <sup>M</sup> *a <sup>M</sup> *c <sup>M</sup> *t <sup>M</sup> *c <sup>M</sup> *t <sup>M</sup> -5mC<br>M*T <sup>M</sup> *T <sup>M</sup> *G <sup>M</sup> *G <sup>M</sup>              | SEQ ID<br>NO:379 |

[0197]

|                |     |       |   |        |                                                                                                             |               |    |
|----------------|-----|-------|---|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----|
| ASO-4.0.PO-2.M | MOE | PS/PO | 9 | 5-10-5 | $T^M * A^M - G^M * A^M - A^M - t^M * g^M * c^M * a^M - t^M * c^M * t^M * 5mC^M - T^M * T^M - G^M * G^M$     | SEQ<br>NO:380 | ID |
| ASO-4.4.PS.L   | LNA | PS    | 0 | 3-11-4 | $A^L * G^L * A^L * a^L * t^L * g^L * c^L * a^L * t^L * c^L * t^L * 5mC^L * T^L * T^L * G^L$                 | SEQ<br>NO:381 | ID |
| ASO-4.4.PO-1.L | LNA | PS/PO | 2 | 3-11-4 | $A^L * G^L * A^L - a^L * t^L * g^L * c^L * a^L * t^L * c^L * t^L * 5mC^L * T^L * T^L * L * G^L$             | SEQ<br>NO:382 | ID |
| ASO-4.4.PO-2.L | LNA | PS/PO | 8 | 3-11-4 | $A^L * G^L - A^L * a^L - t^L * g^L * c^L * a^L - t^L * c^L * t^L * 5mC^L * T^L - T^L * G^L$                 | SEQ<br>NO:383 | ID |
| ASO-6.1.PS.O   | OMe | PS    | 0 | 4-10-4 | $C^O * U^O * G^O * G^O * t^O * g^O * c^O * a^O * a^O * t^O * c^O * a^O * g^O * C^O * C^O * A^O * A^O$       | SEQ<br>NO:384 | ID |
| ASO-6.1.PO-1.O | OMe | PS/PO | 2 | 4-10-4 | $C^O * U^O * G^O * G^O - t^O * g^O * c^O * a^O * a^O * t^O * c^O * a^O * g^O * C^O * C^O * A^O * A^O$       | SEQ<br>NO:385 | ID |
| ASO-6.1.PO-2.O | OMe | PS/PO | 8 | 4-10-4 | $C^O * U^O - G^O * G^O - t^O * g^O * c^O * a^O * a^O * t^O * c^O * a^O * g^O * C^O * C^O * A^O * A^O$       | SEQ<br>NO:386 | ID |
| ASO-6.1.PS.M   | MOE | PS    | 0 | 4-10-4 | $5mC^M * T^M * G^M * G^M * t^M * g^M * c^M * a^M * a^M * t^M * c^M * a^M * g^M * 5mC^M * 5mC^M * A^M * A^M$ | SEQ<br>NO:387 | ID |
| ASO-6.1.PO-1.M | MOE | PS/PO | 2 | 4-10-4 | $5mC^M * T^M * G^M * G^M - t^M * g^M * c^M * a^M * a^M * t^M * c^M * a^M * g^M * 5mC^M * 5mC^M * A^M * A^M$ | SEQ<br>NO:388 | ID |
| ASO-6.1.PO-2.M | MOE | PS/PO | 8 | 4-10-4 | $5mC^M * T^M - G^M * G^M - t^M * g^M * c^M * a^M * a^M * t^M * c^M * a^M * g^M * 5mC^M * 5mC^M * A^M * A^M$ | SEQ<br>NO:389 | ID |

[0198]

|                                                                                                |     |       |   |        |  |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|---|--------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|                                                                                                |     |       |   |        |  | 5mC <sup>M</sup> -A <sup>M</sup> *A <sup>M</sup>                                                                                                                                                                                                                      | NO:389           |
| ASO-6.1.PS.L                                                                                   | LNA | PS    | 0 | 3-10-4 |  | T <sup>L</sup> *G <sup>L</sup> *G <sup>L</sup> *t <sup>L</sup> *g <sup>L</sup> *c <sup>L</sup> *a <sup>L</sup> *a <sup>L</sup> *c <sup>L</sup> *a <sup>L</sup> *a <sup>L</sup> *g <sup>L</sup> *5mC <sup>L</sup> *5mC <sup>L</sup> *                                  | SEQ ID<br>NO:390 |
| ASO-6.1.PO-1.L                                                                                 | LNA | PS/PO | 2 | 3-10-4 |  | T <sup>L</sup> *G <sup>L</sup> *G <sup>L</sup> -t <sup>L</sup> *g <sup>L</sup> *t <sup>L</sup> *c <sup>L</sup> *a <sup>L</sup> *a <sup>L</sup> *c <sup>L</sup> *a <sup>L</sup> *g <sup>L</sup> *5mC <sup>L</sup> *5mC <sup>L</sup> *                                  | SEQ ID<br>NO:391 |
| ASO-6.1.PO-2.L                                                                                 | LNA | PS/PO | 8 | 3-10-4 |  | T <sup>L</sup> *G <sup>L</sup> -G <sup>L</sup> *t <sup>L</sup> -g <sup>L</sup> *t <sup>L</sup> -c <sup>L</sup> *a <sup>L</sup> *a <sup>L</sup> *c <sup>L</sup> -a <sup>L</sup> *g <sup>L</sup> *5mC <sup>L</sup> -5mC <sup>L</sup> -A <sup>L</sup><br>*A <sup>L</sup> | SEQ ID<br>NO:392 |
| 大写字母, RNA; 小写字母, DNA。5mC, 5-甲基胞嘧啶。上标: O, 2'-OMe; M, 2'-MOE; L, LNA。PS & *, 硫代磷酸酯; PO & -, 磷酸二酯 |     |       |   |        |  |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  |

[0199] 材料和方法

[0200] 反义寡核苷酸设计图

[0201] 使用Soligo(用于核酸统计折叠和调控RNA研究的软件)设计了反义寡核苷酸(ASO)。简而言之,针对每个靶序列鉴别出具有最低结合位点破坏能和自由结合能的候选ASO(20-18聚体),然后检查有效性提高的基序。基于在Soligo生成的靶序列的预测的最低自由能质心二级结构内的可及性,进一步过滤了ASO。在一些情况下,使用RNAfold和Mfold产生的最低自由能结构比较二级结构模型。

[0202] 使用以下标准过滤人ASO:1)靶序列是多态性的[dbSNP138、dbSNP150和1000Genomes Phase 3Integrated Variant Calls(SNV、INDEL和SV)];2)靶序列与恒河猴和食蟹猕猴不是100%保守的;3)靶序列位于保留的Snord115/SNORD115 snoRNA的上游(每个外显子)。然后通过自由能( $\leq -8\text{kcal/mol}$ )、靶位点核苷酸的平均不配对概率、结合位点破坏能(低>高),二级结构内的位置(Ensembl Centroid)以及存在/不存在与高/低有效性相关的序列基序对剩余的ASO进行排名。

[0203] 小鼠原代海马神经元

[0204] 通过将Ube3a<sup>mt+/pYFP</sup>雄性与野生型C57BL/6J雌性杂交,从P0-P1幼崽(Ube3a<sup>mt+/p+</sup>和Ube3a<sup>mt+/pYFP</sup>)产生海马神经元的原代培养物。使用先前描述的方法确定基因型。简而言之,将海马神经元在涂有聚D-赖氨酸(152028,Thermo Fisher Scientific)和层粘连蛋白(23017-01,Thermo Fisher Scientific)的96孔光学底板上在补充有B27(Invitrogen)和青霉素/链霉素(Invitrogen)的Neurobasal A培养基(Invitrogen, San Diego, CA)中培养。将培养物保持在37℃、5%CO<sub>2</sub>中,直到使用。

[0205] 小鼠神经元成像

[0206] 在10DIV(处理后3天)将小鼠原代海马神经元用4%多聚甲醛固定。然后将培养物用1X PBS洗涤两次,在含4%多聚甲醛的PBS中固定15min,然后在1X PBS中洗涤3次。将细胞在含0.3%Triton-X100和5%的山羊或驴血清的PBS(T-PBS)中于室温下在轻轻搅拌下封闭1-2小时。将细胞与抗-GFP[Novus Biologicals,NB 600-308(兔)]和抗-NeuN(Millipore, 05-557(小鼠))抗体在4℃轻轻搅拌下孵育24小时。将细胞在0.1%吐温20 1X PBS中洗涤3次,每次15min,然后与抗兔488(Jackson ImmunoResearch,111-545-144)和抗小鼠Cy3(Jackson ImmunoResearch,115-165-166)二抗一起在4℃、暗处孵育24小时。然后将细胞在0.1%吐温20 1X PBS中洗涤4次,每次15min。在第三次洗涤中使用Hoechst染色(Thermo Fisher Scientific)以1:1000的稀释度标记核。

[0207] 使用Cytation 5和Gen5 Image+软件(BioTek,Winooski,VT)对板进行成像。简而言之,通过采集具有重叠图块的5x4自动聚焦图像进行自动图像拼接,使用4X倒置物镜生成每个孔的蒙太奇图像。使用的滤光器是DAPI(377,477)、GFP(469,525)和RFP(531,593)。使用阴性和阳性对照对每个板调整暴露时间和增益。对每个孔在核(Hoechst染色,DAPI)上进行自动聚焦,并对GFP和RFP滤光器使用相同的聚焦高度。通过Gen5 Image+软件将图像拼接在一起。

[0208] 使用IN Cell Developer 6.0(GE Healthcare Life Sciences,Pittsburgh,PA)进行单细胞图像分析。简而言之,通过基于获取的图像中随机选择的细胞的大小和强度优化包含参数和排除参数,对核(Hoechst染色,DAPI)或成熟神经元(NeuN,RFP)生成了单个跟踪掩膜(track mask)。然后,在所选掩膜的边界内获取GFP的强度平均值和中位值,从而生成每个细胞内Ube3aYFP的强度值。

[0209] 人诱导的多能干细胞衍生的神经元

[0210] 根据制造商的方案,将GABAergic和谷氨酸能诱导的多能干细胞(iPSC)衍生的神经前体细胞(NRC-100-010-001和GNC-301-030-001,Cellular Dynamics International, Madison WI)分化成神经元。简而言之,将神经前体细胞解冻并重悬于化学成分确定的培养基中,并添加至涂有聚-D-赖氨酸和层粘连蛋白的无菌培养板中。铺板后24小时更换培养基,然后每3-5天更换一半的培养基。

[0211] RNA分离

[0212] 对于培养的iPSC衍生的神经元,使用Cell-to-CT试剂盒(Thermo Fisher Scientific)以55μl的裂解物体积进行RNA分离和cDNA合成。

[0213] RNA水平分析

[0214] 使用TaqMan定量逆转录PCR(qRT-PCR)测定法测量靶转录物的稳态RNA水平。总反应体积为10μl,包括2μl cDNA、1X Gene Expression Master混合物(4369016, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)和1X TaqMan引物测定(Thermo Fisher Scientific)。循环条件为:在50℃下2分钟,在95℃下10分钟,以及在95℃下15秒和60℃下1分钟的40个循环,每个循环在60℃步骤时获取读数。反应在BIO-RAD T1000 CFX96热循环仪(Bio-Rad Laboratories, Hercules CA)上进行,内部对照(PPIA, Hs99999904\_m1, Thermo Fisher Scientific)和靶标[UBE3A-AS, Hs01372957\_m1; SNORD116-11, Hs04275268\_gH; SNORD115, Hs04275288\_gH; IPW, Hs03455409\_s1; SNORD109A/B, AP47WVR (Thermo Fisher Scientific); UBE3A: 正向ATATGTGGAAGCCGGAATCT (SEQ ID NO:500); 反向: CCCAGAACTCCCTAATCAGAA (SEQ ID NO:501); 和探针: ATGACGGTGGCTATACCAGG (SEQ ID NO:502)]反应一起进行。使用BIORAD CFX Maestro软件(Bio-Rad Laboratories)检索并分析数据。内部对照Cq值≥30的样品被过滤。目视检查数据质量以确定技术和/或板重复之间的差异。推论统计和描述性统计的测量结果由 $\Delta\Delta Cq$ 值( $2^{-\Delta\Delta Cq} = 2^{-(Cq_{\text{靶标}} - Cq_{\text{内部对照}}) - (Cq_{\text{靶标}} - Cq_{\text{内部对照}})}$ )组成。

[0215] 实施例2:ASO靶区域的鉴定

[0216] 从小鼠组织和细胞生成的RNA测序数据的分析揭示了位于Snord115簇的3'端与Ube3a反义(Ube3a-AS)转录物的5'端之间的区域,该区域包含被认为对Snord115宿主基因转录物的加工和Ube3a-AS的转录重要的遗传元件(图6A-6D)。从人体组织生成的RNA测序数据的分析揭示了位于SNORD115簇的3'端与SNORD109B之间的区域(图7A-7G),该区域含有与在小鼠中观察到的元件相似的元件;然而,对该区域的比较分析表明,在人和啮齿动物之间几乎没有序列保守性。

[0217] 材料和方法

[0218] RNA-测序

[0219] 使用Qiagen RNeasy Plus(74136, Qiagen, Hilden, 德国)分离RNA。使用Qubit荧光定量法(Thermo Fisher Scientific)测定RNA浓度,并使用4200Agilent TapeStation (Agilent, Santa Clara, CA)评估RNA质量。根据制造商的方案,使用Illumina TruSeq Stranded Total RNA试剂盒(20020597, Illumina, Inc., San Diego, CA)生成RNA测序文库。在德克萨斯州A&M基因组科学与社会基因组学核心研究所使用NextSeq 500(Illumina, San Diego, CA),进行75个碱基对的配对末端测序。使用CASAVA处理原始测序读数。使用FASTQC

检查所得的FASTQ序列。

[0220] 使用Hisat2 (版本2.1.0) 并采用以下设置: --fr, 将FASTQ序列与人类参考装配(hg19) 进行比对。然后使用Samtools将比对的SAM序列转化成二元BAM序列, 索引并分类。使用Samtools对来自单个样本的BAM文件进行合并和索引。使用Samtools中的view命令过滤比对的序列, 以除去非唯一比对的读数(质量>1)。

[0221] 使用Stringtie (版本1.3.4.d) 并采用以下选项: (链) --rf-f 0-j 2, 对合并的样本生成转录物装配。使用gffread (GFF实用程序, 约翰霍普金斯大学, 计算生物学中心) 从装配的转录物中排除单外显子转录物。

[0222] 实施例3: 先导ASO的鉴定

[0223] 设计了十八种靶向ASO-4和ASO-6.1靶序列并由不同主链设计和RNA修饰组成的ASO, 以鉴定潜在的先导ASO (表17)。用每种ASO的10个点的 $1/2 \log$  剂量响应曲线处理正常的iPSC衍生的神经元 (GABAergic), 以比较 $IC_{50}$  和 $E_{max}$  值。在18DIV时神经前体细胞分化成神经元, 然后用10个点的 $1/2 \log$  剂量响应ASO [1nM、3nM、10nM、30nM、100nM、300nM、1 $\mu$ M、3 $\mu$ M、10 $\mu$ M和30 $\mu$ M (n=2)] 处理。在24DIV时, 如上所述测量UBE3A-AS的稳态RNA水平并拟合剂量响应曲线 (图8A和表18)。剂量响应曲线具有显著差异 (平行检验:  $F_{(51, 606)} = 7.86$ ;  $p < 0.0001$ ;  $R^2 = 0.90$ ), 因此未估算相对效力。拟合曲线的分层聚类显示了3个ASO聚类, 聚类1代表9种最有效的ASO (图8B和8C)。聚类1的分析表明, ASO具有相似的曲线 (平行检验:  $F_{(24, 299)} = 1.01$ ;  $p = 0.5$ ;  $R^2 = 0.93$ ), 并且ASO-4.4.PS.L的效力是其他ASO的至少3倍 (表19)。但是, 进一步的分析表明, ASO-4.4.PS.L、ASO-6.1.PS.M和ASO-6.1.P0-1.M具有等效的 $IC_{50}$  值, 而其他ASO的效力稍弱 (表20)。根据相对效力和内部选择标准, 进一步研究了ASO-4.4.PS.L和ASO-6.1.P0-1.0。

[0224]

| 表 18. 候选 ASO 的 IC <sub>50</sub> 和 E <sub>max</sub> |                      |                             |          |                  |                         |      |                |
|----------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------|----------|------------------|-------------------------|------|----------------|
| ASO                                                | IC <sub>50</sub> (M) | IC <sub>50</sub> 95% CI (M) |          | E <sub>max</sub> | E <sub>max</sub> 95% CI |      | 30 μM<br>(平均值) |
|                                                    |                      |                             |          |                  |                         |      |                |
| ASO-4.4.PS.L                                       | 2.66E-08             | 3.66E-09                    | 1.93E-07 | 0.0              | -0.23                   | 0.23 | 0.05           |
| ASO-6.1.PS.M                                       | 1.47E-07             | 6.80E-08                    | 3.19E-07 | -0.05            | -0.21                   | 0.12 | 0.02           |
| ASO-6.1.PO-1.M                                     | 1.66E-07             | 7.15E-08                    | 3.84E-07 | -0.02            | -0.20                   | 0.16 | 0.04           |
| ASO-4.4.PO-1.L                                     | 2.26E-07             | 8.95E-08                    | 5.71E-07 | 0.04             | -0.17                   | 0.25 | 0.1            |
| ASO-4.0.PO-1.M                                     | 2.78E-07             | 1.52E-07                    | 5.08E-07 | 0.02             | -0.11                   | 0.15 | 0.05           |
| ASO-4.0.PS.M                                       | 3.00E-07             | 1.80E-07                    | 5.00E-07 | 0.05             | -0.06                   | 0.15 | 0.05           |
| ASO-6.1.PO-1.O                                     | 3.15E-07             | 7.98E-08                    | 1.24E-06 | -0.1             | -0.50                   | 0.26 | 0.04           |
| ASO-6.1.PS.L                                       | 3.62E-07             | 1.37E-07                    | 9.57E-07 | -0.07            | -0.32                   | 0.18 | 0.04           |
| ASO-6.1.PS.O                                       | 5.32E-07             | 1.20E-07                    | 2.36E-06 | -0.2             | -0.67                   | 0.29 | 0.05           |
| ASO-6.1.PO-2.L                                     | 7.34E-07             | 5.35E-08                    | 1.01E-05 | 0.3              | -0.11                   | 0.76 | 0.4            |
| ASO-4.0.PO-1.O                                     | 7.66E-07             | 3.70E-07                    | 1.59E-06 | 0.05             | -0.12                   | 0.23 | 0.1            |
| ASO-4.0.PS.O                                       | 1.27E-06             | 5.13E-07                    | 3.13E-06 | 0.06             | -0.20                   | 0.31 | 0.1            |
| ASO-6.1.PO-1.L                                     | 1.89E-06             | 4.42E-07                    | 8.06E-06 | 0.03             | -0.34                   | 0.39 | 0.2            |
| ASO-4.0.PO-2.O                                     | 1.30E-04             | 1.65E-17                    | 1.03E+09 | -0.3             | -9.51                   | 8.94 | 0.6            |
|                                                    |                      |                             |          |                  |                         |      | 2              |

[0225]

|                |          |          |          |       |             |            |     |   |
|----------------|----------|----------|----------|-------|-------------|------------|-----|---|
| ASO-6.1.PO-2.M | 2.69E-04 | 9.85E-16 | 7.37E+07 | -1.2  | -13.16      | 10.77      | 0.3 | 2 |
| ASO-4.4.PO-2.L | 3.27E+01 | 0        | Inf      | -2.7  | -577        | 571        | 0.6 | 3 |
| ASO-4.0.PO-2.M | 1.14E+05 | 0        | Inf      | -76   | -74,958.    | 74,805     | 0.5 | 3 |
| ASO-6.1.PO-2.O | 1.93E+10 | 0        | Inf      | -5569 | -85,963,650 | 85,952,510 | 0.3 | 3 |

由 4 参数逻辑回归模型(Hill)估算全模型参数。IC50 和置信区间表示摩尔浓度。Emax 和 30 uM 值表示相对于溶媒标准化的 UBE3A-AS RNA 水平。  
缩写：Inf, 无穷大; 95% CI, 95%置信区间

| 表 19. 聚类 1 中的 ASO 的相对效力 |                      |      |  |      |  |
|-------------------------|----------------------|------|--|------|--|
| ASO                     | IC <sub>50</sub> (M) | 相对效力 |  | 标准误差 |  |
| ASO-4.4.PS.L            | 5.03E-08             | 1    |  | 0    |  |
| ASO-6.1.PS.M            | 1.53E-07             | 0.3  |  | 0.08 |  |
| ASO-6.1.PO-1.M          | 1.77E-07             | 0.3  |  | 0.07 |  |
| ASO-6.1.PO-1.O          | 1.99E-07             | 0.3  |  | 0.06 |  |
| ASO-4.0.PS.M            | 2.62E-07             | 0.2  |  | 0.05 |  |
| ASO-4.0.PO-1.M          | 2.78E-07             | 0.2  |  | 0.04 |  |

[0226]

|                                                   |          |     |      |
|---------------------------------------------------|----------|-----|------|
| ASO-6.1.PS.L                                      | 2.81E-07 | 0.2 | 0.04 |
| ASO-4.4.PO-1.L                                    | 3.22E-07 | 0.2 | 0.04 |
| ASO-6.1.PS.O                                      | 4.32E-07 | 0.1 | 0.03 |
| 由 4 参数逻辑回归模型(Hill)估算平行模型参数。<br>缩写: M, 摩尔; Std, 标准 |          |     |      |

[0227] 材料和方法

[0228] 除非另有说明,否则方法与实施例2中所述的那些方法相似。

| 表 20. 聚类 1 中的 ASO 相对于 ASO-4.4.PS.L 的等效性 |                |                    |           |      |
|-----------------------------------------|----------------|--------------------|-----------|------|
| ASO                                     | ASO            | IC <sub>50</sub> 比 | 置信下限和上限   |      |
|                                         |                |                    |           | 超出限值 |
| ASO-4.4.PS.L                            | ASO-6.1.PO-1.M | 0.90               | 0.81 0.98 | 等效   |
|                                         | ASO-6.1.PS.M   | 0.90               | 0.82 0.98 | 等效   |
|                                         | ASO-4.0.PO-1.M | 0.87               | 0.79 0.94 | 较低   |
|                                         | ASO-4.0.PS.M   | 0.86               | 0.79 0.94 | 较低   |
|                                         | ASO-4.4.PO-1.L | 0.88               | 0.79 0.96 | 较低   |
|                                         | ASO-6.1.PO-1.O | 0.86               | 0.77 0.95 | 较低   |
|                                         | ASO-6.1.PS.L   | 0.85               | 0.77 0.93 | 较低   |
|                                         | ASO-6.1.PS.O   | 0.83               | 0.73 0.92 | 较低   |
| 双单侧检验                                   |                |                    |           |      |

[0229] 实施例4:天使综合征iPSC神经元中ASO-6.1-PO-1.0和ASO-4.4.PS.L的药效学分析

[0230] 然后,在具有15q11-q13区域母源缺失的天使综合征患者的iPSC衍生的神经元中,考查了ASO-6.1.PS.0和ASO-4.4.PS.L的效力。诱导的多能干细胞分化成神经元,然后用ASO-6.1.PO-1.0和ASO-4.4.PS.L的10个点的 $1/2 \log$ 剂量响应曲线[1nM、3nM、10nM、30nM、100nM、300nM、1 $\mu$ M、3 $\mu$ M、10 $\mu$ M和30 $\mu$ M(n=3)]处理。处理六天后,如上所述测量UBE3A-AS的稳态RNA水平并拟合剂量响应曲线(图9)。ASO之间的剂量响应曲线是相似的(平行检验: $F_{(3,132)}=1.07, p=0.4, R^2=0.82$ ),其中ASO-4.4.PS.L(437nM)的效力比ASO-6.1.PO-1.0(1.22 $\mu$ M)强约2.7倍。 $IC_{50}$ 值是相当的[ASO-6.1.PO-1.0/ASO-4.4.PS.L  $IC_{50}$ 比:=0.96(置信下限=0.9;置信上限=1.0)]。 $E_{max}$ 值相似(30 $\mu$ M:ASO-4.4.PS.L=0.01 $\pm$ 0.0007;ASO-6.1.PO-1.0=0.05 $\pm$ 0.004),但由于置信区间[ASO-6.1.PO-1.0/ASO-4.4.PS.L  $E_{max}$ 比:=-9.1(置信下限=-224;置信上限=205)],不被视为等效。

[0231] 材料和方法

[0232] 除非另有说明,否则方法与实施例2中所述的那些方法相似。

[0233] 天使综合征诱导的多能干细胞衍生的神经元

[0234] 在人类胚胎干细胞培养基[DMEM/F12(11330-057,Gibco Biosciences,Dublin,爱尔兰)、20%Knockout血清替代品(10828-028,Thermo Fisher Scientific)、1X非必需氨基酸、2mM L-谷氨酰胺,7 $\mu$ l/mL 2-巯基乙醇和4 $\mu$ g/mL碱性成纤维细胞生长因子]中,在受辐射的鼠胚胎成纤维细胞上共培养天使综合征iPS细胞(AG1-0 iPSC)(ECN001,Kerafast,Boston,MA)。对于第一次传代,根据PluriSTEM人ES/iPS培养基(SCM130,Millipore Sigma,Burlington,MA)的产品手册对AG1-0细胞进行传代,其无饲养层并使用Dispase II(SCM133,Millipore Sigma)解离细胞。使用Matrigel™hESC认证的基质(354277,Corning BD Biosciences,Corning,NY)作为细胞外基质。在第二次传代时,将基质切换为玻连蛋白(CC130,Millipore Sigma)。在随后的传代过程中,手动去除分化区域,直到分化的细胞占集落的约小于5%。在连续四次传代后,使用Millipore ES/iPS神经发生试剂盒(SCR603、SCM110和SCM111)但缺少作为细胞外基质的玻连蛋白,分化AG1-0细胞。初始传代用EZ-LiFT(SCM139,Millipore Sigma)进行,以获得高质量的iPS细胞。在零阶段( $P_0$ )冷冻神经祖细胞,然后解冻以进行分化。在涂有聚-D-赖氨酸(10 $\mu$ g/mL)和层粘连蛋白[10 $\mu$ g/mL(23017-015,Gibco)的无菌培养板上在分化培养基(SCM111)中进行分化10天。在一些情况下,在细胞动力学维持培养基(NRM-100-121-001,Cellular Dynamics International,Madison,WI)中分化细胞。

[0235] 实施例5:在用ASO-6.1-PO-1.0和ASO-4.4.PS.L处理的天使综合征iPSC神经元中PWS多顺反子转录物的表达分析

[0236] 为了确定ASO-4.4.PS.L和ASO-6.1.PO-1.0是否影响由PWS多顺反子转录物编码的RNA转录物的水平,对用每种ASO处理的AS iPS细胞进行RNA测序,并定量SNURF、SNRPN、SNORD116宿主基因转录物(SNHG116)、SNORD116 snoRNA、IPW、SNORD115宿主基因转录物(SNHG115)、SNORD115 snoRNA和UBE3A-AS的稳态RNA水平。还测量了UBE3A的稳态RNA水平。如上所述,将天使综合征iPS细胞分化成神经元,然后用溶媒(1% $H_2O$ ,n=3)、ASO-4.4.PS.L(30 $\mu$ M,n=3)和ASO-6.1.PO-1.0(30 $\mu$ M,n=3)处理。处理后六天,对从培养物中分离的总

RNA (rRNA耗尽) 进行RNA RNA测序。为了生成SNHG116、SNHG115和UBE3A-AS转录物的注释,从溶媒RNA-seq数据中组装转录组,然后将其整合到参考基因注释中。相对于溶媒,SNURF、SNRPN、SNHG116、SNORD116 snoRNA和SNORD115 snoRNA的稳态RNA水平相似且无显著差异。ASO-4.4.PS.L降低了IPW水平(1.5倍),而ASO-6.1.P0-1.0没有降低,但该效应不是显著的。ASO-6.1.P0-1.0和ASO-4.4.PS.L显著降低了SNHG115和UBE3A-AS RNA水平。ASO-6.1.P0-1.0和ASO-4.4.PS.L对SNHG115水平具有相似的效应;但是,ASO-4.4.PS.L对UBE3A-AS RNA水平的效应比ASO-6.1.P0-1.0大得多(ASO-4.4.PS.L:-6.1倍变化;ASO-6.1.P0-1.0:-2.8倍变化)。ASO处理使UBE3A RNA水平提高了约1.2倍,但该效应不是显著的(图10和表21)。

[0237]

| 表 21. ASO 处理对 PWS 多顺反子转录物和 UBE3A 的 RNA 水平的效应 |                |       |      |        |         |
|----------------------------------------------|----------------|-------|------|--------|---------|
| 基因                                           | 处理             | 差异    | 标准误差 | T 比    | 调整 P    |
| SNURF                                        | ASO-6.1.PO-1.O | -0.53 | 0.51 | -1.02  | 0.5     |
|                                              | ASO-4.4.PS.L   | 0.49  | 0.51 | 0.96   | 0.6     |
| SNRPN                                        | ASO-6.1.PO-1.O | 0.03  | 0.11 | 0.30   | 0.9     |
|                                              | ASO-4.4.PS.L   | -0.02 | 0.11 | -0.16  | 1.0     |
| SNHG116                                      | ASO-6.1.PO-1.O | -0.07 | 0.10 | -0.75  | 0.7     |
|                                              | ASO-4.4.PS.L   | -0.24 | 0.10 | -2.49  | 0.08    |
| SNORD116                                     | ASO-6.1.PO-1.O | -0.04 | 0.46 | -0.08  | 1.0     |
|                                              | ASO-4.4.PS.L   | 0.27  | 0.45 | 0.60   | 0.8     |
| IPW                                          | ASO-6.1.PO-1.O | 0.18  | 0.37 | 0.49   | 0.8     |
|                                              | ASO-4.4.PS.L   | -0.49 | 0.37 | -1.33  | 0.4     |
| SNH115G                                      | ASO-6.1.PO-1.O | -0.55 | 0.09 | -5.92  | 0.002   |
|                                              | ASO-4.4.PS.L   | -0.58 | 0.09 | -6.33  | 0.001   |
| SNORD115                                     | ASO-6.1.PO-1.O | 0.24  | 0.52 | 0.45   | 0.8     |
|                                              | ASO-4.4.PS.L   | -0.26 | 0.49 | -0.54  | 0.8     |
| UBE3A-AS                                     | ASO-6.1.PO-1.O | -1.48 | 0.06 | -24.17 | <0.0001 |
|                                              | ASO-4.4.PS.L   | -1.94 | 0.06 | -31.56 | <0.0001 |
| UBE3A                                        | ASO-6.1.PO-1.O | 0.74  | 0.48 | 1.53   | 0.3     |

[0238]

|                                 |              |      |      |      |     |
|---------------------------------|--------------|------|------|------|-----|
|                                 | ASO-4.4.PS.L | 0.90 | 0.48 | 1.88 | 0.2 |
| 相对于溶媒单向 ANOVA 及 Dunnett 多重比较检验。 |              |      |      |      |     |

[0239] 材料和方法材料和方法

[0240] 除非另有说明,否则方法与实施例4中描述的那些方法相似。

[0241] PWS RNA的差异表达分析

[0242] 使用Cuffnorm、采取默认设置和以下选项:-u,估算RefSeq基因注释的标准化FPKM(每百万每千片段数)值。根据输出文件对每个样本确定每个基因注释的FPKM值,并将其用于描述性和推论性统计。

[0243] 实施例6:食蟹猕猴中ASO-6.1-P0-1.0和ASO-4.4.PS.L的药效学分析

[0244] ASO-4和ASO-6靶区域在几种非人类灵长类动物(NHP)物种中是保守的,因此可以在大型动物模型中进行安全性和功效研究。为了考查ASO-4.4.PS.L和ASO-6.1.P0-1.0在中枢神经系统(CNS)中的功效,通过鞘内腰椎穿刺将ASO递送至食蟹猕猴。给动物施用单次推注溶媒(0.9%盐水,n=5)、ASO-6.1.P0-1.0(10mg,n=3)和ASO-4.4.PS.L(10mg,n=3)。治疗后第二十八天,收集中枢神经(CNS)组织并测量UBE3A-AS的稳态RNA水平。总体而言,ASO-4.4.PS.L对UBE3A-AS RNA水平的效应大于ASO-6.1.P0-1.0(表22)。ASO-4.4.PS.L在大多数CNS区域中减少UBE3A-AS RNA,在颞叶、初级运动皮层、脑桥、延髓、海马体、苍白球、额皮层(辐射冠)、前额皮层和腰椎脊髓中具有较大的效应。类似地,ASO-6.1.P0-1.0在大多数CNS区域中减少UBE3A-AS RNA水平,在脑桥、动眼神经核和腰椎脊髓中观察到较大的效应(图11和表23)。

[0245]

| 表 22.ASO 治疗对 CNS 中 <i>UBE3A-AS</i> RNA 水平的效应规格 |                |           |         |     |         |
|------------------------------------------------|----------------|-----------|---------|-----|---------|
| 治疗                                             | 治疗*            | Cohen's d | 95%置信区间 |     | FDR     |
| 溶媒                                             | ASO-4.4.PS.L   | 1.4       | 1.0     | 1.8 | 2.3E-10 |
| ASO-6.1.PO-1.O                                 | ASO-4.4.PS.L   | 1.0       | 0.6     | 1.5 | 6.4E-06 |
| 溶媒                                             | ASO-6.1.PO-1.O | 0.3       | -0.06   | 0.7 | 0.09    |
| 学生 t 检验，其中 FDR 调整 P 值                          |                |           |         |     |         |
| Cohen's d 效应规格：0.2，小；0.5，中等；0.8，大；1.2，非常大      |                |           |         |     |         |
| 缩写：FDR，错误发现率                                   |                |           |         |     |         |

| 表 23.ASO 治疗对 CNS 区域中 <i>UBE3A-AS</i> RNA 水平的效应 |                |       |      |       |      |
|------------------------------------------------|----------------|-------|------|-------|------|
| CNS 区域                                         | ASO            | 差异    | 标准误差 | t 比   | 调整 P |
| 尾状核                                            | ASO-6.1.PO-1.O | 0.10  | 0.22 | 0.46  | 0.9  |
|                                                | ASO-4.4.PS.L   | -0.21 | 0.22 | -0.94 | 0.6  |
| 小脑                                             | ASO-6.1.PO-1.O | -0.11 | 0.09 | -1.15 | 0.5  |
|                                                | ASO-4.4.PS.L   | -0.05 | 0.09 | -0.53 | 0.8  |
| 额皮层                                            | ASO-6.1.PO-1.O | 0.01  | 0.27 | 0.04  | 0.9  |
|                                                | ASO-4.4.PS.L   | -0.71 | 0.27 | -2.66 | 0.05 |

[0246]

|           |                |       |      |       |       |
|-----------|----------------|-------|------|-------|-------|
| 额皮层 (辐射冠) | ASO-6.1.PO-1.O | -0.08 | 0.22 | -0.34 | 0.9   |
|           | ASO-4.4.PS.L   | -0.62 | 0.22 | -2.79 | 0.04  |
| 苍白球       | ASO-6.1.PO-1.O | 0.10  | 0.24 | 0.40  | 0.9   |
|           | ASO-4.4.PS.L   | -0.38 | 0.24 | -1.54 | 0.3   |
| 海马体       | ASO-6.1.PO-1.O | -0.19 | 0.21 | -0.91 | 0.6   |
|           | ASO-4.4.PS.L   | -0.57 | 0.21 | -2.66 | 0.05  |
| 脊髓 (腰椎)   | ASO-6.1.PO-1.O | -0.32 | 0.20 | -1.63 | 0.2   |
|           | ASO-4.4.PS.L   | -0.87 | 0.20 | -4.46 | 0.004 |
| 延髓        | ASO-6.1.PO-1.O | -0.24 | 0.20 | -1.16 | 0.45  |
|           | ASO-4.4.PS.L   | -0.32 | 0.20 | -1.59 | 0.3   |
| 动眼神经核     | ASO-6.1.PO-1.O | -0.37 | 0.29 | -1.27 | 0.4   |
|           | ASO-4.4.PS.L   | -0.18 | 0.29 | -0.62 | 0.8   |
| 脑桥        | ASO-6.1.PO-1.O | -0.27 | 0.21 | -1.30 | 0.4   |
|           | ASO-4.4.PS.L   | -0.47 | 0.21 | -2.25 | 0.1   |
| 运动皮层      | ASO-6.1.PO-1.O | -0.19 | 0.30 | -0.65 | 0.8   |
|           | ASO-4.4.PS.L   | -0.59 | 0.30 | -1.99 | 0.1   |
| 核壳        | ASO-6.1.PO-1.O | 0.07  | 0.15 | 0.44  | 0.9   |
|           | ASO-4.4.PS.L   | -0.04 | 0.15 | -0.25 | 0.9   |
| 颞叶        | ASO-6.1.PO-1.O | 0.13  | 0.25 | 0.54  | 0.8   |

[0247]

|                                 |                |       |      |       |      |
|---------------------------------|----------------|-------|------|-------|------|
|                                 | ASO-4.4.PS.L   | -0.59 | 0.25 | -2.39 | 0.08 |
| 丘脑                              | ASO-6.1.PO-1.O | -0.02 | 0.14 | -0.14 | 0.9  |
|                                 | ASO-4.4.PS.L   | -0.20 | 0.14 | -1.46 | 0.3  |
| 相对于溶媒单向 ANOVA 及 Dunnett 多重比较检验。 |                |       |      |       |      |

[0248] 材料和方法

[0249] ASO的给药

[0250] 在Northern Biomedical Research和Charles River Laboratories使用机构各自的机构动物护理和使用委员会批准的方案进行NHP研究。对体重2-4kg的雄性和雌性食蟹猕猴 (*Macaca fascicularis*) 进行麻醉,并通过鞘内腰椎穿刺施用单次1mL剂量的ASO或溶媒。通过将冻干的ASO溶解在溶媒对照品 (0.9%氯化钠) 中来制备给药溶液,并通过0.2- $\mu$ m过滤器进行过滤。收获CNS和脊髓样品,并将CNS切成4mm冠状切片。将组织样品快速冷冻并储存在-80℃下直至进行RNA分离。

[0251] RNA分离

[0252] 从每个目标区域取一个4mm的组织穿孔,其中大约一半用于RNA分离。使用Qiagen RNeasy Plus Mini试剂盒 (74136, Qiagen) 进行RNA分离,在TissueLyser II中使用5mm不锈钢珠进行组织破坏和裂解。将RNA洗脱于两个体积为30 $\mu$ l的水中,总洗脱体积为60 $\mu$ l。使用Qubit和RNA XR测定 (Q33224, Thermo Fisher Scientific) 对RNA进行定量。使用High Capacity RNA-to-cDNA试剂盒 (4387406, Thermo Fisher Scientific) 由2 $\mu$ g输入RNA合成cDNA,总反应体积为50 $\mu$ l。

[0253] 组织中UBE3A-AS RNA水平的分析

[0254] 使用SYBR Green定量逆转录PCR (qRT-PCR) 估算食蟹猕猴的UBE3A-AS RNA水平。总反应体积为10 $\mu$ l,包括2 $\mu$ l cDNA、1X PowerUp SYBR Green Master混合物 (A25741, Thermo Fisher Scientific) 和500nM的每种引物 (正向和反向)。循环条件是在50℃下2分钟,在95℃下2分钟,以及在95℃下15秒和60℃下1分钟的40个循环,在每个循环的60℃步骤时获取读数。反应在BIO-RAD T1000 CFX96热循环仪上进行,其中内部对照 (PPIA, 正向: GTCTCCTTCGAGCTGTTTGC (SEQ ID NO:503); 反向: CCTTTCTCTCCAGTGCTCAGA (SEQ ID NO:504)) 和靶标 (UBE3A-AS, 正向: CCTGTGAACCTTCAACCAGGA (SEQ ID NO:505); 反向: GGATCAGACTCCAGGCCTTC (SEQ ID NO:506)) 反应分别进行。使用BIORAD CFX Maestro软件检索数据并进行初步分析,并使用Excel和JMP进行深入的统计分析。

[0255] 实施例7: 靶向剪接的UBE3A-AS转录物的外显子边界的ASO

[0256] 在一些实施方案中,靶序列是涉及UBE3A-AS外显子1-5和SNORD109B外显子1-2的外显子边界。靶序列由以每个外显子的外显子边界为中心的38个核苷酸 (每个外显子19个核苷酸) 组成 (19个核苷酸代表相邻外显子的5'和3'端)。有12个序列片段,其中外显子边界涉及片段1-2、2-3、3-4、5-6、7-8、9-10和11-12。表24提供了染色体坐标。创建了一个单个合并的连接序列,显示了剪接的外显子 (|, 外显子连接) 和中间外显子序列 ([ ])。表25中提供了靶向外显子连接的ASO (20、19和18-聚体)。

[0257] 合并的连接序列

[0258] AATGAAATCTTCTGATTTG | TAAGACATGCTGCCAAGAG [ ] ATTAGTTTTACACCTTCAG | GATAAAGACTGCTGAGAAG [ ] GTTTAAGGATGCTATTCTG | AAAAGACTGTGGAGGAAGA [ ] TTAAGGAAACCATCTCTGG | GATAAGGATGACTGAGGAA [ ] ATTTAAGGATGCCACTCTG | GTTAAAGCTGAAACAAC [ ] GAACTTCAGGAAAAGAG | AAGGCCTGGAATCTGATCC (SEQ ID NO:489)。

[0259] | = 3' -5' 外显子连接

[0260] [ ] = 中间外显子序列

[0261]

| 表 24. 靶向的外显子连接的染色体 15 坐标 |            |            |       |
|--------------------------|------------|------------|-------|
| 片段                       | 开始         | 结束         | 外显子区域 |
| 1                        | 25,511,743 | 25,511,761 | 3'    |
| 2                        | 25,512,059 | 25,512,079 | 5'    |
| 3                        | 25,512,175 | 25,512,191 | 3'    |
| 4                        | 25,513,475 | 25,513,493 | 5'    |
| 5                        | 25,513,582 | 25,513,600 | 3'    |
| 6                        | 25,514,752 | 25,514,770 | 5'    |
| 7                        | 25,514,863 | 25,514,881 | 3'    |
| 8                        | 25,516,564 | 25,516,582 | 5'    |
| 9                        | 25,516,663 | 25,516,681 | 3'    |
|                          |            |            |       |
| 10                       | 25,522,514 | 25,522,532 | 5'    |
| 11                       | 25,522,537 | 25,522,556 | 3'    |
| 12                       | 25,523,994 | 25,524,012 | 5'    |
| 人染色体 15 坐标 (hg19 参考装配)   |            |            |       |

[0262]

[0263]

| 表 25. 连接 ASO 和相应的靶区域列表 |                      |               |                       |               |
|------------------------|----------------------|---------------|-----------------------|---------------|
| ASO 大小                 | 靶序列 (5'-3')          |               | ASO 序列 (5'-3')        |               |
| 20 聚体                  | GAAACCAUCUCUGGGAUAAG | SEQ ID NO:393 | CTTATCCCAGAGATGGTTTC  | SEQ ID NO:441 |
|                        | AAACCAUCUCUGGGAUAAGG | SEQ ID NO:394 | CCTTATCCCAGAGATGGTTT  | SEQ ID NO:442 |
|                        | AACCAUCUCUGGGAUAAGGA | SEQ ID NO:395 | TCCTTATCCCAGAGATGGTT  | SEQ ID NO:443 |
|                        | ACCAUCUCUGGGAUAAGGAU | SEQ ID NO:396 | ATCCTTATCCCAGAGATGGT  | SEQ ID NO:444 |
|                        | CCAUCUCUGGGAUAAGGAUG | SEQ ID NO:397 | CATCCTTATCCCAGAGATGG  | SEQ ID NO:445 |
|                        | CAUCUCUGGGAUAAGGAUGA | SEQ ID NO:398 | TCATCCTTATCCCAGAGATG  | SEQ ID NO:446 |
|                        | AUCUCUGGGAUAAGGAUGAC | SEQ ID NO:399 | GTCATCCTTATCCCAGAGAT  | SEQ ID NO:447 |
|                        | UCUCUGGGAUAAGGAUGACU | SEQ ID NO:400 | AGTCATCCTTATCCCAGAGAG | SEQ ID NO:448 |
|                        | CUCUGGGAUAAGGAUGACUG | SEQ ID NO:401 | CAGTCATCCTTATCCCAGAG  | SEQ ID NO:449 |
|                        | UCUGGGAUAAGGAUGACUGA | SEQ ID NO:402 | TCAGTCATCCTTATCCCAGA  | SEQ ID NO:450 |
|                        | CUGGGAUAAGGAUGACUGAG | SEQ ID NO:403 | CTCAGTCATCCTTATCCCAG  | SEQ ID NO:451 |
|                        | UGGGAUAAGGAUGACUGAGG | SEQ ID NO:404 | CCTCAGTCATCCTTATCCCA  | SEQ ID NO:452 |
|                        | GGGAUAAGGAUGACUGAGGA | SEQ ID NO:405 | TCCTCAGTCATCCTTATCCC  | SEQ ID NO:453 |
|                        | GGAUAAGGAUGACUGAGGAA | SEQ ID NO:406 | TTCCTCAGTCATCCTTATCC  | SEQ ID NO:454 |
|                        | GCUGAAACAACUGAAACUUC | SEQ ID NO:407 | GAAGTTTCAGTTGTTTCAGC  | SEQ ID NO:455 |
|                        | GAAACAACUGAAACUUCAGG | SEQ ID NO:408 | CCTGAAGTTTCAGTTGTTTC  | SEQ ID NO:456 |

[0264]

|       |                      |               |                       |               |
|-------|----------------------|---------------|-----------------------|---------------|
|       | AAACAACUGAAACUUCAGGG | SEQ ID NO:409 | CCCTGAAGTTTTCAGTTGTTT | SEQ ID NO:457 |
|       | AACAACUGAAACUUCAGGGA | SEQ ID NO:410 | TCCCTGAAGTTTTCAGTTGTT | SEQ ID NO:458 |
|       | ACAACUGAAACUUCAGGGAA | SEQ ID NO:411 | TTCCCTGAAGTTTTCAGTTGT | SEQ ID NO:459 |
|       | CAACUGAAACUUCAGGGAAA | SEQ ID NO:412 | TTTCCCTGAAGTTTTCAGTTG | SEQ ID NO:460 |
|       | ACUGAAACUUCAGGGAAG   | SEQ ID NO:413 | CTTTTCCCTGAAGTTTTCAGT | SEQ ID NO:461 |
|       | AACCAUCUCUGGGAUAAAGG | SEQ ID NO:414 | CCTTATCCCAGAGATGGTT   | SEQ ID NO:462 |
|       | ACCAUCUCUGGGAUAAAGGA | SEQ ID NO:415 | TCCTTATCCCAGAGATGGT   | SEQ ID NO:463 |
|       | CCAUCUCUGGGAUAAAGGAU | SEQ ID NO:416 | ATCCTTATCCCAGAGATGG   | SEQ ID NO:464 |
|       | CAUCUCUGGGAUAAAGGAUG | SEQ ID NO:417 | CATCCTTATCCCAGAGATG   | SEQ ID NO:465 |
|       | AUCUCUGGGAUAAAGGAUGA | SEQ ID NO:418 | TCATCCTTATCCCAGAGAT   | SEQ ID NO:466 |
| 19 聚体 | UCUCUGGGAUAAAGGAUGAC | SEQ ID NO:419 | GTCATCCTTATCCCAGAGAGA | SEQ ID NO:467 |
|       | CUCUGGGAUAAAGGAUGACU | SEQ ID NO:420 | AGTCATCCTTATCCCAGAGAG | SEQ ID NO:468 |
|       | UCUGGGAUAAAGGAUGACUG | SEQ ID NO:421 | CAGTCATCCTTATCCCAGAGA | SEQ ID NO:469 |
|       | CUGGGAUAAAGGAUGACUGA | SEQ ID NO:422 | TCAGTCATCCTTATCCCAG   | SEQ ID NO:470 |
|       | UGGGAUAAAGGAUGACUGAG | SEQ ID NO:423 | CTCAGTCATCCTTATCCCCA  | SEQ ID NO:471 |
|       | GGGAUAAAGGAUGACUGAGG | SEQ ID NO:424 | CCTCAGTCATCCTTATCCC   | SEQ ID NO:472 |
|       | GGAUAAAGGAUGACUGAGGA | SEQ ID NO:425 | TCCTCAGTCATCCTTATCC   | SEQ ID NO:473 |
|       | AACAACUGAAACUUCAGGG  | SEQ ID NO:426 | CCCTGAAGTTTTCAGTTGTT  | SEQ ID NO:474 |
|       | ACAACUGAAACUUCAGGGGA | SEQ ID NO:427 | TCCCTGAAGTTTTCAGTTGT  | SEQ ID NO:475 |

[0265]

|       |                     |               |                     |               |
|-------|---------------------|---------------|---------------------|---------------|
|       | CAACUGAAACUUCAGGGAA | SEQ ID NO:428 | TTCCCTGAAGTTTCAGTTG | SEQ ID NO:476 |
|       | CAACUGAAACUUCAGGGAA | SEQ ID NO:429 | TTCCCTGAAGTTTCAGTTG | SEQ ID NO:477 |
| 18 聚体 | CCAUCUCUGGGAUAAAGGA | SEQ ID NO:430 | TCCTTATCCCAGAGATGG  | SEQ ID NO:478 |
|       | CAUCUCUGGGAUAAAGGAU | SEQ ID NO:431 | ATCCTTATCCCAGAGATG  | SEQ ID NO:479 |
|       | AUCUCUGGGAUAAAGGAUG | SEQ ID NO:432 | CATCCTTATCCCAGAGAT  | SEQ ID NO:480 |
|       | UCUCUGGGAUAAAGGAUGA | SEQ ID NO:433 | TCATCCTTATCCCAGAGA  | SEQ ID NO:481 |
|       | CUCUGGGAUAAAGGAUGAC | SEQ ID NO:434 | GTCATCCTTATCCCAGAG  | SEQ ID NO:482 |
|       | UCUGGGAUAAAGGAUGACU | SEQ ID NO:435 | AGTCATCCTTATCCCAGA  | SEQ ID NO:483 |
|       | CUGGGAUAAAGGAUGACUG | SEQ ID NO:436 | CAGTCATCCTTATCCCAG  | SEQ ID NO:484 |
|       | UGGGAUAAAGGAUGACUGA | SEQ ID NO:437 | TCAGTCATCCTTATCCCA  | SEQ ID NO:485 |
|       | GGGAUAAAGGAUGACUGAG | SEQ ID NO:438 | CTCAGTCATCCTTATCCC  | SEQ ID NO:486 |
|       | GGAUAAAGGAUGACUGAGG | SEQ ID NO:439 | CCTCAGTCATCCTTATCC  | SEQ ID NO:487 |
|       | ACAACUGAAACUUCAGGG  | SEQ ID NO:440 | CCCTGAAGTTTCAGTTGT  | SEQ ID NO:488 |

[0266] 实施例8:靶向UBE3a-AS外显子1-5的siRNA、shRNA和CRISPR指导RNA

[0267] 如上所述,在一些实施方案中,所公开的寡核苷酸是抑制、突变或缺失靶核酸序列

的功能性核酸,如siRNA、shRNA或核酸酶gRNA。

[0268] 靶向UBE3a-AS外显子1-5的siRNA的实例在表26中提供。靶向UBE3a-AS外显子1-5的shRNA的实例在表27中提供。靶向UBE3a-AS外显子1-5的gRNA的实例在表28中提供。

