202039844

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202039844 A

(43)公開日： 中華民國 109 (2020) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：108146697　(22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 12 月 19 日

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

(30)優先權：2018/12/19　美國　62/781,774

2019/06/17　美國　62/862,472

2019/10/31　美國　62/928,795

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

(72)發明人：米史坦　史特爾 MILSTEIN, STUART (US)；布朗　柯克 BROWN, KIRK (US)；納爾　傑亞拉卡斯 NAIR, JAYAPRAKASH (US)；馬爾　馬丁 MAIER, MARTIN (DE)；基哈夫　瓦聖特 JADHAV, VASANT (IN)；奇汀　馬克 KEATING, MARK (US)；卡斯托里諾　亞當 CASTORENO, ADAM (US)；哈斯特　派翠克 HASLETT, PATRICK (US)；索拉帕迪恩　曼葛拉　蜜納柯斯西 SOUNDARAPANDIAN, MANGALA MEENAKSHI (US)；夫特葛拉德　凱文 FITZGERALD, KEVIN (US)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：168 項　圖式數：21　共 1105 頁

(54)名稱

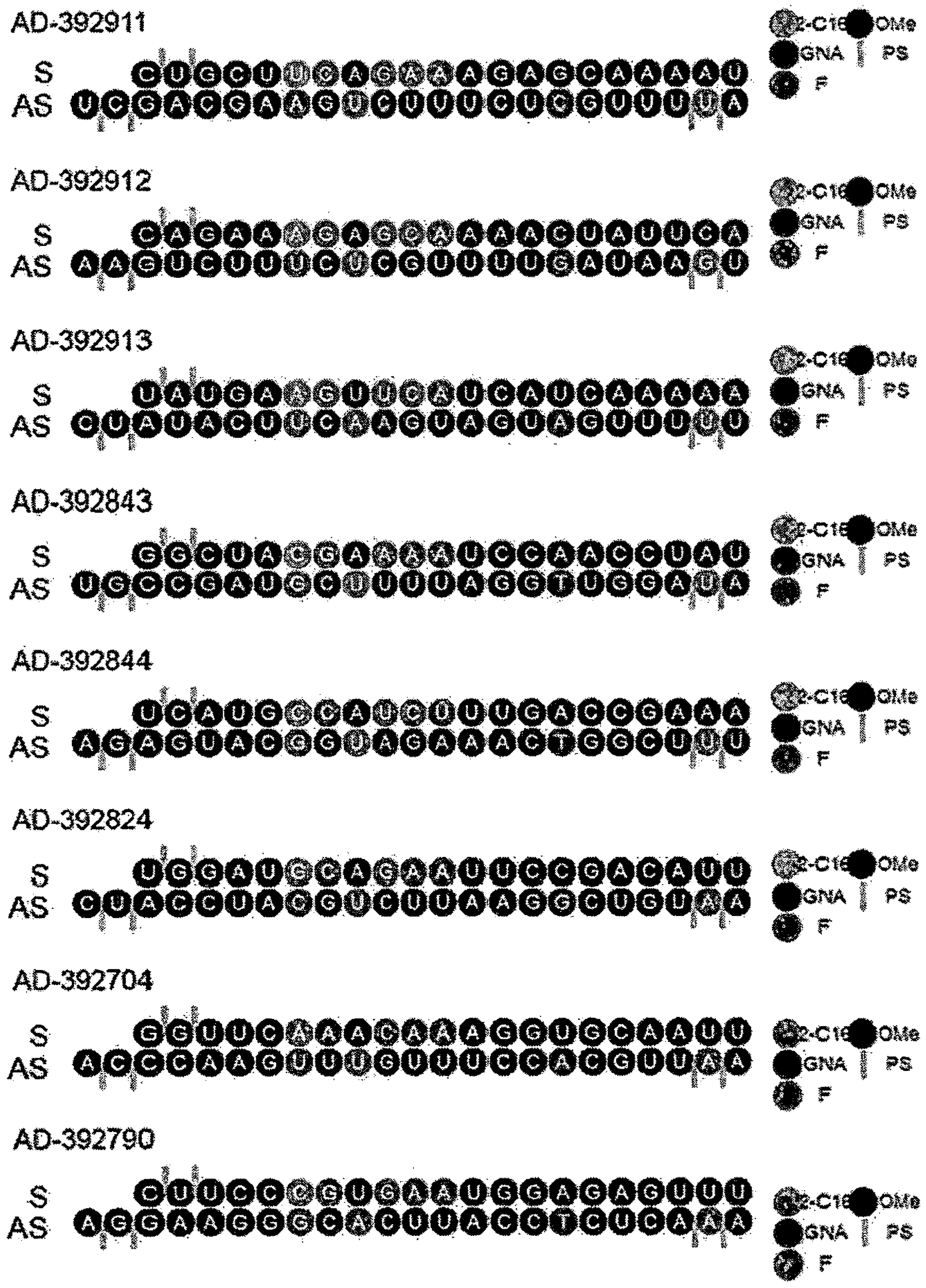
類澱粉前驅蛋白（ＡＰＰ）ＲＮＡｉ劑組成物及其使用方法

(57)摘要

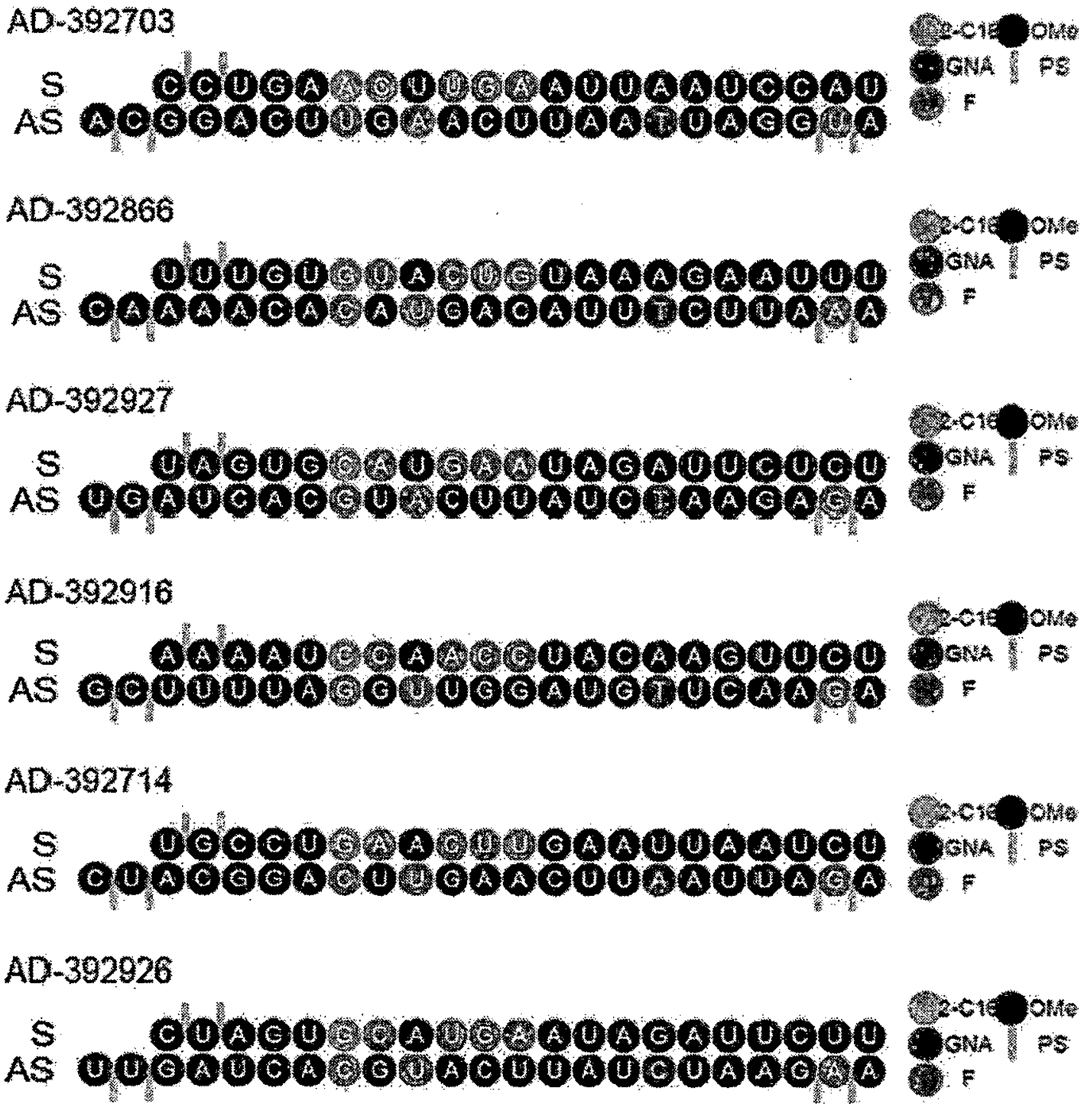
本發明係有關一種靶向 APP 基因之雙股核糖核酸(dsRNAi)劑與組成物，及抑制 APP 基因表現之方法，及使用此等 dsRNAi 劑與組成物治療患有 APP-相關疾病或病變，如：腦部類澱粉血管病變(CAA)與早發型家族性阿茲海默症(EOFAD 或 eFAD)之個體之方法。

The disclosure relates to double stranded ribonucleic acid (dsRNAi) agents and compositions targeting the APP gene, as well as methods of inhibiting expression of an APP gene and methods of treating subjects having an APP-associated disease or disorder, such as cerebral amyloid angiopathy (CAA) and early onset familial Alzheimer disease (EOFAD or eFAD), using such dsRNAi agents and compositions.