[0269]

| 表 26 靶向 UBE3a-AS 外显子 1-5 的 siRNA |               |                       |  |               |
|----------------------------------|---------------|-----------------------|--|---------------|
| 靶序列                              |               | siRNA                 |  |               |
| CCCAGGUGUCCUUAAUGAA              | SEQ ID NO:507 | TTCATTAAAGGACACCTGGG  |  | SEQ ID NO:538 |
| CCAGGUGUCCUUAAUGAAA              | SEQ ID NO:508 | TTTCATTAAAGGACACCTGG  |  | SEQ ID NO:539 |
| UGAAA AUGCUCUUGACACCA            | SEQ ID NO:509 | TGGTGTCAAAGAGCATTTC   |  | SEQ ID NO:540 |
| GAAA AUGCUCUUGACACCAA            | SEQ ID NO:510 | TTGGTGTCAAAGAGCATTTTC |  | SEQ ID NO:541 |
| AA AUGCUCUUGACACCAAUG            | SEQ ID NO:511 | CATTGGTGTCAAAGAGCATTT |  | SEQ ID NO:542 |
| AG AUCAGUAGCUUCCUUUAC            | SEQ ID NO:512 | GTAAAGGAAGCTACTGATCT  |  | SEQ ID NO:543 |
| UCAGUAGCUUCCUUUACCGA             | SEQ ID NO:513 | TCGGTAAAGGAAGCTACTGA  |  | SEQ ID NO:544 |
| UCUAGAACA UUGAGCUAUGG            | SEQ ID NO:514 | CCATAGCTCAATGTTCTAGA  |  | SEQ ID NO:545 |
| CUAGAACAUUUGAGCUAUGGA            | SEQ ID NO:515 | TCCATAGCTCAATGTTCTAG  |  | SEQ ID NO:546 |
| AACA UUGAGCUAUGGAAGAC            | SEQ ID NO:516 | GTCTTCCATAGCTCAATGTT  |  | SEQ ID NO:547 |
| ACA UUGAGCUAUGGAAGACU            | SEQ ID NO:517 | AGTCTTCCATAGCTCAATGT  |  | SEQ ID NO:548 |
| CUAUGGAAGACUCCACCCUA             | SEQ ID NO:518 | TAGGTGGGAGTCTTCCATAG  |  | SEQ ID NO:549 |
| UAUGGAAGACUCCACCCUAA             | SEQ ID NO:519 | TTAGGTGGGAGTCTTCCATA  |  | SEQ ID NO:550 |
| CAAGUGCUACCGCACAGGCA             | SEQ ID NO:520 | TGCCTGTGCGGGTAGCACTTG |  | SEQ ID NO:551 |
| AAGUGCUACCGCACAGGCAU             | SEQ ID NO:521 | ATGCCTGTGCGGTAGCACTT  |  | SEQ ID NO:552 |
| UACCGCACAGGCAUGCUGCA             | SEQ ID NO:522 | TGCAGCATGCCTGTGCGGTA  |  | SEQ ID NO:553 |
| CAGGCAUGCUGCAGUGAAUU             | SEQ ID NO:523 | AATTCACTGCAGCATGCCTG  |  | SEQ ID NO:554 |

[0270]

|                      |               |                      |               |
|----------------------|---------------|----------------------|---------------|
| AGGCAUGCUGCAGUGAAUUU | SEQ ID NO:524 | AAATTCACTGCAGCATGCCT | SEQ ID NO:555 |
| ACCGUUGUUUAAGGAUGCUA | SEQ ID NO:525 | TAGCATCCTTAAACAACGGT | SEQ ID NO:556 |
| CCGUUGUUUAAGGAUGCUAU | SEQ ID NO:526 | ATAGCATCCTTAAACAACGG | SEQ ID NO:557 |
| CUGUGGAGGAAGAAACCCU  | SEQ ID NO:527 | AGGGTTTCTTCTCCACAG   | SEQ ID NO:558 |
| AAGAAACCCUUUACCCUGU  | SEQ ID NO:528 | ACAGGGTAAAGGGTTTCTT  | SEQ ID NO:559 |
| AGAAACCCUUUACCCUGUU  | SEQ ID NO:529 | AACAGGGTAAAGGGTTTCT  | SEQ ID NO:560 |
| CUCAACUGCCUGGCACUGAA | SEQ ID NO:530 | TTCAGTGCCAGGCAGTTGAG | SEQ ID NO:561 |
| AACUGCCUGGCACUGAAAU  | SEQ ID NO:531 | ATTTTCAGTGCCAGGCAGTT | SEQ ID NO:562 |
| ACUGCCUGGCACUGAAAUUG | SEQ ID NO:532 | CATTTTCAGTGCCAGGCAGT | SEQ ID NO:563 |
| GUGUUUAAGGAAACCAUCUC | SEQ ID NO:533 | GAGATGGTTTCCTTAAACAC | SEQ ID NO:564 |
| GUUUAAGGAAACCAUCUCUG | SEQ ID NO:534 | CAGAGATGGTTTCCTTAAAC | SEQ ID NO:565 |
| AGGAAACCAUCUCUGAUAG  | SEQ ID NO:535 | CTTATCAGAGATGGTTTCCT | SEQ ID NO:566 |
| UCUUUGGCUUGUUGACACCA | SEQ ID NO:536 | TGGTGTCAACAAGCCAAAGA | SEQ ID NO:567 |
| CUUUGGCUUGUUGACACCAG | SEQ ID NO:537 | CTGGTGTCAACAAGCCAAAG | SEQ ID NO:568 |

表 27. 靶向 UBE3a-AS 外显子 1-5 的 shRNA

|                                                        |               |
|--------------------------------------------------------|---------------|
| GGTGCCATTCTATTATAAAtaacctgaccattTTATAATAGATGGCACCTTTT  | SEQ ID NO:569 |
| GCTTTCATCAATAATGAAAtaacctgaccattTTTCATTATTGATGAAGCTTTT | SEQ ID NO:570 |

[0271]

|                                                            |               |
|------------------------------------------------------------|---------------|
| GGTCTTTCATCAATAATGAtaacctgaccattaTCATTATTGATGAAGACCTTTT    | SEQ ID NO:571 |
| GAAATCTTCTGATTGTAAtaacctgaccattaTTACAAATCAGAAGATTTCCTTTT   | SEQ ID NO:572 |
| GCACCTAAGGGAATTAGTAtaacctgaccattaTACTAATTCCTTAGGTGCTTTT    | SEQ ID NO:573 |
| GTTTCAACCAGGATTTAAAtaacctgaccattaTTTAAATCCTGGTTGAAACTTTT   | SEQ ID NO:574 |
| GCTTTC AACCAGGATTTAAAtaacctgaccattaTTAAATCCTGGTTGAAAGCTTTT | SEQ ID NO:575 |
| GGAGATGTGCCATTCTATAtaacctgaccattaTATAGAAATGGCACATCTCCTTTT  | SEQ ID NO:576 |
| GTCTTTCATCAATAATGAAtaacctgaccattaTTCATTATTGATGAAGACTTTT    | SEQ ID NO:577 |
| GATCAATAATGAAATCTTAtaacctgaccattaTAAGATTTCATTATTGATCTTTT   | SEQ ID NO:578 |
| GTGTCTTTCATCAATAATAaacctgaccattaTATTATTGATGAAGACACTTTT     | SEQ ID NO:579 |
| GCAATAATGAAATCTTCTAtaacctgaccattaTAGAAGATTTCATTATTGCTTTT   | SEQ ID NO:580 |
| GCATGCTGCAGTGAAATTTAAaacctgaccattaTAAATTCACCTGCAGCATGCTTTT | SEQ ID NO:581 |
| GGAAATCTTCTGATTGTATAaacctgaccattaTACAAATCAGAAAGATTTCCTTTT  | SEQ ID NO:582 |
| GGTATATTCTATCTAGAAAtaacctgaccattaTTTCTAGATAGAAATACCTTTT    | SEQ ID NO:583 |
| GTGCTGCAGTGAAATTTAAAtaacctgaccattaTTTAAATTCACCTGCAGCACTTTT | SEQ ID NO:584 |
| GTGTGCCATTCTATTATAAtaacctgaccattaTTATAATAGAAATGGCACACTTTT  | SEQ ID NO:585 |
| GTTACCATCAGTGTTTAAAtaacctgaccattaTTTAAACACTGATGTGTAACCTTTT | SEQ ID NO:586 |
| GCCTGCAACCGTTGTTTAAAtaacctgaccattaTTAAACAACGGTTGCAGGCTTTT  | SEQ ID NO:587 |
| GTATGTCTTTCATCAATAAtaacctgaccattaTTATTGATGAAGACATACCTTTT   | SEQ ID NO:588 |

[0272]

| 表 28. 靶向 UBE3a-AS 外显子 1-5 的 CRISPR 指导 RNA |                       |               |     |
|-------------------------------------------|-----------------------|---------------|-----|
| 链                                         | 序列                    | SEQ ID        | PAM |
| -                                         | ACACTGATGGTAAAGTGGAC  | SEQ ID NO:589 | TGG |
| -                                         | TAGAAATATACACGTCGGTAA | SEQ ID NO:590 | AGG |
| -                                         | TCAACTGTCCCAGTCACAAC  | SEQ ID NO:591 | AGG |
| -                                         | TCTAGATAGAATATACACGT  | SEQ ID NO:592 | CGG |
| -                                         | TCTAGATAGAATATACACGT  | SEQ ID NO:593 | CGG |
| -                                         | CTCCCCATGCACACTTGAGA  | SEQ ID NO:594 | AGG |
| -                                         | CATCCTTAAACAACGGTTGC  | SEQ ID NO:595 | AGG |
| -                                         | GGTGTAATAACTAATTCCCTT | SEQ ID NO:596 | AGG |
| -                                         | AACAACGGTTGCAGGGACAG  | SEQ ID NO:597 | AGG |
| +                                         | TATGGAAGACTCCCACCTAA  | SEQ ID NO:598 | GGG |
| +                                         | CTATGGAAGACTCCCACCTA  | SEQ ID NO:599 | AGG |
| +                                         | AAGCCTTCTCAAGTGTGCAT  | SEQ ID NO:600 | GGG |
| +                                         | CTATCTAGAACATTGAGCTA  | SEQ ID NO:601 | TGG |
| +                                         | ACCCCTCTGGTGTGTGCACAG | SEQ ID NO:602 | AGG |
| +                                         | AACCCCTTACCCTGTTGTTC  | SEQ ID NO:603 | AGG |

[0273] 除非另有定义,否则本文所使用的所有技术和科学术语具有与所公开的发明所属领域的技术人员通常所理解的相同的含义。本文所引用的出版物及其所引用的材料通过引

用明确结合到本文中。

[0274] 仅使用常规实验,本领域技术人员就将认识到或能够确定本文所述的发明的具体实施方案的许多等同方案。这些等同方案旨在被下面的权利要求书涵盖。

|        |                                                                   |     |
|--------|-------------------------------------------------------------------|-----|
| [0001] | 序列表                                                               |     |
| [0002] | <110> 德克萨斯A&M大学体系(The Texas A&M University System)                |     |
| [0003] | <120> 天使综合征反义治疗                                                   |     |
| [0004] | <130> 922001-1021                                                 |     |
| [0005] | <140> 17/523,456                                                  |     |
| [0006] | <141> 2021-11-10                                                  |     |
| [0007] | <150> 16/767,916                                                  |     |
| [0008] | <151> 2020-05-28                                                  |     |
| [0009] | <150> PCT/US2018/063416                                           |     |
| [0010] | <151> 2018-11-30                                                  |     |
| [0011] | <150> 62/676,034                                                  |     |
| [0012] | <151> 2018-05-24                                                  |     |
| [0013] | <150> 62/593,431                                                  |     |
| [0014] | <151> 2017-12-01                                                  |     |
| [0015] | <160> 605                                                         |     |
| [0016] | <170> PatentIn version 3.5                                        |     |
| [0017] | <210> 1                                                           |     |
| [0018] | <211> 184                                                         |     |
| [0019] | <212> DNA                                                         |     |
| [0020] | <213> 人工序列                                                        |     |
| [0021] | <220>                                                             |     |
| [0022] | <223> 合成的构建体                                                      |     |
| [0023] | <400> 1                                                           |     |
| [0024] | atgatgatat ggaagaaaag cactcttttg cctgttgtga ctgggacagt tgacagcacc | 60  |
| [0025] | caggtgtcct ttaatgaaaa tgctcttgac accaatgcat cctagcatca cagcttcagg | 120 |
| [0026] | aagccttctc aagtgtgcat ggggagtact atgtctttca tcaataatga aatcttctga | 180 |
| [0027] | tttg                                                              | 184 |
| [0028] | <210> 2                                                           |     |
| [0029] | <211> 133                                                         |     |
| [0030] | <212> DNA                                                         |     |
| [0031] | <213> 人工序列                                                        |     |
| [0032] | <220>                                                             |     |
| [0033] | <223> 合成的构建体                                                      |     |
| [0034] | <400> 2                                                           |     |
| [0035] | taagacatgc tgccaagaga tgtgccattc tattataaaa gatcagtagc ttcctttacc | 60  |
| [0036] | gacgtgtata ttctatctag aacattgagc tatggaagac tccacctaa gggaattagt  | 120 |
| [0037] | tttacacctt cag                                                    | 133 |
| [0038] | <210> 3                                                           |     |

|        |                                                                    |     |
|--------|--------------------------------------------------------------------|-----|
| [0039] | <211> 125                                                          |     |
| [0040] | <212> DNA                                                          |     |
| [0041] | <213> 人工序列                                                         |     |
| [0042] | <220>                                                              |     |
| [0043] | <223> 合成的构建体                                                       |     |
| [0044] | <400> 3                                                            |     |
| [0045] | ataaagactg ctgagaagag caccctcttg tgttgtcaca gaggcaagtg ctaccgcaca  | 60  |
| [0046] | ggcatgctgc agtgaattta actgatacctc tgtccctgca accgttgttt aaggatgcta | 120 |
| [0047] | ttctg                                                              | 125 |
| [0048] | <210> 4                                                            |     |
| [0049] | <211> 129                                                          |     |
| [0050] | <212> DNA                                                          |     |
| [0051] | <213> 人工序列                                                         |     |
| [0052] | <220>                                                              |     |
| [0053] | <223> 合成的构建体                                                       |     |
| [0054] | <400> 4                                                            |     |
| [0055] | aaaagactgt ggaggaagaa aaccctttac cctgttggtc agggagaaac tgacaccact  | 60  |
| [0056] | caactgcctg gcactgaaaa tgtggcatcc agtccacttt accatcagtg ttttaaggaaa | 120 |
| [0057] | ccatctctg                                                          | 129 |
| [0058] | <210> 5                                                            |     |
| [0059] | <211> 117                                                          |     |
| [0060] | <212> DNA                                                          |     |
| [0061] | <213> 人工序列                                                         |     |
| [0062] | <220>                                                              |     |
| [0063] | <223> 合成的构建体                                                       |     |
| [0064] | <400> 5                                                            |     |
| [0065] | ataaggatga ctgaggaaga gtactctttg gcttggtgac accagcacag ctgacacacc  | 60  |
| [0066] | cagatatctg tttggtctcc tgtgaacttt caaccaggat ttaaggatgc cactctg     | 117 |
| [0067] | <210> 6                                                            |     |
| [0068] | <211> 20                                                           |     |
| [0069] | <212> DNA                                                          |     |
| [0070] | <213> 人工序列                                                         |     |
| [0071] | <220>                                                              |     |
| [0072] | <223> 合成的构建体                                                       |     |
| [0073] | <400> 6                                                            |     |
| [0074] | tagaggtgaa ggccaggcac                                              | 20  |
| [0075] | <210> 7                                                            |     |
| [0076] | <211> 20                                                           |     |
| [0077] | <212> DNA                                                          |     |

|        |                        |    |
|--------|------------------------|----|
| [0078] | <213> 人工序列             |    |
| [0079] | <220>                  |    |
| [0080] | <223> 合成的构建体           |    |
| [0081] | <400> 7                |    |
| [0082] | gtactcttcc tcagtcattcc | 20 |
| [0083] | <210> 8                |    |
| [0084] | <211> 20               |    |
| [0085] | <212> DNA              |    |
| [0086] | <213> 人工序列             |    |
| [0087] | <220>                  |    |
| [0088] | <223> 合成的构建体           |    |
| [0089] | <400> 8                |    |
| [0090] | tgtcagtttc tccctgaaca  | 20 |
| [0091] | <210> 9                |    |
| [0092] | <211> 20               |    |
| [0093] | <212> DNA              |    |
| [0094] | <213> 人工序列             |    |
| [0095] | <220>                  |    |
| [0096] | <223> 合成的构建体           |    |
| [0097] | <400> 9                |    |
| [0098] | tagaatggca catctcttgg  | 20 |
| [0099] | <210> 10               |    |
| [0100] | <211> 20               |    |
| [0101] | <212> DNA              |    |
| [0102] | <213> 人工序列             |    |
| [0103] | <220>                  |    |
| [0104] | <223> 合成的构建体           |    |
| [0105] | <400> 10               |    |
| [0106] | gttttcttcc tccacagtct  | 20 |
| [0107] | <210> 11               |    |
| [0108] | <211> 20               |    |
| [0109] | <212> DNA              |    |
| [0110] | <213> 人工序列             |    |
| [0111] | <220>                  |    |
| [0112] | <223> 合成的构建体           |    |
| [0113] | <400> 11               |    |
| [0114] | ctggtgtcaa caagccaaag  | 20 |
| [0115] | <210> 12               |    |
| [0116] | <211> 18               |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [0117] | <212> RNA             |    |
| [0118] | <213> 人工序列            |    |
| [0119] | <220>                 |    |
| [0120] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0121] | <400> 12              |    |
| [0122] | gaaaaugcuc uugacacc   | 18 |
| [0123] | <210> 13              |    |
| [0124] | <211> 19              |    |
| [0125] | <212> RNA             |    |
| [0126] | <213> 人工序列            |    |
| [0127] | <220>                 |    |
| [0128] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0129] | <400> 13              |    |
| [0130] | gaaaaugcuc uugacacca  | 19 |
| [0131] | <210> 14              |    |
| [0132] | <211> 20              |    |
| [0133] | <212> RNA             |    |
| [0134] | <213> 人工序列            |    |
| [0135] | <220>                 |    |
| [0136] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0137] | <400> 14              |    |
| [0138] | gaaaaugcuc uugacaccaa | 20 |
| [0139] | <210> 15              |    |
| [0140] | <211> 18              |    |
| [0141] | <212> DNA             |    |
| [0142] | <213> 人工序列            |    |
| [0143] | <220>                 |    |
| [0144] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0145] | <400> 15              |    |
| [0146] | ggtgtcaaga gcattttc   | 18 |
| [0147] | <210> 16              |    |
| [0148] | <211> 19              |    |
| [0149] | <212> DNA             |    |
| [0150] | <213> 人工序列            |    |
| [0151] | <220>                 |    |
| [0152] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0153] | <400> 16              |    |
| [0154] | tggtgtcaag agcattttc  | 19 |
| [0155] | <210> 17              |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [0156] | <211> 20              |    |
| [0157] | <212> DNA             |    |
| [0158] | <213> 人工序列            |    |
| [0159] | <220>                 |    |
| [0160] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0161] | <400> 17              |    |
| [0162] | ttggtgtcaa gagcattttc | 20 |
| [0163] | <210> 18              |    |
| [0164] | <211> 18              |    |
| [0165] | <212> RNA             |    |
| [0166] | <213> 人工序列            |    |
| [0167] | <220>                 |    |
| [0168] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0169] | <400> 18              |    |
| [0170] | caugcugcca agagaugu   | 18 |
| [0171] | <210> 19              |    |
| [0172] | <211> 19              |    |
| [0173] | <212> RNA             |    |
| [0174] | <213> 人工序列            |    |
| [0175] | <220>                 |    |
| [0176] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0177] | <400> 19              |    |
| [0178] | caugcugcca agagaugug  | 19 |
| [0179] | <210> 20              |    |
| [0180] | <211> 20              |    |
| [0181] | <212> RNA             |    |
| [0182] | <213> 人工序列            |    |
| [0183] | <220>                 |    |
| [0184] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0185] | <400> 20              |    |
| [0186] | caugcugcca agagaugugc | 20 |
| [0187] | <210> 21              |    |
| [0188] | <211> 18              |    |
| [0189] | <212> RNA             |    |
| [0190] | <213> 人工序列            |    |
| [0191] | <220>                 |    |
| [0192] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0193] | <400> 21              |    |
| [0194] | augcugccaa gagaugug   | 18 |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [0195] | <210> 22              |    |
| [0196] | <211> 19              |    |
| [0197] | <212> RNA             |    |
| [0198] | <213> 人工序列            |    |
| [0199] | <220>                 |    |
| [0200] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0201] | <400> 22              |    |
| [0202] | augcugccaa gagaugugc  | 19 |
| [0203] | <210> 23              |    |
| [0204] | <211> 20              |    |
| [0205] | <212> RNA             |    |
| [0206] | <213> 人工序列            |    |
| [0207] | <220>                 |    |
| [0208] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0209] | <400> 23              |    |
| [0210] | augcugccaa gagaugugcc | 20 |
| [0211] | <210> 24              |    |
| [0212] | <211> 19              |    |
| [0213] | <212> RNA             |    |
| [0214] | <213> 人工序列            |    |
| [0215] | <220>                 |    |
| [0216] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0217] | <400> 24              |    |
| [0218] | ugcugccaag agaugugcc  | 19 |
| [0219] | <210> 25              |    |
| [0220] | <211> 20              |    |
| [0221] | <212> RNA             |    |
| [0222] | <213> 人工序列            |    |
| [0223] | <220>                 |    |
| [0224] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0225] | <400> 25              |    |
| [0226] | ugcugccaag agaugugcca | 20 |
| [0227] | <210> 26              |    |
| [0228] | <211> 19              |    |
| [0229] | <212> RNA             |    |
| [0230] | <213> 人工序列            |    |
| [0231] | <220>                 |    |
| [0232] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0233] | <400> 26              |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [0234] | gcugccaaga gaugugcca  | 19 |
| [0235] | <210> 27              |    |
| [0236] | <211> 20              |    |
| [0237] | <212> RNA             |    |
| [0238] | <213> 人工序列            |    |
| [0239] | <220>                 |    |
| [0240] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0241] | <400> 27              |    |
| [0242] | gcugccaaga gaugugccau | 20 |
| [0243] | <210> 28              |    |
| [0244] | <211> 18              |    |
| [0245] | <212> RNA             |    |
| [0246] | <213> 人工序列            |    |
| [0247] | <220>                 |    |
| [0248] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0249] | <400> 28              |    |
| [0250] | cugccaagag augugcca   | 18 |
| [0251] | <210> 29              |    |
| [0252] | <211> 19              |    |
| [0253] | <212> RNA             |    |
| [0254] | <213> 人工序列            |    |
| [0255] | <220>                 |    |
| [0256] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0257] | <400> 29              |    |
| [0258] | cugccaagag augugccau  | 19 |
| [0259] | <210> 30              |    |
| [0260] | <211> 20              |    |
| [0261] | <212> RNA             |    |
| [0262] | <213> 人工序列            |    |
| [0263] | <220>                 |    |
| [0264] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0265] | <400> 30              |    |
| [0266] | cugccaagag augugccauu | 20 |
| [0267] | <210> 31              |    |
| [0268] | <211> 18              |    |
| [0269] | <212> RNA             |    |
| [0270] | <213> 人工序列            |    |
| [0271] | <220>                 |    |
| [0272] | <223> 合成的构建体          |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [0273] | <400> 31              |    |
| [0274] | ugccaagaga ugugccau   | 18 |
| [0275] | <210> 32              |    |
| [0276] | <211> 19              |    |
| [0277] | <212> RNA             |    |
| [0278] | <213> 人工序列            |    |
| [0279] | <220>                 |    |
| [0280] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0281] | <400> 32              |    |
| [0282] | ugccaagaga ugugccauu  | 19 |
| [0283] | <210> 33              |    |
| [0284] | <211> 20              |    |
| [0285] | <212> RNA             |    |
| [0286] | <213> 人工序列            |    |
| [0287] | <220>                 |    |
| [0288] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0289] | <400> 33              |    |
| [0290] | ugccaagaga ugugccauuc | 20 |
| [0291] | <210> 34              |    |
| [0292] | <211> 18              |    |
| [0293] | <212> RNA             |    |
| [0294] | <213> 人工序列            |    |
| [0295] | <220>                 |    |
| [0296] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0297] | <400> 34              |    |
| [0298] | gccaagagau gugccauu   | 18 |
| [0299] | <210> 35              |    |
| [0300] | <211> 19              |    |
| [0301] | <212> RNA             |    |
| [0302] | <213> 人工序列            |    |
| [0303] | <220>                 |    |
| [0304] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0305] | <400> 35              |    |
| [0306] | gccaagagau gugccauuc  | 19 |
| [0307] | <210> 36              |    |
| [0308] | <211> 20              |    |
| [0309] | <212> RNA             |    |
| [0310] | <213> 人工序列            |    |
| [0311] | <220>                 |    |

|        |                        |    |
|--------|------------------------|----|
| [0312] | <223> 合成的构建体           |    |
| [0313] | <400> 36               |    |
| [0314] | gccaaagagau gugccauucu | 20 |
| [0315] | <210> 37               |    |
| [0316] | <211> 18               |    |
| [0317] | <212> RNA              |    |
| [0318] | <213> 人工序列             |    |
| [0319] | <220>                  |    |
| [0320] | <223> 合成的构建体           |    |
| [0321] | <400> 37               |    |
| [0322] | ccaagagaug ugccauuc    | 18 |
| [0323] | <210> 38               |    |
| [0324] | <211> 19               |    |
| [0325] | <212> RNA              |    |
| [0326] | <213> 人工序列             |    |
| [0327] | <220>                  |    |
| [0328] | <223> 合成的构建体           |    |
| [0329] | <400> 38               |    |
| [0330] | ccaagagaug ugccauucu   | 19 |
| [0331] | <210> 39               |    |
| [0332] | <211> 20               |    |
| [0333] | <212> RNA              |    |
| [0334] | <213> 人工序列             |    |
| [0335] | <220>                  |    |
| [0336] | <223> 合成的构建体           |    |
| [0337] | <400> 39               |    |
| [0338] | ccaagagaug ugccauucua  | 20 |
| [0339] | <210> 40               |    |
| [0340] | <211> 18               |    |
| [0341] | <212> RNA              |    |
| [0342] | <213> 人工序列             |    |
| [0343] | <220>                  |    |
| [0344] | <223> 合成的构建体           |    |
| [0345] | <400> 40               |    |
| [0346] | caagagaugu gccauucu    | 18 |
| [0347] | <210> 41               |    |
| [0348] | <211> 19               |    |
| [0349] | <212> RNA              |    |
| [0350] | <213> 人工序列             |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [0351] | <220>                 |    |
| [0352] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0353] | <400> 41              |    |
| [0354] | caagagaugu gccauucua  | 19 |
| [0355] | <210> 42              |    |
| [0356] | <211> 20              |    |
| [0357] | <212> RNA             |    |
| [0358] | <213> 人工序列            |    |
| [0359] | <220>                 |    |
| [0360] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0361] | <400> 42              |    |
| [0362] | caagagaugu gccauucua  | 20 |
| [0363] | <210> 43              |    |
| [0364] | <211> 18              |    |
| [0365] | <212> RNA             |    |
| [0366] | <213> 人工序列            |    |
| [0367] | <220>                 |    |
| [0368] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0369] | <400> 43              |    |
| [0370] | uccuuuaccg acguguau   | 18 |
| [0371] | <210> 44              |    |
| [0372] | <211> 19              |    |
| [0373] | <212> RNA             |    |
| [0374] | <213> 人工序列            |    |
| [0375] | <220>                 |    |
| [0376] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0377] | <400> 44              |    |
| [0378] | uccuuuaccg acguguaua  | 19 |
| [0379] | <210> 45              |    |
| [0380] | <211> 20              |    |
| [0381] | <212> RNA             |    |
| [0382] | <213> 人工序列            |    |
| [0383] | <220>                 |    |
| [0384] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0385] | <400> 45              |    |
| [0386] | uccuuuaccg acguguauau | 20 |
| [0387] | <210> 46              |    |
| [0388] | <211> 18              |    |
| [0389] | <212> RNA             |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [0390] | <213> 人工序列            |    |
| [0391] | <220>                 |    |
| [0392] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0393] | <400> 46              |    |
| [0394] | ccuuuaccga cguguaua   | 18 |
| [0395] | <210> 47              |    |
| [0396] | <211> 19              |    |
| [0397] | <212> RNA             |    |
| [0398] | <213> 人工序列            |    |
| [0399] | <220>                 |    |
| [0400] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0401] | <400> 47              |    |
| [0402] | ccuuuaccga cguguauau  | 19 |
| [0403] | <210> 48              |    |
| [0404] | <211> 20              |    |
| [0405] | <212> RNA             |    |
| [0406] | <213> 人工序列            |    |
| [0407] | <220>                 |    |
| [0408] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0409] | <400> 48              |    |
| [0410] | ccuuuaccga cguguauauu | 20 |
| [0411] | <210> 49              |    |
| [0412] | <211> 20              |    |
| [0413] | <212> RNA             |    |
| [0414] | <213> 人工序列            |    |
| [0415] | <220>                 |    |
| [0416] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0417] | <400> 49              |    |
| [0418] | accgacgugu auauucuauc | 20 |
| [0419] | <210> 50              |    |
| [0420] | <211> 19              |    |
| [0421] | <212> RNA             |    |
| [0422] | <213> 人工序列            |    |
| [0423] | <220>                 |    |
| [0424] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0425] | <400> 50              |    |
| [0426] | ccgacgugua uauucuauc  | 19 |
| [0427] | <210> 51              |    |
| [0428] | <211> 20              |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [0429] | <212> RNA             |    |
| [0430] | <213> 人工序列            |    |
| [0431] | <220>                 |    |
| [0432] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0433] | <400> 51              |    |
| [0434] | ccgacgugua uauucuaucu | 20 |
| [0435] | <210> 52              |    |
| [0436] | <211> 20              |    |
| [0437] | <212> RNA             |    |
| [0438] | <213> 人工序列            |    |
| [0439] | <220>                 |    |
| [0440] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0441] | <400> 52              |    |
| [0442] | ucuagaacau ugagcuaugg | 20 |
| [0443] | <210> 53              |    |
| [0444] | <211> 18              |    |
| [0445] | <212> RNA             |    |
| [0446] | <213> 人工序列            |    |
| [0447] | <220>                 |    |
| [0448] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0449] | <400> 53              |    |
| [0450] | cauugagcua uggaagac   | 18 |
| [0451] | <210> 54              |    |
| [0452] | <211> 20              |    |
| [0453] | <212> RNA             |    |
| [0454] | <213> 人工序列            |    |
| [0455] | <220>                 |    |
| [0456] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0457] | <400> 54              |    |
| [0458] | cuauggaaga cucccaccua | 20 |
| [0459] | <210> 55              |    |
| [0460] | <211> 19              |    |
| [0461] | <212> RNA             |    |
| [0462] | <213> 人工序列            |    |
| [0463] | <220>                 |    |
| [0464] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0465] | <400> 55              |    |
| [0466] | uauggaagac ucccaccua  | 19 |
| [0467] | <210> 56              |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [0468] | <211> 20              |    |
| [0469] | <212> RNA             |    |
| [0470] | <213> 人工序列            |    |
| [0471] | <220>                 |    |
| [0472] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0473] | <400> 56              |    |
| [0474] | uauggaagac ucccaccuaa | 20 |
| [0475] | <210> 57              |    |
| [0476] | <211> 18              |    |
| [0477] | <212> RNA             |    |
| [0478] | <213> 人工序列            |    |
| [0479] | <220>                 |    |
| [0480] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0481] | <400> 57              |    |
| [0482] | auggaagacu cccaccua   | 18 |
| [0483] | <210> 58              |    |
| [0484] | <211> 19              |    |
| [0485] | <212> RNA             |    |
| [0486] | <213> 人工序列            |    |
| [0487] | <220>                 |    |
| [0488] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0489] | <400> 58              |    |
| [0490] | auggaagacu cccaccuaa  | 19 |
| [0491] | <210> 59              |    |
| [0492] | <211> 18              |    |
| [0493] | <212> RNA             |    |
| [0494] | <213> 人工序列            |    |
| [0495] | <220>                 |    |
| [0496] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0497] | <400> 59              |    |
| [0498] | uggaagacuc ccaccuaa   | 18 |
| [0499] | <210> 60              |    |
| [0500] | <211> 20              |    |
| [0501] | <212> RNA             |    |
| [0502] | <213> 人工序列            |    |
| [0503] | <220>                 |    |
| [0504] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0505] | <400> 60              |    |
| [0506] | gacucccacc uaagggaauu | 20 |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [0507] | <210> 61              |    |
| [0508] | <211> 18              |    |
| [0509] | <212> RNA             |    |
| [0510] | <213> 人工序列            |    |
| [0511] | <220>                 |    |
| [0512] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0513] | <400> 61              |    |
| [0514] | acucccaccu aagggaau   | 18 |
| [0515] | <210> 62              |    |
| [0516] | <211> 19              |    |
| [0517] | <212> RNA             |    |
| [0518] | <213> 人工序列            |    |
| [0519] | <220>                 |    |
| [0520] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0521] | <400> 62              |    |
| [0522] | acucccaccu aagggaauu  | 19 |
| [0523] | <210> 63              |    |
| [0524] | <211> 20              |    |
| [0525] | <212> RNA             |    |
| [0526] | <213> 人工序列            |    |
| [0527] | <220>                 |    |
| [0528] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0529] | <400> 63              |    |
| [0530] | acucccaccu aagggaauua | 20 |
| [0531] | <210> 64              |    |
| [0532] | <211> 18              |    |
| [0533] | <212> RNA             |    |
| [0534] | <213> 人工序列            |    |
| [0535] | <220>                 |    |
| [0536] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0537] | <400> 64              |    |
| [0538] | cucccaccua agggaauu   | 18 |
| [0539] | <210> 65              |    |
| [0540] | <211> 19              |    |
| [0541] | <212> RNA             |    |
| [0542] | <213> 人工序列            |    |
| [0543] | <220>                 |    |
| [0544] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0545] | <400> 65              |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [0546] | cucccaccua agggaaaua  | 19 |
| [0547] | <210> 66              |    |
| [0548] | <211> 18              |    |
| [0549] | <212> RNA             |    |
| [0550] | <213> 人工序列            |    |
| [0551] | <220>                 |    |
| [0552] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0553] | <400> 66              |    |
| [0554] | ucccaccuaa gggaaaua   | 18 |
| [0555] | <210> 67              |    |
| [0556] | <211> 18              |    |
| [0557] | <212> DNA             |    |
| [0558] | <213> 人工序列            |    |
| [0559] | <220>                 |    |
| [0560] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0561] | <400> 67              |    |
| [0562] | acatctcttg gcagcatg   | 18 |
| [0563] | <210> 68              |    |
| [0564] | <211> 19              |    |
| [0565] | <212> DNA             |    |
| [0566] | <213> 人工序列            |    |
| [0567] | <220>                 |    |
| [0568] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0569] | <400> 68              |    |
| [0570] | cacatctctt ggcagcatg  | 19 |
| [0571] | <210> 69              |    |
| [0572] | <211> 20              |    |
| [0573] | <212> DNA             |    |
| [0574] | <213> 人工序列            |    |
| [0575] | <220>                 |    |
| [0576] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0577] | <400> 69              |    |
| [0578] | gcacatctct tggcagcatg | 20 |
| [0579] | <210> 70              |    |
| [0580] | <211> 18              |    |
| [0581] | <212> DNA             |    |
| [0582] | <213> 人工序列            |    |
| [0583] | <220>                 |    |
| [0584] | <223> 合成的构建体          |    |

|        |                        |    |
|--------|------------------------|----|
| [0585] | <400> 70               |    |
| [0586] | cacatctctt ggcagcat    | 18 |
| [0587] | <210> 71               |    |
| [0588] | <211> 19               |    |
| [0589] | <212> DNA              |    |
| [0590] | <213> 人工序列             |    |
| [0591] | <220>                  |    |
| [0592] | <223> 合成的构建体           |    |
| [0593] | <400> 71               |    |
| [0594] | gcacatctct ttggcagcat  | 19 |
| [0595] | <210> 72               |    |
| [0596] | <211> 20               |    |
| [0597] | <212> DNA              |    |
| [0598] | <213> 人工序列             |    |
| [0599] | <220>                  |    |
| [0600] | <223> 合成的构建体           |    |
| [0601] | <400> 72               |    |
| [0602] | ggcacatctc ttggcagcat  | 20 |
| [0603] | <210> 73               |    |
| [0604] | <211> 19               |    |
| [0605] | <212> DNA              |    |
| [0606] | <213> 人工序列             |    |
| [0607] | <220>                  |    |
| [0608] | <223> 合成的构建体           |    |
| [0609] | <400> 73               |    |
| [0610] | ggcacatctc ttggcagca   | 19 |
| [0611] | <210> 74               |    |
| [0612] | <211> 20               |    |
| [0613] | <212> DNA              |    |
| [0614] | <213> 人工序列             |    |
| [0615] | <220>                  |    |
| [0616] | <223> 合成的构建体           |    |
| [0617] | <400> 74               |    |
| [0618] | ttggcacatct cttggcagca | 20 |
| [0619] | <210> 75               |    |
| [0620] | <211> 19               |    |
| [0621] | <212> DNA              |    |
| [0622] | <213> 人工序列             |    |
| [0623] | <220>                  |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [0624] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0625] | <400> 75              |    |
| [0626] | tggcacatct cttggcagc  | 19 |
| [0627] | <210> 76              |    |
| [0628] | <211> 20              |    |
| [0629] | <212> DNA             |    |
| [0630] | <213> 人工序列            |    |
| [0631] | <220>                 |    |
| [0632] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0633] | <400> 76              |    |
| [0634] | atggcacatc tcttggcagc | 20 |
| [0635] | <210> 77              |    |
| [0636] | <211> 18              |    |
| [0637] | <212> DNA             |    |
| [0638] | <213> 人工序列            |    |
| [0639] | <220>                 |    |
| [0640] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0641] | <400> 77              |    |
| [0642] | tggcacatct cttggcag   | 18 |
| [0643] | <210> 78              |    |
| [0644] | <211> 19              |    |
| [0645] | <212> DNA             |    |
| [0646] | <213> 人工序列            |    |
| [0647] | <220>                 |    |
| [0648] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0649] | <400> 78              |    |
| [0650] | atggcacatc tcttggcag  | 19 |
| [0651] | <210> 79              |    |
| [0652] | <211> 20              |    |
| [0653] | <212> DNA             |    |
| [0654] | <213> 人工序列            |    |
| [0655] | <220>                 |    |
| [0656] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0657] | <400> 79              |    |
| [0658] | aatggcacat ctcttggcag | 20 |
| [0659] | <210> 80              |    |
| [0660] | <211> 18              |    |
| [0661] | <212> DNA             |    |
| [0662] | <213> 人工序列            |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [0663] | <220>                 |    |
| [0664] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0665] | <400> 80              |    |
| [0666] | atggcacatc tcttggca   | 18 |
| [0667] | <210> 81              |    |
| [0668] | <211> 19              |    |
| [0669] | <212> DNA             |    |
| [0670] | <213> 人工序列            |    |
| [0671] | <220>                 |    |
| [0672] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0673] | <400> 81              |    |
| [0674] | aatggcacat ctcttggca  | 19 |
| [0675] | <210> 82              |    |
| [0676] | <211> 20              |    |
| [0677] | <212> DNA             |    |
| [0678] | <213> 人工序列            |    |
| [0679] | <220>                 |    |
| [0680] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0681] | <400> 82              |    |
| [0682] | gaatggcaca tctcttggca | 20 |
| [0683] | <210> 83              |    |
| [0684] | <211> 18              |    |
| [0685] | <212> DNA             |    |
| [0686] | <213> 人工序列            |    |
| [0687] | <220>                 |    |
| [0688] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0689] | <400> 83              |    |
| [0690] | aatggcacat ctcttggc   | 18 |
| [0691] | <210> 84              |    |
| [0692] | <211> 19              |    |
| [0693] | <212> DNA             |    |
| [0694] | <213> 人工序列            |    |
| [0695] | <220>                 |    |
| [0696] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0697] | <400> 84              |    |
| [0698] | gaatggcaca tctcttggc  | 19 |
| [0699] | <210> 85              |    |
| [0700] | <211> 20              |    |
| [0701] | <212> DNA             |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [0702] | <213> 人工序列            |    |
| [0703] | <220>                 |    |
| [0704] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0705] | <400> 85              |    |
| [0706] | agaatggcac atctcttggc | 20 |
| [0707] | <210> 86              |    |
| [0708] | <211> 18              |    |
| [0709] | <212> DNA             |    |
| [0710] | <213> 人工序列            |    |
| [0711] | <220>                 |    |
| [0712] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0713] | <400> 86              |    |
| [0714] | gaatggcaca tctcttgg   | 18 |
| [0715] | <210> 87              |    |
| [0716] | <211> 19              |    |
| [0717] | <212> DNA             |    |
| [0718] | <213> 人工序列            |    |
| [0719] | <220>                 |    |
| [0720] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0721] | <400> 87              |    |
| [0722] | agaatggcac atctcttgg  | 19 |
| [0723] | <210> 88              |    |
| [0724] | <211> 20              |    |
| [0725] | <212> DNA             |    |
| [0726] | <213> 人工序列            |    |
| [0727] | <220>                 |    |
| [0728] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0729] | <400> 88              |    |
| [0730] | tagaatggca catctcttgg | 20 |
| [0731] | <210> 89              |    |
| [0732] | <211> 18              |    |
| [0733] | <212> DNA             |    |
| [0734] | <213> 人工序列            |    |
| [0735] | <220>                 |    |
| [0736] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0737] | <400> 89              |    |
| [0738] | agaatggcac atctcttg   | 18 |
| [0739] | <210> 90              |    |
| [0740] | <211> 19              |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [0741] | <212> DNA             |    |
| [0742] | <213> 人工序列            |    |
| [0743] | <220>                 |    |
| [0744] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0745] | <400> 90              |    |
| [0746] | tagaatggca catctcttg  | 19 |
| [0747] | <210> 91              |    |
| [0748] | <211> 20              |    |
| [0749] | <212> DNA             |    |
| [0750] | <213> 人工序列            |    |
| [0751] | <220>                 |    |
| [0752] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0753] | <400> 91              |    |
| [0754] | atagaatggc acatctcttg | 20 |
| [0755] | <210> 92              |    |
| [0756] | <211> 18              |    |
| [0757] | <212> DNA             |    |
| [0758] | <213> 人工序列            |    |
| [0759] | <220>                 |    |
| [0760] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0761] | <400> 92              |    |
| [0762] | atacacgtcg gtaaagga   | 18 |
| [0763] | <210> 93              |    |
| [0764] | <211> 19              |    |
| [0765] | <212> DNA             |    |
| [0766] | <213> 人工序列            |    |
| [0767] | <220>                 |    |
| [0768] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0769] | <400> 93              |    |
| [0770] | tatacacgtc ggtaaagga  | 19 |
| [0771] | <210> 94              |    |
| [0772] | <211> 20              |    |
| [0773] | <212> DNA             |    |
| [0774] | <213> 人工序列            |    |
| [0775] | <220>                 |    |
| [0776] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0777] | <400> 94              |    |
| [0778] | atatacacgt cggtaaagga | 20 |
| [0779] | <210> 95              |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [0780] | <211> 18              |    |
| [0781] | <212> DNA             |    |
| [0782] | <213> 人工序列            |    |
| [0783] | <220>                 |    |
| [0784] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0785] | <400> 95              |    |
| [0786] | tatacacgtc ggttaaagg  | 18 |
| [0787] | <210> 96              |    |
| [0788] | <211> 19              |    |
| [0789] | <212> DNA             |    |
| [0790] | <213> 人工序列            |    |
| [0791] | <220>                 |    |
| [0792] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0793] | <400> 96              |    |
| [0794] | atatacacgt cggtaaagg  | 19 |
| [0795] | <210> 97              |    |
| [0796] | <211> 20              |    |
| [0797] | <212> DNA             |    |
| [0798] | <213> 人工序列            |    |
| [0799] | <220>                 |    |
| [0800] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0801] | <400> 97              |    |
| [0802] | aatatacacg tcggtaaagg | 20 |
| [0803] | <210> 98              |    |
| [0804] | <211> 20              |    |
| [0805] | <212> DNA             |    |
| [0806] | <213> 人工序列            |    |
| [0807] | <220>                 |    |
| [0808] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0809] | <400> 98              |    |
| [0810] | gatagaatat acacgtcgg  | 20 |
| [0811] | <210> 99              |    |
| [0812] | <211> 19              |    |
| [0813] | <212> DNA             |    |
| [0814] | <213> 人工序列            |    |
| [0815] | <220>                 |    |
| [0816] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0817] | <400> 99              |    |
| [0818] | gatagaatat acacgtcgg  | 19 |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [0819] | <210> 100             |    |
| [0820] | <211> 20              |    |
| [0821] | <212> DNA             |    |
| [0822] | <213> 人工序列            |    |
| [0823] | <220>                 |    |
| [0824] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0825] | <400> 100             |    |
| [0826] | agatagaata tacacgtcgg | 20 |
| [0827] | <210> 101             |    |
| [0828] | <211> 20              |    |
| [0829] | <212> DNA             |    |
| [0830] | <213> 人工序列            |    |
| [0831] | <220>                 |    |
| [0832] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0833] | <400> 101             |    |
| [0834] | ccatagctca atgttctaga | 20 |
| [0835] | <210> 102             |    |
| [0836] | <211> 18              |    |
| [0837] | <212> DNA             |    |
| [0838] | <213> 人工序列            |    |
| [0839] | <220>                 |    |
| [0840] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0841] | <400> 102             |    |
| [0842] | gtcttccata gctcaatg   | 18 |
| [0843] | <210> 103             |    |
| [0844] | <211> 20              |    |
| [0845] | <212> DNA             |    |
| [0846] | <213> 人工序列            |    |
| [0847] | <220>                 |    |
| [0848] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0849] | <400> 103             |    |
| [0850] | taggtgggag tcttccatag | 20 |
| [0851] | <210> 104             |    |
| [0852] | <211> 19              |    |
| [0853] | <212> DNA             |    |
| [0854] | <213> 人工序列            |    |
| [0855] | <220>                 |    |
| [0856] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0857] | <400> 104             |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [0858] | taggtgggag tcttccata  | 19 |
| [0859] | <210> 105             |    |
| [0860] | <211> 20              |    |
| [0861] | <212> DNA             |    |
| [0862] | <213> 人工序列            |    |
| [0863] | <220>                 |    |
| [0864] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0865] | <400> 105             |    |
| [0866] | ttaggtggga gtcttccata | 20 |
| [0867] | <210> 106             |    |
| [0868] | <211> 18              |    |
| [0869] | <212> DNA             |    |
| [0870] | <213> 人工序列            |    |
| [0871] | <220>                 |    |
| [0872] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0873] | <400> 106             |    |
| [0874] | taggtgggag tcttccat   | 18 |
| [0875] | <210> 107             |    |
| [0876] | <211> 19              |    |
| [0877] | <212> DNA             |    |
| [0878] | <213> 人工序列            |    |
| [0879] | <220>                 |    |
| [0880] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0881] | <400> 107             |    |
| [0882] | ttaggtggga gtcttccat  | 19 |
| [0883] | <210> 108             |    |
| [0884] | <211> 18              |    |
| [0885] | <212> DNA             |    |
| [0886] | <213> 人工序列            |    |
| [0887] | <220>                 |    |
| [0888] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0889] | <400> 108             |    |
| [0890] | ttaggtggga gtcttcca   | 18 |
| [0891] | <210> 109             |    |
| [0892] | <211> 20              |    |
| [0893] | <212> DNA             |    |
| [0894] | <213> 人工序列            |    |
| [0895] | <220>                 |    |
| [0896] | <223> 合成的构建体          |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [0897] | <400> 109             |    |
| [0898] | aattccctta ggtgggagtc | 20 |
| [0899] | <210> 110             |    |
| [0900] | <211> 18              |    |
| [0901] | <212> DNA             |    |
| [0902] | <213> 人工序列            |    |
| [0903] | <220>                 |    |
| [0904] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0905] | <400> 110             |    |
| [0906] | attcccttag gtgggagt   | 18 |
| [0907] | <210> 111             |    |
| [0908] | <211> 19              |    |
| [0909] | <212> DNA             |    |
| [0910] | <213> 人工序列            |    |
| [0911] | <220>                 |    |
| [0912] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0913] | <400> 111             |    |
| [0914] | aattccctta ggtgggagt  | 19 |
| [0915] | <210> 112             |    |
| [0916] | <211> 20              |    |
| [0917] | <212> DNA             |    |
| [0918] | <213> 人工序列            |    |
| [0919] | <220>                 |    |
| [0920] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0921] | <400> 112             |    |
| [0922] | taattccctt aggtgggagt | 20 |
| [0923] | <210> 113             |    |
| [0924] | <211> 18              |    |
| [0925] | <212> DNA             |    |
| [0926] | <213> 人工序列            |    |
| [0927] | <220>                 |    |
| [0928] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0929] | <400> 113             |    |
| [0930] | aattccctta ggtgggag   | 18 |
| [0931] | <210> 114             |    |
| [0932] | <211> 19              |    |
| [0933] | <212> DNA             |    |
| [0934] | <213> 人工序列            |    |
| [0935] | <220>                 |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [0936] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0937] | <400> 114             |    |
| [0938] | taattccctt aggtgggag  | 19 |
| [0939] | <210> 115             |    |
| [0940] | <211> 18              |    |
| [0941] | <212> DNA             |    |
| [0942] | <213> 人工序列            |    |
| [0943] | <220>                 |    |
| [0944] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0945] | <400> 115             |    |
| [0946] | taattccctt aggtggga   | 18 |
| [0947] | <210> 116             |    |
| [0948] | <211> 20              |    |
| [0949] | <212> RNA             |    |
| [0950] | <213> 人工序列            |    |
| [0951] | <220>                 |    |
| [0952] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0953] | <400> 116             |    |
| [0954] | gauaaagacu gcugagaaga | 20 |
| [0955] | <210> 117             |    |
| [0956] | <211> 20              |    |
| [0957] | <212> RNA             |    |
| [0958] | <213> 人工序列            |    |
| [0959] | <220>                 |    |
| [0960] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0961] | <400> 117             |    |
| [0962] | auaaagacug cugagaagag | 20 |
| [0963] | <210> 118             |    |
| [0964] | <211> 20              |    |
| [0965] | <212> RNA             |    |
| [0966] | <213> 人工序列            |    |
| [0967] | <220>                 |    |
| [0968] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0969] | <400> 118             |    |
| [0970] | uaaagacugc ugagaagagc | 20 |
| [0971] | <210> 119             |    |
| [0972] | <211> 20              |    |
| [0973] | <212> RNA             |    |
| [0974] | <213> 人工序列            |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [0975] | <220>                 |    |
| [0976] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0977] | <400> 119             |    |
| [0978] | aaagacugcu gagaagagca | 20 |
| [0979] | <210> 120             |    |
| [0980] | <211> 20              |    |
| [0981] | <212> RNA             |    |
| [0982] | <213> 人工序列            |    |
| [0983] | <220>                 |    |
| [0984] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0985] | <400> 120             |    |
| [0986] | aagacugcug agaagagcac | 20 |
| [0987] | <210> 121             |    |
| [0988] | <211> 20              |    |
| [0989] | <212> RNA             |    |
| [0990] | <213> 人工序列            |    |
| [0991] | <220>                 |    |
| [0992] | <223> 合成的构建体          |    |
| [0993] | <400> 121             |    |
| [0994] | agacugcuga gaagagcacc | 20 |
| [0995] | <210> 122             |    |
| [0996] | <211> 20              |    |
| [0997] | <212> RNA             |    |
| [0998] | <213> 人工序列            |    |
| [0999] | <220>                 |    |
| [1000] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1001] | <400> 122             |    |
| [1002] | gacugcugag aagagcaccc | 20 |
| [1003] | <210> 123             |    |
| [1004] | <211> 20              |    |
| [1005] | <212> RNA             |    |
| [1006] | <213> 人工序列            |    |
| [1007] | <220>                 |    |
| [1008] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1009] | <400> 123             |    |
| [1010] | caagugcuac cgcacaggca | 20 |
| [1011] | <210> 124             |    |
| [1012] | <211> 20              |    |
| [1013] | <212> RNA             |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [1014] | <213> 人工序列            |    |
| [1015] | <220>                 |    |
| [1016] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1017] | <400> 124             |    |
| [1018] | aagugcuacc gcacaggcau | 20 |
| [1019] | <210> 125             |    |
| [1020] | <211> 20              |    |
| [1021] | <212> RNA             |    |
| [1022] | <213> 人工序列            |    |
| [1023] | <220>                 |    |
| [1024] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1025] | <400> 125             |    |
| [1026] | agugcuaccg cacaggcaug | 20 |
| [1027] | <210> 126             |    |
| [1028] | <211> 20              |    |
| [1029] | <212> RNA             |    |
| [1030] | <213> 人工序列            |    |
| [1031] | <220>                 |    |
| [1032] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1033] | <400> 126             |    |
| [1034] | ugcuaccgca caggcaugcu | 20 |
| [1035] | <210> 127             |    |
| [1036] | <211> 20              |    |
| [1037] | <212> RNA             |    |
| [1038] | <213> 人工序列            |    |
| [1039] | <220>                 |    |
| [1040] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1041] | <400> 127             |    |
| [1042] | uaccgcacag gcaugcugca | 20 |
| [1043] | <210> 128             |    |
| [1044] | <211> 20              |    |
| [1045] | <212> RNA             |    |
| [1046] | <213> 人工序列            |    |
| [1047] | <220>                 |    |
| [1048] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1049] | <400> 128             |    |
| [1050] | gcacaggcau gcugcaguga | 20 |
| [1051] | <210> 129             |    |
| [1052] | <211> 20              |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [1053] | <212> RNA             |    |
| [1054] | <213> 人工序列            |    |
| [1055] | <220>                 |    |
| [1056] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1057] | <400> 129             |    |
| [1058] | cacaggcaug cugcagugaa | 20 |
| [1059] | <210> 130             |    |
| [1060] | <211> 20              |    |
| [1061] | <212> RNA             |    |
| [1062] | <213> 人工序列            |    |
| [1063] | <220>                 |    |
| [1064] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1065] | <400> 130             |    |
| [1066] | acaggcaugc ugcagugaa  | 20 |
| [1067] | <210> 131             |    |
| [1068] | <211> 20              |    |
| [1069] | <212> RNA             |    |
| [1070] | <213> 人工序列            |    |
| [1071] | <220>                 |    |
| [1072] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1073] | <400> 131             |    |
| [1074] | caggcaugcu gcagugaa   | 20 |
| [1075] | <210> 132             |    |
| [1076] | <211> 20              |    |
| [1077] | <212> RNA             |    |
| [1078] | <213> 人工序列            |    |
| [1079] | <220>                 |    |
| [1080] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1081] | <400> 132             |    |
| [1082] | aggcaugcug cagugaa    | 20 |
| [1083] | <210> 133             |    |
| [1084] | <211> 20              |    |
| [1085] | <212> RNA             |    |
| [1086] | <213> 人工序列            |    |
| [1087] | <220>                 |    |
| [1088] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1089] | <400> 133             |    |
| [1090] | ggcaugcugc agugaa     | 20 |
| [1091] | <210> 134             |    |

|        |                        |    |
|--------|------------------------|----|
| [1092] | <211> 20               |    |
| [1093] | <212> RNA              |    |
| [1094] | <213> 人工序列             |    |
| [1095] | <220>                  |    |
| [1096] | <223> 合成的构建体           |    |
| [1097] | <400> 134              |    |
| [1098] | gcaugcugca gugaauuuuaa | 20 |
| [1099] | <210> 135              |    |
| [1100] | <211> 20               |    |
| [1101] | <212> RNA              |    |
| [1102] | <213> 人工序列             |    |
| [1103] | <220>                  |    |
| [1104] | <223> 合成的构建体           |    |
| [1105] | <400> 135              |    |
| [1106] | caugcugcag ugaauuuuac  | 20 |
| [1107] | <210> 136              |    |
| [1108] | <211> 20               |    |
| [1109] | <212> RNA              |    |
| [1110] | <213> 人工序列             |    |
| [1111] | <220>                  |    |
| [1112] | <223> 合成的构建体           |    |
| [1113] | <400> 136              |    |
| [1114] | gcagugaaau uaacugaacc  | 20 |
| [1115] | <210> 137              |    |
| [1116] | <211> 20               |    |
| [1117] | <212> RNA              |    |
| [1118] | <213> 人工序列             |    |
| [1119] | <220>                  |    |
| [1120] | <223> 合成的构建体           |    |
| [1121] | <400> 137              |    |
| [1122] | ucccugcaac cguuguuuuaa | 20 |
| [1123] | <210> 138              |    |
| [1124] | <211> 20               |    |
| [1125] | <212> RNA              |    |
| [1126] | <213> 人工序列             |    |
| [1127] | <220>                  |    |
| [1128] | <223> 合成的构建体           |    |
| [1129] | <400> 138              |    |
| [1130] | cccugcaacc guuguuuuag  | 20 |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [1131] | <210> 139             |    |
| [1132] | <211> 20              |    |
| [1133] | <212> DNA             |    |
| [1134] | <213> 人工序列            |    |
| [1135] | <220>                 |    |
| [1136] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1137] | <400> 139             |    |
| [1138] | tcttctcagc agtctttatc | 20 |
| [1139] | <210> 140             |    |
| [1140] | <211> 20              |    |
| [1141] | <212> DNA             |    |
| [1142] | <213> 人工序列            |    |
| [1143] | <220>                 |    |
| [1144] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1145] | <400> 140             |    |
| [1146] | ctcttctcag cagtctttat | 20 |
| [1147] | <210> 141             |    |
| [1148] | <211> 20              |    |
| [1149] | <212> DNA             |    |
| [1150] | <213> 人工序列            |    |
| [1151] | <220>                 |    |
| [1152] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1153] | <400> 141             |    |
| [1154] | gctcttctca gcagtcttta | 20 |
| [1155] | <210> 142             |    |
| [1156] | <211> 20              |    |
| [1157] | <212> DNA             |    |
| [1158] | <213> 人工序列            |    |
| [1159] | <220>                 |    |
| [1160] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1161] | <400> 142             |    |
| [1162] | tgctcttctc agcagtcttt | 20 |
| [1163] | <210> 143             |    |
| [1164] | <211> 20              |    |
| [1165] | <212> DNA             |    |
| [1166] | <213> 人工序列            |    |
| [1167] | <220>                 |    |
| [1168] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1169] | <400> 143             |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [1170] | gtgctcttct cagcagtctt | 20 |
| [1171] | <210> 144             |    |
| [1172] | <211> 20              |    |
| [1173] | <212> DNA             |    |
| [1174] | <213> 人工序列            |    |
| [1175] | <220>                 |    |
| [1176] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1177] | <400> 144             |    |
| [1178] | ggtgctcttc tcagcagtct | 20 |
| [1179] | <210> 145             |    |
| [1180] | <211> 20              |    |
| [1181] | <212> DNA             |    |
| [1182] | <213> 人工序列            |    |
| [1183] | <220>                 |    |
| [1184] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1185] | <400> 145             |    |
| [1186] | gggtgctctt ctcagcagtc | 20 |
| [1187] | <210> 146             |    |
| [1188] | <211> 20              |    |
| [1189] | <212> DNA             |    |
| [1190] | <213> 人工序列            |    |
| [1191] | <220>                 |    |
| [1192] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1193] | <400> 146             |    |
| [1194] | tgcctgtgcg gtagcacttg | 20 |
| [1195] | <210> 147             |    |
| [1196] | <211> 20              |    |
| [1197] | <212> DNA             |    |
| [1198] | <213> 人工序列            |    |
| [1199] | <220>                 |    |
| [1200] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1201] | <400> 147             |    |
| [1202] | atgcctgtgc ggtagcactt | 20 |
| [1203] | <210> 148             |    |
| [1204] | <211> 20              |    |
| [1205] | <212> DNA             |    |
| [1206] | <213> 人工序列            |    |
| [1207] | <220>                 |    |
| [1208] | <223> 合成的构建体          |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [1209] | <400> 148             |    |
| [1210] | catgcctgtg cggtagcact | 20 |
| [1211] | <210> 149             |    |
| [1212] | <211> 20              |    |
| [1213] | <212> DNA             |    |
| [1214] | <213> 人工序列            |    |
| [1215] | <220>                 |    |
| [1216] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1217] | <400> 149             |    |
| [1218] | agcatgcctg tgcggtagca | 20 |
| [1219] | <210> 150             |    |
| [1220] | <211> 20              |    |
| [1221] | <212> DNA             |    |
| [1222] | <213> 人工序列            |    |
| [1223] | <220>                 |    |
| [1224] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1225] | <400> 150             |    |
| [1226] | tgcagcatgc ctgtgcggtg | 20 |
| [1227] | <210> 151             |    |
| [1228] | <211> 20              |    |
| [1229] | <212> DNA             |    |
| [1230] | <213> 人工序列            |    |
| [1231] | <220>                 |    |
| [1232] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1233] | <400> 151             |    |
| [1234] | tcactgcagc atgcctgtgc | 20 |
| [1235] | <210> 152             |    |
| [1236] | <211> 20              |    |
| [1237] | <212> DNA             |    |
| [1238] | <213> 人工序列            |    |
| [1239] | <220>                 |    |
| [1240] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1241] | <400> 152             |    |
| [1242] | ttcactgcag catgcctgtg | 20 |
| [1243] | <210> 153             |    |
| [1244] | <211> 20              |    |
| [1245] | <212> DNA             |    |
| [1246] | <213> 人工序列            |    |
| [1247] | <220>                 |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [1248] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1249] | <400> 153             |    |
| [1250] | attcactgca gcatgcctgt | 20 |
| [1251] | <210> 154             |    |
| [1252] | <211> 20              |    |
| [1253] | <212> DNA             |    |
| [1254] | <213> 人工序列            |    |
| [1255] | <220>                 |    |
| [1256] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1257] | <400> 154             |    |
| [1258] | aattcactgc agcatgcctg | 20 |
| [1259] | <210> 155             |    |
| [1260] | <211> 20              |    |
| [1261] | <212> DNA             |    |
| [1262] | <213> 人工序列            |    |
| [1263] | <220>                 |    |
| [1264] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1265] | <400> 155             |    |
| [1266] | aaattcactg cagcatgcct | 20 |
| [1267] | <210> 156             |    |
| [1268] | <211> 20              |    |
| [1269] | <212> DNA             |    |
| [1270] | <213> 人工序列            |    |
| [1271] | <220>                 |    |
| [1272] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1273] | <400> 156             |    |
| [1274] | taaattcact gcagcatgcc | 20 |
| [1275] | <210> 157             |    |
| [1276] | <211> 20              |    |
| [1277] | <212> DNA             |    |
| [1278] | <213> 人工序列            |    |
| [1279] | <220>                 |    |
| [1280] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1281] | <400> 157             |    |
| [1282] | ttaaattcac tgcagcatgc | 20 |
| [1283] | <210> 158             |    |
| [1284] | <211> 20              |    |
| [1285] | <212> DNA             |    |
| [1286] | <213> 人工序列            |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [1287] | <220>                 |    |
| [1288] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1289] | <400> 158             |    |
| [1290] | gttaaattca ctgcagcatg | 20 |
| [1291] | <210> 159             |    |
| [1292] | <211> 20              |    |
| [1293] | <212> DNA             |    |
| [1294] | <213> 人工序列            |    |
| [1295] | <220>                 |    |
| [1296] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1297] | <400> 159             |    |
| [1298] | ggatcagtta aattcactgc | 20 |
| [1299] | <210> 160             |    |
| [1300] | <211> 20              |    |
| [1301] | <212> DNA             |    |
| [1302] | <213> 人工序列            |    |
| [1303] | <220>                 |    |
| [1304] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1305] | <400> 160             |    |
| [1306] | ttaaacaacg gttgcaggga | 20 |
| [1307] | <210> 161             |    |
| [1308] | <211> 20              |    |
| [1309] | <212> DNA             |    |
| [1310] | <213> 人工序列            |    |
| [1311] | <220>                 |    |
| [1312] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1313] | <400> 161             |    |
| [1314] | cttaaacaac ggttgcaggg | 20 |
| [1315] | <210> 162             |    |
| [1316] | <211> 19              |    |
| [1317] | <212> RNA             |    |
| [1318] | <213> 人工序列            |    |
| [1319] | <220>                 |    |
| [1320] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1321] | <400> 162             |    |
| [1322] | aaaagacugu ggaggaaga  | 19 |
| [1323] | <210> 163             |    |
| [1324] | <211> 20              |    |
| [1325] | <212> RNA             |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [1326] | <213> 人工序列            |    |
| [1327] | <220>                 |    |
| [1328] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1329] | <400> 163             |    |
| [1330] | aaaagacugu ggaggaagaa | 20 |
| [1331] | <210> 164             |    |
| [1332] | <211> 19              |    |
| [1333] | <212> RNA             |    |
| [1334] | <213> 人工序列            |    |
| [1335] | <220>                 |    |
| [1336] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1337] | <400> 164             |    |
| [1338] | aaagacugug gaggaagaa  | 19 |
| [1339] | <210> 165             |    |
| [1340] | <211> 20              |    |
| [1341] | <212> RNA             |    |
| [1342] | <213> 人工序列            |    |
| [1343] | <220>                 |    |
| [1344] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1345] | <400> 165             |    |
| [1346] | aaagacugug gaggaagaaa | 20 |
| [1347] | <210> 166             |    |
| [1348] | <211> 20              |    |
| [1349] | <212> RNA             |    |
| [1350] | <213> 人工序列            |    |
| [1351] | <220>                 |    |
| [1352] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1353] | <400> 166             |    |
| [1354] | aagacugugg aggaagaaaa | 20 |
| [1355] | <210> 167             |    |
| [1356] | <211> 20              |    |
| [1357] | <212> RNA             |    |
| [1358] | <213> 人工序列            |    |
| [1359] | <220>                 |    |
| [1360] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1361] | <400> 167             |    |
| [1362] | agacugugga ggaagaaaac | 20 |
| [1363] | <210> 168             |    |
| [1364] | <211> 18              |    |

|        |                      |    |
|--------|----------------------|----|
| [1365] | <212> RNA            |    |
| [1366] | <213> 人工序列           |    |
| [1367] | <220>                |    |
| [1368] | <223> 合成的构建体         |    |
| [1369] | <400> 168            |    |
| [1370] | acuguggagg aagaaaac  | 18 |
| [1371] | <210> 169            |    |
| [1372] | <211> 19             |    |
| [1373] | <212> RNA            |    |
| [1374] | <213> 人工序列           |    |
| [1375] | <220>                |    |
| [1376] | <223> 合成的构建体         |    |
| [1377] | <400> 169            |    |
| [1378] | acuguggagg aagaaaacc | 19 |
| [1379] | <210> 170            |    |
| [1380] | <211> 20             |    |
| [1381] | <212> RNA            |    |
| [1382] | <213> 人工序列           |    |
| [1383] | <220>                |    |
| [1384] | <223> 合成的构建体         |    |
| [1385] | <400> 170            |    |
| [1386] | acuguggagg aagaaaacc | 20 |
| [1387] | <210> 171            |    |
| [1388] | <211> 18             |    |
| [1389] | <212> RNA            |    |
| [1390] | <213> 人工序列           |    |
| [1391] | <220>                |    |
| [1392] | <223> 合成的构建体         |    |
| [1393] | <400> 171            |    |
| [1394] | cuguggagga agaaaacc  | 18 |
| [1395] | <210> 172            |    |
| [1396] | <211> 19             |    |
| [1397] | <212> RNA            |    |
| [1398] | <213> 人工序列           |    |
| [1399] | <220>                |    |
| [1400] | <223> 合成的构建体         |    |
| [1401] | <400> 172            |    |
| [1402] | cuguggagga agaaaacc  | 19 |
| [1403] | <210> 173            |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [1404] | <211> 19              |    |
| [1405] | <212> RNA             |    |
| [1406] | <213> 人工序列            |    |
| [1407] | <220>                 |    |
| [1408] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1409] | <400> 173             |    |
| [1410] | aaaacccuuu acccuguug  | 19 |
| [1411] | <210> 174             |    |
| [1412] | <211> 20              |    |
| [1413] | <212> RNA             |    |
| [1414] | <213> 人工序列            |    |
| [1415] | <220>                 |    |
| [1416] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1417] | <400> 174             |    |
| [1418] | aaaacccuuu acccuguugu | 20 |
| [1419] | <210> 175             |    |
| [1420] | <211> 20              |    |
| [1421] | <212> RNA             |    |
| [1422] | <213> 人工序列            |    |
| [1423] | <220>                 |    |
| [1424] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1425] | <400> 175             |    |
| [1426] | aaacccuuua cccuguuguu | 20 |
| [1427] | <210> 176             |    |
| [1428] | <211> 18              |    |
| [1429] | <212> RNA             |    |
| [1430] | <213> 人工序列            |    |
| [1431] | <220>                 |    |
| [1432] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1433] | <400> 176             |    |
| [1434] | uuguucaggg agaaacug   | 18 |
| [1435] | <210> 177             |    |
| [1436] | <211> 20              |    |
| [1437] | <212> RNA             |    |
| [1438] | <213> 人工序列            |    |
| [1439] | <220>                 |    |
| [1440] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1441] | <400> 177             |    |
| [1442] | uuguucaggg agaaacugac | 20 |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [1443] | <210> 178             |    |
| [1444] | <211> 18              |    |
| [1445] | <212> RNA             |    |
| [1446] | <213> 人工序列            |    |
| [1447] | <220>                 |    |
| [1448] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1449] | <400> 178             |    |
| [1450] | uguucaggga gaaacuga   | 18 |
| [1451] | <210> 179             |    |
| [1452] | <211> 19              |    |
| [1453] | <212> RNA             |    |
| [1454] | <213> 人工序列            |    |
| [1455] | <220>                 |    |
| [1456] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1457] | <400> 179             |    |
| [1458] | uguucaggga gaaacugac  | 19 |
| [1459] | <210> 180             |    |
| [1460] | <211> 20              |    |
| [1461] | <212> RNA             |    |
| [1462] | <213> 人工序列            |    |
| [1463] | <220>                 |    |
| [1464] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1465] | <400> 180             |    |
| [1466] | uguucaggga gaaacugaca | 20 |
| [1467] | <210> 181             |    |
| [1468] | <211> 19              |    |
| [1469] | <212> RNA             |    |
| [1470] | <213> 人工序列            |    |
| [1471] | <220>                 |    |
| [1472] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1473] | <400> 181             |    |
| [1474] | guucagggag aaacugaca  | 19 |
| [1475] | <210> 182             |    |
| [1476] | <211> 20              |    |
| [1477] | <212> RNA             |    |
| [1478] | <213> 人工序列            |    |
| [1479] | <220>                 |    |
| [1480] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1481] | <400> 182             |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [1482] | ucaggagaaa acugacacca | 20 |
| [1483] | <210> 183             |    |
| [1484] | <211> 19              |    |
| [1485] | <212> RNA             |    |
| [1486] | <213> 人工序列            |    |
| [1487] | <220>                 |    |
| [1488] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1489] | <400> 183             |    |
| [1490] | caggagaaaa cugacacca  | 19 |
| [1491] | <210> 184             |    |
| [1492] | <211> 18              |    |
| [1493] | <212> RNA             |    |
| [1494] | <213> 人工序列            |    |
| [1495] | <220>                 |    |
| [1496] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1497] | <400> 184             |    |
| [1498] | aggagaaaac ugacacca   | 18 |
| [1499] | <210> 185             |    |
| [1500] | <211> 19              |    |
| [1501] | <212> RNA             |    |
| [1502] | <213> 人工序列            |    |
| [1503] | <220>                 |    |
| [1504] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1505] | <400> 185             |    |
| [1506] | aggagaaaac ugacaccac  | 19 |
| [1507] | <210> 186             |    |
| [1508] | <211> 20              |    |
| [1509] | <212> RNA             |    |
| [1510] | <213> 人工序列            |    |
| [1511] | <220>                 |    |
| [1512] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1513] | <400> 186             |    |
| [1514] | aggagaaaac ugacaccacu | 20 |
| [1515] | <210> 187             |    |
| [1516] | <211> 18              |    |
| [1517] | <212> RNA             |    |
| [1518] | <213> 人工序列            |    |
| [1519] | <220>                 |    |
| [1520] | <223> 合成的构建体          |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [1521] | <400> 187             |    |
| [1522] | gggagaaacu gacaccac   | 18 |
| [1523] | <210> 188             |    |
| [1524] | <211> 19              |    |
| [1525] | <212> RNA             |    |
| [1526] | <213> 人工序列            |    |
| [1527] | <220>                 |    |
| [1528] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1529] | <400> 188             |    |
| [1530] | gggagaaacu gacaccacu  | 19 |
| [1531] | <210> 189             |    |
| [1532] | <211> 20              |    |
| [1533] | <212> RNA             |    |
| [1534] | <213> 人工序列            |    |
| [1535] | <220>                 |    |
| [1536] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1537] | <400> 189             |    |
| [1538] | gggagaaacu gacaccacuc | 20 |
| [1539] | <210> 190             |    |
| [1540] | <211> 18              |    |
| [1541] | <212> RNA             |    |
| [1542] | <213> 人工序列            |    |
| [1543] | <220>                 |    |
| [1544] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1545] | <400> 190             |    |
| [1546] | ggagaaacug acaccacu   | 18 |
| [1547] | <210> 191             |    |
| [1548] | <211> 19              |    |
| [1549] | <212> RNA             |    |
| [1550] | <213> 人工序列            |    |
| [1551] | <220>                 |    |
| [1552] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1553] | <400> 191             |    |
| [1554] | ggagaaacug acaccacuc  | 19 |
| [1555] | <210> 192             |    |
| [1556] | <211> 20              |    |
| [1557] | <212> RNA             |    |
| [1558] | <213> 人工序列            |    |
| [1559] | <220>                 |    |

|        |                        |    |
|--------|------------------------|----|
| [1560] | <223> 合成的构建体           |    |
| [1561] | <400> 192              |    |
| [1562] | ggagaaacug acaccacuca  | 20 |
| [1563] | <210> 193              |    |
| [1564] | <211> 18               |    |
| [1565] | <212> RNA              |    |
| [1566] | <213> 人工序列             |    |
| [1567] | <220>                  |    |
| [1568] | <223> 合成的构建体           |    |
| [1569] | <400> 193              |    |
| [1570] | gagaaacuga caccacuc    | 18 |
| [1571] | <210> 194              |    |
| [1572] | <211> 19               |    |
| [1573] | <212> RNA              |    |
| [1574] | <213> 人工序列             |    |
| [1575] | <220>                  |    |
| [1576] | <223> 合成的构建体           |    |
| [1577] | <400> 194              |    |
| [1578] | gagaaacuga caccacuca   | 19 |
| [1579] | <210> 195              |    |
| [1580] | <211> 20               |    |
| [1581] | <212> RNA              |    |
| [1582] | <213> 人工序列             |    |
| [1583] | <220>                  |    |
| [1584] | <223> 合成的构建体           |    |
| [1585] | <400> 195              |    |
| [1586] | gagaaacuga caccacucuaa | 20 |
| [1587] | <210> 196              |    |
| [1588] | <211> 18               |    |
| [1589] | <212> RNA              |    |
| [1590] | <213> 人工序列             |    |
| [1591] | <220>                  |    |
| [1592] | <223> 合成的构建体           |    |
| [1593] | <400> 196              |    |
| [1594] | agaaacugac accacuca    | 18 |
| [1595] | <210> 197              |    |
| [1596] | <211> 19               |    |
| [1597] | <212> RNA              |    |
| [1598] | <213> 人工序列             |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [1599] | <220>                 |    |
| [1600] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1601] | <400> 197             |    |
| [1602] | agaaacugac accacucuaa | 19 |
| [1603] | <210> 198             |    |
| [1604] | <211> 20              |    |
| [1605] | <212> RNA             |    |
| [1606] | <213> 人工序列            |    |
| [1607] | <220>                 |    |
| [1608] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1609] | <400> 198             |    |
| [1610] | agaaacugac accacucaac | 20 |
| [1611] | <210> 199             |    |
| [1612] | <211> 18              |    |
| [1613] | <212> RNA             |    |
| [1614] | <213> 人工序列            |    |
| [1615] | <220>                 |    |
| [1616] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1617] | <400> 199             |    |
| [1618] | gaaacugaca ccacucuaa  | 18 |
| [1619] | <210> 200             |    |
| [1620] | <211> 19              |    |
| [1621] | <212> RNA             |    |
| [1622] | <213> 人工序列            |    |
| [1623] | <220>                 |    |
| [1624] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1625] | <400> 200             |    |
| [1626] | gaaacugaca ccacucaac  | 19 |
| [1627] | <210> 201             |    |
| [1628] | <211> 20              |    |
| [1629] | <212> RNA             |    |
| [1630] | <213> 人工序列            |    |
| [1631] | <220>                 |    |
| [1632] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1633] | <400> 201             |    |
| [1634] | gaaacugaca ccacucaacu | 20 |
| [1635] | <210> 202             |    |
| [1636] | <211> 18              |    |
| [1637] | <212> RNA             |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [1638] | <213> 人工序列            |    |
| [1639] | <220>                 |    |
| [1640] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1641] | <400> 202             |    |
| [1642] | aaacugacac cacucaac   | 18 |
| [1643] | <210> 203             |    |
| [1644] | <211> 19              |    |
| [1645] | <212> RNA             |    |
| [1646] | <213> 人工序列            |    |
| [1647] | <220>                 |    |
| [1648] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1649] | <400> 203             |    |
| [1650] | aaacugacac cacucaacu  | 19 |
| [1651] | <210> 204             |    |
| [1652] | <211> 20              |    |
| [1653] | <212> RNA             |    |
| [1654] | <213> 人工序列            |    |
| [1655] | <220>                 |    |
| [1656] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1657] | <400> 204             |    |
| [1658] | aaacugacac cacucaacug | 20 |
| [1659] | <210> 205             |    |
| [1660] | <211> 18              |    |
| [1661] | <212> RNA             |    |
| [1662] | <213> 人工序列            |    |
| [1663] | <220>                 |    |
| [1664] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1665] | <400> 205             |    |
| [1666] | aacugacacc acucaacu   | 18 |
| [1667] | <210> 206             |    |
| [1668] | <211> 19              |    |
| [1669] | <212> RNA             |    |
| [1670] | <213> 人工序列            |    |
| [1671] | <220>                 |    |
| [1672] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1673] | <400> 206             |    |
| [1674] | aacugacacc acucaacug  | 19 |
| [1675] | <210> 207             |    |
| [1676] | <211> 20              |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [1677] | <212> RNA             |    |
| [1678] | <213> 人工序列            |    |
| [1679] | <220>                 |    |
| [1680] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1681] | <400> 207             |    |
| [1682] | aacugacacc acucaacugc | 20 |
| [1683] | <210> 208             |    |
| [1684] | <211> 18              |    |
| [1685] | <212> RNA             |    |
| [1686] | <213> 人工序列            |    |
| [1687] | <220>                 |    |
| [1688] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1689] | <400> 208             |    |
| [1690] | acugacacca cucaacug   | 18 |
| [1691] | <210> 209             |    |
| [1692] | <211> 19              |    |
| [1693] | <212> RNA             |    |
| [1694] | <213> 人工序列            |    |
| [1695] | <220>                 |    |
| [1696] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1697] | <400> 209             |    |
| [1698] | acugacacca cucaacugc  | 19 |
| [1699] | <210> 210             |    |
| [1700] | <211> 20              |    |
| [1701] | <212> RNA             |    |
| [1702] | <213> 人工序列            |    |
| [1703] | <220>                 |    |
| [1704] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1705] | <400> 210             |    |
| [1706] | acugacacca cucaacugcc | 20 |
| [1707] | <210> 211             |    |
| [1708] | <211> 18              |    |
| [1709] | <212> RNA             |    |
| [1710] | <213> 人工序列            |    |
| [1711] | <220>                 |    |
| [1712] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1713] | <400> 211             |    |
| [1714] | cugacaccac ucaacugc   | 18 |
| [1715] | <210> 212             |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [1716] | <211> 19              |    |
| [1717] | <212> RNA             |    |
| [1718] | <213> 人工序列            |    |
| [1719] | <220>                 |    |
| [1720] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1721] | <400> 212             |    |
| [1722] | cugacaccac ucaacugcc  | 19 |
| [1723] | <210> 213             |    |
| [1724] | <211> 20              |    |
| [1725] | <212> RNA             |    |
| [1726] | <213> 人工序列            |    |
| [1727] | <220>                 |    |
| [1728] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1729] | <400> 213             |    |
| [1730] | cugacaccac ucaacugccu | 20 |
| [1731] | <210> 214             |    |
| [1732] | <211> 18              |    |
| [1733] | <212> RNA             |    |
| [1734] | <213> 人工序列            |    |
| [1735] | <220>                 |    |
| [1736] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1737] | <400> 214             |    |
| [1738] | ugacaccacu caacugcc   | 18 |
| [1739] | <210> 215             |    |
| [1740] | <211> 19              |    |
| [1741] | <212> RNA             |    |
| [1742] | <213> 人工序列            |    |
| [1743] | <220>                 |    |
| [1744] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1745] | <400> 215             |    |
| [1746] | ugacaccacu caacugccu  | 19 |
| [1747] | <210> 216             |    |
| [1748] | <211> 20              |    |
| [1749] | <212> RNA             |    |
| [1750] | <213> 人工序列            |    |
| [1751] | <220>                 |    |
| [1752] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1753] | <400> 216             |    |
| [1754] | ugacaccacu caacugccug | 20 |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [1755] | <210> 217             |    |
| [1756] | <211> 18              |    |
| [1757] | <212> RNA             |    |
| [1758] | <213> 人工序列            |    |
| [1759] | <220>                 |    |
| [1760] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1761] | <400> 217             |    |
| [1762] | gacaccacuc aacugccu   | 18 |
| [1763] | <210> 218             |    |
| [1764] | <211> 19              |    |
| [1765] | <212> RNA             |    |
| [1766] | <213> 人工序列            |    |
| [1767] | <220>                 |    |
| [1768] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1769] | <400> 218             |    |
| [1770] | gacaccacuc aacugccug  | 19 |
| [1771] | <210> 219             |    |
| [1772] | <211> 20              |    |
| [1773] | <212> RNA             |    |
| [1774] | <213> 人工序列            |    |
| [1775] | <220>                 |    |
| [1776] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1777] | <400> 219             |    |
| [1778] | gacaccacuc aacugccugg | 20 |
| [1779] | <210> 220             |    |
| [1780] | <211> 18              |    |
| [1781] | <212> RNA             |    |
| [1782] | <213> 人工序列            |    |
| [1783] | <220>                 |    |
| [1784] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1785] | <400> 220             |    |
| [1786] | acaccacuca acugccug   | 18 |
| [1787] | <210> 221             |    |
| [1788] | <211> 19              |    |
| [1789] | <212> RNA             |    |
| [1790] | <213> 人工序列            |    |
| [1791] | <220>                 |    |
| [1792] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1793] | <400> 221             |    |

|        |                        |    |
|--------|------------------------|----|
| [1794] | acaccacuca acugccugg   | 19 |
| [1795] | <210> 222              |    |
| [1796] | <211> 20               |    |
| [1797] | <212> RNA              |    |
| [1798] | <213> 人工序列             |    |
| [1799] | <220>                  |    |
| [1800] | <223> 合成的构建体           |    |
| [1801] | <400> 222              |    |
| [1802] | acaccacuca acugccuggc  | 20 |
| [1803] | <210> 223              |    |
| [1804] | <211> 20               |    |
| [1805] | <212> RNA              |    |
| [1806] | <213> 人工序列             |    |
| [1807] | <220>                  |    |
| [1808] | <223> 合成的构建体           |    |
| [1809] | <400> 223              |    |
| [1810] | caccacucuaa cugccuggca | 20 |
| [1811] | <210> 224              |    |
| [1812] | <211> 18               |    |
| [1813] | <212> RNA              |    |
| [1814] | <213> 人工序列             |    |
| [1815] | <220>                  |    |
| [1816] | <223> 合成的构建体           |    |
| [1817] | <400> 224              |    |
| [1818] | gaaaaugugg cauccagu    | 18 |
| [1819] | <210> 225              |    |
| [1820] | <211> 18               |    |
| [1821] | <212> RNA              |    |
| [1822] | <213> 人工序列             |    |
| [1823] | <220>                  |    |
| [1824] | <223> 合成的构建体           |    |
| [1825] | <400> 225              |    |
| [1826] | aaaauguggc auccaguc    | 18 |
| [1827] | <210> 226              |    |
| [1828] | <211> 20               |    |
| [1829] | <212> RNA              |    |
| [1830] | <213> 人工序列             |    |
| [1831] | <220>                  |    |
| [1832] | <223> 合成的构建体           |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [1833] | <400> 226             |    |
| [1834] | gcauccaguc cacuuuacca | 20 |
| [1835] | <210> 227             |    |
| [1836] | <211> 18              |    |
| [1837] | <212> RNA             |    |
| [1838] | <213> 人工序列            |    |
| [1839] | <220>                 |    |
| [1840] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1841] | <400> 227             |    |
| [1842] | cauccagucc acuuuacc   | 18 |
| [1843] | <210> 228             |    |
| [1844] | <211> 19              |    |
| [1845] | <212> RNA             |    |
| [1846] | <213> 人工序列            |    |
| [1847] | <220>                 |    |
| [1848] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1849] | <400> 228             |    |
| [1850] | cauccagucc acuuuacca  | 19 |
| [1851] | <210> 229             |    |
| [1852] | <211> 20              |    |
| [1853] | <212> RNA             |    |
| [1854] | <213> 人工序列            |    |
| [1855] | <220>                 |    |
| [1856] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1857] | <400> 229             |    |
| [1858] | cauccagucc acuuuaccau | 20 |
| [1859] | <210> 230             |    |
| [1860] | <211> 18              |    |
| [1861] | <212> RNA             |    |
| [1862] | <213> 人工序列            |    |
| [1863] | <220>                 |    |
| [1864] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1865] | <400> 230             |    |
| [1866] | auccagucca cuuuacca   | 18 |
| [1867] | <210> 231             |    |
| [1868] | <211> 19              |    |
| [1869] | <212> RNA             |    |
| [1870] | <213> 人工序列            |    |
| [1871] | <220>                 |    |

|        |                                       |    |
|--------|---------------------------------------|----|
| [1872] | <223> 合成的构建体                          |    |
| [1873] | <400> 231                             |    |
| [1874] | auccagucca cuuuacc <u>au</u>          | 19 |
| [1875] | <210> 232                             |    |
| [1876] | <211> 20                              |    |
| [1877] | <212> RNA                             |    |
| [1878] | <213> 人工序列                            |    |
| [1879] | <220>                                 |    |
| [1880] | <223> 合成的构建体                          |    |
| [1881] | <400> 232                             |    |
| [1882] | auccagucca cuuuacc <u>auc</u>         | 20 |
| [1883] | <210> 233                             |    |
| [1884] | <211> 20                              |    |
| [1885] | <212> RNA                             |    |
| [1886] | <213> 人工序列                            |    |
| [1887] | <220>                                 |    |
| [1888] | <223> 合成的构建体                          |    |
| [1889] | <400> 233                             |    |
| [1890] | guuu <u>aaggaa</u> accaucuc <u>ug</u> | 20 |
| [1891] | <210> 234                             |    |
| [1892] | <211> 20                              |    |
| [1893] | <212> RNA                             |    |
| [1894] | <213> 人工序列                            |    |
| [1895] | <220>                                 |    |
| [1896] | <223> 合成的构建体                          |    |
| [1897] | <400> 234                             |    |
| [1898] | uuu <u>aaggaaa</u> ccaucuc <u>ugg</u> | 20 |
| [1899] | <210> 235                             |    |
| [1900] | <211> 19                              |    |
| [1901] | <212> RNA                             |    |
| [1902] | <213> 人工序列                            |    |
| [1903] | <220>                                 |    |
| [1904] | <223> 合成的构建体                          |    |
| [1905] | <400> 235                             |    |
| [1906] | uuaaggaa <u>c</u> caucuc <u>ugg</u>   | 19 |
| [1907] | <210> 236                             |    |
| [1908] | <211> 18                              |    |
| [1909] | <212> RNA                             |    |
| [1910] | <213> 人工序列                            |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [1911] | <220>                 |    |
| [1912] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1913] | <400> 236             |    |
| [1914] | uaaggaaacc aucucugg   | 18 |
| [1915] | <210> 237             |    |
| [1916] | <211> 19              |    |
| [1917] | <212> DNA             |    |
| [1918] | <213> 人工序列            |    |
| [1919] | <220>                 |    |
| [1920] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1921] | <400> 237             |    |
| [1922] | tcttcctcca cagtctttt  | 19 |
| [1923] | <210> 238             |    |
| [1924] | <211> 20              |    |
| [1925] | <212> DNA             |    |
| [1926] | <213> 人工序列            |    |
| [1927] | <220>                 |    |
| [1928] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1929] | <400> 238             |    |
| [1930] | ttcttcctcc acagtctttt | 20 |
| [1931] | <210> 239             |    |
| [1932] | <211> 19              |    |
| [1933] | <212> DNA             |    |
| [1934] | <213> 人工序列            |    |
| [1935] | <220>                 |    |
| [1936] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1937] | <400> 239             |    |
| [1938] | ttcttcctcc acagtcttt  | 19 |
| [1939] | <210> 240             |    |
| [1940] | <211> 20              |    |
| [1941] | <212> DNA             |    |
| [1942] | <213> 人工序列            |    |
| [1943] | <220>                 |    |
| [1944] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1945] | <400> 240             |    |
| [1946] | tttcttcctc cacagtcttt | 20 |
| [1947] | <210> 241             |    |
| [1948] | <211> 20              |    |
| [1949] | <212> DNA             |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [1950] | <213> 人工序列            |    |
| [1951] | <220>                 |    |
| [1952] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1953] | <400> 241             |    |
| [1954] | ttttcttcct ccacagtctt | 20 |
| [1955] | <210> 242             |    |
| [1956] | <211> 20              |    |
| [1957] | <212> DNA             |    |
| [1958] | <213> 人工序列            |    |
| [1959] | <220>                 |    |
| [1960] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1961] | <400> 242             |    |
| [1962] | gttttcttcc tccacagtct | 20 |
| [1963] | <210> 243             |    |
| [1964] | <211> 18              |    |
| [1965] | <212> DNA             |    |
| [1966] | <213> 人工序列            |    |
| [1967] | <220>                 |    |
| [1968] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1969] | <400> 243             |    |
| [1970] | gttttcttcc tccacagt   | 18 |
| [1971] | <210> 244             |    |
| [1972] | <211> 19              |    |
| [1973] | <212> DNA             |    |
| [1974] | <213> 人工序列            |    |
| [1975] | <220>                 |    |
| [1976] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1977] | <400> 244             |    |
| [1978] | ggttttcttc ctccacagt  | 19 |
| [1979] | <210> 245             |    |
| [1980] | <211> 20              |    |
| [1981] | <212> DNA             |    |
| [1982] | <213> 人工序列            |    |
| [1983] | <220>                 |    |
| [1984] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1985] | <400> 245             |    |
| [1986] | gggttttctt cctccacagt | 20 |
| [1987] | <210> 246             |    |
| [1988] | <211> 18              |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [1989] | <212> DNA             |    |
| [1990] | <213> 人工序列            |    |
| [1991] | <220>                 |    |
| [1992] | <223> 合成的构建体          |    |
| [1993] | <400> 246             |    |
| [1994] | ggttttcttc ctccacag   | 18 |
| [1995] | <210> 247             |    |
| [1996] | <211> 19              |    |
| [1997] | <212> DNA             |    |
| [1998] | <213> 人工序列            |    |
| [1999] | <220>                 |    |
| [2000] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2001] | <400> 247             |    |
| [2002] | gggttttctt cctccacag  | 19 |
| [2003] | <210> 248             |    |
| [2004] | <211> 19              |    |
| [2005] | <212> DNA             |    |
| [2006] | <213> 人工序列            |    |
| [2007] | <220>                 |    |
| [2008] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2009] | <400> 248             |    |
| [2010] | caacagggt aagggtttt   | 19 |
| [2011] | <210> 249             |    |
| [2012] | <211> 20              |    |
| [2013] | <212> DNA             |    |
| [2014] | <213> 人工序列            |    |
| [2015] | <220>                 |    |
| [2016] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2017] | <400> 249             |    |
| [2018] | acaacagggt aaagggtttt | 20 |
| [2019] | <210> 250             |    |
| [2020] | <211> 20              |    |
| [2021] | <212> DNA             |    |
| [2022] | <213> 人工序列            |    |
| [2023] | <220>                 |    |
| [2024] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2025] | <400> 250             |    |
| [2026] | aacaacaggg taaagggttt | 20 |
| [2027] | <210> 251             |    |

|        |                        |    |
|--------|------------------------|----|
| [2028] | <211> 18               |    |
| [2029] | <212> DNA              |    |
| [2030] | <213> 人工序列             |    |
| [2031] | <220>                  |    |
| [2032] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2033] | <400> 251              |    |
| [2034] | cagttttctcc ctgaacaa   | 18 |
| [2035] | <210> 252              |    |
| [2036] | <211> 20               |    |
| [2037] | <212> DNA              |    |
| [2038] | <213> 人工序列             |    |
| [2039] | <220>                  |    |
| [2040] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2041] | <400> 252              |    |
| [2042] | gtcagttttct ccctgaacaa | 20 |
| [2043] | <210> 253              |    |
| [2044] | <211> 18               |    |
| [2045] | <212> DNA              |    |
| [2046] | <213> 人工序列             |    |
| [2047] | <220>                  |    |
| [2048] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2049] | <400> 253              |    |
| [2050] | tcagttttctc cctgaaca   | 18 |
| [2051] | <210> 254              |    |
| [2052] | <211> 19               |    |
| [2053] | <212> DNA              |    |
| [2054] | <213> 人工序列             |    |
| [2055] | <220>                  |    |
| [2056] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2057] | <400> 254              |    |
| [2058] | gtcagttttct ccctgaaca  | 19 |
| [2059] | <210> 255              |    |
| [2060] | <211> 20               |    |
| [2061] | <212> DNA              |    |
| [2062] | <213> 人工序列             |    |
| [2063] | <220>                  |    |
| [2064] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2065] | <400> 255              |    |
| [2066] | tgtcagtttc tccctgaaca  | 20 |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [2067] | <210> 256             |    |
| [2068] | <211> 19              |    |
| [2069] | <212> DNA             |    |
| [2070] | <213> 人工序列            |    |
| [2071] | <220>                 |    |
| [2072] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2073] | <400> 256             |    |
| [2074] | tgtcagtttc tccctgaac  | 19 |
| [2075] | <210> 257             |    |
| [2076] | <211> 20              |    |
| [2077] | <212> DNA             |    |
| [2078] | <213> 人工序列            |    |
| [2079] | <220>                 |    |
| [2080] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2081] | <400> 257             |    |
| [2082] | tggtgtcagt ttctccctga | 20 |
| [2083] | <210> 258             |    |
| [2084] | <211> 19              |    |
| [2085] | <212> DNA             |    |
| [2086] | <213> 人工序列            |    |
| [2087] | <220>                 |    |
| [2088] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2089] | <400> 258             |    |
| [2090] | tggtgtcagt ttctccctg  | 19 |
| [2091] | <210> 259             |    |
| [2092] | <211> 18              |    |
| [2093] | <212> DNA             |    |
| [2094] | <213> 人工序列            |    |
| [2095] | <220>                 |    |
| [2096] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2097] | <400> 259             |    |
| [2098] | tggtgtcagt ttctccct   | 18 |
| [2099] | <210> 260             |    |
| [2100] | <211> 19              |    |
| [2101] | <212> DNA             |    |
| [2102] | <213> 人工序列            |    |
| [2103] | <220>                 |    |
| [2104] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2105] | <400> 260             |    |

|        |                        |    |
|--------|------------------------|----|
| [2106] | gtggtgtcag tttctccct   | 19 |
| [2107] | <210> 261              |    |
| [2108] | <211> 20               |    |
| [2109] | <212> DNA              |    |
| [2110] | <213> 人工序列             |    |
| [2111] | <220>                  |    |
| [2112] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2113] | <400> 261              |    |
| [2114] | agtgggtgtca gtttctccct | 20 |
| [2115] | <210> 262              |    |
| [2116] | <211> 18               |    |
| [2117] | <212> DNA              |    |
| [2118] | <213> 人工序列             |    |
| [2119] | <220>                  |    |
| [2120] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2121] | <400> 262              |    |
| [2122] | gtggtgtcag tttctccc    | 18 |
| [2123] | <210> 263              |    |
| [2124] | <211> 19               |    |
| [2125] | <212> DNA              |    |
| [2126] | <213> 人工序列             |    |
| [2127] | <220>                  |    |
| [2128] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2129] | <400> 263              |    |
| [2130] | agtgggtgtca gtttctccc  | 19 |
| [2131] | <210> 264              |    |
| [2132] | <211> 20               |    |
| [2133] | <212> DNA              |    |
| [2134] | <213> 人工序列             |    |
| [2135] | <220>                  |    |
| [2136] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2137] | <400> 264              |    |
| [2138] | gagtgggtgtc agtttctccc | 20 |
| [2139] | <210> 265              |    |
| [2140] | <211> 18               |    |
| [2141] | <212> DNA              |    |
| [2142] | <213> 人工序列             |    |
| [2143] | <220>                  |    |
| [2144] | <223> 合成的构建体           |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [2145] | <400> 265             |    |
| [2146] | agtggtgtca gtttctcc   | 18 |
| [2147] | <210> 266             |    |
| [2148] | <211> 19              |    |
| [2149] | <212> DNA             |    |
| [2150] | <213> 人工序列            |    |
| [2151] | <220>                 |    |
| [2152] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2153] | <400> 266             |    |
| [2154] | gagtggtgtc agtttctcc  | 19 |
| [2155] | <210> 267             |    |
| [2156] | <211> 20              |    |
| [2157] | <212> DNA             |    |
| [2158] | <213> 人工序列            |    |
| [2159] | <220>                 |    |
| [2160] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2161] | <400> 267             |    |
| [2162] | tgagtggtgt cagtttctcc | 20 |
| [2163] | <210> 268             |    |
| [2164] | <211> 18              |    |
| [2165] | <212> DNA             |    |
| [2166] | <213> 人工序列            |    |
| [2167] | <220>                 |    |
| [2168] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2169] | <400> 268             |    |
| [2170] | gagtggtgtc agtttctc   | 18 |
| [2171] | <210> 269             |    |
| [2172] | <211> 19              |    |
| [2173] | <212> DNA             |    |
| [2174] | <213> 人工序列            |    |
| [2175] | <220>                 |    |
| [2176] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2177] | <400> 269             |    |
| [2178] | tgagtggtgt cagtttctc  | 19 |
| [2179] | <210> 270             |    |
| [2180] | <211> 20              |    |
| [2181] | <212> DNA             |    |
| [2182] | <213> 人工序列            |    |
| [2183] | <220>                 |    |

|        |                         |    |
|--------|-------------------------|----|
| [2184] | <223> 合成的构建体            |    |
| [2185] | <400> 270               |    |
| [2186] | ttgagtgggtg tcagtttctc  | 20 |
| [2187] | <210> 271               |    |
| [2188] | <211> 18                |    |
| [2189] | <212> DNA               |    |
| [2190] | <213> 人工序列              |    |
| [2191] | <220>                   |    |
| [2192] | <223> 合成的构建体            |    |
| [2193] | <400> 271               |    |
| [2194] | tgagtgggtgt cagttttct   | 18 |
| [2195] | <210> 272               |    |
| [2196] | <211> 19                |    |
| [2197] | <212> DNA               |    |
| [2198] | <213> 人工序列              |    |
| [2199] | <220>                   |    |
| [2200] | <223> 合成的构建体            |    |
| [2201] | <400> 272               |    |
| [2202] | ttgagtgggtg tcagttttct  | 19 |
| [2203] | <210> 273               |    |
| [2204] | <211> 20                |    |
| [2205] | <212> DNA               |    |
| [2206] | <213> 人工序列              |    |
| [2207] | <220>                   |    |
| [2208] | <223> 合成的构建体            |    |
| [2209] | <400> 273               |    |
| [2210] | gttgagtgggt gtcagttttct | 20 |
| [2211] | <210> 274               |    |
| [2212] | <211> 18                |    |
| [2213] | <212> DNA               |    |
| [2214] | <213> 人工序列              |    |
| [2215] | <220>                   |    |
| [2216] | <223> 合成的构建体            |    |
| [2217] | <400> 274               |    |
| [2218] | ttgagtgggtg tcagttttc   | 18 |
| [2219] | <210> 275               |    |
| [2220] | <211> 19                |    |
| [2221] | <212> DNA               |    |
| [2222] | <213> 人工序列              |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [2223] | <220>                 |    |
| [2224] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2225] | <400> 275             |    |
| [2226] | gttgagtggg gtcagtttc  | 19 |
| [2227] | <210> 276             |    |
| [2228] | <211> 20              |    |
| [2229] | <212> DNA             |    |
| [2230] | <213> 人工序列            |    |
| [2231] | <220>                 |    |
| [2232] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2233] | <400> 276             |    |
| [2234] | agttgagtgg tgtcagtttc | 20 |
| [2235] | <210> 277             |    |
| [2236] | <211> 18              |    |
| [2237] | <212> DNA             |    |
| [2238] | <213> 人工序列            |    |
| [2239] | <220>                 |    |
| [2240] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2241] | <400> 277             |    |
| [2242] | gttgagtggg gtcagttt   | 18 |
| [2243] | <210> 278             |    |
| [2244] | <211> 19              |    |
| [2245] | <212> DNA             |    |
| [2246] | <213> 人工序列            |    |
| [2247] | <220>                 |    |
| [2248] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2249] | <400> 278             |    |
| [2250] | agttgagtgg tgtcagttt  | 19 |
| [2251] | <210> 279             |    |
| [2252] | <211> 20              |    |
| [2253] | <212> DNA             |    |
| [2254] | <213> 人工序列            |    |
| [2255] | <220>                 |    |
| [2256] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2257] | <400> 279             |    |
| [2258] | cagttgagtg gtgtcagttt | 20 |
| [2259] | <210> 280             |    |
| [2260] | <211> 18              |    |
| [2261] | <212> DNA             |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [2262] | <213> 人工序列            |    |
| [2263] | <220>                 |    |
| [2264] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2265] | <400> 280             |    |
| [2266] | agttgagtgg tgtcagtt   | 18 |
| [2267] | <210> 281             |    |
| [2268] | <211> 19              |    |
| [2269] | <212> DNA             |    |
| [2270] | <213> 人工序列            |    |
| [2271] | <220>                 |    |
| [2272] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2273] | <400> 281             |    |
| [2274] | cagttgagtg gtgtcagtt  | 19 |
| [2275] | <210> 282             |    |
| [2276] | <211> 20              |    |
| [2277] | <212> DNA             |    |
| [2278] | <213> 人工序列            |    |
| [2279] | <220>                 |    |
| [2280] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2281] | <400> 282             |    |
| [2282] | gcagttgagt ggtgtcagtt | 20 |
| [2283] | <210> 283             |    |
| [2284] | <211> 18              |    |
| [2285] | <212> DNA             |    |
| [2286] | <213> 人工序列            |    |
| [2287] | <220>                 |    |
| [2288] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2289] | <400> 283             |    |
| [2290] | cagttgagtg gtgtcagt   | 18 |
| [2291] | <210> 284             |    |
| [2292] | <211> 19              |    |
| [2293] | <212> DNA             |    |
| [2294] | <213> 人工序列            |    |
| [2295] | <220>                 |    |
| [2296] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2297] | <400> 284             |    |
| [2298] | gcagttgagt ggtgtcagt  | 19 |
| [2299] | <210> 285             |    |
| [2300] | <211> 20              |    |

|        |                        |    |
|--------|------------------------|----|
| [2301] | <212> DNA              |    |
| [2302] | <213> 人工序列             |    |
| [2303] | <220>                  |    |
| [2304] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2305] | <400> 285              |    |
| [2306] | ggcagttgag tgggtgtcagt | 20 |
| [2307] | <210> 286              |    |
| [2308] | <211> 18               |    |
| [2309] | <212> DNA              |    |
| [2310] | <213> 人工序列             |    |
| [2311] | <220>                  |    |
| [2312] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2313] | <400> 286              |    |
| [2314] | gcagttgagt ggtgtcag    | 18 |
| [2315] | <210> 287              |    |
| [2316] | <211> 19               |    |
| [2317] | <212> DNA              |    |
| [2318] | <213> 人工序列             |    |
| [2319] | <220>                  |    |
| [2320] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2321] | <400> 287              |    |
| [2322] | ggcagttgag tgggtgtcag  | 19 |
| [2323] | <210> 288              |    |
| [2324] | <211> 20               |    |
| [2325] | <212> DNA              |    |
| [2326] | <213> 人工序列             |    |
| [2327] | <220>                  |    |
| [2328] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2329] | <400> 288              |    |
| [2330] | aggcagttga gtggtgtcag  | 20 |
| [2331] | <210> 289              |    |
| [2332] | <211> 18               |    |
| [2333] | <212> DNA              |    |
| [2334] | <213> 人工序列             |    |
| [2335] | <220>                  |    |
| [2336] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2337] | <400> 289              |    |
| [2338] | ggcagttgag tgggtgtca   | 18 |
| [2339] | <210> 290              |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [2340] | <211> 19              |    |
| [2341] | <212> DNA             |    |
| [2342] | <213> 人工序列            |    |
| [2343] | <220>                 |    |
| [2344] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2345] | <400> 290             |    |
| [2346] | aggcagttga gtggtgtca  | 19 |
| [2347] | <210> 291             |    |
| [2348] | <211> 20              |    |
| [2349] | <212> DNA             |    |
| [2350] | <213> 人工序列            |    |
| [2351] | <220>                 |    |
| [2352] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2353] | <400> 291             |    |
| [2354] | caggcagttg agtggtgtca | 20 |
| [2355] | <210> 292             |    |
| [2356] | <211> 18              |    |
| [2357] | <212> DNA             |    |
| [2358] | <213> 人工序列            |    |
| [2359] | <220>                 |    |
| [2360] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2361] | <400> 292             |    |
| [2362] | aggcagttga gtggtgtc   | 18 |
| [2363] | <210> 293             |    |
| [2364] | <211> 19              |    |
| [2365] | <212> DNA             |    |
| [2366] | <213> 人工序列            |    |
| [2367] | <220>                 |    |
| [2368] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2369] | <400> 293             |    |
| [2370] | caggcagttg agtggtgtc  | 19 |
| [2371] | <210> 294             |    |
| [2372] | <211> 20              |    |
| [2373] | <212> DNA             |    |
| [2374] | <213> 人工序列            |    |
| [2375] | <220>                 |    |
| [2376] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2377] | <400> 294             |    |
| [2378] | ccaggcagtt gagggtgtc  | 20 |

|        |                        |    |
|--------|------------------------|----|
| [2379] | <210> 295              |    |
| [2380] | <211> 18               |    |
| [2381] | <212> DNA              |    |
| [2382] | <213> 人工序列             |    |
| [2383] | <220>                  |    |
| [2384] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2385] | <400> 295              |    |
| [2386] | caggcagttg agtggtgt    | 18 |
| [2387] | <210> 296              |    |
| [2388] | <211> 19               |    |
| [2389] | <212> DNA              |    |
| [2390] | <213> 人工序列             |    |
| [2391] | <220>                  |    |
| [2392] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2393] | <400> 296              |    |
| [2394] | ccaggcagtt gagtggtgt   | 19 |
| [2395] | <210> 297              |    |
| [2396] | <211> 20               |    |
| [2397] | <212> DNA              |    |
| [2398] | <213> 人工序列             |    |
| [2399] | <220>                  |    |
| [2400] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2401] | <400> 297              |    |
| [2402] | gccaggcagt tgagtgggtgt | 20 |
| [2403] | <210> 298              |    |
| [2404] | <211> 20               |    |
| [2405] | <212> DNA              |    |
| [2406] | <213> 人工序列             |    |
| [2407] | <220>                  |    |
| [2408] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2409] | <400> 298              |    |
| [2410] | tgccaggcag ttgagtgggtg | 20 |
| [2411] | <210> 299              |    |
| [2412] | <211> 18               |    |
| [2413] | <212> DNA              |    |
| [2414] | <213> 人工序列             |    |
| [2415] | <220>                  |    |
| [2416] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2417] | <400> 299              |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [2418] | actggatgcc acattttc   | 18 |
| [2419] | <210> 300             |    |
| [2420] | <211> 18              |    |
| [2421] | <212> DNA             |    |
| [2422] | <213> 人工序列            |    |
| [2423] | <220>                 |    |
| [2424] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2425] | <400> 300             |    |
| [2426] | gactggatgc cacatttt   | 18 |
| [2427] | <210> 301             |    |
| [2428] | <211> 20              |    |
| [2429] | <212> DNA             |    |
| [2430] | <213> 人工序列            |    |
| [2431] | <220>                 |    |
| [2432] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2433] | <400> 301             |    |
| [2434] | tggtaaagtg gactggatgc | 20 |
| [2435] | <210> 302             |    |
| [2436] | <211> 18              |    |
| [2437] | <212> DNA             |    |
| [2438] | <213> 人工序列            |    |
| [2439] | <220>                 |    |
| [2440] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2441] | <400> 302             |    |
| [2442] | ggtaaagtgg actggatg   | 18 |
| [2443] | <210> 303             |    |
| [2444] | <211> 19              |    |
| [2445] | <212> DNA             |    |
| [2446] | <213> 人工序列            |    |
| [2447] | <220>                 |    |
| [2448] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2449] | <400> 303             |    |
| [2450] | tggtaaagtg gactggatg  | 19 |
| [2451] | <210> 304             |    |
| [2452] | <211> 20              |    |
| [2453] | <212> DNA             |    |
| [2454] | <213> 人工序列            |    |
| [2455] | <220>                 |    |
| [2456] | <223> 合成的构建体          |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [2457] | <400> 304             |    |
| [2458] | atggtaaagt ggactggatg | 20 |
| [2459] | <210> 305             |    |
| [2460] | <211> 18              |    |
| [2461] | <212> DNA             |    |
| [2462] | <213> 人工序列            |    |
| [2463] | <220>                 |    |
| [2464] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2465] | <400> 305             |    |
| [2466] | tggtaaagtg gactggat   | 18 |
| [2467] | <210> 306             |    |
| [2468] | <211> 19              |    |
| [2469] | <212> DNA             |    |
| [2470] | <213> 人工序列            |    |
| [2471] | <220>                 |    |
| [2472] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2473] | <400> 306             |    |
| [2474] | atggtaaagt ggactggat  | 19 |
| [2475] | <210> 307             |    |
| [2476] | <211> 20              |    |
| [2477] | <212> DNA             |    |
| [2478] | <213> 人工序列            |    |
| [2479] | <220>                 |    |
| [2480] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2481] | <400> 307             |    |
| [2482] | gatggtaaag tggactggat | 20 |
| [2483] | <210> 308             |    |
| [2484] | <211> 20              |    |
| [2485] | <212> DNA             |    |
| [2486] | <213> 人工序列            |    |
| [2487] | <220>                 |    |
| [2488] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2489] | <400> 308             |    |
| [2490] | cagagatggt ttccttaaac | 20 |
| [2491] | <210> 309             |    |
| [2492] | <211> 20              |    |
| [2493] | <212> DNA             |    |
| [2494] | <213> 人工序列            |    |
| [2495] | <220>                 |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [2496] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2497] | <400> 309             |    |
| [2498] | ccagagatgg tttccttaaa | 20 |
| [2499] | <210> 310             |    |
| [2500] | <211> 19              |    |
| [2501] | <212> DNA             |    |
| [2502] | <213> 人工序列            |    |
| [2503] | <220>                 |    |
| [2504] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2505] | <400> 310             |    |
| [2506] | ccagagatgg tttccttaa  | 19 |
| [2507] | <210> 311             |    |
| [2508] | <211> 18              |    |
| [2509] | <212> DNA             |    |
| [2510] | <213> 人工序列            |    |
| [2511] | <220>                 |    |
| [2512] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2513] | <400> 311             |    |
| [2514] | ccagagatgg tttcctta   | 18 |
| [2515] | <210> 312             |    |
| [2516] | <211> 19              |    |
| [2517] | <212> RNA             |    |
| [2518] | <213> 人工序列            |    |
| [2519] | <220>                 |    |
| [2520] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2521] | <400> 312             |    |
| [2522] | auaaggauga cugaggaag  | 19 |
| [2523] | <210> 313             |    |
| [2524] | <211> 20              |    |
| [2525] | <212> RNA             |    |
| [2526] | <213> 人工序列            |    |
| [2527] | <220>                 |    |
| [2528] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2529] | <400> 313             |    |
| [2530] | auaaggauga cugaggaaga | 20 |
| [2531] | <210> 314             |    |
| [2532] | <211> 18              |    |
| [2533] | <212> RNA             |    |
| [2534] | <213> 人工序列            |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [2535] | <220>                 |    |
| [2536] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2537] | <400> 314             |    |
| [2538] | uaaggaugac ugaggaag   | 18 |
| [2539] | <210> 315             |    |
| [2540] | <211> 19              |    |
| [2541] | <212> RNA             |    |
| [2542] | <213> 人工序列            |    |
| [2543] | <220>                 |    |
| [2544] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2545] | <400> 315             |    |
| [2546] | uaaggaugac ugaggaaga  | 19 |
| [2547] | <210> 316             |    |
| [2548] | <211> 20              |    |
| [2549] | <212> RNA             |    |
| [2550] | <213> 人工序列            |    |
| [2551] | <220>                 |    |
| [2552] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2553] | <400> 316             |    |
| [2554] | uaaggaugac ugaggaagag | 20 |
| [2555] | <210> 317             |    |
| [2556] | <211> 18              |    |
| [2557] | <212> RNA             |    |
| [2558] | <213> 人工序列            |    |
| [2559] | <220>                 |    |
| [2560] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2561] | <400> 317             |    |
| [2562] | aaggaugacu gaggaaga   | 18 |
| [2563] | <210> 318             |    |
| [2564] | <211> 19              |    |
| [2565] | <212> RNA             |    |
| [2566] | <213> 人工序列            |    |
| [2567] | <220>                 |    |
| [2568] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2569] | <400> 318             |    |
| [2570] | aaggaugacu gaggaagag  | 19 |
| [2571] | <210> 319             |    |
| [2572] | <211> 20              |    |
| [2573] | <212> RNA             |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [2574] | <213> 人工序列            |    |
| [2575] | <220>                 |    |
| [2576] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2577] | <400> 319             |    |
| [2578] | aaggaugacu gaggaagagu | 20 |
| [2579] | <210> 320             |    |
| [2580] | <211> 18              |    |
| [2581] | <212> RNA             |    |
| [2582] | <213> 人工序列            |    |
| [2583] | <220>                 |    |
| [2584] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2585] | <400> 320             |    |
| [2586] | aggaugacug aggaagag   | 18 |
| [2587] | <210> 321             |    |
| [2588] | <211> 19              |    |
| [2589] | <212> RNA             |    |
| [2590] | <213> 人工序列            |    |
| [2591] | <220>                 |    |
| [2592] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2593] | <400> 321             |    |
| [2594] | aggaugacug aggaagagu  | 19 |
| [2595] | <210> 322             |    |
| [2596] | <211> 20              |    |
| [2597] | <212> RNA             |    |
| [2598] | <213> 人工序列            |    |
| [2599] | <220>                 |    |
| [2600] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2601] | <400> 322             |    |
| [2602] | aggaugacug aggaagagua | 20 |
| [2603] | <210> 323             |    |
| [2604] | <211> 18              |    |
| [2605] | <212> RNA             |    |
| [2606] | <213> 人工序列            |    |
| [2607] | <220>                 |    |
| [2608] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2609] | <400> 323             |    |
| [2610] | ggaugacuga ggaagagu   | 18 |
| [2611] | <210> 324             |    |
| [2612] | <211> 19              |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [2613] | <212> RNA             |    |
| [2614] | <213> 人工序列            |    |
| [2615] | <220>                 |    |
| [2616] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2617] | <400> 324             |    |
| [2618] | ggaugacuga ggaagagua  | 19 |
| [2619] | <210> 325             |    |
| [2620] | <211> 20              |    |
| [2621] | <212> RNA             |    |
| [2622] | <213> 人工序列            |    |
| [2623] | <220>                 |    |
| [2624] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2625] | <400> 325             |    |
| [2626] | ggaugacuga ggaagaguac | 20 |
| [2627] | <210> 326             |    |
| [2628] | <211> 18              |    |
| [2629] | <212> RNA             |    |
| [2630] | <213> 人工序列            |    |
| [2631] | <220>                 |    |
| [2632] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2633] | <400> 326             |    |
| [2634] | gaugacugag gaagagua   | 18 |
| [2635] | <210> 327             |    |
| [2636] | <211> 19              |    |
| [2637] | <212> RNA             |    |
| [2638] | <213> 人工序列            |    |
| [2639] | <220>                 |    |
| [2640] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2641] | <400> 327             |    |
| [2642] | gaugacugag gaagaguac  | 19 |
| [2643] | <210> 328             |    |
| [2644] | <211> 20              |    |
| [2645] | <212> RNA             |    |
| [2646] | <213> 人工序列            |    |
| [2647] | <220>                 |    |
| [2648] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2649] | <400> 328             |    |
| [2650] | gaugacugag gaagaguacu | 20 |
| [2651] | <210> 329             |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [2652] | <211> 18              |    |
| [2653] | <212> RNA             |    |
| [2654] | <213> 人工序列            |    |
| [2655] | <220>                 |    |
| [2656] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2657] | <400> 329             |    |
| [2658] | augacugagg aagaguac   | 18 |
| [2659] | <210> 330             |    |
| [2660] | <211> 19              |    |
| [2661] | <212> RNA             |    |
| [2662] | <213> 人工序列            |    |
| [2663] | <220>                 |    |
| [2664] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2665] | <400> 330             |    |
| [2666] | augacugagg aagaguacu  | 19 |
| [2667] | <210> 331             |    |
| [2668] | <211> 20              |    |
| [2669] | <212> RNA             |    |
| [2670] | <213> 人工序列            |    |
| [2671] | <220>                 |    |
| [2672] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2673] | <400> 331             |    |
| [2674] | augacugagg aagaguacuc | 20 |
| [2675] | <210> 332             |    |
| [2676] | <211> 18              |    |
| [2677] | <212> RNA             |    |
| [2678] | <213> 人工序列            |    |
| [2679] | <220>                 |    |
| [2680] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2681] | <400> 332             |    |
| [2682] | ugacugagga agaguacu   | 18 |
| [2683] | <210> 333             |    |
| [2684] | <211> 19              |    |
| [2685] | <212> RNA             |    |
| [2686] | <213> 人工序列            |    |
| [2687] | <220>                 |    |
| [2688] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2689] | <400> 333             |    |
| [2690] | ugacugagga agaguacuc  | 19 |

|        |                        |    |
|--------|------------------------|----|
| [2691] | <210> 334              |    |
| [2692] | <211> 20               |    |
| [2693] | <212> RNA              |    |
| [2694] | <213> 人工序列             |    |
| [2695] | <220>                  |    |
| [2696] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2697] | <400> 334              |    |
| [2698] | ugacugagga agaguacucu  | 20 |
| [2699] | <210> 335              |    |
| [2700] | <211> 19               |    |
| [2701] | <212> DNA              |    |
| [2702] | <213> 人工序列             |    |
| [2703] | <220>                  |    |
| [2704] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2705] | <400> 335              |    |
| [2706] | cttcctcagt catccttat   | 19 |
| [2707] | <210> 336              |    |
| [2708] | <211> 20               |    |
| [2709] | <212> DNA              |    |
| [2710] | <213> 人工序列             |    |
| [2711] | <220>                  |    |
| [2712] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2713] | <400> 336              |    |
| [2714] | tcttcctcag tcaccccttat | 20 |
| [2715] | <210> 337              |    |
| [2716] | <211> 18               |    |
| [2717] | <212> DNA              |    |
| [2718] | <213> 人工序列             |    |
| [2719] | <220>                  |    |
| [2720] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2721] | <400> 337              |    |
| [2722] | cttcctcagt catcctta    | 18 |
| [2723] | <210> 338              |    |
| [2724] | <211> 19               |    |
| [2725] | <212> DNA              |    |
| [2726] | <213> 人工序列             |    |
| [2727] | <220>                  |    |
| [2728] | <223> 合成的构建体           |    |
| [2729] | <400> 338              |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [2730] | tcttcctcag tcatcctta  | 19 |
| [2731] | <210> 339             |    |
| [2732] | <211> 20              |    |
| [2733] | <212> DNA             |    |
| [2734] | <213> 人工序列            |    |
| [2735] | <220>                 |    |
| [2736] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2737] | <400> 339             |    |
| [2738] | ctcttcctca gtcatcctta | 20 |
| [2739] | <210> 340             |    |
| [2740] | <211> 18              |    |
| [2741] | <212> DNA             |    |
| [2742] | <213> 人工序列            |    |
| [2743] | <220>                 |    |
| [2744] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2745] | <400> 340             |    |
| [2746] | tcttcctcag tcatcctt   | 18 |
| [2747] | <210> 341             |    |
| [2748] | <211> 19              |    |
| [2749] | <212> DNA             |    |
| [2750] | <213> 人工序列            |    |
| [2751] | <220>                 |    |
| [2752] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2753] | <400> 341             |    |
| [2754] | ctcttcctca gtcatcctt  | 19 |
| [2755] | <210> 342             |    |
| [2756] | <211> 20              |    |
| [2757] | <212> DNA             |    |
| [2758] | <213> 人工序列            |    |
| [2759] | <220>                 |    |
| [2760] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2761] | <400> 342             |    |
| [2762] | actcttcctc agtcatcctt | 20 |
| [2763] | <210> 343             |    |
| [2764] | <211> 18              |    |
| [2765] | <212> DNA             |    |
| [2766] | <213> 人工序列            |    |
| [2767] | <220>                 |    |
| [2768] | <223> 合成的构建体          |    |

|        |                      |    |
|--------|----------------------|----|
| [2769] | <400> 343            |    |
| [2770] | ctcttcctca gtcaccc   | 18 |
| [2771] | <210> 344            |    |
| [2772] | <211> 19             |    |
| [2773] | <212> DNA            |    |
| [2774] | <213> 人工序列           |    |
| [2775] | <220>                |    |
| [2776] | <223> 合成的构建体         |    |
| [2777] | <400> 344            |    |
| [2778] | actcttcctc agtcaccc  | 19 |
| [2779] | <210> 345            |    |
| [2780] | <211> 20             |    |
| [2781] | <212> DNA            |    |
| [2782] | <213> 人工序列           |    |
| [2783] | <220>                |    |
| [2784] | <223> 合成的构建体         |    |
| [2785] | <400> 345            |    |
| [2786] | tactcttcct cagtcaccc | 20 |
| [2787] | <210> 346            |    |
| [2788] | <211> 18             |    |
| [2789] | <212> DNA            |    |
| [2790] | <213> 人工序列           |    |
| [2791] | <220>                |    |
| [2792] | <223> 合成的构建体         |    |
| [2793] | <400> 346            |    |
| [2794] | actcttcctc agtcaccc  | 18 |
| [2795] | <210> 347            |    |
| [2796] | <211> 19             |    |
| [2797] | <212> DNA            |    |
| [2798] | <213> 人工序列           |    |
| [2799] | <220>                |    |
| [2800] | <223> 合成的构建体         |    |
| [2801] | <400> 347            |    |
| [2802] | tactcttcct cagtcaccc | 19 |
| [2803] | <210> 348            |    |
| [2804] | <211> 20             |    |
| [2805] | <212> DNA            |    |
| [2806] | <213> 人工序列           |    |
| [2807] | <220>                |    |

|        |                         |    |
|--------|-------------------------|----|
| [2808] | <223> 合成的构建体            |    |
| [2809] | <400> 348               |    |
| [2810] | gtactctttcc tcagtcatcc  | 20 |
| [2811] | <210> 349               |    |
| [2812] | <211> 18                |    |
| [2813] | <212> DNA               |    |
| [2814] | <213> 人工序列              |    |
| [2815] | <220>                   |    |
| [2816] | <223> 合成的构建体            |    |
| [2817] | <400> 349               |    |
| [2818] | tactctttcct cagtcatac   | 18 |
| [2819] | <210> 350               |    |
| [2820] | <211> 19                |    |
| [2821] | <212> DNA               |    |
| [2822] | <213> 人工序列              |    |
| [2823] | <220>                   |    |
| [2824] | <223> 合成的构建体            |    |
| [2825] | <400> 350               |    |
| [2826] | gtactctttcc tcagtcatac  | 19 |
| [2827] | <210> 351               |    |
| [2828] | <211> 20                |    |
| [2829] | <212> DNA               |    |
| [2830] | <213> 人工序列              |    |
| [2831] | <220>                   |    |
| [2832] | <223> 合成的构建体            |    |
| [2833] | <400> 351               |    |
| [2834] | agtactctttc ctcagtcatac | 20 |
| [2835] | <210> 352               |    |
| [2836] | <211> 18                |    |
| [2837] | <212> DNA               |    |
| [2838] | <213> 人工序列              |    |
| [2839] | <220>                   |    |
| [2840] | <223> 合成的构建体            |    |
| [2841] | <400> 352               |    |
| [2842] | gtactctttcc tcagtcatac  | 18 |
| [2843] | <210> 353               |    |
| [2844] | <211> 19                |    |
| [2845] | <212> DNA               |    |
| [2846] | <213> 人工序列              |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [2847] | <220>                 |    |
| [2848] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2849] | <400> 353             |    |
| [2850] | agtactcttc ctcagtcac  | 19 |
| [2851] | <210> 354             |    |
| [2852] | <211> 20              |    |
| [2853] | <212> DNA             |    |
| [2854] | <213> 人工序列            |    |
| [2855] | <220>                 |    |
| [2856] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2857] | <400> 354             |    |
| [2858] | gagtactctt cctcagtcac | 20 |
| [2859] | <210> 355             |    |
| [2860] | <211> 18              |    |
| [2861] | <212> DNA             |    |
| [2862] | <213> 人工序列            |    |
| [2863] | <220>                 |    |
| [2864] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2865] | <400> 355             |    |
| [2866] | agtactcttc ctcagtca   | 18 |
| [2867] | <210> 356             |    |
| [2868] | <211> 19              |    |
| [2869] | <212> DNA             |    |
| [2870] | <213> 人工序列            |    |
| [2871] | <220>                 |    |
| [2872] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2873] | <400> 356             |    |
| [2874] | gagtactctt cctcagtca  | 19 |
| [2875] | <210> 357             |    |
| [2876] | <211> 20              |    |
| [2877] | <212> DNA             |    |
| [2878] | <213> 人工序列            |    |
| [2879] | <220>                 |    |
| [2880] | <223> 合成的构建体          |    |
| [2881] | <400> 357             |    |
| [2882] | agagtactct tctcagtca  | 20 |
| [2883] | <210> 358             |    |
| [2884] | <211> 20              |    |
| [2885] | <212> DNA             |    |

- [2886] <213> 人工序列  
[2887] <220>  
[2888] <223> 合成的构建体  
[2889] <220>  
[2890] <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸  
[2891] <220>  
[2892] <221> 修饰的碱基  
[2893] <222> (1) .. (2)  
[2894] <223> 2'-O-甲基胞苷  
[2895] <220>  
[2896] <221> misc\_feature  
[2897] <222> (1) .. (20)  
[2898] <223> 硫代磷酸酯主链  
[2899] <220>  
[2900] <221> 修饰的碱基  
[2901] <222> (3) .. (3)  
[2902] <223> 2'-O-甲基腺苷  
[2903] <220>  
[2904] <221> 修饰的碱基  
[2905] <222> (4) .. (4)  
[2906] <223> 2'-O-甲基鸟苷  
[2907] <220>  
[2908] <221> 修饰的碱基  
[2909] <222> (5) .. (5)  
[2910] <223> 2'-O-甲基胞苷  
[2911] <220>  
[2912] <221> 修饰的碱基  
[2913] <222> (16) .. (16)  
[2914] <223> 2'-O-甲基腺苷  
[2915] <220>  
[2916] <221> 修饰的碱基  
[2917] <222> (17) .. (17)  
[2918] <223> 2'-O-甲基尿苷  
[2919] <220>  
[2920] <221> 修饰的碱基  
[2921] <222> (18) .. (18)  
[2922] <223> 2'-O-甲基胞苷  
[2923] <220>  
[2924] <221> 修饰的碱基

|        |                              |    |
|--------|------------------------------|----|
| [2925] | <222> (19) .. (19)           |    |
| [2926] | <223> 2'-O-甲基腺苷              |    |
| [2927] | <220>                        |    |
| [2928] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [2929] | <222> (20) .. (20)           |    |
| [2930] | <223> 2'-O-甲基尿苷              |    |
| [2931] | <400> 358                    |    |
| [2932] | nnnnncttgt tggatnnnnn        | 20 |
| [2933] | <210> 359                    |    |
| [2934] | <211> 20                     |    |
| [2935] | <212> DNA                    |    |
| [2936] | <213> 人工序列                   |    |
| [2937] | <220>                        |    |
| [2938] | <223> 合成的构建体                 |    |
| [2939] | <220>                        |    |
| [2940] | <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸 |    |
| [2941] | <220>                        |    |
| [2942] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [2943] | <222> (1) .. (2)             |    |
| [2944] | <223> 2'-O-甲基胞苷              |    |
| [2945] | <220>                        |    |
| [2946] | <221> misc_feature           |    |
| [2947] | <222> (1) .. (20)            |    |
| [2948] | <223> 硫代磷酸酯主链                |    |
| [2949] | <220>                        |    |
| [2950] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [2951] | <222> (3) .. (3)             |    |
| [2952] | <223> 2'-O-甲基腺苷              |    |
| [2953] | <220>                        |    |
| [2954] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [2955] | <222> (4) .. (4)             |    |
| [2956] | <223> 2'-O-甲基胞苷              |    |
| [2957] | <220>                        |    |
| [2958] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [2959] | <222> (5) .. (5)             |    |
| [2960] | <223> 2'-O-甲基腺苷              |    |
| [2961] | <220>                        |    |
| [2962] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [2963] | <222> (16) .. (16)           |    |

|        |                              |    |
|--------|------------------------------|----|
| [2964] | <223> 2'-O-甲基尿苷              |    |
| [2965] | <220>                        |    |
| [2966] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [2967] | <222> (17) .. (18)           |    |
| [2968] | <223> 2'-O-甲基鸟苷              |    |
| [2969] | <220>                        |    |
| [2970] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [2971] | <222> (19) .. (20)           |    |
| [2972] | <223> 2'-O-甲基腺苷              |    |
| [2973] | <400> 359                    |    |
| [2974] | nnnnntttcc tctcannnnn        | 20 |
| [2975] | <210> 360                    |    |
| [2976] | <211> 20                     |    |
| [2977] | <212> DNA                    |    |
| [2978] | <213> 人工序列                   |    |
| [2979] | <220>                        |    |
| [2980] | <223> 合成的构建体                 |    |
| [2981] | <220>                        |    |
| [2982] | <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸 |    |
| [2983] | <220>                        |    |
| [2984] | <221> misc_feature           |    |
| [2985] | <222> (1) .. (20)            |    |
| [2986] | <223> 硫代磷酸酯主链                |    |
| [2987] | <220>                        |    |
| [2988] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [2989] | <222> (1) .. (1)             |    |
| [2990] | <223> 2'-O-甲基鸟苷              |    |
| [2991] | <220>                        |    |
| [2992] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [2993] | <222> (2) .. (2)             |    |
| [2994] | <223> 2'-O-甲基腺苷              |    |
| [2995] | <220>                        |    |
| [2996] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [2997] | <222> (3) .. (3)             |    |
| [2998] | <223> 2'-O-甲基鸟苷              |    |
| [2999] | <220>                        |    |
| [3000] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3001] | <222> (4) .. (4)             |    |
| [3002] | <223> 2'-O-甲基尿苷              |    |

|        |                              |    |
|--------|------------------------------|----|
| [3003] | <220>                        |    |
| [3004] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3005] | <222> (5) .. (5)             |    |
| [3006] | <223> 2'-O-甲基鸟苷              |    |
| [3007] | <220>                        |    |
| [3008] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3009] | <222> (16) .. (17)           |    |
| [3010] | <223> 2'-O-甲基腺苷              |    |
| [3011] | <220>                        |    |
| [3012] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3013] | <222> (18) .. (18)           |    |
| [3014] | <223> 2'-O-甲基尿苷              |    |
| [3015] | <220>                        |    |
| [3016] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3017] | <222> (19) .. (19)           |    |
| [3018] | <223> 2'-O-甲基鸟苷              |    |
| [3019] | <220>                        |    |
| [3020] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3021] | <222> (20) .. (20)           |    |
| [3022] | <223> 2'-O-甲基尿苷              |    |
| [3023] | <400> 360                    |    |
| [3024] | nnnnntttgc aaaccnnnnn        | 20 |
| [3025] | <210> 361                    |    |
| [3026] | <211> 20                     |    |
| [3027] | <212> DNA                    |    |
| [3028] | <213> 人工序列                   |    |
| [3029] | <220>                        |    |
| [3030] | <223> 合成的构建体                 |    |
| [3031] | <220>                        |    |
| [3032] | <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸 |    |
| [3033] | <220>                        |    |
| [3034] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3035] | <222> (1) .. (1)             |    |
| [3036] | <223> 2'-O-甲基尿苷              |    |
| [3037] | <220>                        |    |
| [3038] | <221> misc_feature           |    |
| [3039] | <222> (1) .. (20)            |    |
| [3040] | <223> 硫代磷酸酯主链                |    |
| [3041] | <220>                        |    |

|        |                              |    |
|--------|------------------------------|----|
| [3042] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3043] | <222> (2) .. (2)             |    |
| [3044] | <223> 2'-O-甲基鸟苷              |    |
| [3045] | <220>                        |    |
| [3046] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3047] | <222> (3) .. (5)             |    |
| [3048] | <223> 2'-O-甲基尿苷              |    |
| [3049] | <220>                        |    |
| [3050] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3051] | <222> (16) .. (16)           |    |
| [3052] | <223> 2'-O-甲基尿苷              |    |
| [3053] | <220>                        |    |
| [3054] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3055] | <222> (17) .. (17)           |    |
| [3056] | <223> 2'-O-甲基胞苷              |    |
| [3057] | <220>                        |    |
| [3058] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3059] | <222> (18) .. (18)           |    |
| [3060] | <223> 2'-O-甲基尿苷              |    |
| [3061] | <220>                        |    |
| [3062] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3063] | <222> (19) .. (19)           |    |
| [3064] | <223> 2'-O-甲基鸟苷              |    |
| [3065] | <220>                        |    |
| [3066] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3067] | <222> (20) .. (20)           |    |
| [3068] | <223> 2'-O-甲基胞苷              |    |
| [3069] | <400> 361                    |    |
| [3070] | nnnnnctttg gtgatnnnnn        | 20 |
| [3071] | <210> 362                    |    |
| [3072] | <211> 20                     |    |
| [3073] | <212> DNA                    |    |
| [3074] | <213> 人工序列                   |    |
| [3075] | <220>                        |    |
| [3076] | <223> 合成的构建体                 |    |
| [3077] | <220>                        |    |
| [3078] | <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸 |    |
| [3079] | <220>                        |    |
| [3080] | <221> 修饰的碱基                  |    |

|        |                    |
|--------|--------------------|
| [3081] | <222> (1) .. (1)   |
| [3082] | <223> 2'-O-甲基尿苷    |
| [3083] | <220>              |
| [3084] | <221> misc_feature |
| [3085] | <222> (1) .. (20)  |
| [3086] | <223> 硫代磷酸酯主链      |
| [3087] | <220>              |
| [3088] | <221> 修饰的碱基        |
| [3089] | <222> (2) .. (2)   |
| [3090] | <223> 2'-O-甲基腺苷    |
| [3091] | <220>              |
| [3092] | <221> 修饰的碱基        |
| [3093] | <222> (3) .. (3)   |
| [3094] | <223> 2'-O-甲基鸟苷    |
| [3095] | <220>              |
| [3096] | <221> 修饰的碱基        |
| [3097] | <222> (4) .. (4)   |
| [3098] | <223> 2'-O-甲基腺苷    |
| [3099] | <220>              |
| [3100] | <221> 修饰的碱基        |
| [3101] | <222> (5) .. (5)   |
| [3102] | <223> 2'-O-甲基鸟苷    |
| [3103] | <220>              |
| [3104] | <221> 修饰的碱基        |
| [3105] | <222> (16) .. (17) |
| [3106] | <223> 2'-O-甲基鸟苷    |
| [3107] | <220>              |
| [3108] | <221> 修饰的碱基        |
| [3109] | <222> (18) .. (18) |
| [3110] | <223> 2'-O-甲基胞苷    |
| [3111] | <220>              |
| [3112] | <221> 修饰的碱基        |
| [3113] | <222> (19) .. (19) |
| [3114] | <223> 2'-O-甲基腺苷    |
| [3115] | <220>              |
| [3116] | <221> 修饰的碱基        |
| [3117] | <222> (20) .. (20) |
| [3118] | <223> 2'-O-甲基胞苷    |
| [3119] | <400> 362          |

|        |                              |    |
|--------|------------------------------|----|
| [3120] | nnnnngtgaa ggccannnnn        | 20 |
| [3121] | <210> 363                    |    |
| [3122] | <211> 20                     |    |
| [3123] | <212> DNA                    |    |
| [3124] | <213> 人工序列                   |    |
| [3125] | <220>                        |    |
| [3126] | <223> 合成的构建体                 |    |
| [3127] | <220>                        |    |
| [3128] | <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸 |    |
| [3129] | <220>                        |    |
| [3130] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3131] | <222> (1) .. (1)             |    |
| [3132] | <223> 2'-O-甲基鸟苷              |    |
| [3133] | <220>                        |    |
| [3134] | <221> misc_feature           |    |
| [3135] | <222> (1) .. (20)            |    |
| [3136] | <223> 硫代磷酸酯主链                |    |
| [3137] | <220>                        |    |
| [3138] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3139] | <222> (2) .. (2)             |    |
| [3140] | <223> 2'-O-甲基尿苷              |    |
| [3141] | <220>                        |    |
| [3142] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3143] | <222> (3) .. (3)             |    |
| [3144] | <223> 2'-O-甲基腺苷              |    |
| [3145] | <220>                        |    |
| [3146] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3147] | <222> (4) .. (4)             |    |
| [3148] | <223> 2'-O-甲基胞苷              |    |
| [3149] | <220>                        |    |
| [3150] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3151] | <222> (5) .. (5)             |    |
| [3152] | <223> 2'-O-甲基尿苷              |    |
| [3153] | <220>                        |    |
| [3154] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3155] | <222> (16) .. (16)           |    |
| [3156] | <223> 2'-O-甲基胞苷              |    |
| [3157] | <220>                        |    |
| [3158] | <221> 修饰的碱基                  |    |

|        |                              |    |
|--------|------------------------------|----|
| [3159] | <222> (17) .. (17)           |    |
| [3160] | <223> 2'-O-甲基腺苷              |    |
| [3161] | <220>                        |    |
| [3162] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3163] | <222> (18) .. (18)           |    |
| [3164] | <223> 2'-O-甲基尿苷              |    |
| [3165] | <220>                        |    |
| [3166] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3167] | <222> (19) .. (20)           |    |
| [3168] | <223> 2'-O-甲基胞苷              |    |
| [3169] | <400> 363                    |    |
| [3170] | nnnnncttcc tcagtnnnnn        | 20 |
| [3171] | <210> 364                    |    |
| [3172] | <211> 20                     |    |
| [3173] | <212> DNA                    |    |
| [3174] | <213> 人工序列                   |    |
| [3175] | <220>                        |    |
| [3176] | <223> 合成的构建体                 |    |
| [3177] | <220>                        |    |
| [3178] | <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸 |    |
| [3179] | <220>                        |    |
| [3180] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3181] | <222> (1) .. (1)             |    |
| [3182] | <223> 2'-O-甲基尿苷              |    |
| [3183] | <220>                        |    |
| [3184] | <221> misc_feature           |    |
| [3185] | <222> (1) .. (20)            |    |
| [3186] | <223> 硫代磷酸酯主链                |    |
| [3187] | <220>                        |    |
| [3188] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3189] | <222> (2) .. (2)             |    |
| [3190] | <223> 2'-O-甲基鸟苷              |    |
| [3191] | <220>                        |    |
| [3192] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3193] | <222> (3) .. (3)             |    |
| [3194] | <223> 2'-O-甲基尿苷              |    |
| [3195] | <220>                        |    |
| [3196] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3197] | <222> (4) .. (4)             |    |

|        |                              |    |
|--------|------------------------------|----|
| [3198] | <223> 2'-O-甲基胞苷              |    |
| [3199] | <220>                        |    |
| [3200] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3201] | <222> (5) .. (5)             |    |
| [3202] | <223> 2'-O-甲基腺苷              |    |
| [3203] | <220>                        |    |
| [3204] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3205] | <222> (16) .. (16)           |    |
| [3206] | <223> 2'-O-甲基鸟苷              |    |
| [3207] | <220>                        |    |
| [3208] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3209] | <222> (17) .. (18)           |    |
| [3210] | <223> 2'-O-甲基腺苷              |    |
| [3211] | <220>                        |    |
| [3212] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3213] | <222> (19) .. (19)           |    |
| [3214] | <223> 2'-O-甲基胞苷              |    |
| [3215] | <220>                        |    |
| [3216] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3217] | <222> (20) .. (20)           |    |
| [3218] | <223> 2'-O-甲基腺苷              |    |
| [3219] | <400> 364                    |    |
| [3220] | nnnnngtttc tccctnnnnn        | 20 |
| [3221] | <210> 365                    |    |
| [3222] | <211> 20                     |    |
| [3223] | <212> DNA                    |    |
| [3224] | <213> 人工序列                   |    |
| [3225] | <220>                        |    |
| [3226] | <223> 合成的构建体                 |    |
| [3227] | <220>                        |    |
| [3228] | <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸 |    |
| [3229] | <220>                        |    |
| [3230] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3231] | <222> (1) .. (1)             |    |
| [3232] | <223> 2'-O-甲基尿苷              |    |
| [3233] | <220>                        |    |
| [3234] | <221> misc_feature           |    |
| [3235] | <222> (1) .. (20)            |    |
| [3236] | <223> 硫代磷酸酯主链                |    |

|        |                              |    |
|--------|------------------------------|----|
| [3237] | <220>                        |    |
| [3238] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3239] | <222> (2) .. (2)             |    |
| [3240] | <223> 2'-O-甲基腺苷              |    |
| [3241] | <220>                        |    |
| [3242] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3243] | <222> (3) .. (3)             |    |
| [3244] | <223> 2'-O-甲基鸟苷              |    |
| [3245] | <220>                        |    |
| [3246] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3247] | <222> (4) .. (5)             |    |
| [3248] | <223> 2'-O-甲基腺苷              |    |
| [3249] | <220>                        |    |
| [3250] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3251] | <222> (16) .. (16)           |    |
| [3252] | <223> 2'-O-甲基胞苷              |    |
| [3253] | <220>                        |    |
| [3254] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3255] | <222> (17) .. (18)           |    |
| [3256] | <223> 2'-O-甲基尿苷              |    |
| [3257] | <220>                        |    |
| [3258] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3259] | <222> (19) .. (20)           |    |
| [3260] | <223> 2'-O-甲基鸟苷              |    |
| [3261] | <400> 365                    |    |
| [3262] | nnnnntggca catctnnnnn        | 20 |
| [3263] | <210> 366                    |    |
| [3264] | <211> 20                     |    |
| [3265] | <212> DNA                    |    |
| [3266] | <213> 人工序列                   |    |
| [3267] | <220>                        |    |
| [3268] | <223> 合成的构建体                 |    |
| [3269] | <220>                        |    |
| [3270] | <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸 |    |
| [3271] | <220>                        |    |
| [3272] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3273] | <222> (1) .. (1)             |    |
| [3274] | <223> 2'-O-甲基鸟苷              |    |
| [3275] | <220>                        |    |

|        |                              |    |
|--------|------------------------------|----|
| [3276] | <221> misc_feature           |    |
| [3277] | <222> (1) .. (20)            |    |
| [3278] | <223> 硫代磷酸酯主链                |    |
| [3279] | <220>                        |    |
| [3280] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3281] | <222> (2) .. (5)             |    |
| [3282] | <223> 2'-O-甲基尿苷              |    |
| [3283] | <220>                        |    |
| [3284] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3285] | <222> (16) .. (16)           |    |
| [3286] | <223> 2'-O-甲基腺苷              |    |
| [3287] | <220>                        |    |
| [3288] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3289] | <222> (17) .. (17)           |    |
| [3290] | <223> 2'-O-甲基鸟苷              |    |
| [3291] | <220>                        |    |
| [3292] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3293] | <222> (18) .. (18)           |    |
| [3294] | <223> 2'-O-甲基尿苷              |    |
| [3295] | <220>                        |    |
| [3296] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3297] | <222> (19) .. (19)           |    |
| [3298] | <223> 2'-O-甲基胞苷              |    |
| [3299] | <220>                        |    |
| [3300] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3301] | <222> (20) .. (20)           |    |
| [3302] | <223> 2'-O-甲基尿苷              |    |
| [3303] | <400> 366                    |    |
| [3304] | nnnnncttcc tccacnnnnn        | 20 |
| [3305] | <210> 367                    |    |
| [3306] | <211> 20                     |    |
| [3307] | <212> DNA                    |    |
| [3308] | <213> 人工序列                   |    |
| [3309] | <220>                        |    |
| [3310] | <223> 合成的构建体                 |    |
| [3311] | <220>                        |    |
| [3312] | <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸 |    |
| [3313] | <220>                        |    |
| [3314] | <221> 修饰的碱基                  |    |

[3315] <222> (1) .. (1)  
[3316] <223> 2'-O-甲基胞苷  
[3317] <220>  
[3318] <221> misc\_feature  
[3319] <222> (1) .. (20)  
[3320] <223> 硫代磷酸酯主链  
[3321] <220>  
[3322] <221> 修饰的碱基  
[3323] <222> (2) .. (2)  
[3324] <223> 2'-O-甲基尿苷  
[3325] <220>  
[3326] <221> 修饰的碱基  
[3327] <222> (3) .. (4)  
[3328] <223> 2'-O-甲基鸟苷  
[3329] <220>  
[3330] <221> 修饰的碱基  
[3331] <222> (5) .. (5)  
[3332] <223> 2'-O-甲基尿苷  
[3333] <220>  
[3334] <221> 修饰的碱基  
[3335] <222> (16) .. (16)  
[3336] <223> 2'-O-甲基胞苷  
[3337] <220>  
[3338] <221> 修饰的碱基  
[3339] <222> (17) .. (19)  
[3340] <223> 2'-O-甲基腺苷  
[3341] <220>  
[3342] <221> 修饰的碱基  
[3343] <222> (20) .. (20)  
[3344] <223> 2'-O-甲基鸟苷  
[3345] <400> 367  
[3346] nnnnngtcaa caagcnnnnn  
[3347] <210> 368  
[3348] <211> 19  
[3349] <212> DNA  
[3350] <213> 人工序列  
[3351] <220>  
[3352] <223> 合成的构建体  
[3353] <220>

20

- [3354] <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸  
[3355] <220>  
[3356] <221> 修饰的碱基  
[3357] <222> (1) .. (1)  
[3358] <223> 2'-O-甲基鸟苷  
[3359] <220>  
[3360] <221> misc\_feature  
[3361] <222> (1) .. (19)  
[3362] <223> 硫代磷酸酯主链  
[3363] <220>  
[3364] <221> 修饰的碱基  
[3365] <222> (2) .. (3)  
[3366] <223> 2'-O-甲基尿苷  
[3367] <220>  
[3368] <221> 修饰的碱基  
[3369] <222> (4) .. (4)  
[3370] <223> 2'-O-甲基鸟苷  
[3371] <220>  
[3372] <221> 修饰的碱基  
[3373] <222> (15) .. (15)  
[3374] <223> 2'-O-甲基鸟苷  
[3375] <220>  
[3376] <221> 修饰的碱基  
[3377] <222> (16) .. (18)  
[3378] <223> 2'-O-甲基尿苷  
[3379] <220>  
[3380] <221> 修饰的碱基  
[3381] <222> (19) .. (19)  
[3382] <223> 2'-O-甲基胞苷  
[3383] <400> 368  
[3384] nnnnagtggt gtcannnnn  
[3385] <210> 369  
[3386] <211> 18  
[3387] <212> DNA  
[3388] <213> 人工序列  
[3389] <220>  
[3390] <223> 合成的构建体  
[3391] <220>  
[3392] <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸

|        |                     |                        |
|--------|---------------------|------------------------|
| [3393] | <220>               |                        |
| [3394] | <221>               | 修饰的碱基                  |
| [3395] | <222>               | (1) .. (2)             |
| [3396] | <223>               | 2'-O-甲基尿苷              |
| [3397] | <220>               |                        |
| [3398] | <221>               | misc_feature           |
| [3399] | <222>               | (1) .. (18)            |
| [3400] | <223>               | 硫代磷酸酯主链                |
| [3401] | <220>               |                        |
| [3402] | <221>               | 修饰的碱基                  |
| [3403] | <222>               | (3) .. (3)             |
| [3404] | <223>               | 2'-O-甲基鸟苷              |
| [3405] | <220>               |                        |
| [3406] | <221>               | 修饰的碱基                  |
| [3407] | <222>               | (4) .. (4)             |
| [3408] | <223>               | 2'-O-甲基腺苷              |
| [3409] | <220>               |                        |
| [3410] | <221>               | 修饰的碱基                  |
| [3411] | <222>               | (15) .. (17)           |
| [3412] | <223>               | 2'-O-甲基尿苷              |
| [3413] | <220>               |                        |
| [3414] | <221>               | 修饰的碱基                  |
| [3415] | <222>               | (18) .. (18)           |
| [3416] | <223>               | 2'-O-甲基胞苷              |
| [3417] | <400>               | 369                    |
| [3418] | nnnngtggtg tcagnnnn | 18                     |
| [3419] | <210>               | 370                    |
| [3420] | <211>               | 18                     |
| [3421] | <212>               | DNA                    |
| [3422] | <213>               | 人工序列                   |
| [3423] | <220>               |                        |
| [3424] | <223>               | 合成的构建体                 |
| [3425] | <220>               |                        |
| [3426] | <223>               | DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸 |
| [3427] | <220>               |                        |
| [3428] | <221>               | 修饰的碱基                  |
| [3429] | <222>               | (1) .. (1)             |
| [3430] | <223>               | 2'-O-甲基胞苷              |
| [3431] | <220>               |                        |

- [3432] <221> 修饰的碱基  
[3433] <222> (1) .. (18)  
[3434] <223> 硫代磷酸酯主链  
[3435] <220>  
[3436] <221> 修饰的碱基  
[3437] <222> (2) .. (2)  
[3438] <223> 2'-O-甲基尿苷  
[3439] <220>  
[3440] <221> 修饰的碱基  
[3441] <222> (3) .. (4)  
[3442] <223> 2'-O-甲基鸟苷  
[3443] <220>  
[3444] <221> 修饰的碱基  
[3445] <222> (15) .. (16)  
[3446] <223> 2'-O-甲基胞苷  
[3447] <220>  
[3448] <221> 修饰的碱基  
[3449] <222> (17) .. (18)  
[3450] <223> 2'-O-甲基腺苷  
[3451] <400> 370  
[3452] nnnntgtcaa caagnnnn  
[3453] <210> 371  
[3454] <211> 20  
[3455] <212> DNA  
[3456] <213> 人工序列  
[3457] <220>  
[3458] <223> 合成的构建体  
[3459] <220>  
[3460] <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸  
[3461] <220>  
[3462] <221> 修饰的碱基  
[3463] <222> (1) .. (1)  
[3464] <223> 2'-O-甲基腺苷  
[3465] <220>  
[3466] <221> misc\_feature  
[3467] <222> (1) .. (20)  
[3468] <223> 硫代磷酸酯主链  
[3469] <220>  
[3470] <221> 修饰的碱基

18

[3471] <222> (2) .. (2)  
[3472] <223> 2'-O-甲基尿苷  
[3473] <220>  
[3474] <221> 修饰的碱基  
[3475] <222> (3) .. (3)  
[3476] <223> 2'-O-甲基腺苷  
[3477] <220>  
[3478] <221> 修饰的碱基  
[3479] <222> (4) .. (4)  
[3480] <223> 2'-O-甲基鸟苷  
[3481] <220>  
[3482] <221> 修饰的碱基  
[3483] <222> (5) .. (5)  
[3484] <223> 2'-O-甲基腺苷  
[3485] <220>  
[3486] <221> 修饰的碱基  
[3487] <222> (16) .. (16)  
[3488] <223> 2'-O-甲基尿苷  
[3489] <220>  
[3490] <221> 修饰的碱基  
[3491] <222> (17) .. (17)  
[3492] <223> 2'-O-甲基胞苷  
[3493] <220>  
[3494] <221> 修饰的碱基  
[3495] <222> (18) .. (19)  
[3496] <223> 2'-O-甲基尿苷  
[3497] <220>  
[3498] <221> 修饰的碱基  
[3499] <222> (20) .. (20)  
[3500] <223> 2'-O-甲基鸟苷  
[3501] <400> 371  
[3502] nnnnnatggc acatcnnnnn  
[3503] <210> 372  
[3504] <211> 19  
[3505] <212> DNA  
[3506] <213> 人工序列  
[3507] <220>  
[3508] <223> 合成的构建体  
[3509] <220>

20

[3510] <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸  
[3511] <220>  
[3512] <221> 修饰的碱基  
[3513] <222> (1) .. (1)  
[3514] <223> 2'-O-甲基腺苷  
[3515] <220>  
[3516] <221> misc\_feature  
[3517] <222> (1) .. (19)  
[3518] <223> 硫代磷酸酯主链  
[3519] <220>  
[3520] <221> 修饰的碱基  
[3521] <222> (2) .. (2)  
[3522] <223> 2'-O-甲基鸟苷  
[3523] <220>  
[3524] <221> 修饰的碱基  
[3525] <222> (3) .. (4)  
[3526] <223> 2'-O-甲基腺苷  
[3527] <220>  
[3528] <221> 修饰的碱基  
[3529] <222> (15) .. (15)  
[3530] <223> 2'-O-甲基胞苷  
[3531] <220>  
[3532] <221> 修饰的碱基  
[3533] <222> (16) .. (17)  
[3534] <223> 2'-O-甲基尿苷  
[3535] <220>  
[3536] <221> 修饰的碱基  
[3537] <222> (18) .. (19)  
[3538] <223> 2'-O-甲基鸟苷  
[3539] <400> 372  
[3540] nnnntggcac atctnnnnn  
[3541] <210> 373  
[3542] <211> 19  
[3543] <212> DNA  
[3544] <213> 人工序列  
[3545] <220>  
[3546] <223> 合成的构建体  
[3547] <220>  
[3548] <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸

19

[3549] <220>  
[3550] <221> 修饰的碱基  
[3551] <222> (1) .. (1)  
[3552] <223> 2'-O-甲基尿苷  
[3553] <220>  
[3554] <221> misc\_feature  
[3555] <222> (1) .. (19)  
[3556] <223> 硫代磷酸酯主链  
[3557] <220>  
[3558] <221> 修饰的碱基  
[3559] <222> (2) .. (2)  
[3560] <223> 2'-O-甲基腺苷  
[3561] <220>  
[3562] <221> 修饰的碱基  
[3563] <222> (3) .. (3)  
[3564] <223> 2'-O-甲基鸟苷  
[3565] <220>  
[3566] <221> 修饰的碱基  
[3567] <222> (4) .. (4)  
[3568] <223> 2'-O-甲基腺苷  
[3569] <220>  
[3570] <221> 修饰的碱基  
[3571] <222> (15) .. (15)  
[3572] <223> 2'-O-甲基尿苷  
[3573] <220>  
[3574] <221> 修饰的碱基  
[3575] <222> (16) .. (16)  
[3576] <223> 2'-O-甲基胞苷  
[3577] <220>  
[3578] <221> 修饰的碱基  
[3579] <222> (17) .. (18)  
[3580] <223> 2'-O-甲基尿苷  
[3581] <220>  
[3582] <221> 修饰的碱基  
[3583] <222> (19) .. (19)  
[3584] <223> 2'-O-甲基鸟苷  
[3585] <400> 373  
[3586] nnnnatggca catcnnnnn  
[3587] <210> 374

|        |                              |
|--------|------------------------------|
| [3588] | <211> 18                     |
| [3589] | <212> DNA                    |
| [3590] | <213> 人工序列                   |
| [3591] | <220>                        |
| [3592] | <223> 合成的构建体                 |
| [3593] | <220>                        |
| [3594] | <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸 |
| [3595] | <220>                        |
| [3596] | <221> 修饰的碱基                  |
| [3597] | <222> (1) .. (1)             |
| [3598] | <223> 2'-O-甲基腺苷              |
| [3599] | <220>                        |
| [3600] | <221> misc_feature           |
| [3601] | <222> (1) .. (18)            |
| [3602] | <223> 硫代磷酸酯主链                |
| [3603] | <220>                        |
| [3604] | <221> 修饰的碱基                  |
| [3605] | <222> (2) .. (2)             |
| [3606] | <223> 2'-O-甲基鸟苷              |
| [3607] | <220>                        |
| [3608] | <221> 修饰的碱基                  |
| [3609] | <222> (3) .. (4)             |
| [3610] | <223> 2'-O-甲基腺苷              |
| [3611] | <220>                        |
| [3612] | <221> 修饰的碱基                  |
| [3613] | <222> (15) .. (15)           |
| [3614] | <223> 2'-O-甲基胞苷              |
| [3615] | <220>                        |
| [3616] | <221> 修饰的碱基                  |
| [3617] | <222> (16) .. (17)           |
| [3618] | <223> 2'-O-甲基尿苷              |
| [3619] | <220>                        |
| [3620] | <221> 修饰的碱基                  |
| [3621] | <222> (18) .. (18)           |
| [3622] | <223> 2'-O-甲基鸟苷              |
| [3623] | <400> 374                    |
| [3624] | nnnntggcac atctnnnn          |
| [3625] | <210> 375                    |
| [3626] | <211> 20                     |

|        |       |                        |
|--------|-------|------------------------|
| [3627] | <212> | DNA                    |
| [3628] | <213> | 人工序列                   |
| [3629] | <220> |                        |
| [3630] | <223> | 合成的构建体                 |
| [3631] | <220> |                        |
| [3632] | <223> | DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸 |
| [3633] | <220> |                        |
| [3634] | <221> | 修饰的碱基                  |
| [3635] | <222> | (1) .. (1)             |
| [3636] | <223> | 2'-O-甲基尿苷              |
| [3637] | <220> |                        |
| [3638] | <221> | misc_feature           |
| [3639] | <222> | (1) .. (20)            |
| [3640] | <223> | 硫代磷酸酯主链                |
| [3641] | <220> |                        |
| [3642] | <221> | 修饰的碱基                  |
| [3643] | <222> | (2) .. (2)             |
| [3644] | <223> | 2'-O-甲基腺苷              |
| [3645] | <220> |                        |
| [3646] | <221> | 修饰的碱基                  |
| [3647] | <222> | (3) .. (3)             |
| [3648] | <223> | 2'-O-甲基鸟苷              |
| [3649] | <220> |                        |
| [3650] | <221> | 修饰的碱基                  |
| [3651] | <222> | (4) .. (5)             |
| [3652] | <223> | 2'-O-甲基腺苷              |
| [3653] | <220> |                        |
| [3654] | <221> | 修饰的碱基                  |
| [3655] | <222> | (16) .. (16)           |
| [3656] | <223> | 2'-O-甲基胞苷              |
| [3657] | <220> |                        |
| [3658] | <221> | 修饰的碱基                  |
| [3659] | <222> | (17) .. (18)           |
| [3660] | <223> | 2'-O-甲基尿苷              |
| [3661] | <220> |                        |
| [3662] | <221> | 修饰的碱基                  |
| [3663] | <222> | (19) .. (20)           |
| [3664] | <223> | 2'-O-甲基鸟苷              |
| [3665] | <400> | 375                    |

|        |                              |    |
|--------|------------------------------|----|
| [3666] | nnnnntggca catctnnnnn        | 20 |
| [3667] | <210> 376                    |    |
| [3668] | <211> 20                     |    |
| [3669] | <212> DNA                    |    |
| [3670] | <213> 人工序列                   |    |
| [3671] | <220>                        |    |
| [3672] | <223> 合成的构建体                 |    |
| [3673] | <220>                        |    |
| [3674] | <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸 |    |
| [3675] | <220>                        |    |
| [3676] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3677] | <222> (1) .. (1)             |    |
| [3678] | <223> 2'-O-甲基尿苷              |    |
| [3679] | <220>                        |    |
| [3680] | <221> misc_feature           |    |
| [3681] | <222> (1) .. (5)             |    |
| [3682] | <223> 硫代磷酸酯主链                |    |
| [3683] | <220>                        |    |
| [3684] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3685] | <222> (2) .. (2)             |    |
| [3686] | <223> 2'-O-甲基腺苷              |    |
| [3687] | <220>                        |    |
| [3688] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3689] | <222> (3) .. (3)             |    |
| [3690] | <223> 2'-O-甲基鸟苷              |    |
| [3691] | <220>                        |    |
| [3692] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3693] | <222> (4) .. (5)             |    |
| [3694] | <223> 2'-O-甲基腺苷              |    |
| [3695] | <220>                        |    |
| [3696] | <221> misc_feature           |    |
| [3697] | <222> (5) .. (6)             |    |
| [3698] | <223> 磷酸二酯主链                 |    |
| [3699] | <220>                        |    |
| [3700] | <221> misc_feature           |    |
| [3701] | <222> (6) .. (15)            |    |
| [3702] | <223> 硫代磷酸酯主链                |    |
| [3703] | <220>                        |    |
| [3704] | <221> misc_feature           |    |

|        |                              |    |
|--------|------------------------------|----|
| [3705] | <222> (15) .. (16)           |    |
| [3706] | <223> 磷酸二酯主链                 |    |
| [3707] | <220>                        |    |
| [3708] | <221> misc_feature           |    |
| [3709] | <222> (16) .. (20)           |    |
| [3710] | <223> 硫代磷酸酯主链                |    |
| [3711] | <220>                        |    |
| [3712] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3713] | <222> (16) .. (16)           |    |
| [3714] | <223> 2'-O-甲基胞苷              |    |
| [3715] | <220>                        |    |
| [3716] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3717] | <222> (17) .. (18)           |    |
| [3718] | <223> 2'-O-甲基尿苷              |    |
| [3719] | <220>                        |    |
| [3720] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3721] | <222> (19) .. (20)           |    |
| [3722] | <223> 2'-O-甲基鸟苷              |    |
| [3723] | <400> 376                    |    |
| [3724] | nnnnntggca catctnnnnn        | 20 |
| [3725] | <210> 377                    |    |
| [3726] | <211> 20                     |    |
| [3727] | <212> DNA                    |    |
| [3728] | <213> 人工序列                   |    |
| [3729] | <220>                        |    |
| [3730] | <223> 合成的构建体                 |    |
| [3731] | <220>                        |    |
| [3732] | <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸 |    |
| [3733] | <220>                        |    |
| [3734] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3735] | <222> (1) .. (1)             |    |
| [3736] | <223> 2'-O-甲基尿苷              |    |
| [3737] | <220>                        |    |
| [3738] | <221> misc_feature           |    |
| [3739] | <222> (1) .. (2)             |    |
| [3740] | <223> 硫代磷酸酯主链                |    |
| [3741] | <220>                        |    |
| [3742] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3743] | <222> (2) .. (2)             |    |

[3744] <223> 2'-O-甲基腺苷  
[3745] <220>  
[3746] <221> misc\_feature  
[3747] <222> (2) .. (3)  
[3748] <223> 磷酸二酯主链  
[3749] <220>  
[3750] <221> 修饰的碱基  
[3751] <222> (3) .. (3)  
[3752] <223> 2'-O-甲基鸟苷  
[3753] <220>  
[3754] <221> misc\_feature  
[3755] <222> (3) .. (4)  
[3756] <223> 硫代磷酸酯主链  
[3757] <220>  
[3758] <221> misc\_feature  
[3759] <222> (4) .. (5)  
[3760] <223> 磷酸二酯主链  
[3761] <220>  
[3762] <221> 修饰的碱基  
[3763] <222> (4) .. (5)  
[3764] <223> 2'-O-甲基腺苷  
[3765] <220>  
[3766] <221> misc\_feature  
[3767] <222> (5) .. (6)  
[3768] <223> 硫代磷酸酯主链  
[3769] <220>  
[3770] <221> misc\_feature  
[3771] <222> (6) .. (7)  
[3772] <223> 磷酸二酯主链  
[3773] <220>  
[3774] <221> misc\_feature  
[3775] <222> (7) .. (8)  
[3776] <223> 硫代磷酸酯主链  
[3777] <220>  
[3778] <221> misc\_feature  
[3779] <222> (8) .. (9)  
[3780] <223> 磷酸二酯主链  
[3781] <220>  
[3782] <221> misc\_feature

|        |                    |
|--------|--------------------|
| [3783] | <222> (9) .. (10)  |
| [3784] | <223> 硫代磷酸酯主链      |
| [3785] | <220>              |
| [3786] | <221> misc_feature |
| [3787] | <222> (10) .. (11) |
| [3788] | <223> 磷酸二酯主链       |
| [3789] | <220>              |
| [3790] | <221> misc_feature |
| [3791] | <222> (11) .. (12) |
| [3792] | <223> 硫代磷酸酯主链      |
| [3793] | <220>              |
| [3794] | <221> misc_feature |
| [3795] | <222> (12) .. (13) |
| [3796] | <223> 磷酸二酯主链       |
| [3797] | <220>              |
| [3798] | <221> misc_feature |
| [3799] | <222> (13) .. (14) |
| [3800] | <223> 硫代磷酸酯主链      |
| [3801] | <220>              |
| [3802] | <221> misc_feature |
| [3803] | <222> (14) .. (15) |
| [3804] | <223> 磷酸二酯主链       |
| [3805] | <220>              |
| [3806] | <221> misc_feature |
| [3807] | <222> (15) .. (16) |
| [3808] | <223> 硫代磷酸酯主链      |
| [3809] | <220>              |
| [3810] | <221> 修饰的碱基        |
| [3811] | <222> (16) .. (16) |
| [3812] | <223> 2'-O-甲基胞苷    |
| [3813] | <220>              |
| [3814] | <221> misc_feature |
| [3815] | <222> (17) .. (18) |
| [3816] | <223> 硫代磷酸酯主链      |
| [3817] | <220>              |
| [3818] | <221> 修饰的碱基        |
| [3819] | <222> (17) .. (18) |
| [3820] | <223> 2'-O-甲基尿苷    |
| [3821] | <220>              |

|        |                              |    |
|--------|------------------------------|----|
| [3822] | <221> misc_feature           |    |
| [3823] | <222> (18) .. (19)           |    |
| [3824] | <223> 磷酸二酯主链                 |    |
| [3825] | <220>                        |    |
| [3826] | <221> misc_feature           |    |
| [3827] | <222> (19) .. (20)           |    |
| [3828] | <223> 硫代磷酸酯主链                |    |
| [3829] | <220>                        |    |
| [3830] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3831] | <222> (19) .. (20)           |    |
| [3832] | <223> 2'-O-甲基鸟苷              |    |
| [3833] | <400> 377                    |    |
| [3834] | nnnnntggca catctnnnnn        | 20 |
| [3835] | <210> 378                    |    |
| [3836] | <211> 20                     |    |
| [3837] | <212> DNA                    |    |
| [3838] | <213> 人工序列                   |    |
| [3839] | <220>                        |    |
| [3840] | <223> 合成的构建体                 |    |
| [3841] | <220>                        |    |
| [3842] | <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸 |    |
| [3843] | <220>                        |    |
| [3844] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3845] | <222> (1) .. (1)             |    |
| [3846] | <223> 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的胸苷   |    |
| [3847] | <220>                        |    |
| [3848] | <221> misc_feature           |    |
| [3849] | <222> (1) .. (20)            |    |
| [3850] | <223> 硫代磷酸酯主链                |    |
| [3851] | <220>                        |    |
| [3852] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3853] | <222> (2) .. (2)             |    |
| [3854] | <223> 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的腺苷   |    |
| [3855] | <220>                        |    |
| [3856] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [3857] | <222> (3) .. (3)             |    |
| [3858] | <223> 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的鸟苷   |    |
| [3859] | <220>                        |    |
| [3860] | <221> 修饰的碱基                  |    |

|        |                                  |    |
|--------|----------------------------------|----|
| [3861] | <222> (4) .. (5)                 |    |
| [3862] | <223> 2'-O- (2-甲氧基乙基) -修饰的腺苷     |    |
| [3863] | <220>                            |    |
| [3864] | <221> 修饰的碱基                      |    |
| [3865] | <222> (16) .. (16)               |    |
| [3866] | <223> 2'-O- (2-甲氧基乙基) -修饰的5-甲基胞苷 |    |
| [3867] | <220>                            |    |
| [3868] | <221> 修饰的碱基                      |    |
| [3869] | <222> (17) .. (18)               |    |
| [3870] | <223> 2'-O- (2-甲氧基乙基) -修饰的胸苷     |    |
| [3871] | <220>                            |    |
| [3872] | <221> 修饰的碱基                      |    |
| [3873] | <222> (19) .. (20)               |    |
| [3874] | <223> 2'-O- (2-甲氧基乙基) -修饰的鸟苷     |    |
| [3875] | <400> 378                        |    |
| [3876] | nnnnntggca catctnnnnn            | 20 |
| [3877] | <210> 379                        |    |
| [3878] | <211> 20                         |    |
| [3879] | <212> DNA                        |    |
| [3880] | <213> 人工序列                       |    |
| [3881] | <220>                            |    |
| [3882] | <223> 合成的构建体                     |    |
| [3883] | <220>                            |    |
| [3884] | <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸     |    |
| [3885] | <220>                            |    |
| [3886] | <221> misc_feature               |    |
| [3887] | <222> (1) .. (5)                 |    |
| [3888] | <223> 硫代磷酸酯主链                    |    |
| [3889] | <220>                            |    |
| [3890] | <221> 修饰的碱基                      |    |
| [3891] | <222> (1) .. (1)                 |    |
| [3892] | <223> 2'-O- (2-甲氧基乙基) -修饰的胸苷     |    |
| [3893] | <220>                            |    |
| [3894] | <221> 修饰的碱基                      |    |
| [3895] | <222> (2) .. (2)                 |    |
| [3896] | <223> 2'-O- (2-甲氧基乙基) -修饰的腺苷     |    |
| [3897] | <220>                            |    |
| [3898] | <221> 修饰的碱基                      |    |
| [3899] | <222> (3) .. (3)                 |    |

- [3900] <223> 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的鸟苷  
[3901] <220>  
[3902] <221> 修饰的碱基  
[3903] <222> (4) .. (5)  
[3904] <223> 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的腺苷  
[3905] <220>  
[3906] <221> misc\_feature  
[3907] <222> (5) .. (6)  
[3908] <223> 磷酸二酯主链  
[3909] <220>  
[3910] <221> misc\_feature  
[3911] <222> (6) .. (15)  
[3912] <223> 硫代磷酸酯主链  
[3913] <220>  
[3914] <221> misc\_feature  
[3915] <222> (15) .. (16)  
[3916] <223> 磷酸二酯主链  
[3917] <220>  
[3918] <221> 修饰的碱基  
[3919] <222> (16) .. (16)  
[3920] <223> 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的5-甲基胞苷  
[3921] <220>  
[3922] <221> misc\_feature  
[3923] <222> (16) .. (20)  
[3924] <223> 硫代磷酸酯主链  
[3925] <220>  
[3926] <221> 修饰的碱基  
[3927] <222> (17) .. (18)  
[3928] <223> 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的胸苷  
[3929] <220>  
[3930] <221> 修饰的碱基  
[3931] <222> (19) .. (20)  
[3932] <223> 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的鸟苷  
[3933] <400> 379  
[3934] nnnnntggca catctnnnnn  
[3935] <210> 380  
[3936] <211> 20  
[3937] <212> DNA  
[3938] <213> 人工序列

- [3939] <220>  
[3940] <223> 合成的构建体  
[3941] <220>  
[3942] <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸  
[3943] <220>  
[3944] <221> 修饰的碱基  
[3945] <222> (1) .. (1)  
[3946] <223> 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的胸苷  
[3947] <220>  
[3948] <221> misc\_feature  
[3949] <222> (1) .. (2)  
[3950] <223> 硫代磷酸酯主链  
[3951] <220>  
[3952] <221> misc\_feature  
[3953] <222> (2) .. (3)  
[3954] <223> 磷酸二酯主链  
[3955] <220>  
[3956] <221> 修饰的碱基  
[3957] <222> (2) .. (2)  
[3958] <223> 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的腺苷  
[3959] <220>  
[3960] <221> misc\_feature  
[3961] <222> (3) .. (4)  
[3962] <223> 硫代磷酸酯主链  
[3963] <220>  
[3964] <221> 修饰的碱基  
[3965] <222> (3) .. (3)  
[3966] <223> 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的鸟苷  
[3967] <220>  
[3968] <221> misc\_feature  
[3969] <222> (4) .. (5)  
[3970] <223> 磷酸二酯主链  
[3971] <220>  
[3972] <221> 修饰的碱基  
[3973] <222> (4) .. (5)  
[3974] <223> 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的腺苷  
[3975] <220>  
[3976] <221> misc\_feature  
[3977] <222> (5) .. (6)

[3978] <223> 硫代磷酸酯主链  
[3979] <220>  
[3980] <221> misc\_feature  
[3981] <222> (6) .. (7)  
[3982] <223> 磷酸二酯主链  
[3983] <220>  
[3984] <221> misc\_feature  
[3985] <222> (7) .. (8)  
[3986] <223> 硫代磷酸酯主链  
[3987] <220>  
[3988] <221> misc\_feature  
[3989] <222> (8) .. (9)  
[3990] <223> 磷酸二酯主链  
[3991] <220>  
[3992] <221> misc\_feature  
[3993] <222> (9) .. (10)  
[3994] <223> 硫代磷酸酯主链  
[3995] <220>  
[3996] <221> misc\_feature  
[3997] <222> (10) .. (11)  
[3998] <223> 磷酸二酯主链  
[3999] <220>  
[4000] <221> misc\_feature  
[4001] <222> (11) .. (12)  
[4002] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4003] <220>  
[4004] <221> misc\_feature  
[4005] <222> (12) .. (13)  
[4006] <223> 磷酸二酯主链  
[4007] <220>  
[4008] <221> misc\_feature  
[4009] <222> (13) .. (14)  
[4010] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4011] <220>  
[4012] <221> misc\_feature  
[4013] <222> (14) .. (15)  
[4014] <223> 磷酸二酯主链  
[4015] <220>  
[4016] <221> misc\_feature

|        |                                  |
|--------|----------------------------------|
| [4017] | <222> (15) .. (16)               |
| [4018] | <223> 硫代磷酸酯主链                    |
| [4019] | <220>                            |
| [4020] | <221> misc_feature               |
| [4021] | <222> (16) .. (17)               |
| [4022] | <223> 磷酸二酯主链                     |
| [4023] | <220>                            |
| [4024] | <221> 修饰的碱基                      |
| [4025] | <222> (16) .. (16)               |
| [4026] | <223> 2'-O- (2-甲氧基乙基) -修饰的5-甲基胞苷 |
| [4027] | <220>                            |
| [4028] | <221> misc_feature               |
| [4029] | <222> (17) .. (18)               |
| [4030] | <223> 硫代磷酸酯主链                    |
| [4031] | <220>                            |
| [4032] | <221> 修饰的碱基                      |
| [4033] | <222> (17) .. (18)               |
| [4034] | <223> 2'-O- (2-甲氧基乙基) -修饰的胸苷     |
| [4035] | <220>                            |
| [4036] | <221> misc_feature               |
| [4037] | <222> (18) .. (19)               |
| [4038] | <223> 磷酸二酯主链                     |
| [4039] | <220>                            |
| [4040] | <221> misc_feature               |
| [4041] | <222> (19) .. (20)               |
| [4042] | <223> 硫代磷酸酯主链                    |
| [4043] | <220>                            |
| [4044] | <221> 修饰的碱基                      |
| [4045] | <222> (19) .. (20)               |
| [4046] | <223> 2'-O- (2-甲氧基乙基) -修饰的鸟苷     |
| [4047] | <400> 380                        |
| [4048] | nnnnntggca catctnnnnn            |
| [4049] | <210> 381                        |
| [4050] | <211> 18                         |
| [4051] | <212> DNA                        |
| [4052] | <213> 人工序列                       |
| [4053] | <220>                            |
| [4054] | <223> 合成的构建体                     |
| [4055] | <220>                            |

[4056] <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸  
[4057] <220>  
[4058] <221> 修饰的碱基  
[4059] <222> (1) .. (1)  
[4060] <223> 锁核酸腺苷  
[4061] <220>  
[4062] <221> misc\_feature  
[4063] <222> (1) .. (18)  
[4064] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4065] <220>  
[4066] <221> 修饰的碱基  
[4067] <222> (2) .. (2)  
[4068] <223> 锁核酸鸟苷  
[4069] <220>  
[4070] <221> 修饰的碱基  
[4071] <222> (3) .. (3)  
[4072] <223> 锁核酸腺苷  
[4073] <220>  
[4074] <221> 修饰的碱基  
[4075] <222> (15) .. (15)  
[4076] <223> 锁核酸5-甲基胞苷  
[4077] <220>  
[4078] <221> 修饰的碱基  
[4079] <222> (16) .. (17)  
[4080] <223> 锁核酸胸苷  
[4081] <220>  
[4082] <221> 修饰的碱基  
[4083] <222> (18) .. (18)  
[4084] <223> 锁核酸鸟苷  
[4085] <400> 381  
[4086] nnnatggcac atctnnnn  
[4087] <210> 382  
[4088] <211> 18  
[4089] <212> DNA  
[4090] <213> 人工序列  
[4091] <220>  
[4092] <223> 合成的构建体  
[4093] <220>  
[4094] <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸

18

|        |                    |
|--------|--------------------|
| [4095] | <220>              |
| [4096] | <221> 修饰的碱基        |
| [4097] | <222> (1) .. (1)   |
| [4098] | <223> 锁核酸腺苷        |
| [4099] | <220>              |
| [4100] | <221> misc_feature |
| [4101] | <222> (1) .. (3)   |
| [4102] | <223> 硫代磷酸酯主链      |
| [4103] | <220>              |
| [4104] | <221> 修饰的碱基        |
| [4105] | <222> (2) .. (2)   |
| [4106] | <223> 锁核酸鸟苷        |
| [4107] | <220>              |
| [4108] | <221> misc_feature |
| [4109] | <222> (3) .. (4)   |
| [4110] | <223> 磷酸二酯主链       |
| [4111] | <220>              |
| [4112] | <221> 修饰的碱基        |
| [4113] | <222> (3) .. (3)   |
| [4114] | <223> 锁核酸腺苷        |
| [4115] | <220>              |
| [4116] | <221> misc_feature |
| [4117] | <222> (4) .. (14)  |
| [4118] | <223> 硫代磷酸酯主链      |
| [4119] | <220>              |
| [4120] | <221> misc_feature |
| [4121] | <222> (14) .. (15) |
| [4122] | <223> 磷酸二酯主链       |
| [4123] | <220>              |
| [4124] | <221> misc_feature |
| [4125] | <222> (15) .. (18) |
| [4126] | <223> 硫代磷酸酯主链      |
| [4127] | <220>              |
| [4128] | <221> 修饰的碱基        |
| [4129] | <222> (15) .. (15) |
| [4130] | <223> 锁核酸5-甲基胞苷    |
| [4131] | <220>              |
| [4132] | <221> 修饰的碱基        |
| [4133] | <222> (16) .. (17) |

|        |                              |    |
|--------|------------------------------|----|
| [4134] | <223> 锁核酸胸苷                  |    |
| [4135] | <220>                        |    |
| [4136] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [4137] | <222> (18) .. (18)           |    |
| [4138] | <223> 锁核酸鸟苷                  |    |
| [4139] | <400> 382                    |    |
| [4140] | nnnatggcac atctnnnn          | 18 |
| [4141] | <210> 383                    |    |
| [4142] | <211> 18                     |    |
| [4143] | <212> DNA                    |    |
| [4144] | <213> 人工序列                   |    |
| [4145] | <220>                        |    |
| [4146] | <223> 合成的构建体                 |    |
| [4147] | <220>                        |    |
| [4148] | <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸 |    |
| [4149] | <220>                        |    |
| [4150] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [4151] | <222> (1) .. (1)             |    |
| [4152] | <223> 锁核酸腺苷                  |    |
| [4153] | <220>                        |    |
| [4154] | <221> misc_feature           |    |
| [4155] | <222> (1) .. (2)             |    |
| [4156] | <223> 硫代磷酸酯主链                |    |
| [4157] | <220>                        |    |
| [4158] | <221> misc_feature           |    |
| [4159] | <222> (2) .. (3)             |    |
| [4160] | <223> 磷酸二酯主链                 |    |
| [4161] | <220>                        |    |
| [4162] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [4163] | <222> (2) .. (2)             |    |
| [4164] | <223> 锁核酸鸟苷                  |    |
| [4165] | <220>                        |    |
| [4166] | <221> misc_feature           |    |
| [4167] | <222> (3) .. (4)             |    |
| [4168] | <223> 硫代磷酸酯主链                |    |
| [4169] | <220>                        |    |
| [4170] | <221> 修饰的碱基                  |    |
| [4171] | <222> (3) .. (3)             |    |
| [4172] | <223> 锁核酸腺苷                  |    |

[4173] <220>  
[4174] <221> misc\_feature  
[4175] <222> (4) .. (5)  
[4176] <223> 磷酸二酯主链  
[4177] <220>  
[4178] <221> misc\_feature  
[4179] <222> (5) .. (6)  
[4180] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4181] <220>  
[4182] <221> misc\_feature  
[4183] <222> (6) .. (7)  
[4184] <223> 磷酸二酯主链  
[4185] <220>  
[4186] <221> misc\_feature  
[4187] <222> (7) .. (8)  
[4188] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4189] <220>  
[4190] <221> misc\_feature  
[4191] <222> (8) .. (9)  
[4192] <223> 磷酸二酯主链  
[4193] <220>  
[4194] <221> misc\_feature  
[4195] <222> (9) .. (10)  
[4196] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4197] <220>  
[4198] <221> misc\_feature  
[4199] <222> (10) .. (11)  
[4200] <223> 磷酸二酯主链  
[4201] <220>  
[4202] <221> misc\_feature  
[4203] <222> (11) .. (12)  
[4204] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4205] <220>  
[4206] <221> misc\_feature  
[4207] <222> (12) .. (13)  
[4208] <223> 磷酸二酯主链  
[4209] <220>  
[4210] <221> misc\_feature  
[4211] <222> (13) .. (14)

[4212] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4213] <220>  
[4214] <221> misc\_feature  
[4215] <222> (14) .. (15)  
[4216] <223> 磷酸二酯主链  
[4217] <220>  
[4218] <221> misc\_feature  
[4219] <222> (15) .. (16)  
[4220] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4221] <220>  
[4222] <221> 修饰的碱基  
[4223] <222> (15) .. (15)  
[4224] <223> 锁核酸5-甲基胞苷  
[4225] <220>  
[4226] <221> misc\_feature  
[4227] <222> (16) .. (17)  
[4228] <223> 磷酸二酯主链  
[4229] <220>  
[4230] <221> 修饰的碱基  
[4231] <222> (16) .. (17)  
[4232] <223> 锁核酸胸苷  
[4233] <220>  
[4234] <221> misc\_feature  
[4235] <222> (17) .. (18)  
[4236] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4237] <220>  
[4238] <221> 修饰的碱基  
[4239] <222> (18) .. (18)  
[4240] <223> 锁核酸鸟苷  
[4241] <400> 383  
[4242] nnnatggcac atctnnnn  
[4243] <210> 384  
[4244] <211> 18  
[4245] <212> DNA  
[4246] <213> 人工序列  
[4247] <220>  
[4248] <223> 合成的构建体  
[4249] <220>  
[4250] <223> DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸

18

|        |                     |                        |
|--------|---------------------|------------------------|
| [4251] | <220>               |                        |
| [4252] | <221>               | 修饰的碱基                  |
| [4253] | <222>               | (1) .. (1)             |
| [4254] | <223>               | 2'-O-甲基胞苷              |
| [4255] | <220>               |                        |
| [4256] | <221>               | misc_feature           |
| [4257] | <222>               | (1) .. (18)            |
| [4258] | <223>               | 硫代磷酸酯主链                |
| [4259] | <220>               |                        |
| [4260] | <221>               | 修饰的碱基                  |
| [4261] | <222>               | (2) .. (2)             |
| [4262] | <223>               | 2'-O-甲基尿苷              |
| [4263] | <220>               |                        |
| [4264] | <221>               | 修饰的碱基                  |
| [4265] | <222>               | (3) .. (4)             |
| [4266] | <223>               | 2'-O-甲基鸟苷              |
| [4267] | <220>               |                        |
| [4268] | <221>               | 修饰的碱基                  |
| [4269] | <222>               | (15) .. (16)           |
| [4270] | <223>               | 2'-O-甲基胞苷              |
| [4271] | <220>               |                        |
| [4272] | <221>               | 修饰的碱基                  |
| [4273] | <222>               | (17) .. (18)           |
| [4274] | <223>               | 2'-O-甲基腺苷              |
| [4275] | <400>               | 384                    |
| [4276] | nnnntgtcaa caagnnnn | 18                     |
| [4277] | <210>               | 385                    |
| [4278] | <211>               | 18                     |
| [4279] | <212>               | DNA                    |
| [4280] | <213>               | 人工序列                   |
| [4281] | <220>               |                        |
| [4282] | <223>               | 合成的构建体                 |
| [4283] | <220>               |                        |
| [4284] | <223>               | DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸 |
| [4285] | <220>               |                        |
| [4286] | <221>               | 修饰的碱基                  |
| [4287] | <222>               | (1) .. (1)             |
| [4288] | <223>               | 2'-O-甲基胞苷              |
| [4289] | <220>               |                        |

[4290] <221> misc\_feature  
[4291] <222> (1) .. (4)  
[4292] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4293] <220>  
[4294] <221> 修饰的碱基  
[4295] <222> (2) .. (2)  
[4296] <223> 2'-O-甲基尿苷  
[4297] <220>  
[4298] <221> 修饰的碱基  
[4299] <222> (3) .. (4)  
[4300] <223> 2'-O-甲基鸟苷  
[4301] <220>  
[4302] <221> misc\_feature  
[4303] <222> (4) .. (5)  
[4304] <223> 磷酸二酯主链  
[4305] <220>  
[4306] <221> misc\_feature  
[4307] <222> (5) .. (14)  
[4308] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4309] <220>  
[4310] <221> misc\_feature  
[4311] <222> (14) .. (15)  
[4312] <223> 磷酸二酯主链  
[4313] <220>  
[4314] <221> misc\_feature  
[4315] <222> (15) .. (18)  
[4316] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4317] <220>  
[4318] <221> 修饰的碱基  
[4319] <222> (15) .. (16)  
[4320] <223> 2'-O-甲基胞苷  
[4321] <220>  
[4322] <221> 修饰的碱基  
[4323] <222> (17) .. (18)  
[4324] <223> 2'-O-甲基腺苷  
[4325] <400> 385  
[4326] nnnntgtcaa caagnnnn  
[4327] <210> 386  
[4328] <211> 18

|        |       |                        |
|--------|-------|------------------------|
| [4329] | <212> | DNA                    |
| [4330] | <213> | 人工序列                   |
| [4331] | <220> |                        |
| [4332] | <223> | 合成的构建体                 |
| [4333] | <220> |                        |
| [4334] | <223> | DNA/RNA组合分子的描述:合成的寡核苷酸 |
| [4335] | <220> |                        |
| [4336] | <221> | 修饰的碱基                  |
| [4337] | <222> | (1) .. (1)             |
| [4338] | <223> | 2'-O-甲基胞苷              |
| [4339] | <220> |                        |
| [4340] | <221> | misc_feature           |
| [4341] | <222> | (1) .. (2)             |
| [4342] | <223> | 硫代磷酸酯主链                |
| [4343] | <220> |                        |
| [4344] | <221> | misc_feature           |
| [4345] | <222> | (2) .. (3)             |
| [4346] | <223> | 磷酸二酯主链                 |
| [4347] | <220> |                        |
| [4348] | <221> | 修饰的碱基                  |
| [4349] | <222> | (2) .. (2)             |
| [4350] | <223> | 2'-O-甲基尿苷              |
| [4351] | <220> |                        |
| [4352] | <221> | misc_feature           |
| [4353] | <222> | (3) .. (4)             |
| [4354] | <223> | 硫代磷酸酯主链                |
| [4355] | <220> |                        |
| [4356] | <221> | 修饰的碱基                  |
| [4357] | <222> | (3) .. (4)             |
| [4358] | <223> | 2'-O-甲基鸟苷              |
| [4359] | <220> |                        |
| [4360] | <221> | misc_feature           |
| [4361] | <222> | (4) .. (5)             |
| [4362] | <223> | 磷酸二酯主链                 |
| [4363] | <220> |                        |
| [4364] | <221> | misc_feature           |
| [4365] | <222> | (5) .. (6)             |
| [4366] | <223> | 硫代磷酸酯主链                |
| [4367] | <220> |                        |

[4368] <221> misc\_feature  
[4369] <222> (6) .. (7)  
[4370] <223> 磷酸二酯主链  
[4371] <220>  
[4372] <221> misc\_feature  
[4373] <222> (7) .. (8)  
[4374] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4375] <220>  
[4376] <221> misc\_feature  
[4377] <222> (8) .. (9)  
[4378] <223> 磷酸二酯主链  
[4379] <220>  
[4380] <221> misc\_feature  
[4381] <222> (9) .. (10)  
[4382] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4383] <220>  
[4384] <221> misc\_feature  
[4385] <222> (10) .. (11)  
[4386] <223> 磷酸二酯主链  
[4387] <220>  
[4388] <221> misc\_feature  
[4389] <222> (11) .. (12)  
[4390] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4391] <220>  
[4392] <221> misc\_feature  
[4393] <222> (12) .. (13)  
[4394] <223> 磷酸二酯主链  
[4395] <220>  
[4396] <221> misc\_feature  
[4397] <222> (13) .. (14)  
[4398] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4399] <220>  
[4400] <221> misc\_feature  
[4401] <222> (14) .. (15)  
[4402] <223> 磷酸二酯主链  
[4403] <220>  
[4404] <221> misc\_feature  
[4405] <222> (15) .. (16)  
[4406] <223> 硫代磷酸酯主链

|        |                     |                          |
|--------|---------------------|--------------------------|
| [4407] | <220>               |                          |
| [4408] | <221>               | 修饰的碱基                    |
| [4409] | <222>               | (15) .. (16)             |
| [4410] | <223>               | 2'-O-甲基胞苷                |
| [4411] | <220>               |                          |
| [4412] | <221>               | misc_feature             |
| [4413] | <222>               | (16) .. (17)             |
| [4414] | <223>               | 磷酸二酯主链                   |
| [4415] | <220>               |                          |
| [4416] | <221>               | misc_feature             |
| [4417] | <222>               | (17) .. (18)             |
| [4418] | <223>               | 硫代磷酸酯主链                  |
| [4419] | <220>               |                          |
| [4420] | <221>               | 修饰的碱基                    |
| [4421] | <222>               | (17) .. (18)             |
| [4422] | <223>               | 2'-O-甲基腺苷                |
| [4423] | <400>               | 386                      |
| [4424] | nnnntgtcaa caagnnnn | 18                       |
| [4425] | <210>               | 387                      |
| [4426] | <211>               | 18                       |
| [4427] | <212>               | DNA                      |
| [4428] | <213>               | 人工序列                     |
| [4429] | <220>               |                          |
| [4430] | <223>               | 合成的构建体                   |
| [4431] | <220>               |                          |
| [4432] | <221>               | 修饰的碱基                    |
| [4433] | <222>               | (1) .. (1)               |
| [4434] | <223>               | 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的5-甲基胞苷 |
| [4435] | <220>               |                          |
| [4436] | <221>               | misc_feature             |
| [4437] | <222>               | (1) .. (18)              |
| [4438] | <223>               | 硫代磷酸酯主链                  |
| [4439] | <220>               |                          |
| [4440] | <221>               | 修饰的碱基                    |
| [4441] | <222>               | (2) .. (2)               |
| [4442] | <223>               | 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的胸苷     |
| [4443] | <220>               |                          |
| [4444] | <221>               | 修饰的碱基                    |
| [4445] | <222>               | (3) .. (4)               |

[4446] <223> 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的鸟苷  
[4447] <220>  
[4448] <221> 修饰的碱基  
[4449] <222> (15) .. (16)  
[4450] <223> 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的5-甲基胞苷  
[4451] <220>  
[4452] <221> 修饰的碱基  
[4453] <222> (17) .. (18)  
[4454] <223> 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的腺苷  
[4455] <400> 387  
[4456] nnnntgtcaa caagnnnn  
[4457] <210> 388  
[4458] <211> 18  
[4459] <212> DNA  
[4460] <213> 人工序列  
[4461] <220>  
[4462] <223> 合成的构建体  
[4463] <220>  
[4464] <221> 修饰的碱基  
[4465] <222> (1) .. (1)  
[4466] <223> 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的5-甲基胞苷  
[4467] <220>  
[4468] <221> misc\_feature  
[4469] <222> (1) .. (4)  
[4470] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4471] <220>  
[4472] <221> 修饰的碱基  
[4473] <222> (2) .. (2)  
[4474] <223> 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的胸苷  
[4475] <220>  
[4476] <221> 修饰的碱基  
[4477] <222> (3) .. (4)  
[4478] <223> 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的鸟苷  
[4479] <220>  
[4480] <221> misc\_feature  
[4481] <222> (4) .. (5)  
[4482] <223> 磷酸二酯主链  
[4483] <220>  
[4484] <221> misc\_feature

18

[4485] <222> (5) .. (14)  
[4486] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4487] <220>  
[4488] <221> misc\_feature  
[4489] <222> (14) .. (15)  
[4490] <223> 磷酸二酯主链  
[4491] <220>  
[4492] <221> misc\_feature  
[4493] <222> (15) .. (18)  
[4494] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4495] <220>  
[4496] <221> 修饰的碱基  
[4497] <222> (15) .. (16)  
[4498] <223> 2'-O- (2-甲氧基乙基) -修饰的5-甲基胞苷  
[4499] <220>  
[4500] <221> 修饰的碱基  
[4501] <222> (17) .. (18)  
[4502] <223> 2'-O- (2-甲氧基乙基) -修饰的腺苷  
[4503] <400> 388  
[4504] nnnntgtcaa caagnnnn  
[4505] <210> 389  
[4506] <211> 18  
[4507] <212> DNA  
[4508] <213> 人工序列  
[4509] <220>  
[4510] <223> 合成的构建体  
[4511] <220>  
[4512] <221> 修饰的碱基  
[4513] <222> (1) .. (1)  
[4514] <223> 2'-O- (2-甲氧基乙基) -修饰的5-甲基胞苷  
[4515] <220>  
[4516] <221> misc\_feature  
[4517] <222> (1) .. (2)  
[4518] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4519] <220>  
[4520] <221> misc\_feature  
[4521] <222> (2) .. (3)  
[4522] <223> 磷酸二酯主链  
[4523] <220>

18

- [4524] <221> 修饰的碱基  
[4525] <222> (2) .. (2)  
[4526] <223> 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的胸苷  
[4527] <220>  
[4528] <221> misc\_feature  
[4529] <222> (3) .. (4)  
[4530] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4531] <220>  
[4532] <221> 修饰的碱基  
[4533] <222> (3) .. (4)  
[4534] <223> 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的鸟苷  
[4535] <220>  
[4536] <221> misc\_feature  
[4537] <222> (4) .. (5)  
[4538] <223> 磷酸二酯主链  
[4539] <220>  
[4540] <221> misc\_feature  
[4541] <222> (5) .. (6)  
[4542] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4543] <220>  
[4544] <221> misc\_feature  
[4545] <222> (6) .. (7)  
[4546] <223> 磷酸二酯主链  
[4547] <220>  
[4548] <221> misc\_feature  
[4549] <222> (7) .. (8)  
[4550] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4551] <220>  
[4552] <221> misc\_feature  
[4553] <222> (8) .. (9)  
[4554] <223> 磷酸二酯主链  
[4555] <220>  
[4556] <221> misc\_feature  
[4557] <222> (9) .. (10)  
[4558] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4559] <220>  
[4560] <221> misc\_feature  
[4561] <222> (10) .. (11)  
[4562] <223> 磷酸二酯主链

|        |                                |
|--------|--------------------------------|
| [4563] | <220>                          |
| [4564] | <221> misc_feature             |
| [4565] | <222> (11) .. (12)             |
| [4566] | <223> 硫代磷酸酯主链                  |
| [4567] | <220>                          |
| [4568] | <221> misc_feature             |
| [4569] | <222> (12) .. (13)             |
| [4570] | <223> 磷酸二酯主链                   |
| [4571] | <220>                          |
| [4572] | <221> misc_feature             |
| [4573] | <222> (13) .. (14)             |
| [4574] | <223> 硫代磷酸酯主链                  |
| [4575] | <220>                          |
| [4576] | <221> misc_feature             |
| [4577] | <222> (14) .. (15)             |
| [4578] | <223> 磷酸二酯主链                   |
| [4579] | <220>                          |
| [4580] | <221> misc_feature             |
| [4581] | <222> (15) .. (16)             |
| [4582] | <223> 硫代磷酸酯主链                  |
| [4583] | <220>                          |
| [4584] | <221> 修饰的碱基                    |
| [4585] | <222> (15) .. (16)             |
| [4586] | <223> 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的5-甲基胞苷 |
| [4587] | <220>                          |
| [4588] | <221> misc_feature             |
| [4589] | <222> (16) .. (17)             |
| [4590] | <223> 磷酸二酯主链                   |
| [4591] | <220>                          |
| [4592] | <221> misc_feature             |
| [4593] | <222> (17) .. (18)             |
| [4594] | <223> 硫代磷酸酯主链                  |
| [4595] | <220>                          |
| [4596] | <221> 修饰的碱基                    |
| [4597] | <222> (17) .. (18)             |
| [4598] | <223> 2'-O-(2-甲氧基乙基)-修饰的腺苷     |
| [4599] | <400> 389                      |
| [4600] | nnntgtcaa caagnnnn             |
| [4601] | <210> 390                      |

[4602] <211> 17  
[4603] <212> DNA  
[4604] <213> 人工序列  
[4605] <220>  
[4606] <223> 合成的构建体  
[4607] <220>  
[4608] <221> 修饰的碱基  
[4609] <222> (1) .. (1)  
[4610] <223> 锁核酸胸苷  
[4611] <220>  
[4612] <221> misc\_feature  
[4613] <222> (1) .. (17)  
[4614] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4615] <220>  
[4616] <221> 修饰的碱基  
[4617] <222> (2) .. (3)  
[4618] <223> 锁核酸鸟苷  
[4619] <220>  
[4620] <221> 修饰的碱基  
[4621] <222> (14) .. (15)  
[4622] <223> 锁核酸5-甲基胞苷  
[4623] <220>  
[4624] <221> 修饰的碱基  
[4625] <222> (16) .. (17)  
[4626] <223> 锁核酸腺苷  
[4627] <400> 390  
[4628] nnntgtcaac aagnnnn  
[4629] <210> 391  
[4630] <211> 17  
[4631] <212> DNA  
[4632] <213> 人工序列  
[4633] <220>  
[4634] <223> 合成的构建体  
[4635] <220>  
[4636] <221> 修饰的碱基  
[4637] <222> (1) .. (1)  
[4638] <223> 锁核酸胸苷  
[4639] <220>  
[4640] <221> misc\_feature

17

[4641] <222> (1) .. (3)  
[4642] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4643] <220>  
[4644] <221> 修饰的碱基  
[4645] <222> (2) .. (3)  
[4646] <223> 锁核酸鸟苷  
[4647] <220>  
[4648] <221> misc\_feature  
[4649] <222> (3) .. (4)  
[4650] <223> 磷酸二酯主链  
[4651] <220>  
[4652] <221> misc\_feature  
[4653] <222> (4) .. (13)  
[4654] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4655] <220>  
[4656] <221> misc\_feature  
[4657] <222> (13) .. (14)  
[4658] <223> 磷酸二酯主链  
[4659] <220>  
[4660] <221> misc\_feature  
[4661] <222> (14) .. (17)  
[4662] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4663] <220>  
[4664] <221> 修饰的碱基  
[4665] <222> (14) .. (15)  
[4666] <223> 锁核酸5-甲基胞苷  
[4667] <220>  
[4668] <221> 修饰的碱基  
[4669] <222> (16) .. (17)  
[4670] <223> 锁核酸腺苷  
[4671] <400> 391  
[4672] nnntgtcaac aagnnnn  
[4673] <210> 392  
[4674] <211> 17  
[4675] <212> DNA  
[4676] <213> 人工序列  
[4677] <220>  
[4678] <223> 合成的构建体  
[4679] <220>

17

[4680] <221> 修饰的碱基  
[4681] <222> (1) .. (1)  
[4682] <223> 锁核酸胸苷  
[4683] <220>  
[4684] <221> misc\_feature  
[4685] <222> (1) .. (2)  
[4686] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4687] <220>  
[4688] <221> misc\_feature  
[4689] <222> (2) .. (3)  
[4690] <223> 磷酸二酯主链  
[4691] <220>  
[4692] <221> 修饰的碱基  
[4693] <222> (2) .. (3)  
[4694] <223> 锁核酸鸟苷  
[4695] <220>  
[4696] <221> misc\_feature  
[4697] <222> (3) .. (4)  
[4698] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4699] <220>  
[4700] <221> misc\_feature  
[4701] <222> (4) .. (5)  
[4702] <223> 磷酸二酯主链  
[4703] <220>  
[4704] <221> misc\_feature  
[4705] <222> (5) .. (6)  
[4706] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4707] <220>  
[4708] <221> misc\_feature  
[4709] <222> (6) .. (7)  
[4710] <223> 磷酸二酯主链  
[4711] <220>  
[4712] <221> misc\_feature  
[4713] <222> (7) .. (8)  
[4714] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4715] <220>  
[4716] <221> misc\_feature  
[4717] <222> (8) .. (9)  
[4718] <223> 磷酸二酯主链

[4719] <220>  
[4720] <221> misc\_feature  
[4721] <222> (9) .. (10)  
[4722] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4723] <220>  
[4724] <221> misc\_feature  
[4725] <222> (10) .. (11)  
[4726] <223> 磷酸二酯主链  
[4727] <220>  
[4728] <221> misc\_feature  
[4729] <222> (11) .. (12)  
[4730] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4731] <220>  
[4732] <221> misc\_feature  
[4733] <222> (12) .. (13)  
[4734] <223> 磷酸二酯主链  
[4735] <220>  
[4736] <221> misc\_feature  
[4737] <222> (13) .. (14)  
[4738] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4739] <220>  
[4740] <221> misc\_feature  
[4741] <222> (14) .. (16)  
[4742] <223> 磷酸二酯主链  
[4743] <220>  
[4744] <221> 修饰的碱基  
[4745] <222> (14) .. (15)  
[4746] <223> 锁核酸5-甲基胞苷  
[4747] <220>  
[4748] <221> misc\_feature  
[4749] <222> (16) .. (17)  
[4750] <223> 硫代磷酸酯主链  
[4751] <220>  
[4752] <221> 修饰的碱基  
[4753] <222> (16) .. (17)  
[4754] <223> 锁核酸腺苷  
[4755] <400> 392  
[4756] nnntgtcaac aagnnnn  
[4757] <210> 393

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [4758] | <211> 20              |    |
| [4759] | <212> RNA             |    |
| [4760] | <213> 人工序列            |    |
| [4761] | <220>                 |    |
| [4762] | <223> 合成的构建体          |    |
| [4763] | <400> 393             |    |
| [4764] | gaaaccaucu cugggauaag | 20 |
| [4765] | <210> 394             |    |
| [4766] | <211> 20              |    |
| [4767] | <212> RNA             |    |
| [4768] | <213> 人工序列            |    |
| [4769] | <220>                 |    |
| [4770] | <223> 合成的构建体          |    |
| [4771] | <400> 394             |    |
| [4772] | aaaccaucuc ugggauaagg | 20 |
| [4773] | <210> 395             |    |
| [4774] | <211> 20              |    |
| [4775] | <212> RNA             |    |
| [4776] | <213> 人工序列            |    |
| [4777] | <220>                 |    |
| [4778] | <223> 合成的构建体          |    |
| [4779] | <400> 395             |    |
| [4780] | aaccaucucu gggauaagga | 20 |
| [4781] | <210> 396             |    |
| [4782] | <211> 20              |    |
| [4783] | <212> RNA             |    |
| [4784] | <213> 人工序列            |    |
| [4785] | <220>                 |    |
| [4786] | <223> 合成的构建体          |    |
| [4787] | <400> 396             |    |
| [4788] | accaucucug ggauaaggau | 20 |
| [4789] | <210> 397             |    |
| [4790] | <211> 20              |    |
| [4791] | <212> RNA             |    |
| [4792] | <213> 人工序列            |    |
| [4793] | <220>                 |    |
| [4794] | <223> 合成的构建体          |    |
| [4795] | <400> 397             |    |
| [4796] | ccaucucugg gauaaggau  | 20 |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [4797] | <210> 398             |    |
| [4798] | <211> 20              |    |
| [4799] | <212> RNA             |    |
| [4800] | <213> 人工序列            |    |
| [4801] | <220>                 |    |
| [4802] | <223> 合成的构建体          |    |
| [4803] | <400> 398             |    |
| [4804] | caucucuggg auaaggauga | 20 |
| [4805] | <210> 399             |    |
| [4806] | <211> 20              |    |
| [4807] | <212> RNA             |    |
| [4808] | <213> 人工序列            |    |
| [4809] | <220>                 |    |
| [4810] | <223> 合成的构建体          |    |
| [4811] | <400> 399             |    |
| [4812] | aucucuggga uaaggaugac | 20 |
| [4813] | <210> 400             |    |
| [4814] | <211> 20              |    |
| [4815] | <212> RNA             |    |
| [4816] | <213> 人工序列            |    |
| [4817] | <220>                 |    |
| [4818] | <223> 合成的构建体          |    |
| [4819] | <400> 400             |    |
| [4820] | ucucugggau aaggaugacu | 20 |
| [4821] | <210> 401             |    |
| [4822] | <211> 20              |    |
| [4823] | <212> RNA             |    |
| [4824] | <213> 人工序列            |    |
| [4825] | <220>                 |    |
| [4826] | <223> 合成的构建体          |    |
| [4827] | <400> 401             |    |
| [4828] | cucugggaua aggaugacug | 20 |
| [4829] | <210> 402             |    |
| [4830] | <211> 20              |    |
| [4831] | <212> RNA             |    |
| [4832] | <213> 人工序列            |    |
| [4833] | <220>                 |    |
| [4834] | <223> 合成的构建体          |    |
| [4835] | <400> 402             |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [4836] | ucugggauaa ggaugacuga | 20 |
| [4837] | <210> 403             |    |
| [4838] | <211> 20              |    |
| [4839] | <212> RNA             |    |
| [4840] | <213> 人工序列            |    |
| [4841] | <220>                 |    |
| [4842] | <223> 合成的构建体          |    |
| [4843] | <400> 403             |    |
| [4844] | cugggauaag gaugacugag | 20 |
| [4845] | <210> 404             |    |
| [4846] | <211> 20              |    |
| [4847] | <212> RNA             |    |
| [4848] | <213> 人工序列            |    |
| [4849] | <220>                 |    |
| [4850] | <223> 合成的构建体          |    |
| [4851] | <400> 404             |    |
| [4852] | ugggauaagg augacugagg | 20 |
| [4853] | <210> 405             |    |
| [4854] | <211> 20              |    |
| [4855] | <212> RNA             |    |
| [4856] | <213> 人工序列            |    |
| [4857] | <220>                 |    |
| [4858] | <223> 合成的构建体          |    |
| [4859] | <400> 405             |    |
| [4860] | gggauaagga ugacugagga | 20 |
| [4861] | <210> 406             |    |
| [4862] | <211> 20              |    |
| [4863] | <212> RNA             |    |
| [4864] | <213> 人工序列            |    |
| [4865] | <220>                 |    |
| [4866] | <223> 合成的构建体          |    |
| [4867] | <400> 406             |    |
| [4868] | ggauaaggau gacugaggaa | 20 |
| [4869] | <210> 407             |    |
| [4870] | <211> 20              |    |
| [4871] | <212> RNA             |    |
| [4872] | <213> 人工序列            |    |
| [4873] | <220>                 |    |
| [4874] | <223> 合成的构建体          |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [4875] | <400> 407             |    |
| [4876] | gcugaaacaa cugaaacuuc | 20 |
| [4877] | <210> 408             |    |
| [4878] | <211> 20              |    |
| [4879] | <212> RNA             |    |
| [4880] | <213> 人工序列            |    |
| [4881] | <220>                 |    |
| [4882] | <223> 合成的构建体          |    |
| [4883] | <400> 408             |    |
| [4884] | gaaacaacug aaacuucagg | 20 |
| [4885] | <210> 409             |    |
| [4886] | <211> 20              |    |
| [4887] | <212> RNA             |    |
| [4888] | <213> 人工序列            |    |
| [4889] | <220>                 |    |
| [4890] | <223> 合成的构建体          |    |
| [4891] | <400> 409             |    |
| [4892] | aaacaacuga aacuucaggg | 20 |
| [4893] | <210> 410             |    |
| [4894] | <211> 20              |    |
| [4895] | <212> RNA             |    |
| [4896] | <213> 人工序列            |    |
| [4897] | <220>                 |    |
| [4898] | <223> 合成的构建体          |    |
| [4899] | <400> 410             |    |
| [4900] | aacaacugaa acuucaggga | 20 |
| [4901] | <210> 411             |    |
| [4902] | <211> 20              |    |
| [4903] | <212> RNA             |    |
| [4904] | <213> 人工序列            |    |
| [4905] | <220>                 |    |
| [4906] | <223> 合成的构建体          |    |
| [4907] | <400> 411             |    |
| [4908] | acaacugaaa cuucaggga  | 20 |
| [4909] | <210> 412             |    |
| [4910] | <211> 20              |    |
| [4911] | <212> RNA             |    |
| [4912] | <213> 人工序列            |    |
| [4913] | <220>                 |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [4914] | <223> 合成的构建体          |    |
| [4915] | <400> 412             |    |
| [4916] | caacugaaac uucagggaaa | 20 |
| [4917] | <210> 413             |    |
| [4918] | <211> 20              |    |
| [4919] | <212> RNA             |    |
| [4920] | <213> 人工序列            |    |
| [4921] | <220>                 |    |
| [4922] | <223> 合成的构建体          |    |
| [4923] | <400> 413             |    |
| [4924] | acugaaacuu cagggaaaag | 20 |
| [4925] | <210> 414             |    |
| [4926] | <211> 19              |    |
| [4927] | <212> RNA             |    |
| [4928] | <213> 人工序列            |    |
| [4929] | <220>                 |    |
| [4930] | <223> 合成的构建体          |    |
| [4931] | <400> 414             |    |
| [4932] | aaccaucucu gggauaagg  | 19 |
| [4933] | <210> 415             |    |
| [4934] | <211> 19              |    |
| [4935] | <212> RNA             |    |
| [4936] | <213> 人工序列            |    |
| [4937] | <220>                 |    |
| [4938] | <223> 合成的构建体          |    |
| [4939] | <400> 415             |    |
| [4940] | accaucucug ggauaagga  | 19 |
| [4941] | <210> 416             |    |
| [4942] | <211> 19              |    |
| [4943] | <212> RNA             |    |
| [4944] | <213> 人工序列            |    |
| [4945] | <220>                 |    |
| [4946] | <223> 合成的构建体          |    |
| [4947] | <400> 416             |    |
| [4948] | ccaucucugg gauaaggau  | 19 |
| [4949] | <210> 417             |    |
| [4950] | <211> 19              |    |
| [4951] | <212> RNA             |    |
| [4952] | <213> 人工序列            |    |

|        |                      |    |
|--------|----------------------|----|
| [4953] | <220>                |    |
| [4954] | <223> 合成的构建体         |    |
| [4955] | <400> 417            |    |
| [4956] | caucucuggg auaaggaug | 19 |
| [4957] | <210> 418            |    |
| [4958] | <211> 19             |    |
| [4959] | <212> RNA            |    |
| [4960] | <213> 人工序列           |    |
| [4961] | <220>                |    |
| [4962] | <223> 合成的构建体         |    |
| [4963] | <400> 418            |    |
| [4964] | aucucuggga uaaggauga | 19 |
| [4965] | <210> 419            |    |
| [4966] | <211> 19             |    |
| [4967] | <212> RNA            |    |
| [4968] | <213> 人工序列           |    |
| [4969] | <220>                |    |
| [4970] | <223> 合成的构建体         |    |
| [4971] | <400> 419            |    |
| [4972] | ucucugggau aaggaugac | 19 |
| [4973] | <210> 420            |    |
| [4974] | <211> 19             |    |
| [4975] | <212> RNA            |    |
| [4976] | <213> 人工序列           |    |
| [4977] | <220>                |    |
| [4978] | <223> 合成的构建体         |    |
| [4979] | <400> 420            |    |
| [4980] | cucugggaua aggaugacu | 19 |
| [4981] | <210> 421            |    |
| [4982] | <211> 19             |    |
| [4983] | <212> RNA            |    |
| [4984] | <213> 人工序列           |    |
| [4985] | <220>                |    |
| [4986] | <223> 合成的构建体         |    |
| [4987] | <400> 421            |    |
| [4988] | ucugggauaa ggaugacug | 19 |
| [4989] | <210> 422            |    |
| [4990] | <211> 19             |    |
| [4991] | <212> RNA            |    |

|        |                      |    |
|--------|----------------------|----|
| [4992] | <213> 人工序列           |    |
| [4993] | <220>                |    |
| [4994] | <223> 合成的构建体         |    |
| [4995] | <400> 422            |    |
| [4996] | cugggauaag gaugacuga | 19 |
| [4997] | <210> 423            |    |
| [4998] | <211> 19             |    |
| [4999] | <212> RNA            |    |
| [5000] | <213> 人工序列           |    |
| [5001] | <220>                |    |
| [5002] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5003] | <400> 423            |    |
| [5004] | ugggauaagg augacugag | 19 |
| [5005] | <210> 424            |    |
| [5006] | <211> 19             |    |
| [5007] | <212> RNA            |    |
| [5008] | <213> 人工序列           |    |
| [5009] | <220>                |    |
| [5010] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5011] | <400> 424            |    |
| [5012] | gggauaagga ugacugagg | 19 |
| [5013] | <210> 425            |    |
| [5014] | <211> 19             |    |
| [5015] | <212> RNA            |    |
| [5016] | <213> 人工序列           |    |
| [5017] | <220>                |    |
| [5018] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5019] | <400> 425            |    |
| [5020] | ggauaaggau gacugagga | 19 |
| [5021] | <210> 426            |    |
| [5022] | <211> 19             |    |
| [5023] | <212> RNA            |    |
| [5024] | <213> 人工序列           |    |
| [5025] | <220>                |    |
| [5026] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5027] | <400> 426            |    |
| [5028] | aacaacugaa acuucaggg | 19 |
| [5029] | <210> 427            |    |
| [5030] | <211> 19             |    |

|        |                      |    |
|--------|----------------------|----|
| [5031] | <212> RNA            |    |
| [5032] | <213> 人工序列           |    |
| [5033] | <220>                |    |
| [5034] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5035] | <400> 427            |    |
| [5036] | acaacugaaa cuucaggga | 19 |
| [5037] | <210> 428            |    |
| [5038] | <211> 19             |    |
| [5039] | <212> RNA            |    |
| [5040] | <213> 人工序列           |    |
| [5041] | <220>                |    |
| [5042] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5043] | <400> 428            |    |
| [5044] | caacugaaac uucaggga  | 19 |
| [5045] | <210> 429            |    |
| [5046] | <211> 19             |    |
| [5047] | <212> RNA            |    |
| [5048] | <213> 人工序列           |    |
| [5049] | <220>                |    |
| [5050] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5051] | <400> 429            |    |
| [5052] | caacugaaac uucaggga  | 19 |
| [5053] | <210> 430            |    |
| [5054] | <211> 18             |    |
| [5055] | <212> RNA            |    |
| [5056] | <213> 人工序列           |    |
| [5057] | <220>                |    |
| [5058] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5059] | <400> 430            |    |
| [5060] | ccaucucugg gauaagga  | 18 |
| [5061] | <210> 431            |    |
| [5062] | <211> 18             |    |
| [5063] | <212> RNA            |    |
| [5064] | <213> 人工序列           |    |
| [5065] | <220>                |    |
| [5066] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5067] | <400> 431            |    |
| [5068] | caucucuggg auaaggau  | 18 |
| [5069] | <210> 432            |    |

|        |                     |    |
|--------|---------------------|----|
| [5070] | <211> 18            |    |
| [5071] | <212> RNA           |    |
| [5072] | <213> 人工序列          |    |
| [5073] | <220>               |    |
| [5074] | <223> 合成的构建体        |    |
| [5075] | <400> 432           |    |
| [5076] | aucucuggga uaaggaug | 18 |
| [5077] | <210> 433           |    |
| [5078] | <211> 18            |    |
| [5079] | <212> RNA           |    |
| [5080] | <213> 人工序列          |    |
| [5081] | <220>               |    |
| [5082] | <223> 合成的构建体        |    |
| [5083] | <400> 433           |    |
| [5084] | ucucugggau aaggauga | 18 |
| [5085] | <210> 434           |    |
| [5086] | <211> 18            |    |
| [5087] | <212> RNA           |    |
| [5088] | <213> 人工序列          |    |
| [5089] | <220>               |    |
| [5090] | <223> 合成的构建体        |    |
| [5091] | <400> 434           |    |
| [5092] | cucugggaua aggaugac | 18 |
| [5093] | <210> 435           |    |
| [5094] | <211> 18            |    |
| [5095] | <212> RNA           |    |
| [5096] | <213> 人工序列          |    |
| [5097] | <220>               |    |
| [5098] | <223> 合成的构建体        |    |
| [5099] | <400> 435           |    |
| [5100] | ucugggauaa ggaugacu | 18 |
| [5101] | <210> 436           |    |
| [5102] | <211> 18            |    |
| [5103] | <212> RNA           |    |
| [5104] | <213> 人工序列          |    |
| [5105] | <220>               |    |
| [5106] | <223> 合成的构建体        |    |
| [5107] | <400> 436           |    |
| [5108] | cugggauaag gaugacug | 18 |

|        |                     |    |
|--------|---------------------|----|
| [5109] | <210> 437           |    |
| [5110] | <211> 18            |    |
| [5111] | <212> RNA           |    |
| [5112] | <213> 人工序列          |    |
| [5113] | <220>               |    |
| [5114] | <223> 合成的构建体        |    |
| [5115] | <400> 437           |    |
| [5116] | ugggauaagg augacuga | 18 |
| [5117] | <210> 438           |    |
| [5118] | <211> 18            |    |
| [5119] | <212> RNA           |    |
| [5120] | <213> 人工序列          |    |
| [5121] | <220>               |    |
| [5122] | <223> 合成的构建体        |    |
| [5123] | <400> 438           |    |
| [5124] | gggauaagga ugacugag | 18 |
| [5125] | <210> 439           |    |
| [5126] | <211> 18            |    |
| [5127] | <212> RNA           |    |
| [5128] | <213> 人工序列          |    |
| [5129] | <220>               |    |
| [5130] | <223> 合成的构建体        |    |
| [5131] | <400> 439           |    |
| [5132] | ggauaaggau gacugagg | 18 |
| [5133] | <210> 440           |    |
| [5134] | <211> 18            |    |
| [5135] | <212> RNA           |    |
| [5136] | <213> 人工序列          |    |
| [5137] | <220>               |    |
| [5138] | <223> 合成的构建体        |    |
| [5139] | <400> 440           |    |
| [5140] | acaacugaaa cuucaggg | 18 |
| [5141] | <210> 441           |    |
| [5142] | <211> 20            |    |
| [5143] | <212> DNA           |    |
| [5144] | <213> 人工序列          |    |
| [5145] | <220>               |    |
| [5146] | <223> 合成的构建体        |    |
| [5147] | <400> 441           |    |

|        |                        |    |
|--------|------------------------|----|
| [5148] | cttatcccag agatggtttc  | 20 |
| [5149] | <210> 442              |    |
| [5150] | <211> 20               |    |
| [5151] | <212> DNA              |    |
| [5152] | <213> 人工序列             |    |
| [5153] | <220>                  |    |
| [5154] | <223> 合成的构建体           |    |
| [5155] | <400> 442              |    |
| [5156] | cccttatccca gagatggttt | 20 |
| [5157] | <210> 443              |    |
| [5158] | <211> 20               |    |
| [5159] | <212> DNA              |    |
| [5160] | <213> 人工序列             |    |
| [5161] | <220>                  |    |
| [5162] | <223> 合成的构建体           |    |
| [5163] | <400> 443              |    |
| [5164] | tccttatccc agagatggtt  | 20 |
| [5165] | <210> 444              |    |
| [5166] | <211> 20               |    |
| [5167] | <212> DNA              |    |
| [5168] | <213> 人工序列             |    |
| [5169] | <220>                  |    |
| [5170] | <223> 合成的构建体           |    |
| [5171] | <400> 444              |    |
| [5172] | atccttatcc cagagatggt  | 20 |
| [5173] | <210> 445              |    |
| [5174] | <211> 20               |    |
| [5175] | <212> DNA              |    |
| [5176] | <213> 人工序列             |    |
| [5177] | <220>                  |    |
| [5178] | <223> 合成的构建体           |    |
| [5179] | <400> 445              |    |
| [5180] | catccttatc ccagagatgg  | 20 |
| [5181] | <210> 446              |    |
| [5182] | <211> 20               |    |
| [5183] | <212> DNA              |    |
| [5184] | <213> 人工序列             |    |
| [5185] | <220>                  |    |
| [5186] | <223> 合成的构建体           |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [5187] | <400> 446             |    |
| [5188] | tcatccttat cccagagatg | 20 |
| [5189] | <210> 447             |    |
| [5190] | <211> 20              |    |
| [5191] | <212> DNA             |    |
| [5192] | <213> 人工序列            |    |
| [5193] | <220>                 |    |
| [5194] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5195] | <400> 447             |    |
| [5196] | gtcatcctta tcccagagat | 20 |
| [5197] | <210> 448             |    |
| [5198] | <211> 20              |    |
| [5199] | <212> DNA             |    |
| [5200] | <213> 人工序列            |    |
| [5201] | <220>                 |    |
| [5202] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5203] | <400> 448             |    |
| [5204] | agtcatcctt atcccagaga | 20 |
| [5205] | <210> 449             |    |
| [5206] | <211> 20              |    |
| [5207] | <212> DNA             |    |
| [5208] | <213> 人工序列            |    |
| [5209] | <220>                 |    |
| [5210] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5211] | <400> 449             |    |
| [5212] | cagtcatcct tatcccagag | 20 |
| [5213] | <210> 450             |    |
| [5214] | <211> 20              |    |
| [5215] | <212> DNA             |    |
| [5216] | <213> 人工序列            |    |
| [5217] | <220>                 |    |
| [5218] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5219] | <400> 450             |    |
| [5220] | tcagtcatcc ttatcccaga | 20 |
| [5221] | <210> 451             |    |
| [5222] | <211> 20              |    |
| [5223] | <212> DNA             |    |
| [5224] | <213> 人工序列            |    |
| [5225] | <220>                 |    |

|        |                         |    |
|--------|-------------------------|----|
| [5226] | <223> 合成的构建体            |    |
| [5227] | <400> 451               |    |
| [5228] | ctcagtcatc cttatcccag   | 20 |
| [5229] | <210> 452               |    |
| [5230] | <211> 20                |    |
| [5231] | <212> DNA               |    |
| [5232] | <213> 人工序列              |    |
| [5233] | <220>                   |    |
| [5234] | <223> 合成的构建体            |    |
| [5235] | <400> 452               |    |
| [5236] | cctcagtcac ccttatecca   | 20 |
| [5237] | <210> 453               |    |
| [5238] | <211> 20                |    |
| [5239] | <212> DNA               |    |
| [5240] | <213> 人工序列              |    |
| [5241] | <220>                   |    |
| [5242] | <223> 合成的构建体            |    |
| [5243] | <400> 453               |    |
| [5244] | tcctcagtcac tccttateccc | 20 |
| [5245] | <210> 454               |    |
| [5246] | <211> 20                |    |
| [5247] | <212> DNA               |    |
| [5248] | <213> 人工序列              |    |
| [5249] | <220>                   |    |
| [5250] | <223> 合成的构建体            |    |
| [5251] | <400> 454               |    |
| [5252] | ttcctcagtc atccttatcc   | 20 |
| [5253] | <210> 455               |    |
| [5254] | <211> 20                |    |
| [5255] | <212> DNA               |    |
| [5256] | <213> 人工序列              |    |
| [5257] | <220>                   |    |
| [5258] | <223> 合成的构建体            |    |
| [5259] | <400> 455               |    |
| [5260] | gaagtttcag ttgtttcagc   | 20 |
| [5261] | <210> 456               |    |
| [5262] | <211> 20                |    |
| [5263] | <212> DNA               |    |
| [5264] | <213> 人工序列              |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [5265] | <220>                 |    |
| [5266] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5267] | <400> 456             |    |
| [5268] | cctgaagttt cagttgtttc | 20 |
| [5269] | <210> 457             |    |
| [5270] | <211> 20              |    |
| [5271] | <212> DNA             |    |
| [5272] | <213> 人工序列            |    |
| [5273] | <220>                 |    |
| [5274] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5275] | <400> 457             |    |
| [5276] | ccctgaagtt tcagttgttt | 20 |
| [5277] | <210> 458             |    |
| [5278] | <211> 20              |    |
| [5279] | <212> DNA             |    |
| [5280] | <213> 人工序列            |    |
| [5281] | <220>                 |    |
| [5282] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5283] | <400> 458             |    |
| [5284] | tccctgaagt ttcagttgtt | 20 |
| [5285] | <210> 459             |    |
| [5286] | <211> 20              |    |
| [5287] | <212> DNA             |    |
| [5288] | <213> 人工序列            |    |
| [5289] | <220>                 |    |
| [5290] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5291] | <400> 459             |    |
| [5292] | ttccctgaag tttcagttgt | 20 |
| [5293] | <210> 460             |    |
| [5294] | <211> 20              |    |
| [5295] | <212> DNA             |    |
| [5296] | <213> 人工序列            |    |
| [5297] | <220>                 |    |
| [5298] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5299] | <400> 460             |    |
| [5300] | tttccctgaa gtttcagttg | 20 |
| [5301] | <210> 461             |    |
| [5302] | <211> 20              |    |
| [5303] | <212> DNA             |    |

|        |                      |    |
|--------|----------------------|----|
| [5304] | <213> 人工序列           |    |
| [5305] | <220>                |    |
| [5306] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5307] | <400> 461            |    |
| [5308] | cttttcctg aagtttcagt | 20 |
| [5309] | <210> 462            |    |
| [5310] | <211> 19             |    |
| [5311] | <212> DNA            |    |
| [5312] | <213> 人工序列           |    |
| [5313] | <220>                |    |
| [5314] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5315] | <400> 462            |    |
| [5316] | ccttatccca gagatggtt | 19 |
| [5317] | <210> 463            |    |
| [5318] | <211> 19             |    |
| [5319] | <212> DNA            |    |
| [5320] | <213> 人工序列           |    |
| [5321] | <220>                |    |
| [5322] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5323] | <400> 463            |    |
| [5324] | tccttatccc agagatggt | 19 |
| [5325] | <210> 464            |    |
| [5326] | <211> 19             |    |
| [5327] | <212> DNA            |    |
| [5328] | <213> 人工序列           |    |
| [5329] | <220>                |    |
| [5330] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5331] | <400> 464            |    |
| [5332] | atccttatcc cagagatgg | 19 |
| [5333] | <210> 465            |    |
| [5334] | <211> 19             |    |
| [5335] | <212> DNA            |    |
| [5336] | <213> 人工序列           |    |
| [5337] | <220>                |    |
| [5338] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5339] | <400> 465            |    |
| [5340] | catccttatc ccagagatg | 19 |
| [5341] | <210> 466            |    |
| [5342] | <211> 19             |    |

|        |                      |    |
|--------|----------------------|----|
| [5343] | <212> DNA            |    |
| [5344] | <213> 人工序列           |    |
| [5345] | <220>                |    |
| [5346] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5347] | <400> 466            |    |
| [5348] | tcatccttat cccagagat | 19 |
| [5349] | <210> 467            |    |
| [5350] | <211> 19             |    |
| [5351] | <212> DNA            |    |
| [5352] | <213> 人工序列           |    |
| [5353] | <220>                |    |
| [5354] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5355] | <400> 467            |    |
| [5356] | gtcatcctta tcccagaga | 19 |
| [5357] | <210> 468            |    |
| [5358] | <211> 19             |    |
| [5359] | <212> DNA            |    |
| [5360] | <213> 人工序列           |    |
| [5361] | <220>                |    |
| [5362] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5363] | <400> 468            |    |
| [5364] | agtcatcctt atcccagag | 19 |
| [5365] | <210> 469            |    |
| [5366] | <211> 19             |    |
| [5367] | <212> DNA            |    |
| [5368] | <213> 人工序列           |    |
| [5369] | <220>                |    |
| [5370] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5371] | <400> 469            |    |
| [5372] | cagtcatcct tatcccaga | 19 |
| [5373] | <210> 470            |    |
| [5374] | <211> 19             |    |
| [5375] | <212> DNA            |    |
| [5376] | <213> 人工序列           |    |
| [5377] | <220>                |    |
| [5378] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5379] | <400> 470            |    |
| [5380] | tcagtcatcc ttatcccag | 19 |
| [5381] | <210> 471            |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [5382] | <211> 19              |    |
| [5383] | <212> DNA             |    |
| [5384] | <213> 人工序列            |    |
| [5385] | <220>                 |    |
| [5386] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5387] | <400> 471             |    |
| [5388] | ctcagtcatc cttatccca  | 19 |
| [5389] | <210> 472             |    |
| [5390] | <211> 19              |    |
| [5391] | <212> DNA             |    |
| [5392] | <213> 人工序列            |    |
| [5393] | <220>                 |    |
| [5394] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5395] | <400> 472             |    |
| [5396] | cctcagtcac ccttatecc  | 19 |
| [5397] | <210> 473             |    |
| [5398] | <211> 19              |    |
| [5399] | <212> DNA             |    |
| [5400] | <213> 人工序列            |    |
| [5401] | <220>                 |    |
| [5402] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5403] | <400> 473             |    |
| [5404] | tcctcagtcac tccttatcc | 19 |
| [5405] | <210> 474             |    |
| [5406] | <211> 19              |    |
| [5407] | <212> DNA             |    |
| [5408] | <213> 人工序列            |    |
| [5409] | <220>                 |    |
| [5410] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5411] | <400> 474             |    |
| [5412] | ccctgaagtt tcagttggt  | 19 |
| [5413] | <210> 475             |    |
| [5414] | <211> 19              |    |
| [5415] | <212> DNA             |    |
| [5416] | <213> 人工序列            |    |
| [5417] | <220>                 |    |
| [5418] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5419] | <400> 475             |    |
| [5420] | tcctgaagt ttcagttgt   | 19 |

|        |                      |    |
|--------|----------------------|----|
| [5421] | <210> 476            |    |
| [5422] | <211> 19             |    |
| [5423] | <212> DNA            |    |
| [5424] | <213> 人工序列           |    |
| [5425] | <220>                |    |
| [5426] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5427] | <400> 476            |    |
| [5428] | ttccctgaag tttcagttg | 19 |
| [5429] | <210> 477            |    |
| [5430] | <211> 19             |    |
| [5431] | <212> DNA            |    |
| [5432] | <213> 人工序列           |    |
| [5433] | <220>                |    |
| [5434] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5435] | <400> 477            |    |
| [5436] | ttccctgaag tttcagttg | 19 |
| [5437] | <210> 478            |    |
| [5438] | <211> 18             |    |
| [5439] | <212> DNA            |    |
| [5440] | <213> 人工序列           |    |
| [5441] | <220>                |    |
| [5442] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5443] | <400> 478            |    |
| [5444] | tccttatccc agagatgg  | 18 |
| [5445] | <210> 479            |    |
| [5446] | <211> 18             |    |
| [5447] | <212> DNA            |    |
| [5448] | <213> 人工序列           |    |
| [5449] | <220>                |    |
| [5450] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5451] | <400> 479            |    |
| [5452] | atccttatcc cagagatg  | 18 |
| [5453] | <210> 480            |    |
| [5454] | <211> 18             |    |
| [5455] | <212> DNA            |    |
| [5456] | <213> 人工序列           |    |
| [5457] | <220>                |    |
| [5458] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5459] | <400> 480            |    |

|        |                      |    |
|--------|----------------------|----|
| [5460] | catccttattc ccagagat | 18 |
| [5461] | <210> 481            |    |
| [5462] | <211> 18             |    |
| [5463] | <212> DNA            |    |
| [5464] | <213> 人工序列           |    |
| [5465] | <220>                |    |
| [5466] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5467] | <400> 481            |    |
| [5468] | tcattccttat cccagaga | 18 |
| [5469] | <210> 482            |    |
| [5470] | <211> 18             |    |
| [5471] | <212> DNA            |    |
| [5472] | <213> 人工序列           |    |
| [5473] | <220>                |    |
| [5474] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5475] | <400> 482            |    |
| [5476] | gtcattcctta tcccagag | 18 |
| [5477] | <210> 483            |    |
| [5478] | <211> 18             |    |
| [5479] | <212> DNA            |    |
| [5480] | <213> 人工序列           |    |
| [5481] | <220>                |    |
| [5482] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5483] | <400> 483            |    |
| [5484] | agtcattcctt atcccaga | 18 |
| [5485] | <210> 484            |    |
| [5486] | <211> 18             |    |
| [5487] | <212> DNA            |    |
| [5488] | <213> 人工序列           |    |
| [5489] | <220>                |    |
| [5490] | <223> 合成的构建体         |    |
| [5491] | <400> 484            |    |
| [5492] | cagtcattcct tatcccag | 18 |
| [5493] | <210> 485            |    |
| [5494] | <211> 18             |    |
| [5495] | <212> DNA            |    |
| [5496] | <213> 人工序列           |    |
| [5497] | <220>                |    |
| [5498] | <223> 合成的构建体         |    |

|        |                                                                   |     |
|--------|-------------------------------------------------------------------|-----|
| [5499] | <400> 485                                                         |     |
| [5500] | tcagtcatcc ttatccca                                               | 18  |
| [5501] | <210> 486                                                         |     |
| [5502] | <211> 18                                                          |     |
| [5503] | <212> DNA                                                         |     |
| [5504] | <213> 人工序列                                                        |     |
| [5505] | <220>                                                             |     |
| [5506] | <223> 合成的构建体                                                      |     |
| [5507] | <400> 486                                                         |     |
| [5508] | ctcagtcatc cttatccc                                               | 18  |
| [5509] | <210> 487                                                         |     |
| [5510] | <211> 18                                                          |     |
| [5511] | <212> DNA                                                         |     |
| [5512] | <213> 人工序列                                                        |     |
| [5513] | <220>                                                             |     |
| [5514] | <223> 合成的构建体                                                      |     |
| [5515] | <400> 487                                                         |     |
| [5516] | cctcagtcac cttatccc                                               | 18  |
| [5517] | <210> 488                                                         |     |
| [5518] | <211> 18                                                          |     |
| [5519] | <212> DNA                                                         |     |
| [5520] | <213> 人工序列                                                        |     |
| [5521] | <220>                                                             |     |
| [5522] | <223> 合成的构建体                                                      |     |
| [5523] | <400> 488                                                         |     |
| [5524] | ccctgaagtt tcagttgt                                               | 18  |
| [5525] | <210> 489                                                         |     |
| [5526] | <211> 228                                                         |     |
| [5527] | <212> DNA                                                         |     |
| [5528] | <213> 人工序列                                                        |     |
| [5529] | <220>                                                             |     |
| [5530] | <223> 合成的构建体                                                      |     |
| [5531] | <400> 489                                                         |     |
| [5532] | aatgaaatct tctgatttgt aagacatgct gccaaagat tagttttaca cttcaggat   | 60  |
| [5533] | aaagactgct gagaaggttt aaggatgcta ttctgaaaag actgtggagg aagattaagg | 120 |
| [5534] | aaaccatctc tgggataagg atgactgagg aaatttaagg atgccactct ggtaaaaagc | 180 |
| [5535] | tgaacaact gaaacttcag ggaaaagaga aggcctggaa tctgatcc               | 228 |
| [5536] | <210> 490                                                         |     |
| [5537] | <211> 79                                                          |     |

|        |                                                                   |    |
|--------|-------------------------------------------------------------------|----|
| [5538] | <212> DNA                                                         |    |
| [5539] | <213> 人工序列                                                        |    |
| [5540] | <220>                                                             |    |
| [5541] | <223> 合成的构建体                                                      |    |
| [5542] | <400> 490                                                         |    |
| [5543] | gggtcaatga tgacaacca atgtcatgaa gaaatgtgat gacataaaat ttatgctcaa  | 60 |
| [5544] | taggattacg ctgagtcctc                                             | 79 |
| [5545] | <210> 491                                                         |    |
| [5546] | <211> 79                                                          |    |
| [5547] | <212> DNA                                                         |    |
| [5548] | <213> 人工序列                                                        |    |
| [5549] | <220>                                                             |    |
| [5550] | <223> 合成的构建体                                                      |    |
| [5551] | <400> 491                                                         |    |
| [5552] | gggtcaataa tggcaatcca atgtcatgaa gaaaggtgat gacataaaat tcatgctcaa | 60 |
| [5553] | taggattact ctgaggcccc                                             | 79 |
| [5554] | <210> 492                                                         |    |
| [5555] | <211> 88                                                          |    |
| [5556] | <212> DNA                                                         |    |
| [5557] | <213> 人工序列                                                        |    |
| [5558] | <220>                                                             |    |
| [5559] | <223> 合成的构建体                                                      |    |
| [5560] | <400> 492                                                         |    |
| [5561] | gggttcacaa agtgcaatcc ctgagccaa tgtcatgaag aaaggtgatg acataaaatt  | 60 |
| [5562] | catgctcaat aggattatgc tgaggcccc                                   | 88 |
| [5563] | <210> 493                                                         |    |
| [5564] | <211> 79                                                          |    |
| [5565] | <212> DNA                                                         |    |
| [5566] | <213> 人工序列                                                        |    |
| [5567] | <220>                                                             |    |
| [5568] | <223> 合成的构建体                                                      |    |
| [5569] | <400> 493                                                         |    |
| [5570] | ttgtcaatga taacaacca aaatcatgaa cagaggtgat gatataaaaa tcatgctcaa  | 60 |
| [5571] | taggattacg ctgaggcac                                              | 79 |
| [5572] | <210> 494                                                         |    |
| [5573] | <211> 69                                                          |    |
| [5574] | <212> DNA                                                         |    |
| [5575] | <213> 人工序列                                                        |    |
| [5576] | <220>                                                             |    |

|        |                                                                    |    |
|--------|--------------------------------------------------------------------|----|
| [5577] | <223> 合成的构建体                                                       |    |
| [5578] | <400> 494                                                          |    |
| [5579] | tggccatcat aggtcatgaa gagtggatgat gacattaaaa tcatgatcaa taggattaca | 60 |
| [5580] | ctgaggccc                                                          | 69 |
| [5581] | <210> 495                                                          |    |
| [5582] | <211> 82                                                           |    |
| [5583] | <212> DNA                                                          |    |
| [5584] | <213> 人工序列                                                         |    |
| [5585] | <220>                                                              |    |
| [5586] | <223> 合成的构建体                                                       |    |
| [5587] | <400> 495                                                          |    |
| [5588] | gggtcaatga tgagaacctt atattgtcct gaagagcggg gatgacttaa aaatcatgct  | 60 |
| [5589] | caataggatt acgctgagge cc                                           | 82 |
| [5590] | <210> 496                                                          |    |
| [5591] | <211> 76                                                           |    |
| [5592] | <212> DNA                                                          |    |
| [5593] | <213> 人工序列                                                         |    |
| [5594] | <220>                                                              |    |
| [5595] | <223> 合成的构建体                                                       |    |
| [5596] | <400> 496                                                          |    |
| [5597] | gggtcaatga tgagatgtta ccttgaagag aaatgatgac gtaaaaatta agttcagttg  | 60 |
| [5598] | gattacgctg aggccc                                                  | 76 |
| [5599] | <210> 497                                                          |    |
| [5600] | <211> 53                                                           |    |
| [5601] | <212> DNA                                                          |    |
| [5602] | <213> 人工序列                                                         |    |
| [5603] | <220>                                                              |    |
| [5604] | <223> 合成的构建体                                                       |    |
| [5605] | <400> 497                                                          |    |
| [5606] | ttatattgtc ttcgacaggg aagatgacat aaaaattatg ttcaatagga tta         | 53 |
| [5607] | <210> 498                                                          |    |
| [5608] | <211> 71                                                           |    |
| [5609] | <212> DNA                                                          |    |
| [5610] | <213> 人工序列                                                         |    |
| [5611] | <220>                                                              |    |
| [5612] | <223> 合成的构建体                                                       |    |
| [5613] | <400> 498                                                          |    |
| [5614] | tcaataatga aatcttctga tttggtgaga aataatgcct taaaattaca ctcaatagga  | 60 |
| [5615] | ttatgctgag g                                                       | 71 |

|        |                                      |    |
|--------|--------------------------------------|----|
| [5616] | <210> 499                            |    |
| [5617] | <211> 33                             |    |
| [5618] | <212> DNA                            |    |
| [5619] | <213> 人工序列                           |    |
| [5620] | <220>                                |    |
| [5621] | <223> 合成的构建体                         |    |
| [5622] | <400> 499                            |    |
| [5623] | taaaaatcat gctcaataga attaagctga ggc | 33 |
| [5624] | <210> 500                            |    |
| [5625] | <211> 20                             |    |
| [5626] | <212> DNA                            |    |
| [5627] | <213> 人工序列                           |    |
| [5628] | <220>                                |    |
| [5629] | <223> 合成的构建体                         |    |
| [5630] | <400> 500                            |    |
| [5631] | atatgtggaa gccggaatct                | 20 |
| [5632] | <210> 501                            |    |
| [5633] | <211> 21                             |    |
| [5634] | <212> DNA                            |    |
| [5635] | <213> 人工序列                           |    |
| [5636] | <220>                                |    |
| [5637] | <223> 合成的构建体                         |    |
| [5638] | <400> 501                            |    |
| [5639] | cccagaactc cctaatacaga a             | 21 |
| [5640] | <210> 502                            |    |
| [5641] | <211> 20                             |    |
| [5642] | <212> DNA                            |    |
| [5643] | <213> 人工序列                           |    |
| [5644] | <220>                                |    |
| [5645] | <223> 合成的构建体                         |    |
| [5646] | <400> 502                            |    |
| [5647] | atgacggtgg ctataaccagg               | 20 |
| [5648] | <210> 503                            |    |
| [5649] | <211> 20                             |    |
| [5650] | <212> DNA                            |    |
| [5651] | <213> 人工序列                           |    |
| [5652] | <220>                                |    |
| [5653] | <223> 合成的构建体                         |    |
| [5654] | <400> 503                            |    |

|        |                         |    |
|--------|-------------------------|----|
| [5655] | gtctccttcg agctgtttgc   | 20 |
| [5656] | <210> 504               |    |
| [5657] | <211> 21                |    |
| [5658] | <212> DNA               |    |
| [5659] | <213> 人工序列              |    |
| [5660] | <220>                   |    |
| [5661] | <223> 合成的构建体            |    |
| [5662] | <400> 504               |    |
| [5663] | cctttctctc cagtgtcag a  | 21 |
| [5664] | <210> 505               |    |
| [5665] | <211> 21                |    |
| [5666] | <212> DNA               |    |
| [5667] | <213> 人工序列              |    |
| [5668] | <220>                   |    |
| [5669] | <223> 合成的构建体            |    |
| [5670] | <400> 505               |    |
| [5671] | cctgtgaact ttcaaccagg a | 21 |
| [5672] | <210> 506               |    |
| [5673] | <211> 20                |    |
| [5674] | <212> DNA               |    |
| [5675] | <213> 人工序列              |    |
| [5676] | <220>                   |    |
| [5677] | <223> 合成的构建体            |    |
| [5678] | <400> 506               |    |
| [5679] | ggatcagact ccaggccttc   | 20 |
| [5680] | <210> 507               |    |
| [5681] | <211> 20                |    |
| [5682] | <212> RNA               |    |
| [5683] | <213> 人工序列              |    |
| [5684] | <220>                   |    |
| [5685] | <223> 合成的构建体            |    |
| [5686] | <400> 507               |    |
| [5687] | cccagguguc cuuuaaugaa   | 20 |
| [5688] | <210> 508               |    |
| [5689] | <211> 20                |    |
| [5690] | <212> RNA               |    |
| [5691] | <213> 人工序列              |    |
| [5692] | <220>                   |    |
| [5693] | <223> 合成的构建体            |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [5694] | <400> 508             |    |
| [5695] | ccaggugucc uuuaaugaaa | 20 |
| [5696] | <210> 509             |    |
| [5697] | <211> 20              |    |
| [5698] | <212> RNA             |    |
| [5699] | <213> 人工序列            |    |
| [5700] | <220>                 |    |
| [5701] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5702] | <400> 509             |    |
| [5703] | ugaaaaugcu cuugacacca | 20 |
| [5704] | <210> 510             |    |
| [5705] | <211> 20              |    |
| [5706] | <212> RNA             |    |
| [5707] | <213> 人工序列            |    |
| [5708] | <220>                 |    |
| [5709] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5710] | <400> 510             |    |
| [5711] | gaaaaugcuc uugacaccaa | 20 |
| [5712] | <210> 511             |    |
| [5713] | <211> 20              |    |
| [5714] | <212> RNA             |    |
| [5715] | <213> 人工序列            |    |
| [5716] | <220>                 |    |
| [5717] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5718] | <400> 511             |    |
| [5719] | aaaugcucuu gacaccaaug | 20 |
| [5720] | <210> 512             |    |
| [5721] | <211> 20              |    |
| [5722] | <212> RNA             |    |
| [5723] | <213> 人工序列            |    |
| [5724] | <220>                 |    |
| [5725] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5726] | <400> 512             |    |
| [5727] | agaucaguag cuuccuuuac | 20 |
| [5728] | <210> 513             |    |
| [5729] | <211> 20              |    |
| [5730] | <212> RNA             |    |
| [5731] | <213> 人工序列            |    |
| [5732] | <220>                 |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [5733] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5734] | <400> 513             |    |
| [5735] | ucaguagcuu ccuuuaccga | 20 |
| [5736] | <210> 514             |    |
| [5737] | <211> 20              |    |
| [5738] | <212> RNA             |    |
| [5739] | <213> 人工序列            |    |
| [5740] | <220>                 |    |
| [5741] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5742] | <400> 514             |    |
| [5743] | ucuagaacau ugagcuaugg | 20 |
| [5744] | <210> 515             |    |
| [5745] | <211> 20              |    |
| [5746] | <212> RNA             |    |
| [5747] | <213> 人工序列            |    |
| [5748] | <220>                 |    |
| [5749] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5750] | <400> 515             |    |
| [5751] | cuagaacauu gagcuaugga | 20 |
| [5752] | <210> 516             |    |
| [5753] | <211> 20              |    |
| [5754] | <212> RNA             |    |
| [5755] | <213> 人工序列            |    |
| [5756] | <220>                 |    |
| [5757] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5758] | <400> 516             |    |
| [5759] | aacauugagc uauggaagac | 20 |
| [5760] | <210> 517             |    |
| [5761] | <211> 20              |    |
| [5762] | <212> RNA             |    |
| [5763] | <213> 人工序列            |    |
| [5764] | <220>                 |    |
| [5765] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5766] | <400> 517             |    |
| [5767] | acauugagcu auggaagacu | 20 |
| [5768] | <210> 518             |    |
| [5769] | <211> 20              |    |
| [5770] | <212> RNA             |    |
| [5771] | <213> 人工序列            |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [5772] | <220>                 |    |
| [5773] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5774] | <400> 518             |    |
| [5775] | cuauggaaga cucccaccua | 20 |
| [5776] | <210> 519             |    |
| [5777] | <211> 20              |    |
| [5778] | <212> RNA             |    |
| [5779] | <213> 人工序列            |    |
| [5780] | <220>                 |    |
| [5781] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5782] | <400> 519             |    |
| [5783] | uauggaagac ucccaccuaa | 20 |
| [5784] | <210> 520             |    |
| [5785] | <211> 20              |    |
| [5786] | <212> RNA             |    |
| [5787] | <213> 人工序列            |    |
| [5788] | <220>                 |    |
| [5789] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5790] | <400> 520             |    |
| [5791] | caagugcuac cgcacaggca | 20 |
| [5792] | <210> 521             |    |
| [5793] | <211> 20              |    |
| [5794] | <212> RNA             |    |
| [5795] | <213> 人工序列            |    |
| [5796] | <220>                 |    |
| [5797] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5798] | <400> 521             |    |
| [5799] | aagugcuacc gcacaggcau | 20 |
| [5800] | <210> 522             |    |
| [5801] | <211> 20              |    |
| [5802] | <212> RNA             |    |
| [5803] | <213> 人工序列            |    |
| [5804] | <220>                 |    |
| [5805] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5806] | <400> 522             |    |
| [5807] | uaccgcacag gcaugcugca | 20 |
| [5808] | <210> 523             |    |
| [5809] | <211> 20              |    |
| [5810] | <212> RNA             |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [5811] | <213> 人工序列            |    |
| [5812] | <220>                 |    |
| [5813] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5814] | <400> 523             |    |
| [5815] | caggcaugcu gcagugaaau | 20 |
| [5816] | <210> 524             |    |
| [5817] | <211> 20              |    |
| [5818] | <212> RNA             |    |
| [5819] | <213> 人工序列            |    |
| [5820] | <220>                 |    |
| [5821] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5822] | <400> 524             |    |
| [5823] | aggcaugcug cagugaaauu | 20 |
| [5824] | <210> 525             |    |
| [5825] | <211> 20              |    |
| [5826] | <212> RNA             |    |
| [5827] | <213> 人工序列            |    |
| [5828] | <220>                 |    |
| [5829] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5830] | <400> 525             |    |
| [5831] | accguuguuu aaggauca   | 20 |
| [5832] | <210> 526             |    |
| [5833] | <211> 20              |    |
| [5834] | <212> RNA             |    |
| [5835] | <213> 人工序列            |    |
| [5836] | <220>                 |    |
| [5837] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5838] | <400> 526             |    |
| [5839] | ccguuguuuu aggaugcuau | 20 |
| [5840] | <210> 527             |    |
| [5841] | <211> 20              |    |
| [5842] | <212> RNA             |    |
| [5843] | <213> 人工序列            |    |
| [5844] | <220>                 |    |
| [5845] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5846] | <400> 527             |    |
| [5847] | cuguggagga agaaaacccu | 20 |
| [5848] | <210> 528             |    |
| [5849] | <211> 20              |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [5850] | <212> RNA             |    |
| [5851] | <213> 人工序列            |    |
| [5852] | <220>                 |    |
| [5853] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5854] | <400> 528             |    |
| [5855] | aagaaaaccc uuuaccug   | 20 |
| [5856] | <210> 529             |    |
| [5857] | <211> 20              |    |
| [5858] | <212> RNA             |    |
| [5859] | <213> 人工序列            |    |
| [5860] | <220>                 |    |
| [5861] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5862] | <400> 529             |    |
| [5863] | agaaaacccu uuaccuguu  | 20 |
| [5864] | <210> 530             |    |
| [5865] | <211> 20              |    |
| [5866] | <212> RNA             |    |
| [5867] | <213> 人工序列            |    |
| [5868] | <220>                 |    |
| [5869] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5870] | <400> 530             |    |
| [5871] | cucaacugcc uggcacugaa | 20 |
| [5872] | <210> 531             |    |
| [5873] | <211> 20              |    |
| [5874] | <212> RNA             |    |
| [5875] | <213> 人工序列            |    |
| [5876] | <220>                 |    |
| [5877] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5878] | <400> 531             |    |
| [5879] | aacugccugg cacugaaaau | 20 |
| [5880] | <210> 532             |    |
| [5881] | <211> 20              |    |
| [5882] | <212> RNA             |    |
| [5883] | <213> 人工序列            |    |
| [5884] | <220>                 |    |
| [5885] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5886] | <400> 532             |    |
| [5887] | acugccuggc acugaaaug  | 20 |
| [5888] | <210> 533             |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [5889] | <211> 20              |    |
| [5890] | <212> RNA             |    |
| [5891] | <213> 人工序列            |    |
| [5892] | <220>                 |    |
| [5893] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5894] | <400> 533             |    |
| [5895] | guguuuuagg aaaccaucuc | 20 |
| [5896] | <210> 534             |    |
| [5897] | <211> 20              |    |
| [5898] | <212> RNA             |    |
| [5899] | <213> 人工序列            |    |
| [5900] | <220>                 |    |
| [5901] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5902] | <400> 534             |    |
| [5903] | guuuuaggaa accaucucug | 20 |
| [5904] | <210> 535             |    |
| [5905] | <211> 20              |    |
| [5906] | <212> RNA             |    |
| [5907] | <213> 人工序列            |    |
| [5908] | <220>                 |    |
| [5909] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5910] | <400> 535             |    |
| [5911] | aggaaaccu cucugauaag  | 20 |
| [5912] | <210> 536             |    |
| [5913] | <211> 20              |    |
| [5914] | <212> RNA             |    |
| [5915] | <213> 人工序列            |    |
| [5916] | <220>                 |    |
| [5917] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5918] | <400> 536             |    |
| [5919] | ucuuuggcuu guugacacca | 20 |
| [5920] | <210> 537             |    |
| [5921] | <211> 20              |    |
| [5922] | <212> RNA             |    |
| [5923] | <213> 人工序列            |    |
| [5924] | <220>                 |    |
| [5925] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5926] | <400> 537             |    |
| [5927] | cuuuggcuug uugacaccag | 20 |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [5928] | <210> 538             |    |
| [5929] | <211> 20              |    |
| [5930] | <212> DNA             |    |
| [5931] | <213> 人工序列            |    |
| [5932] | <220>                 |    |
| [5933] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5934] | <400> 538             |    |
| [5935] | ttcattaaag gacacctggg | 20 |
| [5936] | <210> 539             |    |
| [5937] | <211> 20              |    |
| [5938] | <212> DNA             |    |
| [5939] | <213> 人工序列            |    |
| [5940] | <220>                 |    |
| [5941] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5942] | <400> 539             |    |
| [5943] | tttcattaaa ggacctgg   | 20 |
| [5944] | <210> 540             |    |
| [5945] | <211> 20              |    |
| [5946] | <212> DNA             |    |
| [5947] | <213> 人工序列            |    |
| [5948] | <220>                 |    |
| [5949] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5950] | <400> 540             |    |
| [5951] | tggtgtcaag agcattttca | 20 |
| [5952] | <210> 541             |    |
| [5953] | <211> 20              |    |
| [5954] | <212> DNA             |    |
| [5955] | <213> 人工序列            |    |
| [5956] | <220>                 |    |
| [5957] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5958] | <400> 541             |    |
| [5959] | ttggtgtcaa gagcattttc | 20 |
| [5960] | <210> 542             |    |
| [5961] | <211> 20              |    |
| [5962] | <212> DNA             |    |
| [5963] | <213> 人工序列            |    |
| [5964] | <220>                 |    |
| [5965] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5966] | <400> 542             |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [5967] | cattggtgtc aagagcattt | 20 |
| [5968] | <210> 543             |    |
| [5969] | <211> 20              |    |
| [5970] | <212> DNA             |    |
| [5971] | <213> 人工序列            |    |
| [5972] | <220>                 |    |
| [5973] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5974] | <400> 543             |    |
| [5975] | gtaaaggaag ctactgatct | 20 |
| [5976] | <210> 544             |    |
| [5977] | <211> 20              |    |
| [5978] | <212> DNA             |    |
| [5979] | <213> 人工序列            |    |
| [5980] | <220>                 |    |
| [5981] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5982] | <400> 544             |    |
| [5983] | tcggtaaagg aagctactga | 20 |
| [5984] | <210> 545             |    |
| [5985] | <211> 20              |    |
| [5986] | <212> DNA             |    |
| [5987] | <213> 人工序列            |    |
| [5988] | <220>                 |    |
| [5989] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5990] | <400> 545             |    |
| [5991] | ccatagctca atgttctaga | 20 |
| [5992] | <210> 546             |    |
| [5993] | <211> 20              |    |
| [5994] | <212> DNA             |    |
| [5995] | <213> 人工序列            |    |
| [5996] | <220>                 |    |
| [5997] | <223> 合成的构建体          |    |
| [5998] | <400> 546             |    |
| [5999] | tccatagctc aatgttctag | 20 |
| [6000] | <210> 547             |    |
| [6001] | <211> 20              |    |
| [6002] | <212> DNA             |    |
| [6003] | <213> 人工序列            |    |
| [6004] | <220>                 |    |
| [6005] | <223> 合成的构建体          |    |

|        |                        |    |
|--------|------------------------|----|
| [6006] | <400> 547              |    |
| [6007] | gtcttccata gctcaatgtt  | 20 |
| [6008] | <210> 548              |    |
| [6009] | <211> 20               |    |
| [6010] | <212> DNA              |    |
| [6011] | <213> 人工序列             |    |
| [6012] | <220>                  |    |
| [6013] | <223> 合成的构建体           |    |
| [6014] | <400> 548              |    |
| [6015] | agtcttccat agctcaatgt  | 20 |
| [6016] | <210> 549              |    |
| [6017] | <211> 20               |    |
| [6018] | <212> DNA              |    |
| [6019] | <213> 人工序列             |    |
| [6020] | <220>                  |    |
| [6021] | <223> 合成的构建体           |    |
| [6022] | <400> 549              |    |
| [6023] | taggtgggag tcttccatag  | 20 |
| [6024] | <210> 550              |    |
| [6025] | <211> 20               |    |
| [6026] | <212> DNA              |    |
| [6027] | <213> 人工序列             |    |
| [6028] | <220>                  |    |
| [6029] | <223> 合成的构建体           |    |
| [6030] | <400> 550              |    |
| [6031] | ttaggtggga gtcttccata  | 20 |
| [6032] | <210> 551              |    |
| [6033] | <211> 20               |    |
| [6034] | <212> DNA              |    |
| [6035] | <213> 人工序列             |    |
| [6036] | <220>                  |    |
| [6037] | <223> 合成的构建体           |    |
| [6038] | <400> 551              |    |
| [6039] | tgacctgtgcg gtagcacttg | 20 |
| [6040] | <210> 552              |    |
| [6041] | <211> 20               |    |
| [6042] | <212> DNA              |    |
| [6043] | <213> 人工序列             |    |
| [6044] | <220>                  |    |

|        |                        |    |
|--------|------------------------|----|
| [6045] | <223> 合成的构建体           |    |
| [6046] | <400> 552              |    |
| [6047] | atgcctgtgc ggtagcactt  | 20 |
| [6048] | <210> 553              |    |
| [6049] | <211> 20               |    |
| [6050] | <212> DNA              |    |
| [6051] | <213> 人工序列             |    |
| [6052] | <220>                  |    |
| [6053] | <223> 合成的构建体           |    |
| [6054] | <400> 553              |    |
| [6055] | tgcagcatgc ctgtgcggtta | 20 |
| [6056] | <210> 554              |    |
| [6057] | <211> 20               |    |
| [6058] | <212> DNA              |    |
| [6059] | <213> 人工序列             |    |
| [6060] | <220>                  |    |
| [6061] | <223> 合成的构建体           |    |
| [6062] | <400> 554              |    |
| [6063] | aattcactgc agcatgcctg  | 20 |
| [6064] | <210> 555              |    |
| [6065] | <211> 20               |    |
| [6066] | <212> DNA              |    |
| [6067] | <213> 人工序列             |    |
| [6068] | <220>                  |    |
| [6069] | <223> 合成的构建体           |    |
| [6070] | <400> 555              |    |
| [6071] | aaattcactg cagcatgcct  | 20 |
| [6072] | <210> 556              |    |
| [6073] | <211> 20               |    |
| [6074] | <212> DNA              |    |
| [6075] | <213> 人工序列             |    |
| [6076] | <220>                  |    |
| [6077] | <223> 合成的构建体           |    |
| [6078] | <400> 556              |    |
| [6079] | tagcatcctt aaacaacggt  | 20 |
| [6080] | <210> 557              |    |
| [6081] | <211> 20               |    |
| [6082] | <212> DNA              |    |
| [6083] | <213> 人工序列             |    |

|        |                        |    |
|--------|------------------------|----|
| [6084] | <220>                  |    |
| [6085] | <223> 合成的构建体           |    |
| [6086] | <400> 557              |    |
| [6087] | atagcatcct taaacaacgg  | 20 |
| [6088] | <210> 558              |    |
| [6089] | <211> 20               |    |
| [6090] | <212> DNA              |    |
| [6091] | <213> 人工序列             |    |
| [6092] | <220>                  |    |
| [6093] | <223> 合成的构建体           |    |
| [6094] | <400> 558              |    |
| [6095] | agggttttct tcttccacag  | 20 |
| [6096] | <210> 559              |    |
| [6097] | <211> 20               |    |
| [6098] | <212> DNA              |    |
| [6099] | <213> 人工序列             |    |
| [6100] | <220>                  |    |
| [6101] | <223> 合成的构建体           |    |
| [6102] | <400> 559              |    |
| [6103] | acagggtaaa gggttttctt  | 20 |
| [6104] | <210> 560              |    |
| [6105] | <211> 20               |    |
| [6106] | <212> DNA              |    |
| [6107] | <213> 人工序列             |    |
| [6108] | <220>                  |    |
| [6109] | <223> 合成的构建体           |    |
| [6110] | <400> 560              |    |
| [6111] | aacagggtaa agggttttct  | 20 |
| [6112] | <210> 561              |    |
| [6113] | <211> 20               |    |
| [6114] | <212> DNA              |    |
| [6115] | <213> 人工序列             |    |
| [6116] | <220>                  |    |
| [6117] | <223> 合成的构建体           |    |
| [6118] | <400> 561              |    |
| [6119] | ttcagtgccca ggcagttgag | 20 |
| [6120] | <210> 562              |    |
| [6121] | <211> 20               |    |
| [6122] | <212> DNA              |    |

|        |                         |    |
|--------|-------------------------|----|
| [6123] | <213> 人工序列              |    |
| [6124] | <220>                   |    |
| [6125] | <223> 合成的构建体            |    |
| [6126] | <400> 562               |    |
| [6127] | attttcagtg ccaggcagtt   | 20 |
| [6128] | <210> 563               |    |
| [6129] | <211> 20                |    |
| [6130] | <212> DNA               |    |
| [6131] | <213> 人工序列              |    |
| [6132] | <220>                   |    |
| [6133] | <223> 合成的构建体            |    |
| [6134] | <400> 563               |    |
| [6135] | cattttcagtg gccaggcagtt | 20 |
| [6136] | <210> 564               |    |
| [6137] | <211> 20                |    |
| [6138] | <212> DNA               |    |
| [6139] | <213> 人工序列              |    |
| [6140] | <220>                   |    |
| [6141] | <223> 合成的构建体            |    |
| [6142] | <400> 564               |    |
| [6143] | gagatggttt ccttaaaccac  | 20 |
| [6144] | <210> 565               |    |
| [6145] | <211> 20                |    |
| [6146] | <212> DNA               |    |
| [6147] | <213> 人工序列              |    |
| [6148] | <220>                   |    |
| [6149] | <223> 合成的构建体            |    |
| [6150] | <400> 565               |    |
| [6151] | cagagatggt ttccttaaac   | 20 |
| [6152] | <210> 566               |    |
| [6153] | <211> 20                |    |
| [6154] | <212> DNA               |    |
| [6155] | <213> 人工序列              |    |
| [6156] | <220>                   |    |
| [6157] | <223> 合成的构建体            |    |
| [6158] | <400> 566               |    |
| [6159] | cttatcagag atggtttcct   | 20 |
| [6160] | <210> 567               |    |
| [6161] | <211> 20                |    |

|        |                                                                 |    |
|--------|-----------------------------------------------------------------|----|
| [6162] | <212> DNA                                                       |    |
| [6163] | <213> 人工序列                                                      |    |
| [6164] | <220>                                                           |    |
| [6165] | <223> 合成的构建体                                                    |    |
| [6166] | <400> 567                                                       |    |
| [6167] | tggtgtcaac aagccaaaga                                           | 20 |
| [6168] | <210> 568                                                       |    |
| [6169] | <211> 20                                                        |    |
| [6170] | <212> DNA                                                       |    |
| [6171] | <213> 人工序列                                                      |    |
| [6172] | <220>                                                           |    |
| [6173] | <223> 合成的构建体                                                    |    |
| [6174] | <400> 568                                                       |    |
| [6175] | ctggtgtcaa caagccaaag                                           | 20 |
| [6176] | <210> 569                                                       |    |
| [6177] | <211> 58                                                        |    |
| [6178] | <212> DNA                                                       |    |
| [6179] | <213> 人工序列                                                      |    |
| [6180] | <220>                                                           |    |
| [6181] | <223> 合成的构建体                                                    |    |
| [6182] | <400> 569                                                       |    |
| [6183] | ggtgccattc tattataaat aacctgaccc attatttata atagaatggc accttttt | 58 |
| [6184] | <210> 570                                                       |    |
| [6185] | <211> 58                                                        |    |
| [6186] | <212> DNA                                                       |    |
| [6187] | <213> 人工序列                                                      |    |
| [6188] | <220>                                                           |    |
| [6189] | <223> 合成的构建体                                                    |    |
| [6190] | <400> 570                                                       |    |
| [6191] | gctttcatca ataatgaaat aacctgaccc attatttcat tattgatgaa agcttttt | 58 |
| [6192] | <210> 571                                                       |    |
| [6193] | <211> 58                                                        |    |
| [6194] | <212> DNA                                                       |    |
| [6195] | <213> 人工序列                                                      |    |
| [6196] | <220>                                                           |    |
| [6197] | <223> 合成的构建体                                                    |    |
| [6198] | <400> 571                                                       |    |
| [6199] | ggtctttcat caataatgat aacctgaccc attatcatta ttgatgaaag accttttt | 58 |
| [6200] | <210> 572                                                       |    |

|        |                                                                  |    |
|--------|------------------------------------------------------------------|----|
| [6201] | <211> 58                                                         |    |
| [6202] | <212> DNA                                                        |    |
| [6203] | <213> 人工序列                                                       |    |
| [6204] | <220>                                                            |    |
| [6205] | <223> 合成的构建体                                                     |    |
| [6206] | <400> 572                                                        |    |
| [6207] | gaaatcttct gatttgtaat aacctgaccc attattacaa atcagaagat ttcttttt  | 58 |
| [6208] | <210> 573                                                        |    |
| [6209] | <211> 58                                                         |    |
| [6210] | <212> DNA                                                        |    |
| [6211] | <213> 人工序列                                                       |    |
| [6212] | <220>                                                            |    |
| [6213] | <223> 合成的构建体                                                     |    |
| [6214] | <400> 573                                                        |    |
| [6215] | gcacctaagg gaattagtat aacctgaccc attatactaa ttcccttagg tgcttttt  | 58 |
| [6216] | <210> 574                                                        |    |
| [6217] | <211> 58                                                         |    |
| [6218] | <212> DNA                                                        |    |
| [6219] | <213> 人工序列                                                       |    |
| [6220] | <220>                                                            |    |
| [6221] | <223> 合成的构建体                                                     |    |
| [6222] | <400> 574                                                        |    |
| [6223] | gtttcaacca ggattttaat aacctgaccc attattttaa tcctggttga aacttttt  | 58 |
| [6224] | <210> 575                                                        |    |
| [6225] | <211> 58                                                         |    |
| [6226] | <212> DNA                                                        |    |
| [6227] | <213> 人工序列                                                       |    |
| [6228] | <220>                                                            |    |
| [6229] | <223> 合成的构建体                                                     |    |
| [6230] | <400> 575                                                        |    |
| [6231] | gctttcaacc aggattttaat aacctgaccc attattaaat cctggttgaa agcttttt | 58 |
| [6232] | <210> 576                                                        |    |
| [6233] | <211> 58                                                         |    |
| [6234] | <212> DNA                                                        |    |
| [6235] | <213> 人工序列                                                       |    |
| [6236] | <220>                                                            |    |
| [6237] | <223> 合成的构建体                                                     |    |
| [6238] | <400> 576                                                        |    |
| [6239] | ggagatgtgc cattctatat aacctgaccc attatataga atggcacatc tccttttt  | 58 |

|        |                                                                 |    |
|--------|-----------------------------------------------------------------|----|
| [6240] | <210> 577                                                       |    |
| [6241] | <211> 58                                                        |    |
| [6242] | <212> DNA                                                       |    |
| [6243] | <213> 人工序列                                                      |    |
| [6244] | <220>                                                           |    |
| [6245] | <223> 合成的构建体                                                    |    |
| [6246] | <400> 577                                                       |    |
| [6247] | gtctttcatc aataatgaat aacctgaccc attattcatt attgatgaaa gacttttt | 58 |
| [6248] | <210> 578                                                       |    |
| [6249] | <211> 58                                                        |    |
| [6250] | <212> DNA                                                       |    |
| [6251] | <213> 人工序列                                                      |    |
| [6252] | <220>                                                           |    |
| [6253] | <223> 合成的构建体                                                    |    |
| [6254] | <400> 578                                                       |    |
| [6255] | gatcaataat gaaatcttat aacctgaccc attataagat ttcattattg atcttttt | 58 |
| [6256] | <210> 579                                                       |    |
| [6257] | <211> 58                                                        |    |
| [6258] | <212> DNA                                                       |    |
| [6259] | <213> 人工序列                                                      |    |
| [6260] | <220>                                                           |    |
| [6261] | <223> 合成的构建体                                                    |    |
| [6262] | <400> 579                                                       |    |
| [6263] | gtgtctttca tcaataatat aacctgaccc attatattat tgatgaaaga cacttttt | 58 |
| [6264] | <210> 580                                                       |    |
| [6265] | <211> 58                                                        |    |
| [6266] | <212> DNA                                                       |    |
| [6267] | <213> 人工序列                                                      |    |
| [6268] | <220>                                                           |    |
| [6269] | <223> 合成的构建体                                                    |    |
| [6270] | <400> 580                                                       |    |
| [6271] | gcaataatga aatcttctat aacctgaccc attatagaag atttcattat tgcttttt | 58 |
| [6272] | <210> 581                                                       |    |
| [6273] | <211> 58                                                        |    |
| [6274] | <212> DNA                                                       |    |
| [6275] | <213> 人工序列                                                      |    |
| [6276] | <220>                                                           |    |
| [6277] | <223> 合成的构建体                                                    |    |
| [6278] | <400> 581                                                       |    |

|        |                                                                 |    |
|--------|-----------------------------------------------------------------|----|
| [6279] | gcatgctgca gtgaatttat aacctgaccc attataaatt cactgcagca tgcttttt | 58 |
| [6280] | <210> 582                                                       |    |
| [6281] | <211> 58                                                        |    |
| [6282] | <212> DNA                                                       |    |
| [6283] | <213> 人工序列                                                      |    |
| [6284] | <220>                                                           |    |
| [6285] | <223> 合成的构建体                                                    |    |
| [6286] | <400> 582                                                       |    |
| [6287] | ggaaatcttc tgatttgtat aacctgaccc attatacaaa tcagaagatt tccttttt | 58 |
| [6288] | <210> 583                                                       |    |
| [6289] | <211> 58                                                        |    |
| [6290] | <212> DNA                                                       |    |
| [6291] | <213> 人工序列                                                      |    |
| [6292] | <220>                                                           |    |
| [6293] | <223> 合成的构建体                                                    |    |
| [6294] | <400> 583                                                       |    |
| [6295] | ggtatattct atctagaaat aacctgaccc attatttcta gatagaatat accttttt | 58 |
| [6296] | <210> 584                                                       |    |
| [6297] | <211> 58                                                        |    |
| [6298] | <212> DNA                                                       |    |
| [6299] | <213> 人工序列                                                      |    |
| [6300] | <220>                                                           |    |
| [6301] | <223> 合成的构建体                                                    |    |
| [6302] | <400> 584                                                       |    |
| [6303] | gtgctgcagt gaatttaa at aacctgaccc attattttaa ttactgcag cacttttt | 58 |
| [6304] | <210> 585                                                       |    |
| [6305] | <211> 58                                                        |    |
| [6306] | <212> DNA                                                       |    |
| [6307] | <213> 人工序列                                                      |    |
| [6308] | <220>                                                           |    |
| [6309] | <223> 合成的构建体                                                    |    |
| [6310] | <400> 585                                                       |    |
| [6311] | gtgtgccatt ctattataat aacctgaccc attattataa tagaatggca cacttttt | 58 |
| [6312] | <210> 586                                                       |    |
| [6313] | <211> 58                                                        |    |
| [6314] | <212> DNA                                                       |    |
| [6315] | <213> 人工序列                                                      |    |
| [6316] | <220>                                                           |    |
| [6317] | <223> 合成的构建体                                                    |    |

|        |                                                                    |    |
|--------|--------------------------------------------------------------------|----|
| [6318] | <400> 586                                                          |    |
| [6319] | gttaccatca gtgttttaaat aacctgaccc attattttaa cactgatggg aacttttt   | 58 |
| [6320] | <210> 587                                                          |    |
| [6321] | <211> 58                                                           |    |
| [6322] | <212> DNA                                                          |    |
| [6323] | <213> 人工序列                                                         |    |
| [6324] | <220>                                                              |    |
| [6325] | <223> 合成的构建体                                                       |    |
| [6326] | <400> 587                                                          |    |
| [6327] | gcctgcaacc gttgttttaaat aacctgaccc attattaaac aacgggttgca ggcttttt | 58 |
| [6328] | <210> 588                                                          |    |
| [6329] | <211> 58                                                           |    |
| [6330] | <212> DNA                                                          |    |
| [6331] | <213> 人工序列                                                         |    |
| [6332] | <220>                                                              |    |
| [6333] | <223> 合成的构建体                                                       |    |
| [6334] | <400> 588                                                          |    |
| [6335] | gtatgtcttt catcaataat aacctgaccc attattattg atgaaagaca tacttttt    | 58 |
| [6336] | <210> 589                                                          |    |
| [6337] | <211> 20                                                           |    |
| [6338] | <212> DNA                                                          |    |
| [6339] | <213> 人工序列                                                         |    |
| [6340] | <220>                                                              |    |
| [6341] | <223> 合成的构建体                                                       |    |
| [6342] | <400> 589                                                          |    |
| [6343] | acactgatgg taaagtggac                                              | 20 |
| [6344] | <210> 590                                                          |    |
| [6345] | <211> 20                                                           |    |
| [6346] | <212> DNA                                                          |    |
| [6347] | <213> 人工序列                                                         |    |
| [6348] | <220>                                                              |    |
| [6349] | <223> 合成的构建体                                                       |    |
| [6350] | <400> 590                                                          |    |
| [6351] | tagaatatac acgtcggtta                                              | 20 |
| [6352] | <210> 591                                                          |    |
| [6353] | <211> 20                                                           |    |
| [6354] | <212> DNA                                                          |    |
| [6355] | <213> 人工序列                                                         |    |
| [6356] | <220>                                                              |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [6357] | <223> 合成的构建体          |    |
| [6358] | <400> 591             |    |
| [6359] | tcaactgtcc cagtcacaac | 20 |
| [6360] | <210> 592             |    |
| [6361] | <211> 20              |    |
| [6362] | <212> DNA             |    |
| [6363] | <213> 人工序列            |    |
| [6364] | <220>                 |    |
| [6365] | <223> 合成的构建体          |    |
| [6366] | <400> 592             |    |
| [6367] | tctagataga atatacacgt | 20 |
| [6368] | <210> 593             |    |
| [6369] | <211> 20              |    |
| [6370] | <212> DNA             |    |
| [6371] | <213> 人工序列            |    |
| [6372] | <220>                 |    |
| [6373] | <223> 合成的构建体          |    |
| [6374] | <400> 593             |    |
| [6375] | tctagataga atatacacgt | 20 |
| [6376] | <210> 594             |    |
| [6377] | <211> 20              |    |
| [6378] | <212> DNA             |    |
| [6379] | <213> 人工序列            |    |
| [6380] | <220>                 |    |
| [6381] | <223> 合成的构建体          |    |
| [6382] | <400> 594             |    |
| [6383] | ctcccatgc acacttgaga  | 20 |
| [6384] | <210> 595             |    |
| [6385] | <211> 20              |    |
| [6386] | <212> DNA             |    |
| [6387] | <213> 人工序列            |    |
| [6388] | <220>                 |    |
| [6389] | <223> 合成的构建体          |    |
| [6390] | <400> 595             |    |
| [6391] | catccttaaa caacggttgc | 20 |
| [6392] | <210> 596             |    |
| [6393] | <211> 20              |    |
| [6394] | <212> DNA             |    |
| [6395] | <213> 人工序列            |    |

|        |                       |    |
|--------|-----------------------|----|
| [6396] | <220>                 |    |
| [6397] | <223> 合成的构建体          |    |
| [6398] | <400> 596             |    |
| [6399] | ggtgtaaaac taattccctt | 20 |
| [6400] | <210> 597             |    |
| [6401] | <211> 20              |    |
| [6402] | <212> DNA             |    |
| [6403] | <213> 人工序列            |    |
| [6404] | <220>                 |    |
| [6405] | <223> 合成的构建体          |    |
| [6406] | <400> 597             |    |
| [6407] | aacaacggtt gcaggacag  | 20 |
| [6408] | <210> 598             |    |
| [6409] | <211> 20              |    |
| [6410] | <212> DNA             |    |
| [6411] | <213> 人工序列            |    |
| [6412] | <220>                 |    |
| [6413] | <223> 合成的构建体          |    |
| [6414] | <400> 598             |    |
| [6415] | tatggaagac tcccacctaa | 20 |
| [6416] | <210> 599             |    |
| [6417] | <211> 20              |    |
| [6418] | <212> DNA             |    |
| [6419] | <213> 人工序列            |    |
| [6420] | <220>                 |    |
| [6421] | <223> 合成的构建体          |    |
| [6422] | <400> 599             |    |
| [6423] | ctatggaaga ctcccaccta | 20 |
| [6424] | <210> 600             |    |
| [6425] | <211> 20              |    |
| [6426] | <212> DNA             |    |
| [6427] | <213> 人工序列            |    |
| [6428] | <220>                 |    |
| [6429] | <223> 合成的构建体          |    |
| [6430] | <400> 600             |    |
| [6431] | aagccttctc aagtgtgcat | 20 |
| [6432] | <210> 601             |    |
| [6433] | <211> 20              |    |
| [6434] | <212> DNA             |    |

|        |                                                                   |    |
|--------|-------------------------------------------------------------------|----|
| [6435] | <213> 人工序列                                                        |    |
| [6436] | <220>                                                             |    |
| [6437] | <223> 合成的构建体                                                      |    |
| [6438] | <400> 601                                                         |    |
| [6439] | ctatctagaa cattgagcta                                             | 20 |
| [6440] | <210> 602                                                         |    |
| [6441] | <211> 20                                                          |    |
| [6442] | <212> DNA                                                         |    |
| [6443] | <213> 人工序列                                                        |    |
| [6444] | <220>                                                             |    |
| [6445] | <223> 合成的构建体                                                      |    |
| [6446] | <400> 602                                                         |    |
| [6447] | accctctggt gttgtcacag                                             | 20 |
| [6448] | <210> 603                                                         |    |
| [6449] | <211> 20                                                          |    |
| [6450] | <212> DNA                                                         |    |
| [6451] | <213> 人工序列                                                        |    |
| [6452] | <220>                                                             |    |
| [6453] | <223> 合成的构建体                                                      |    |
| [6454] | <400> 603                                                         |    |
| [6455] | aaccctttac cctgttggttc                                            | 20 |
| [6456] | <210> 604                                                         |    |
| [6457] | <211> 79                                                          |    |
| [6458] | <212> DNA                                                         |    |
| [6459] | <213> 人工序列                                                        |    |
| [6460] | <220>                                                             |    |
| [6461] | <223> 合成的构建体                                                      |    |
| [6462] | <220>                                                             |    |
| [6463] | <221> 修饰的碱基                                                       |    |
| [6464] | <222> (13) .. (13)                                                |    |
| [6465] | <223> a, c, t, g, unknown or other                                |    |
| [6466] | <220>                                                             |    |
| [6467] | <221> 修饰的碱基                                                       |    |
| [6468] | <222> (17) .. (17)                                                |    |
| [6469] | <223> a, c, t, g, unknown or other                                |    |
| [6470] | <400> 604                                                         |    |
| [6471] | gggtcaataa tgncaancca atgtcatgaa gaaaggtgat gacataaaat tcatgctcaa | 60 |
| [6472] | taggattacg ctgaggccc                                              | 79 |
| [6473] | <210> 605                                                         |    |

|        |                                                                   |    |
|--------|-------------------------------------------------------------------|----|
| [6474] | <211> 78                                                          |    |
| [6475] | <212> DNA                                                         |    |
| [6476] | <213> 人工序列                                                        |    |
| [6477] | <220>                                                             |    |
| [6478] | <223> 合成的构建体                                                      |    |
| [6479] | <220>                                                             |    |
| [6480] | <221> 修饰的碱基                                                       |    |
| [6481] | <222> (20) .. (20)                                                |    |
| [6482] | <223> a, c, t, g, 未知或其他                                           |    |
| [6483] | <220>                                                             |    |
| [6484] | <221> 修饰的碱基                                                       |    |
| [6485] | <222> (44) .. (44)                                                |    |
| [6486] | <223> a, c, t, g, 未知或其他                                           |    |
| [6487] | <400> 605                                                         |    |
| [6488] | ggtcaatgat gagacttatn ttgtcttgaa gagagatgat gacntaaaaa ttatgctcaa | 60 |
| [6489] | taggattacg ctgaggcc                                               | 78 |

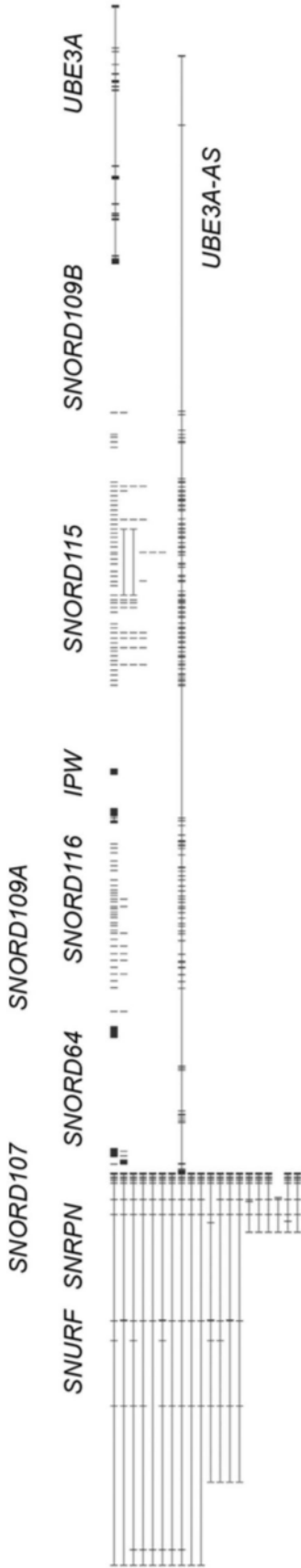


图1A

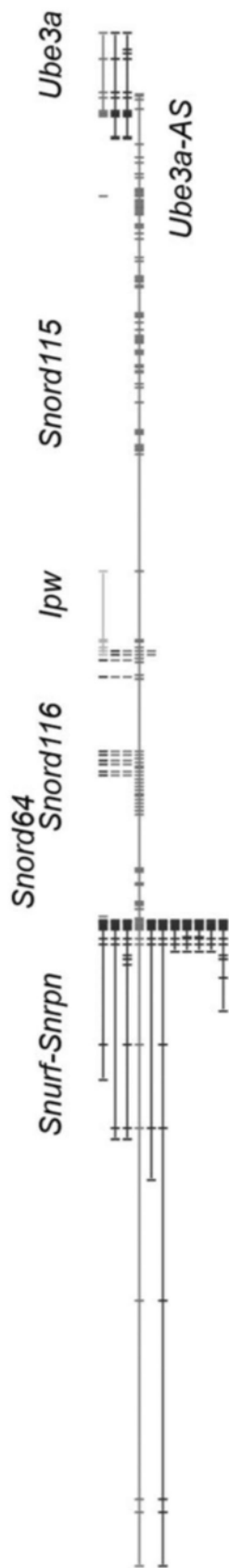


图1B



图1C



图1D



图2A

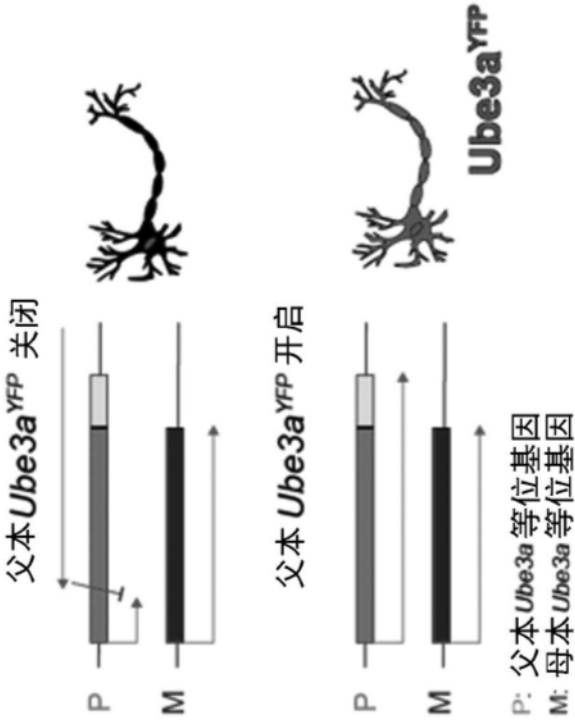


图2B

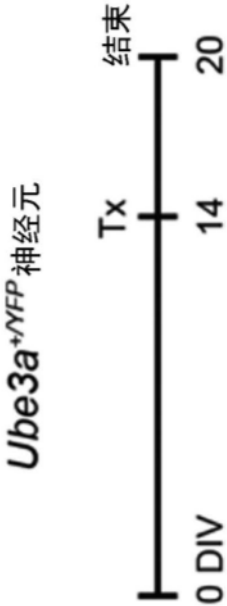


图2C

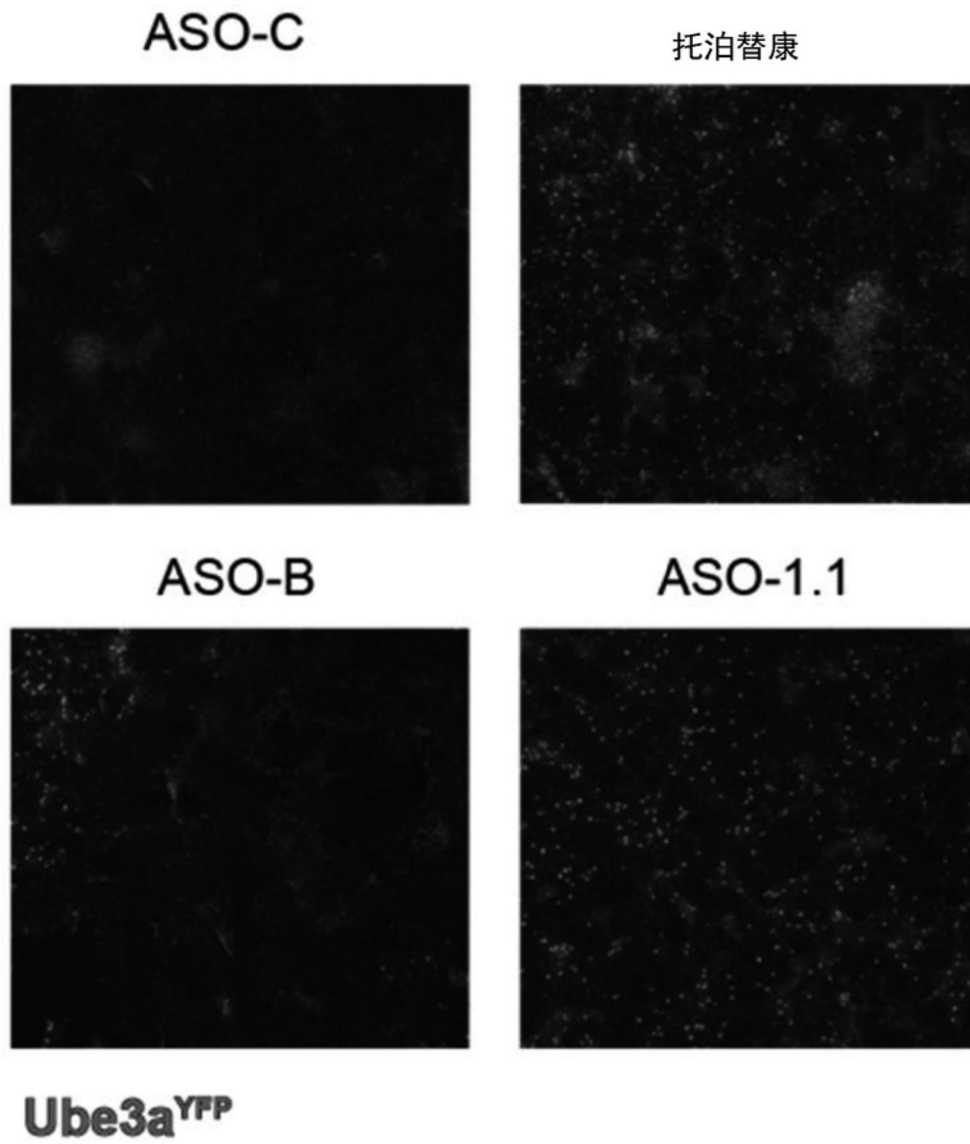


图2D

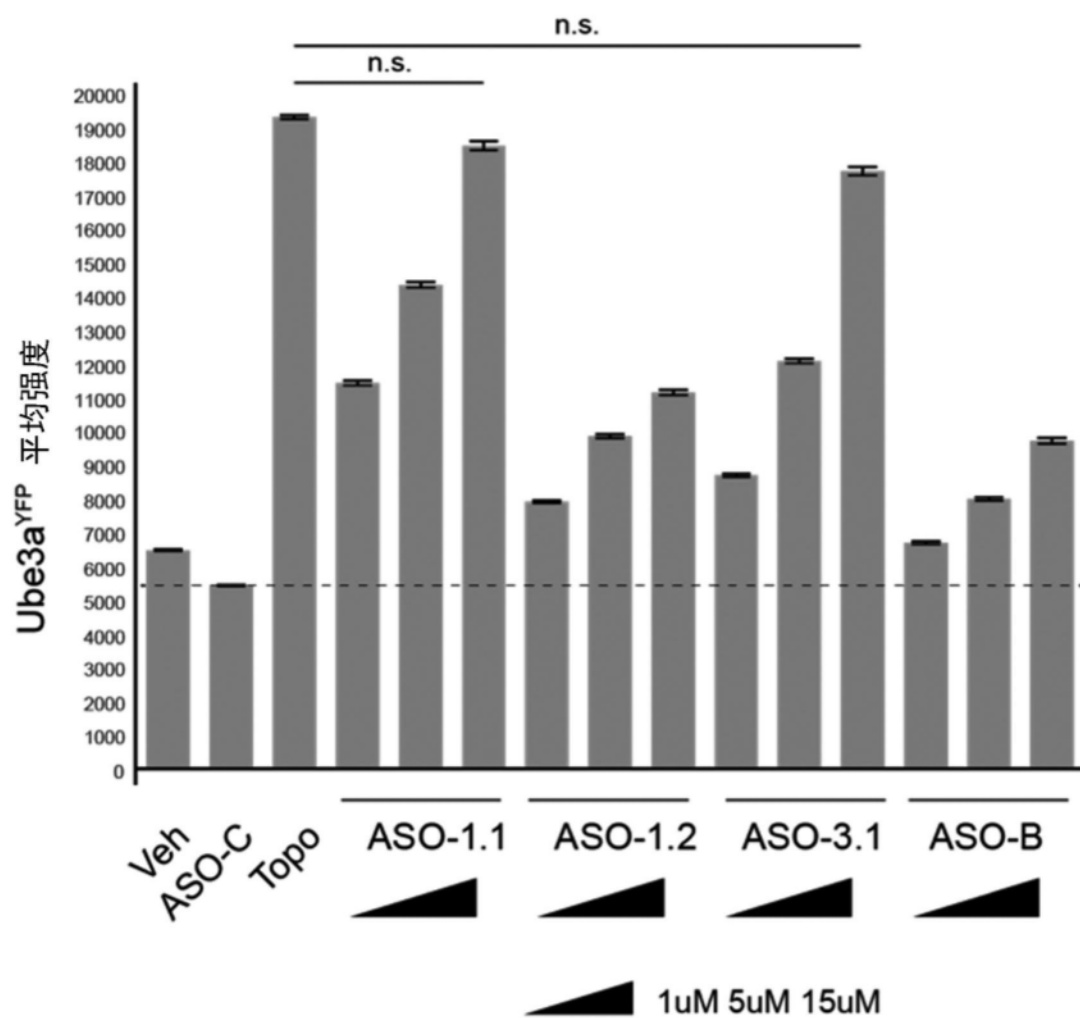


图2E

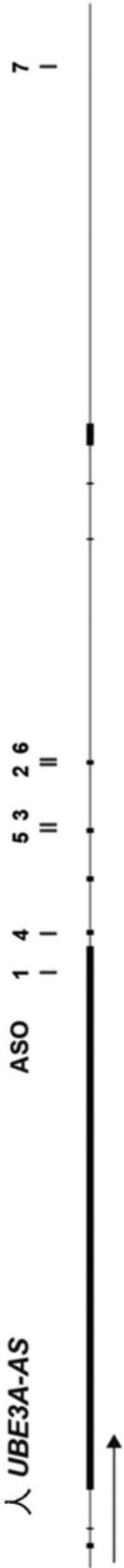


图3A

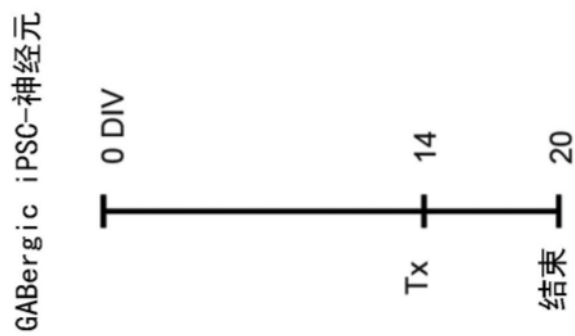


图3B

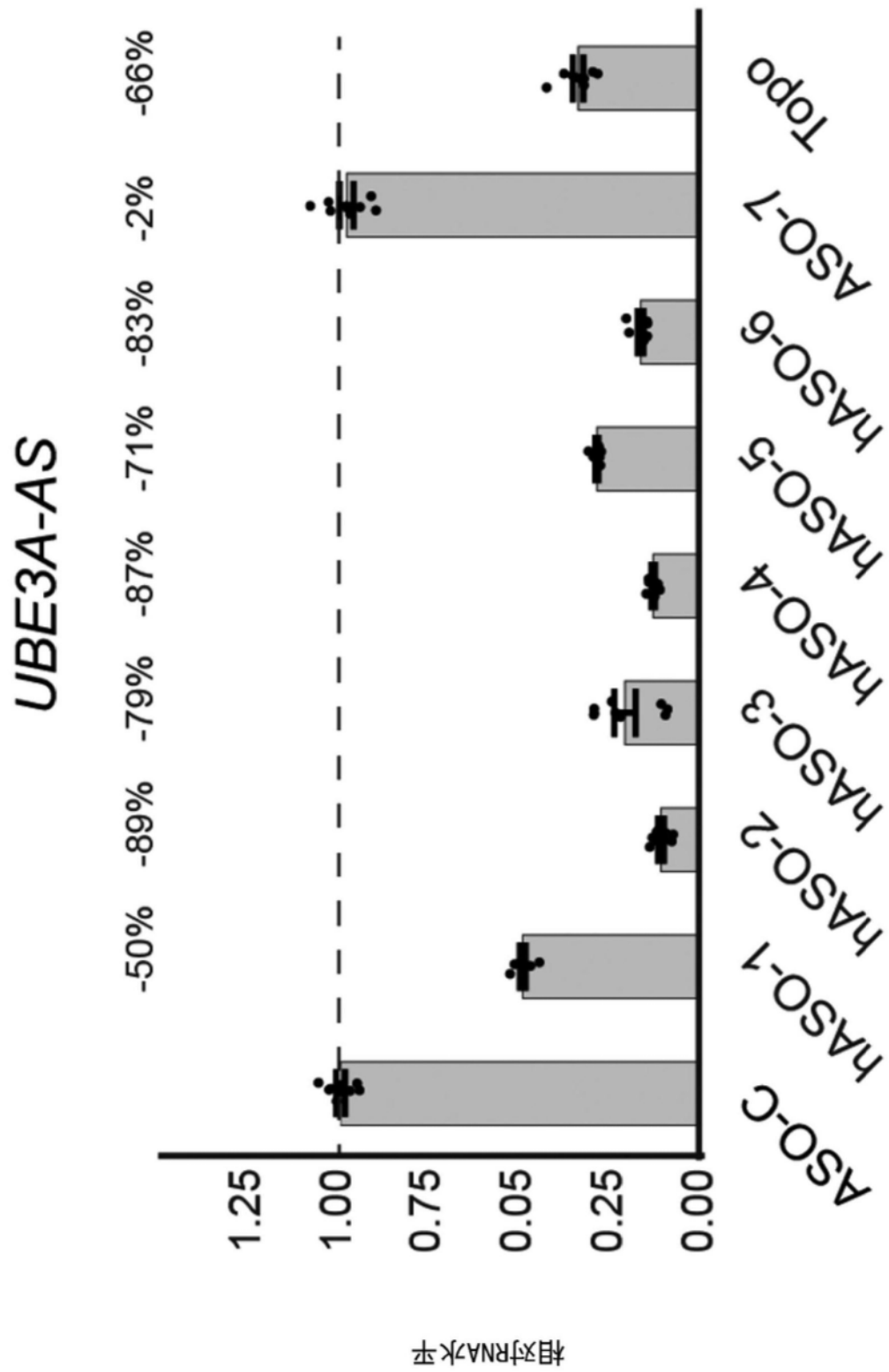


图3C

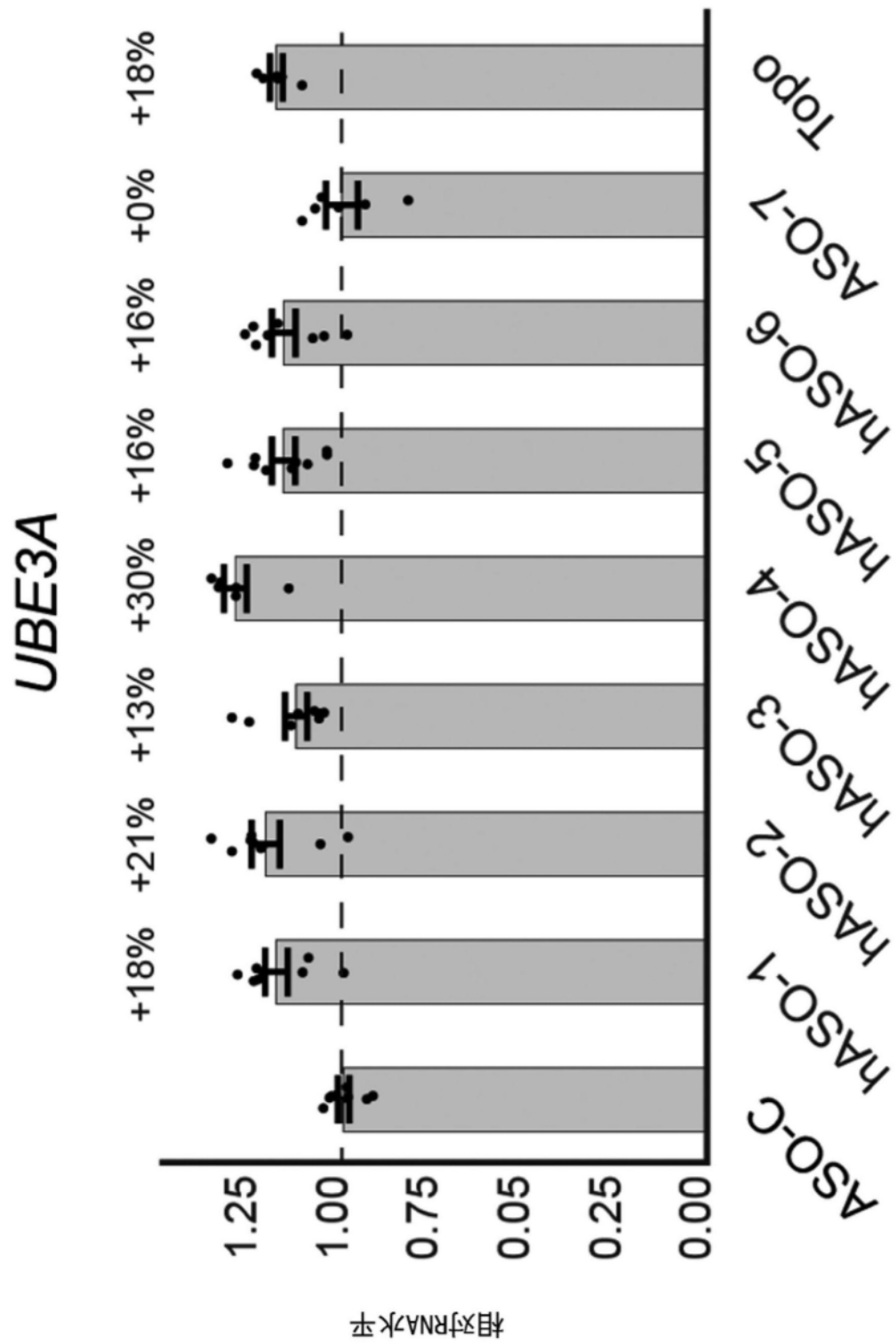


图3D

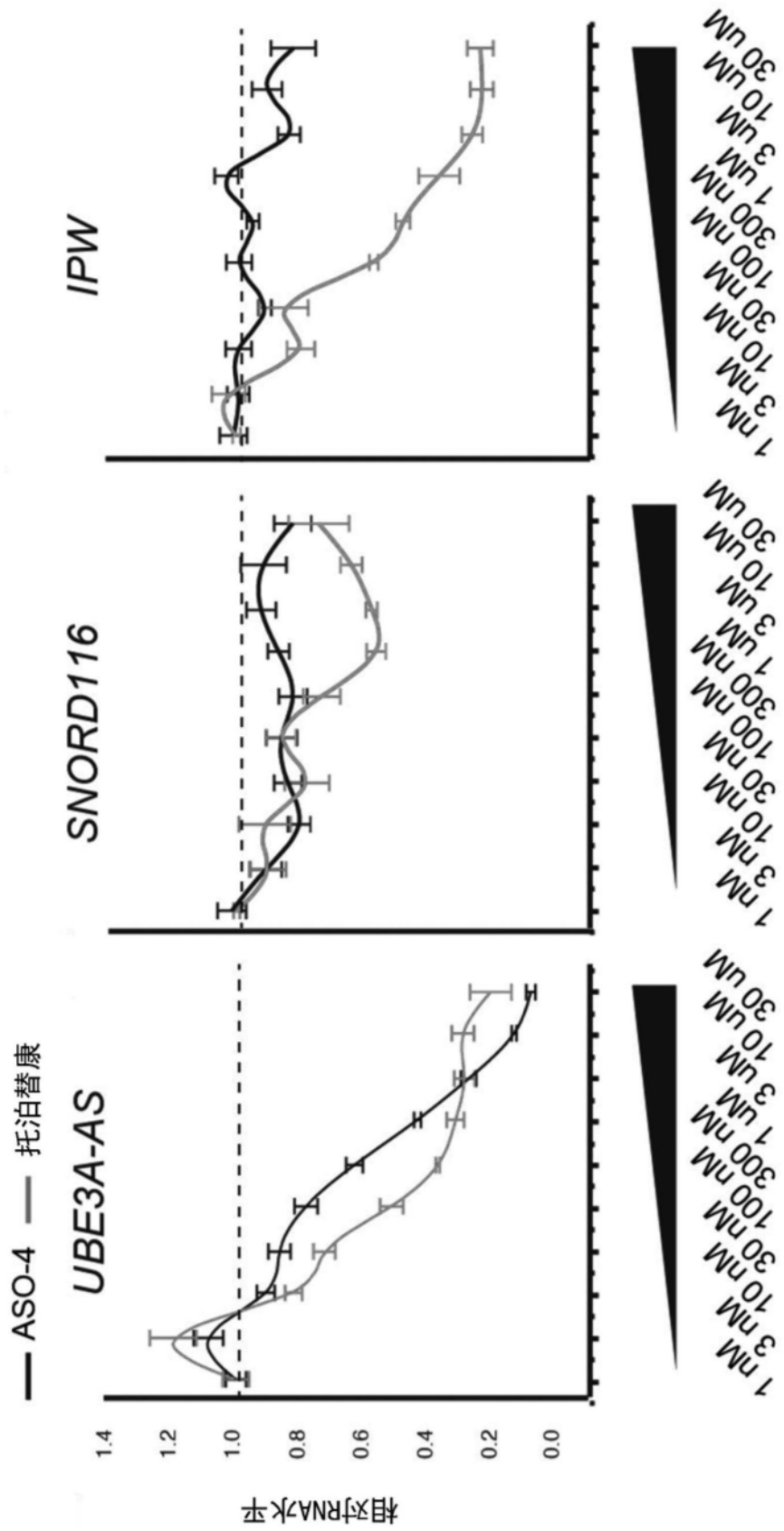


图4C

图4B

图4A

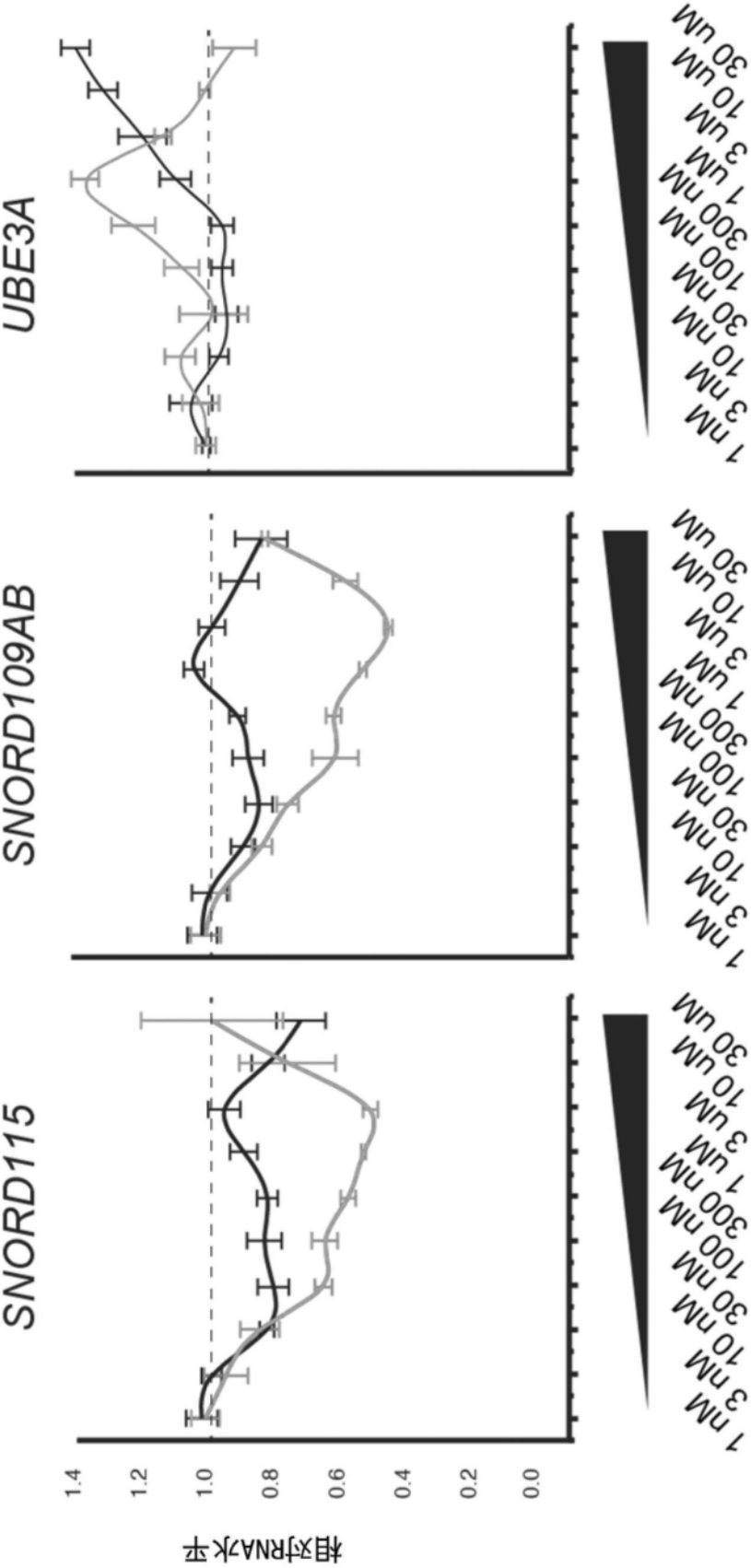


图4F

图4E

图4D

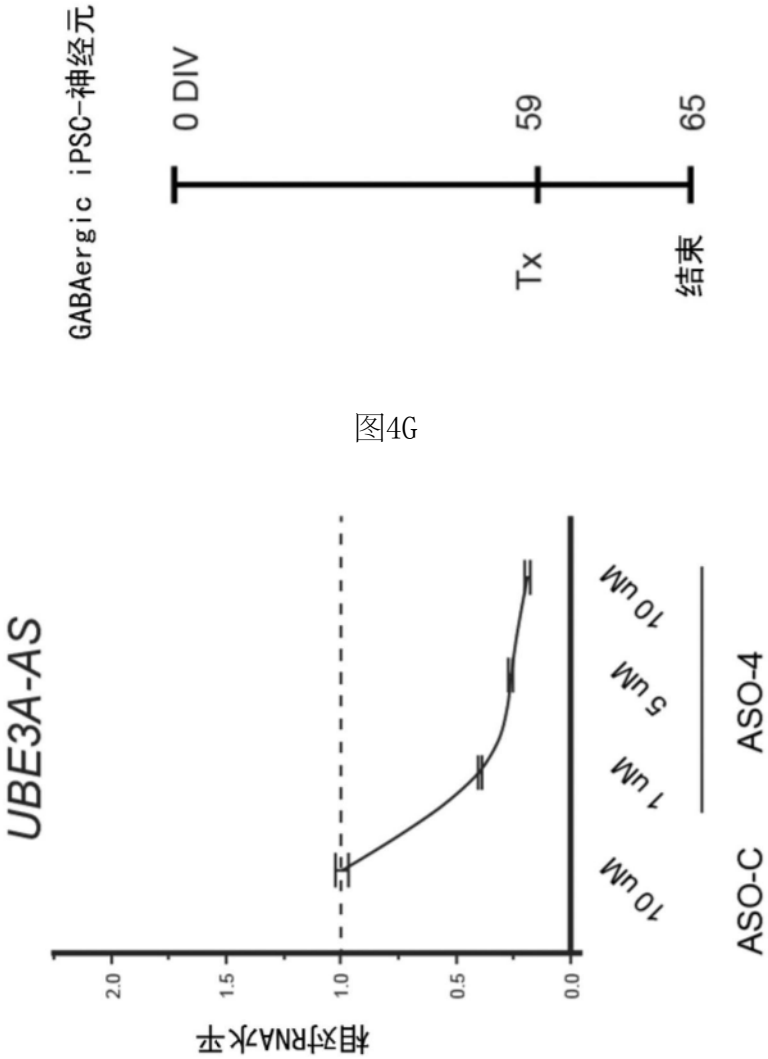


图4G

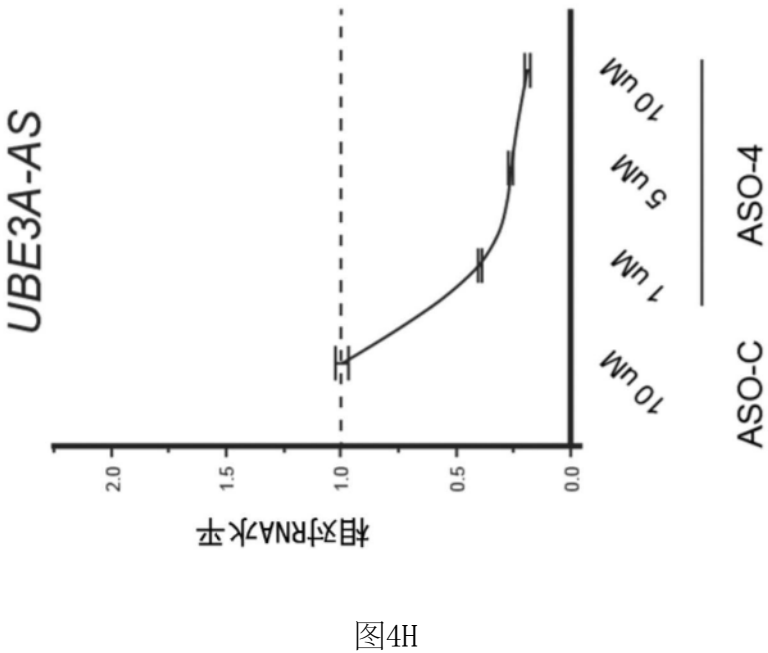


图4H

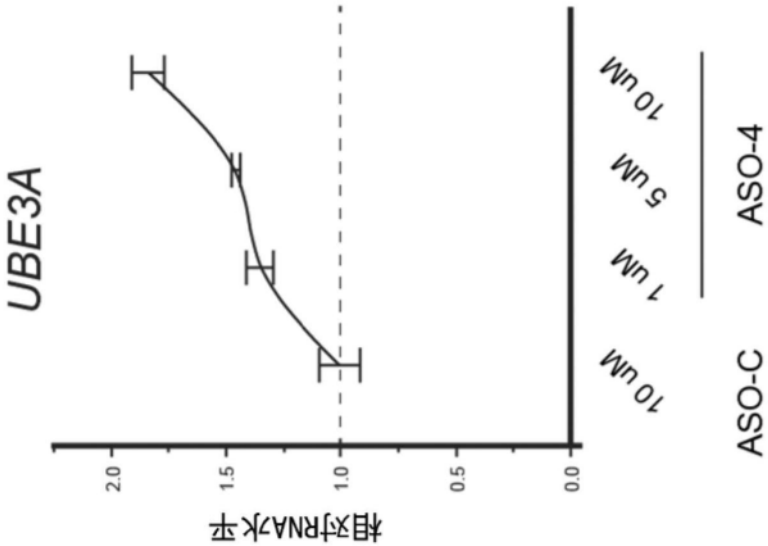


图4I

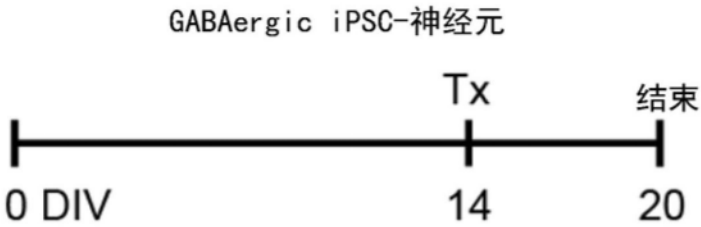


图5A

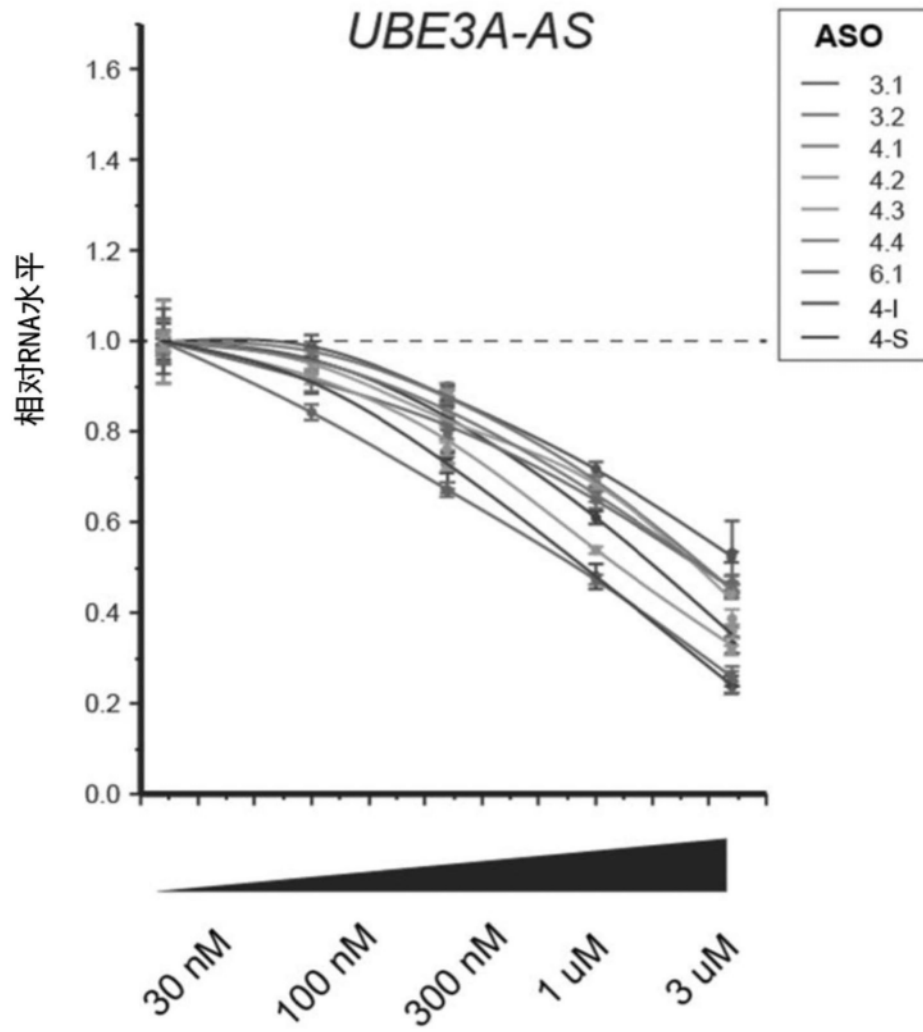


图5B

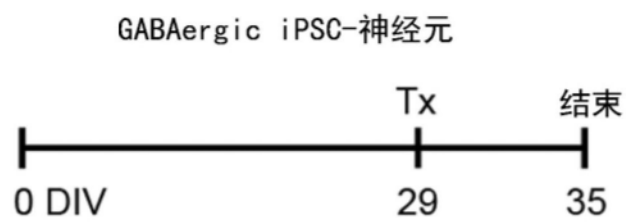


图5C

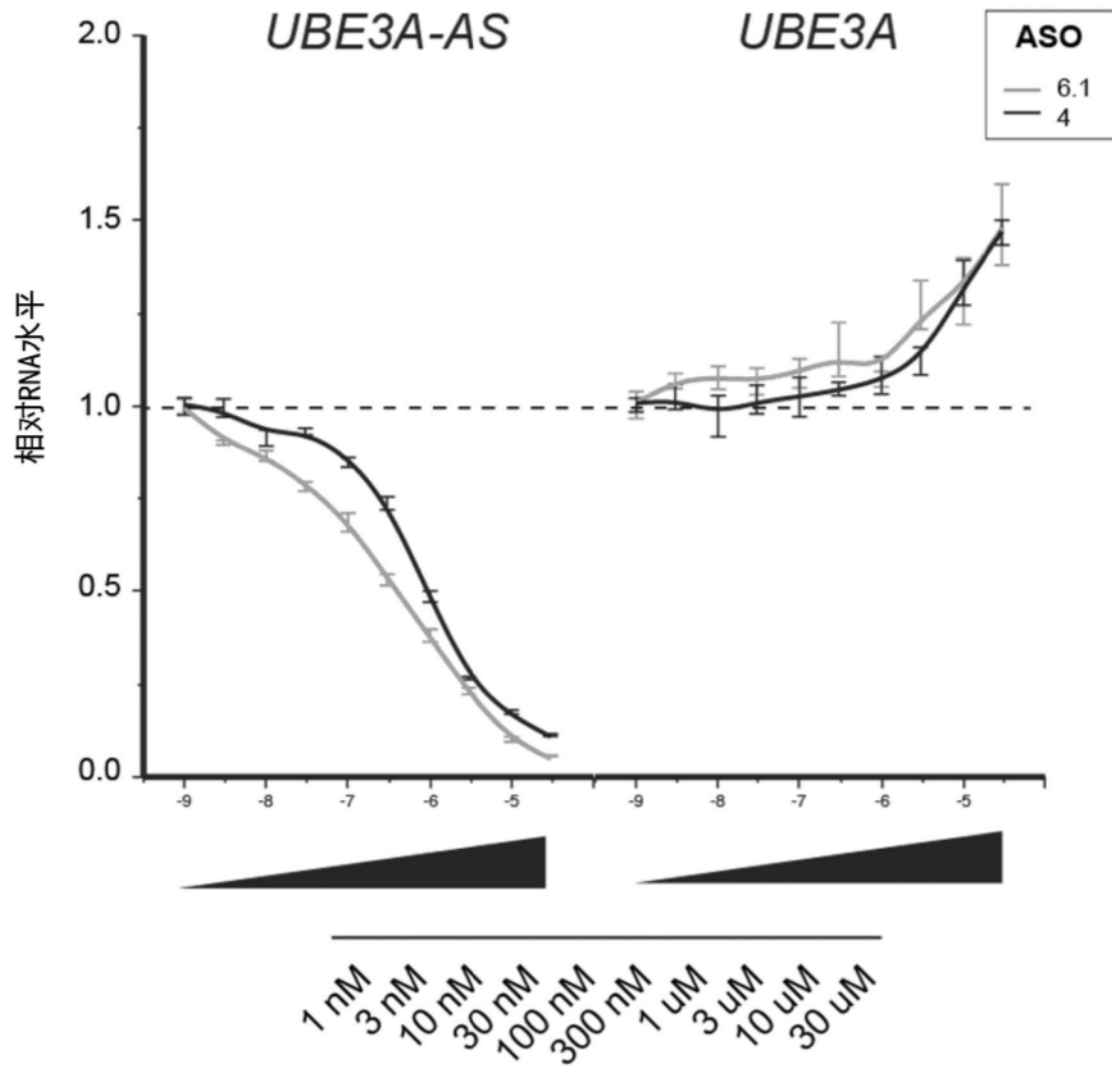


图5D

谷氨酸能iPSC-神经元

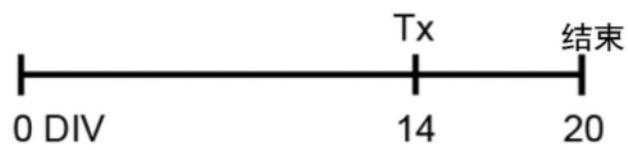


图5E

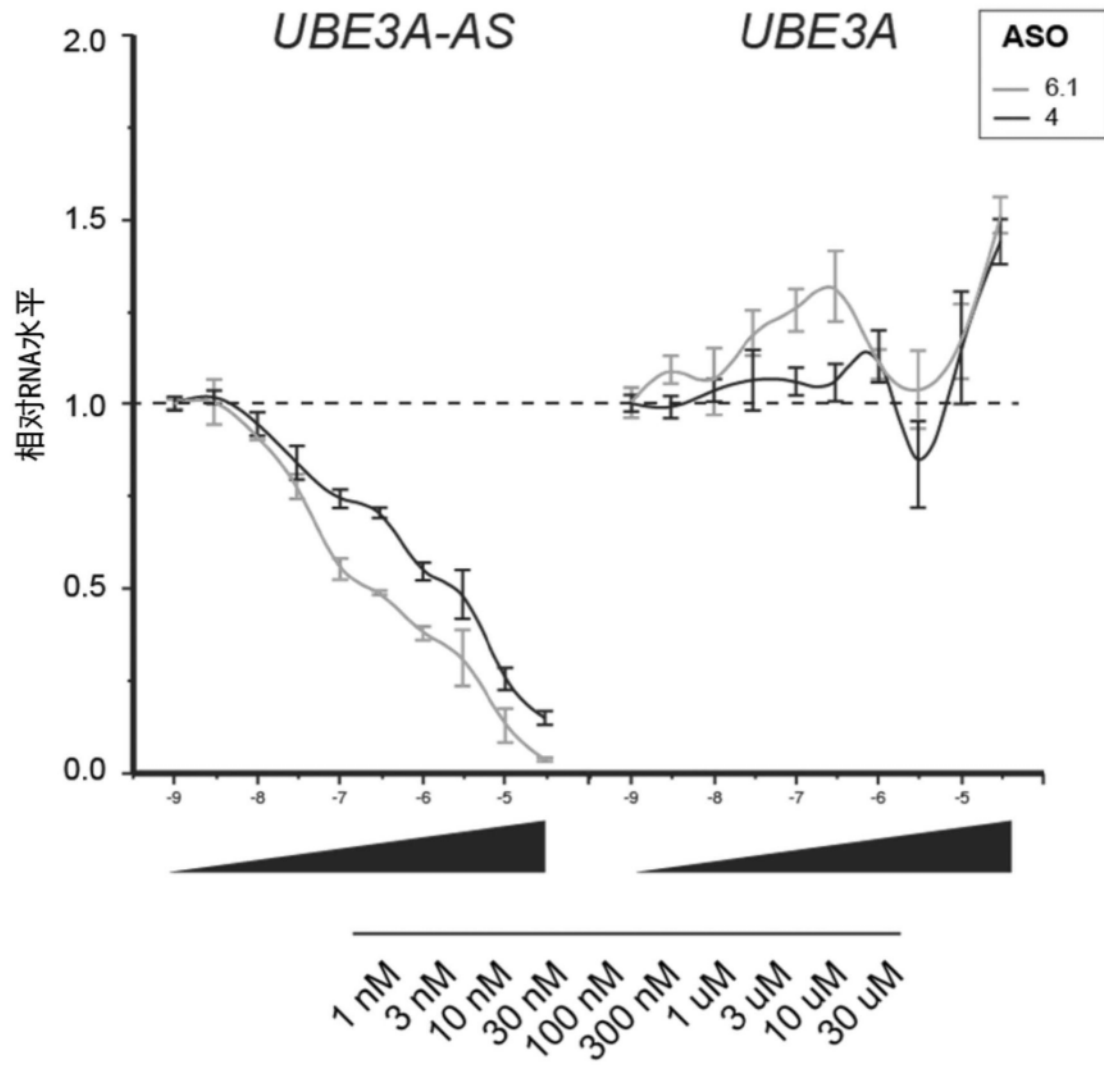


图5F

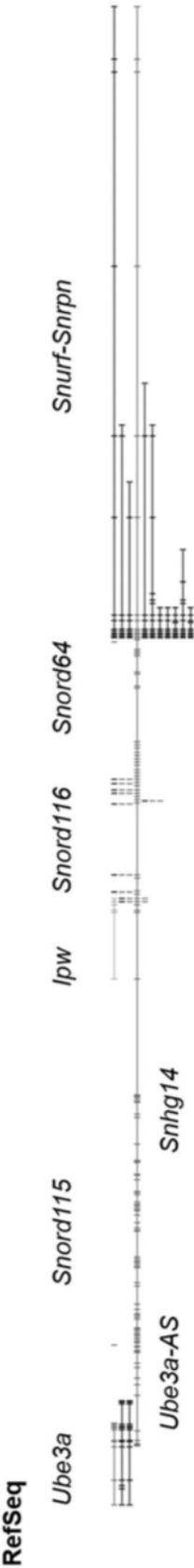
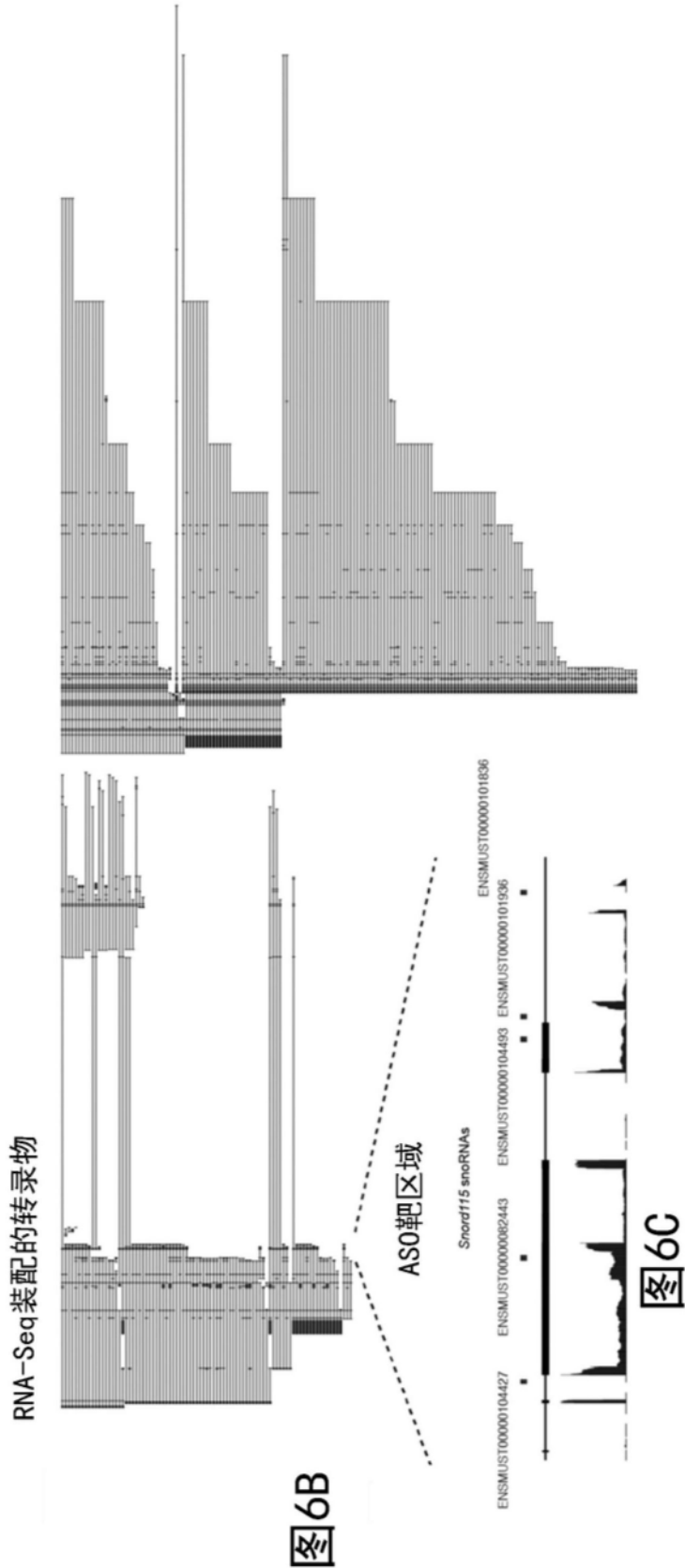


图6A



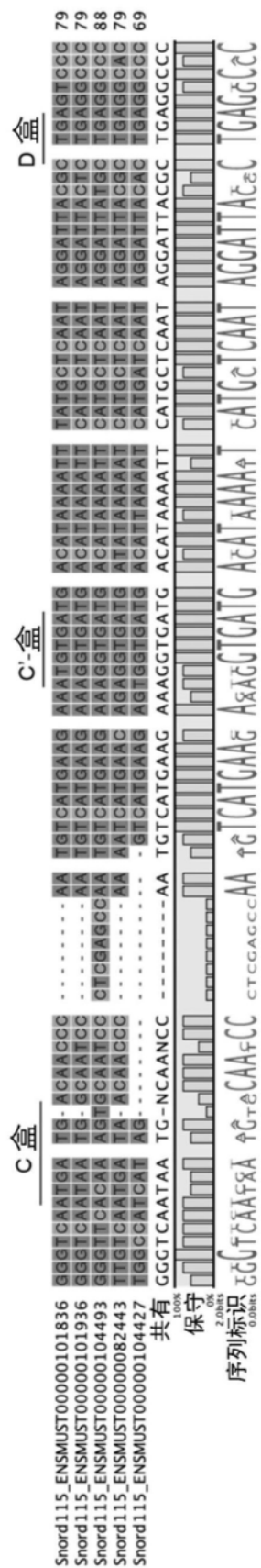


图6D

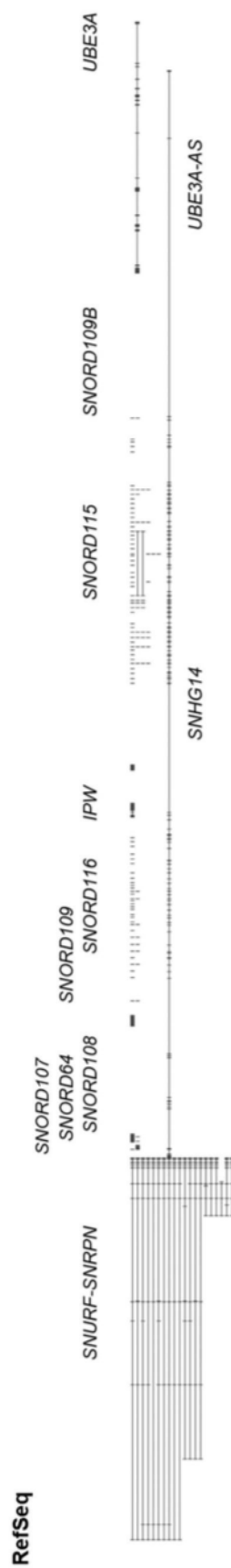


图7A

RNA-Seq装配的转录物

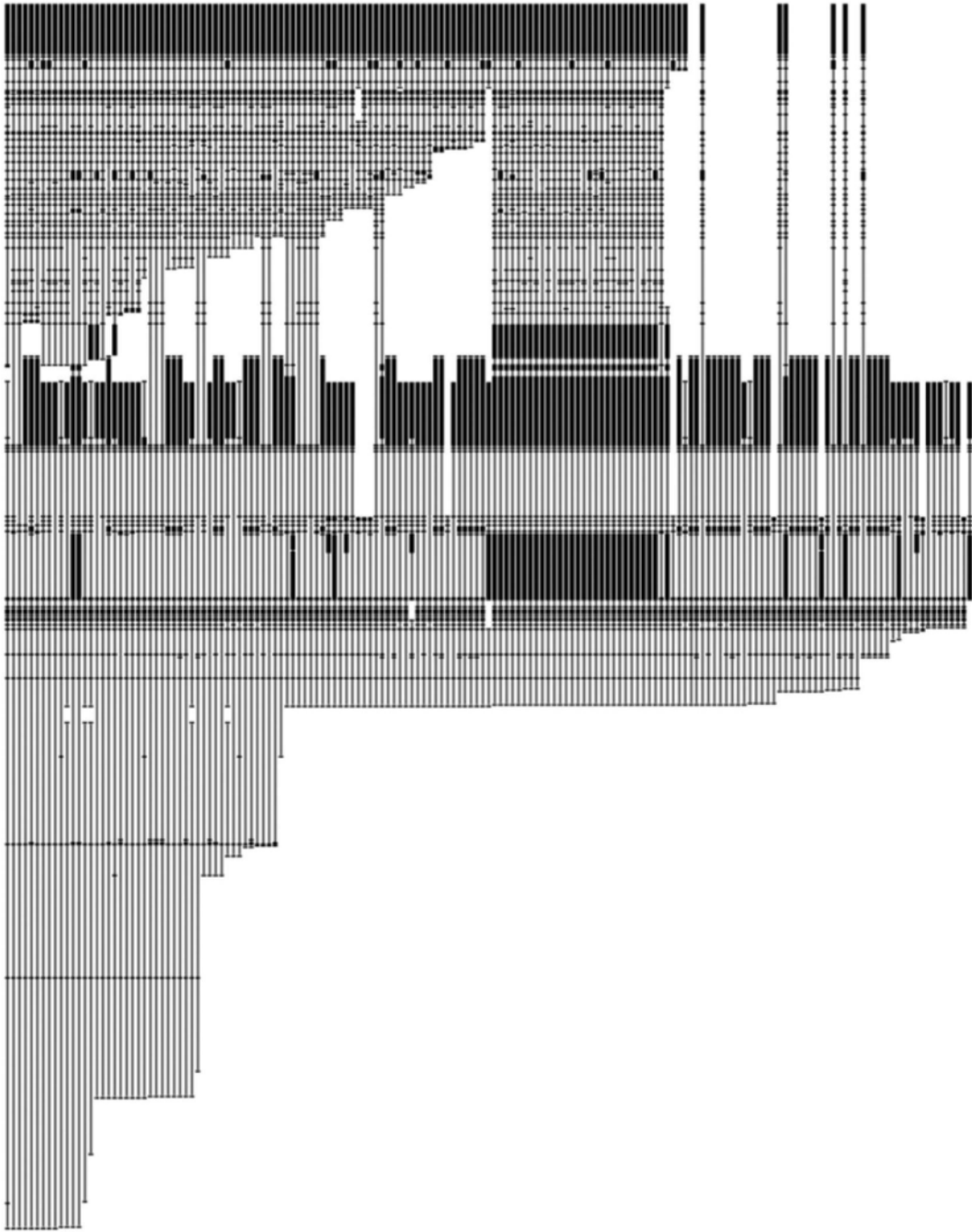


图7B

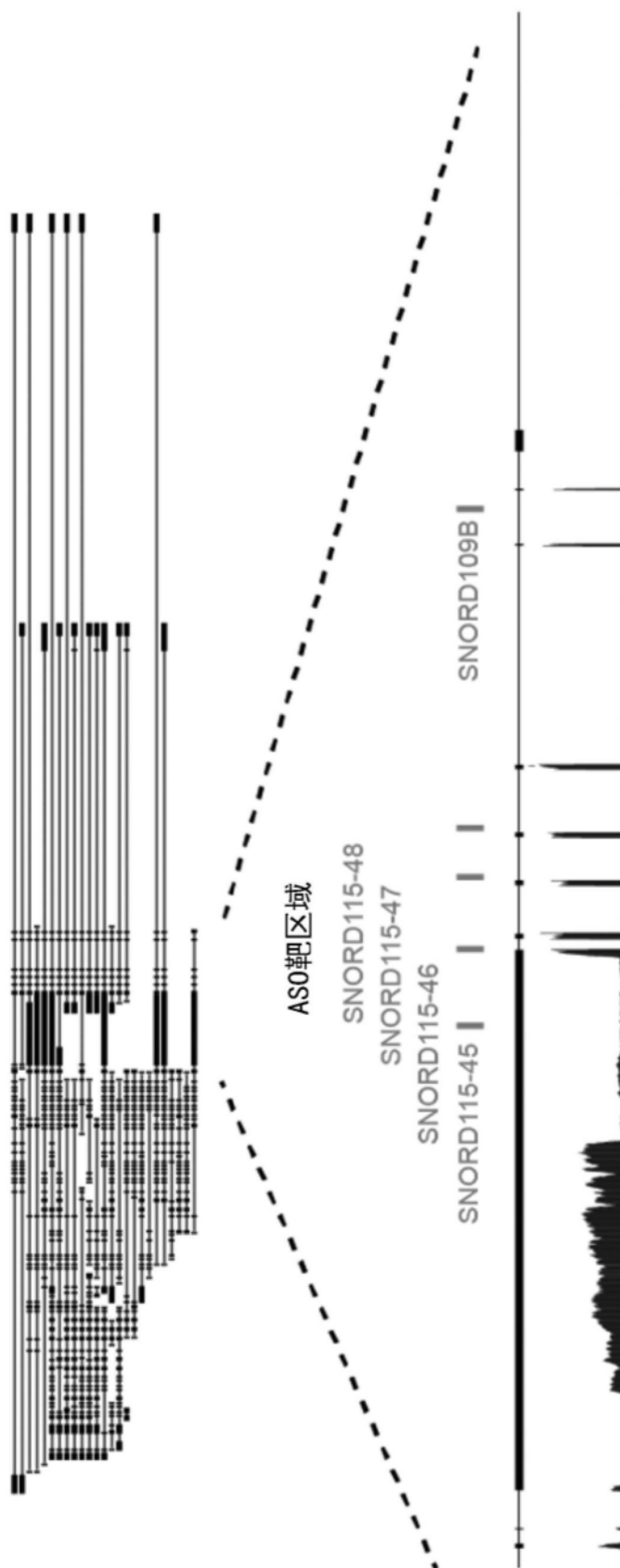
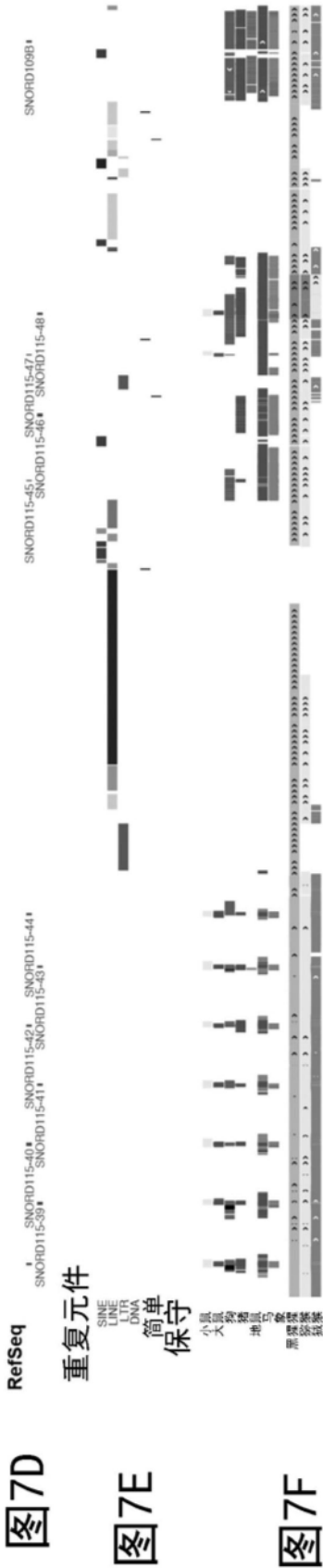


图7C



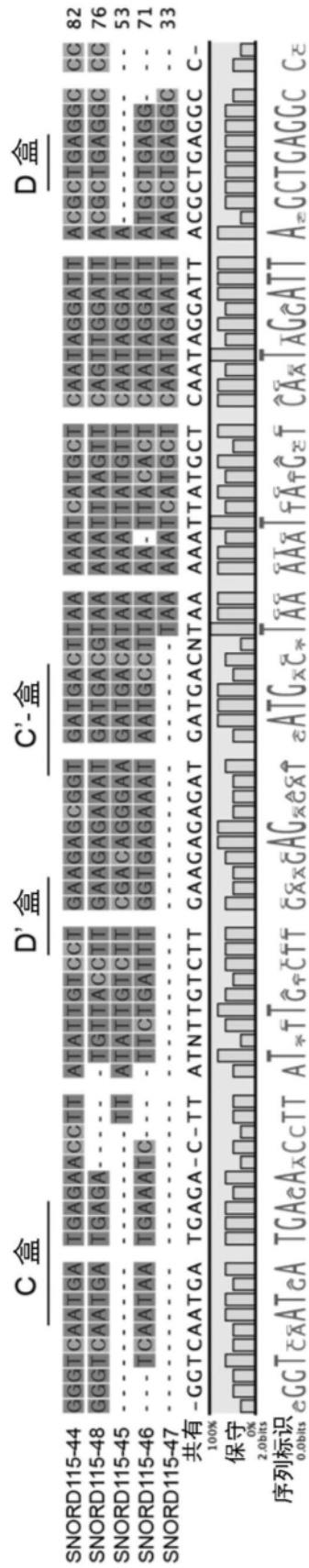


图7G

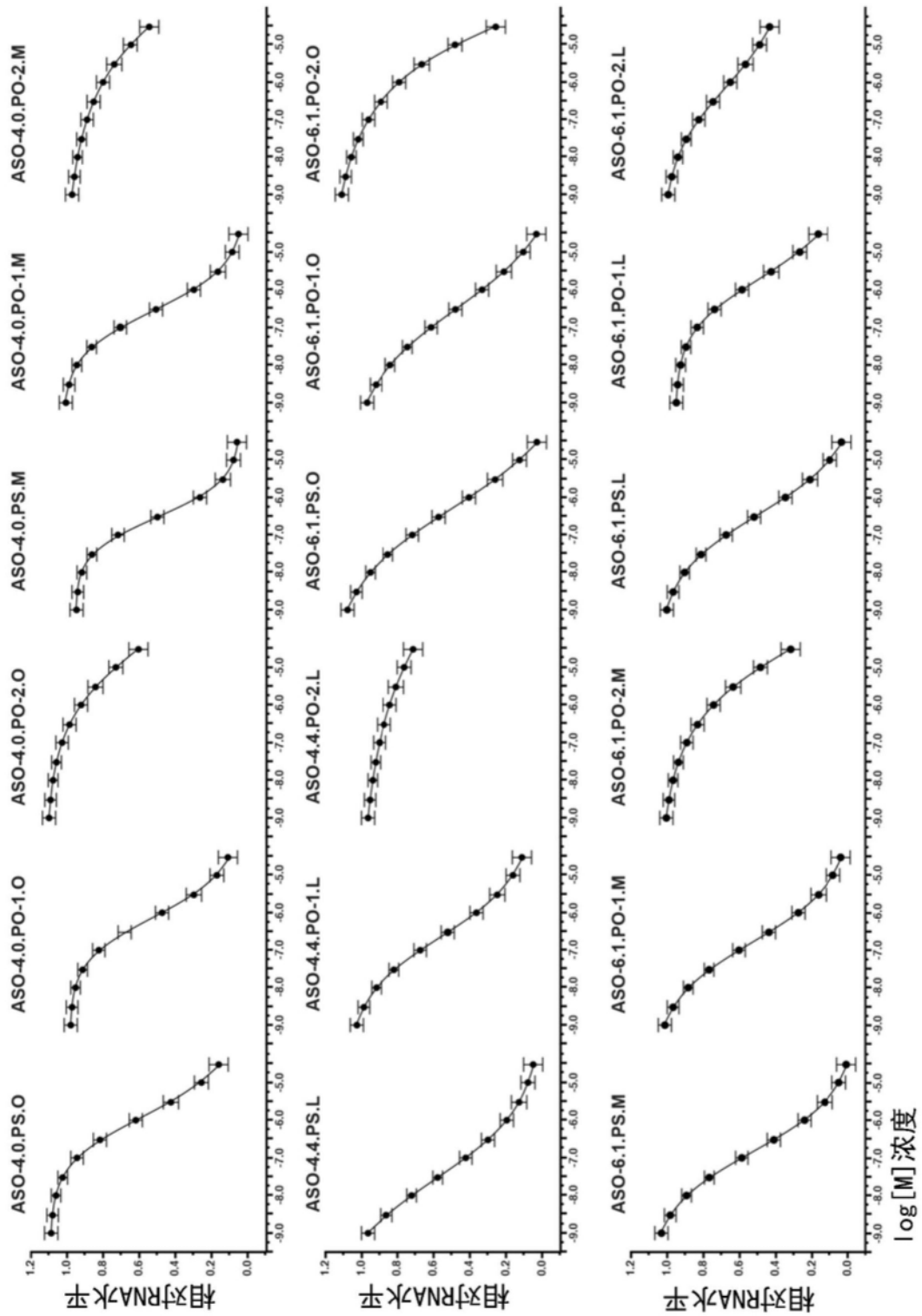


图8A

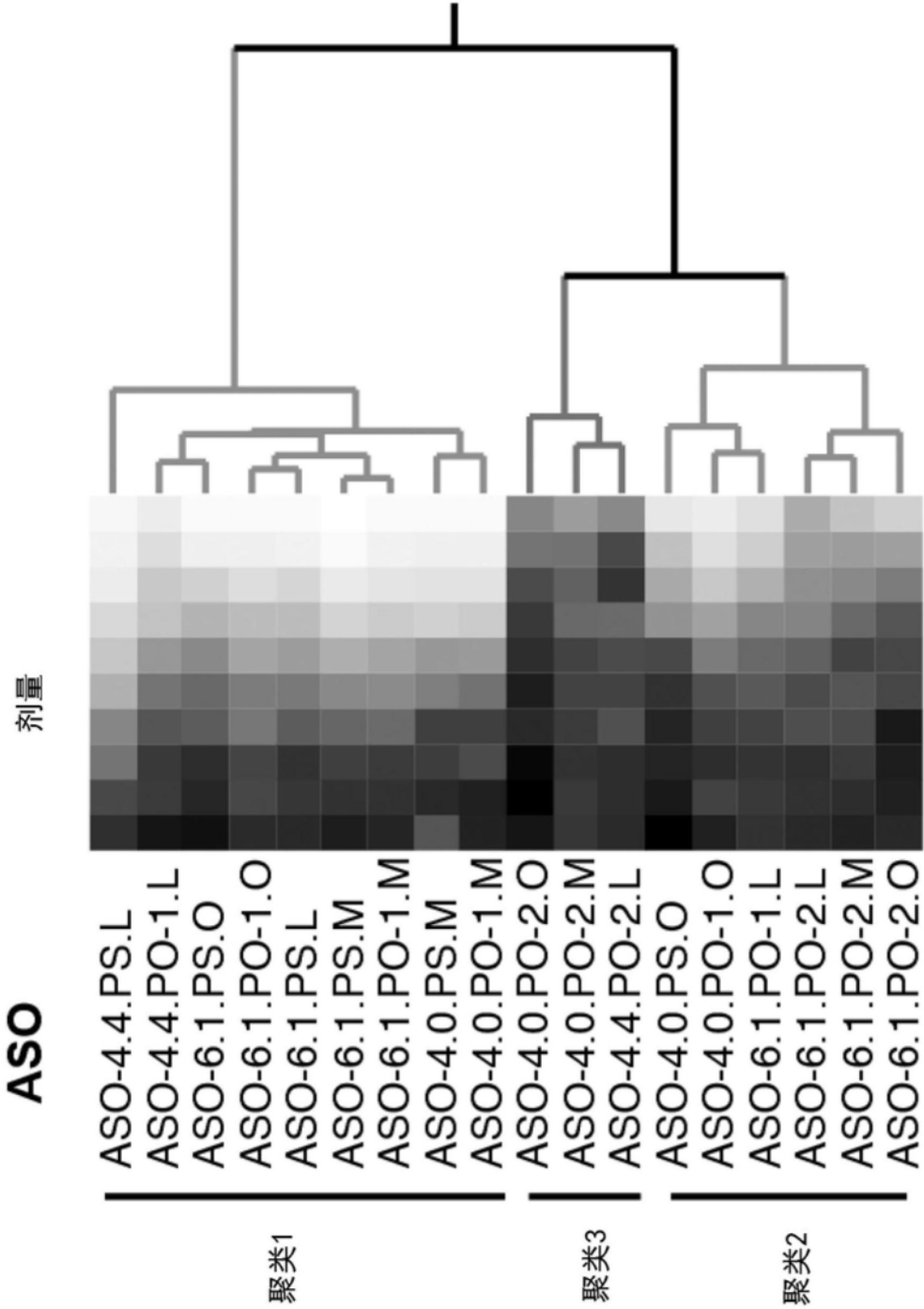


图8B

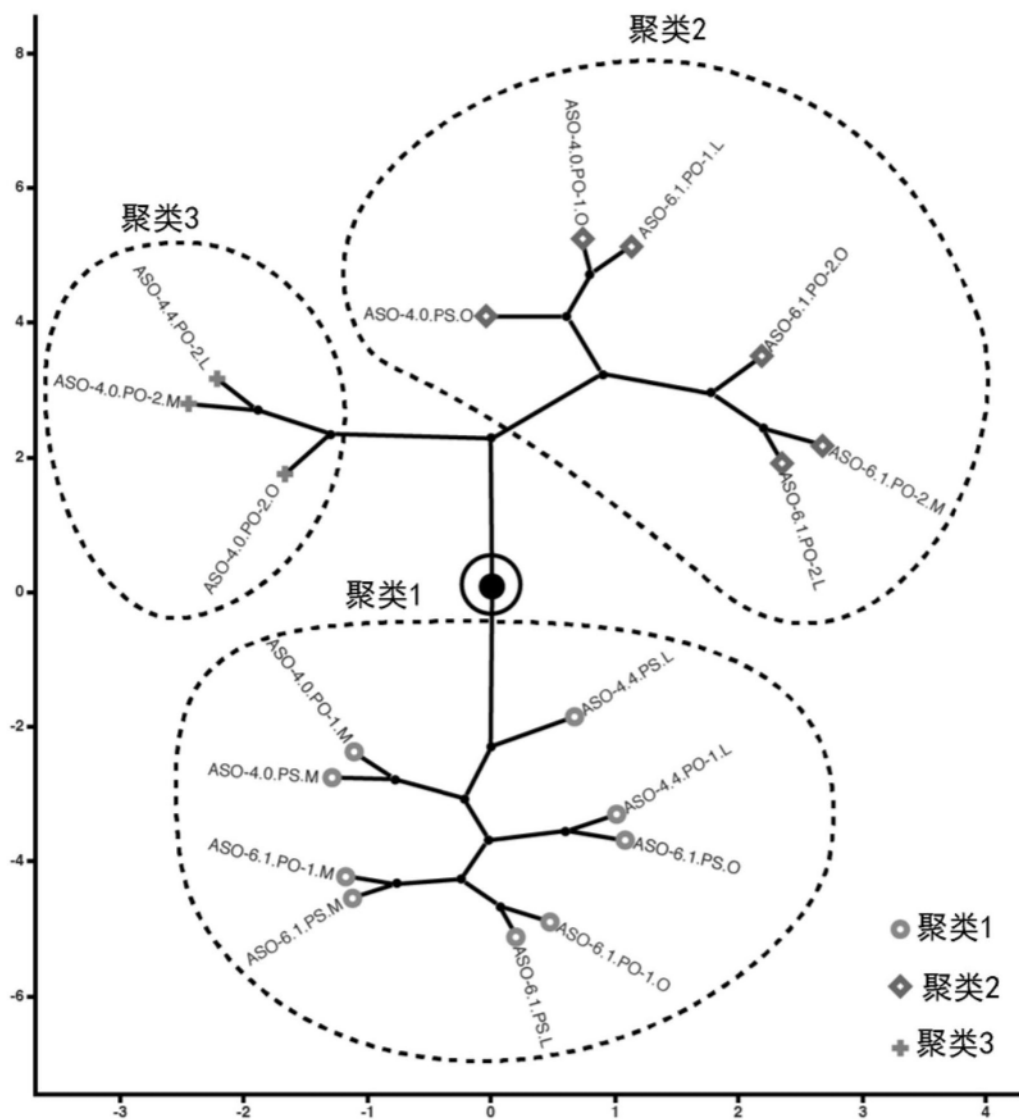


图8C

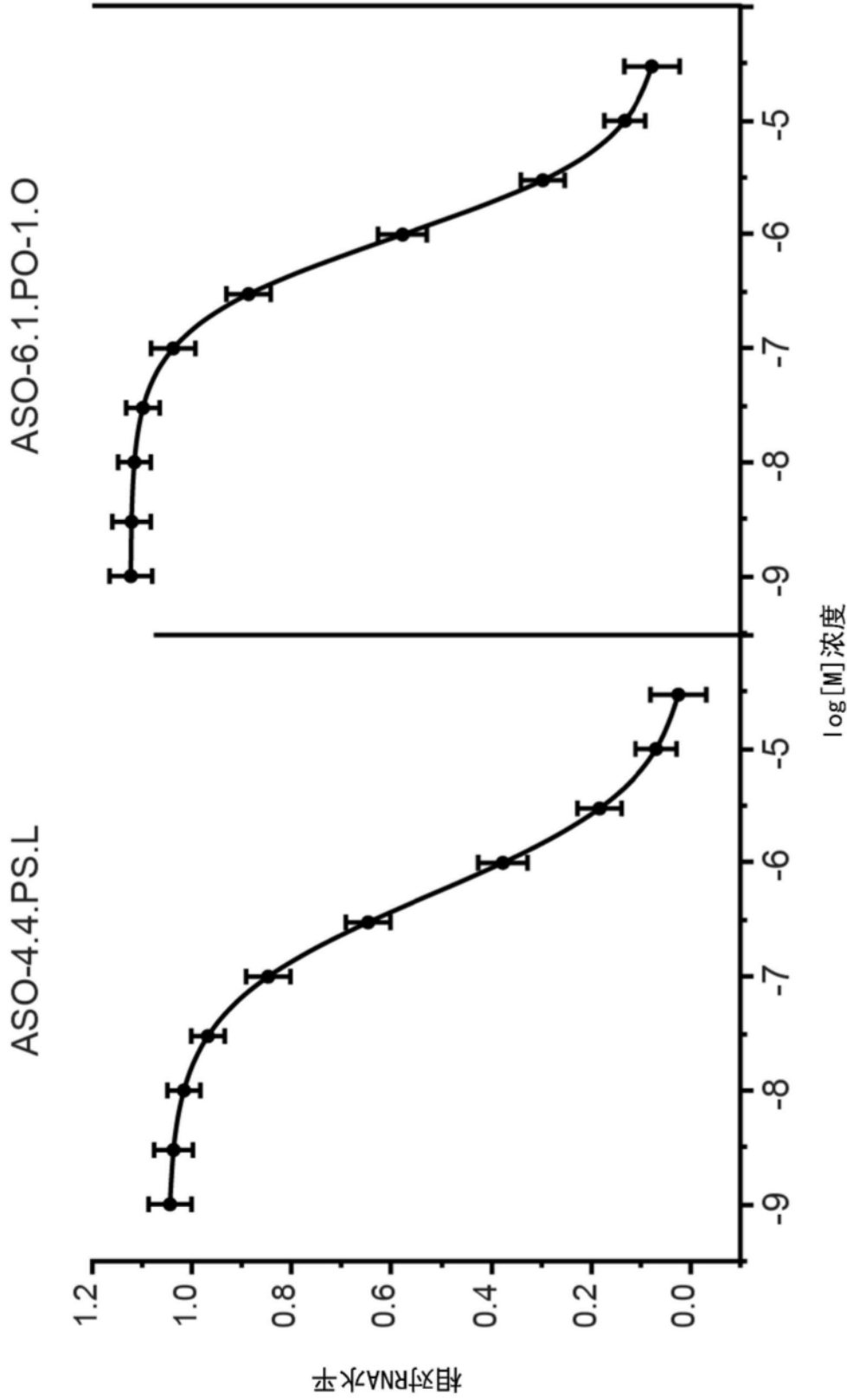


图9

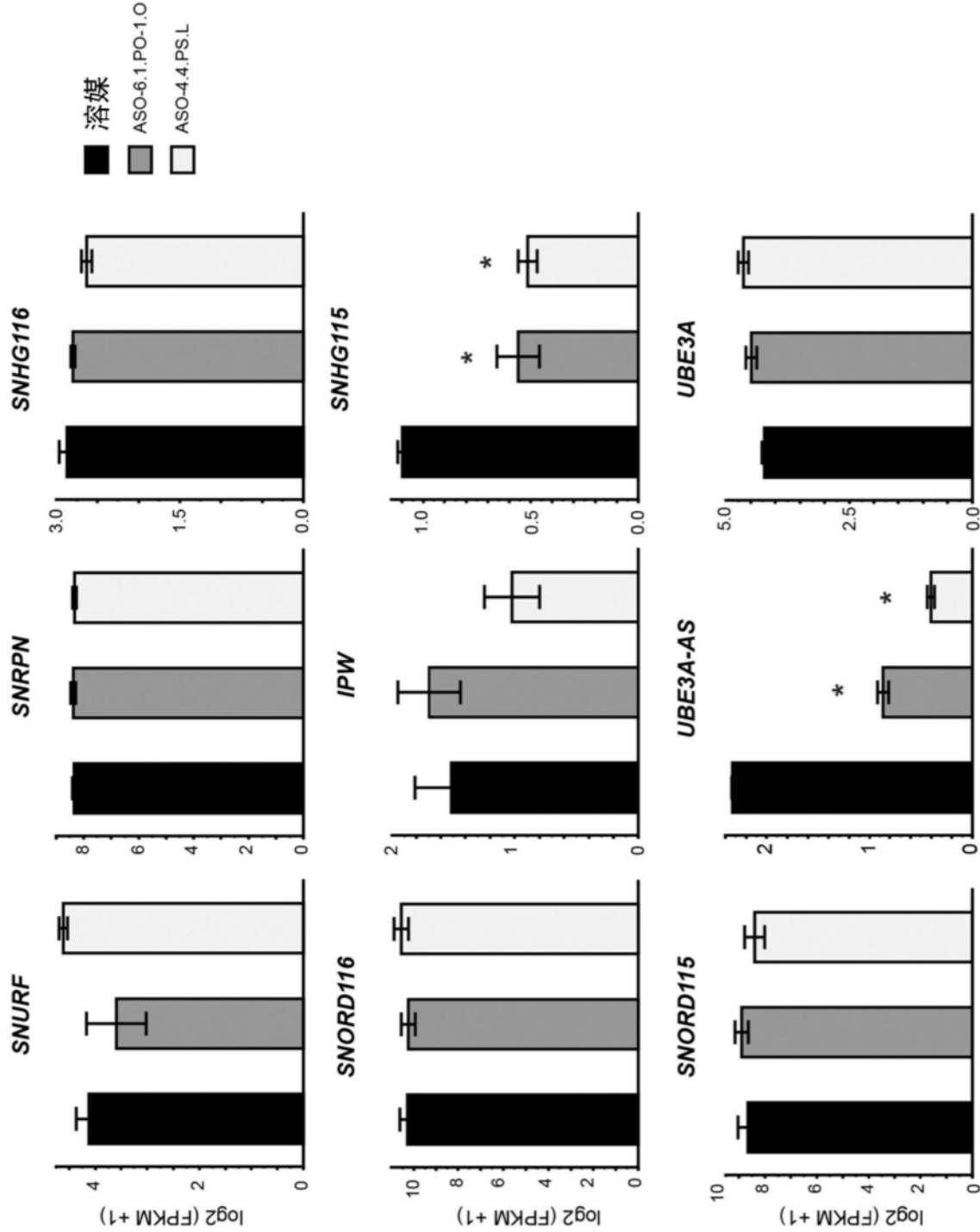


图10

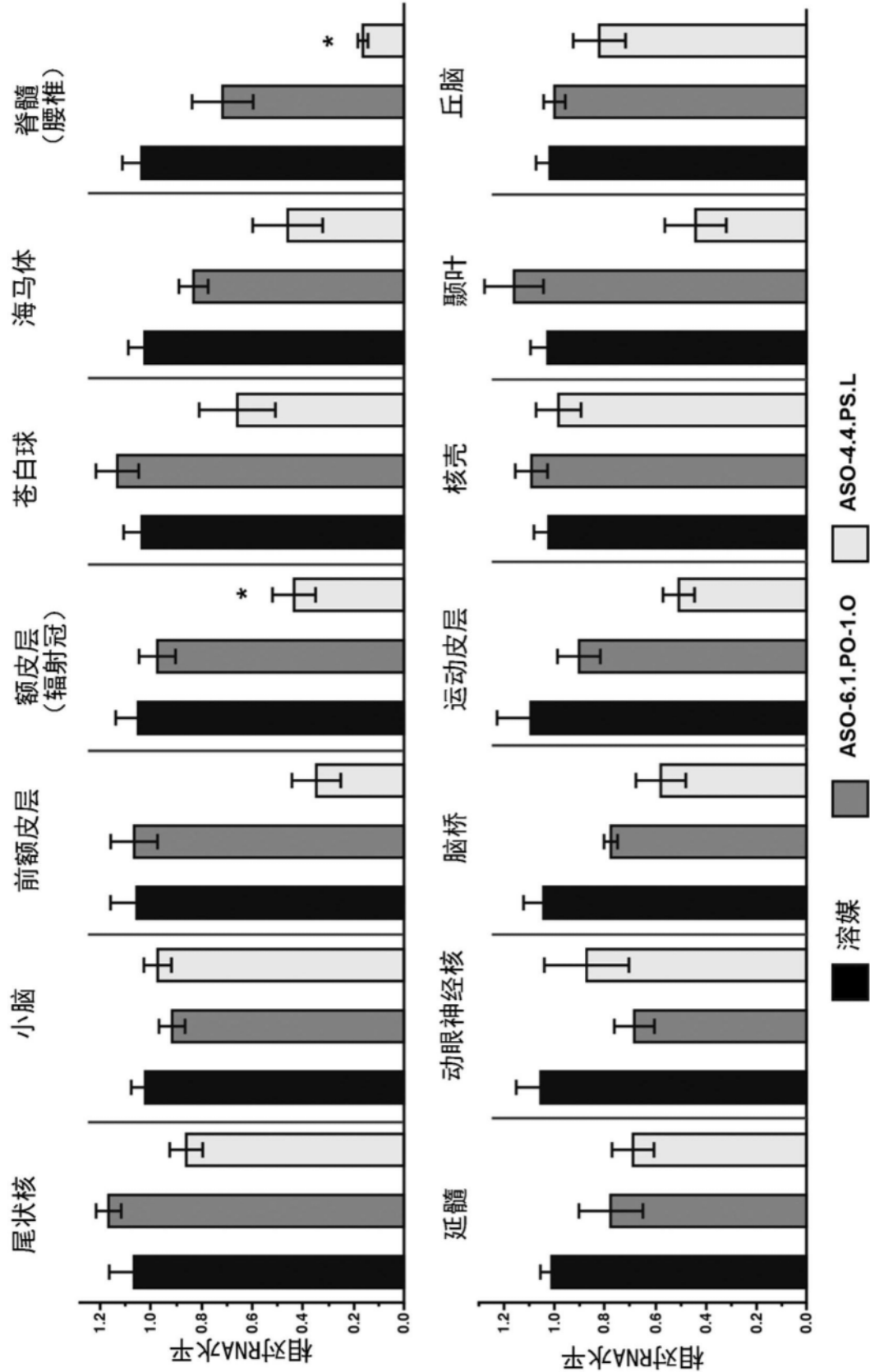


图11