指定代表圖：


AD-392911
S
AS
2-C16
OMe
GNA
PS
F
AD-392912
AD-392913
AD-392843
AD-392844
AD-392824
AD-392704
AD-392790

【第1A圖】


AD-392703
S
AS
2-C16
OMe
GNA
PS
F
AD-392866
S
AS
2-C16
OMe
GNA
PS
F
AD-392927
S
AS
2-C16
OMe
GNA
PS
F
AD-392916
S
AS
2-C16
OMe
GNA
PS
F
AD-392714
S
AS
2-C16
OMe
GNA
PS
F
AD-392926
S
AS
2-C16
OMe
GNA
PS
F

【第1B圖】

202039844

【發明摘要】

【中文發明名稱】 類澱粉前驅蛋白(APP) RNAi劑組成物及其使用方法

【英文發明名稱】 AMYLOID PRECURSOR PROTEIN (APP) RNAi AGENT COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本發明係有關一種靶向 APP 基因之雙股核糖核酸(dsRNAi)劑與組成物，及抑制 APP 基因表現之方法，及使用此等 dsRNAi 劑與組成物治療患有 APP-相關疾病或病變，如：腦部類澱粉血管病變(CAA)與早發型家族性阿茲海默症(EOFAD或 eFAD)之個體之方法。

【英文】

The disclosure relates to double stranded ribonucleic acid (dsRNAi) agents and compositions targeting the APP gene, as well as methods of inhibiting expression of an APP gene and methods of treating subjects having an APP-associated disease or disorder, such as cerebral amyloid angiopathy (CAA) and early onset familial Alzheimer disease (EOFAD or eFAD), using such dsRNAi agents and compositions.

【指定代表圖】 第1圖

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 類澱粉前驅蛋白(APP) RNAi劑組成物及其使用方法

【英文發明名稱】 AMYLOID PRECURSOR PROTEIN (APP) RNAi AGENT COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明一般係有關一種靶向 APP 之 RNAi 劑與方法。

序列表

【0002】 本申請案包含之序列表已呈 ASCII 格式電子檔交付，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。該於 2019 年 12 月 18 日製作之 ASCII 複本名稱為 53433_500WO01_SequenceListing_ST25.txt，檔案大小為 632 kB。

【先前技術】

【0003】 類澱粉前驅蛋白(APP)基因編碼在神經元與神經膠質中表現之整合膜蛋白質。雖然 APP 之主要功能未知，但長久以來已知 APP 之分泌酶裂解型(特定言之 APP 之 Aβ 裂解型，例如：Aβ(1-42) (aka Aβ42)與 Aβ(1-40) (aka Aβ40)，為經常出現在類澱粉 β 斑中之主要蛋白質)與罹病個體之阿茲海默症(AD)發展及惡化有關。事實上，AD 之病理學診斷上必需判別個體之類澱粉 β 斑。已特別說明 APP 之 Aβ 裂解型在兩種 AD-相關/相關疾病：腦部類澱粉血管病變(CAA)與早發型家族性阿茲海默症(EOFAD 或 eFAD)之發展中扮演關鍵，甚至肇因之角色。

【0004】 使用可以選擇性且有效抑制 APP 之製劑抑制 APP 之表現及/或活

性，藉以阻斷或阻礙 APP 之 Aβ 裂解型之產生及/或含量，將適用於防止或治療各種 APP-相關疾病與病變，包括 AD、CAA 與 EOFAD，等等。

【0005】 目前 APP-相關疾病與病變之治療選項有限而且大多無效。目前沒有針對遺傳性 CAA 之療法，且為了治療散發型 AD 與 EOFAD 之嘗試直到目前為止均未證實成功，例如：迄今用於治療散發型 AD 之 BACE1(β-分泌酶)抑制劑之所有試驗均已失敗(Egan 等人，*The New England Journal of Medicine*, 378: 1691-1703；Hung 與 Fu. *Journal of Biomedical Science*, 24: 47)。同時，已有許多針對 Aβ 之免疫療法正在各種不同發展階段，而許多人類 γ-分泌酶抑制劑計畫則已因毒性而中止(Selkoe 與 Hardy. *EMBO Molecular Medicine*, 8: 595-608)。目前已核准用於 APP-相關疾病或病變之藥理治療係導向症狀治療，而非預防或治癒，且此等治療之功效有限，特別在罹病個體之 APP-相關疾病或病變演進上。因此，罹患 APP-相關疾病與病變之個體需要療法，包括罹患遺傳性 CAA 與 EOFAD 之個體特別需要之療法。

【發明內容】

【0006】 本發明提供一種RNAi組成物，其引起RNA誘導靜默複合物(RISC)介導裂解類澱粉前驅蛋白(APP)基因之RNA轉錄本。APP基因可在細胞內，例如：個體(如：人類個體)內之細胞。本發明亦提供一種使用本發明RNAi組成物抑制APP基因之表現及/或治療可因抑制或降低APP基因表現而受益之個體，例如：罹患或容易罹患APP-相關疾病，例如：腦部類澱粉血管病變(CAA)或阿茲海默症(AD)，例如：早發型家族性阿茲海默症(EOFAD)之個體之方法。

【0007】 因此，本發明在一項態樣中，提供一種抑制類澱粉前驅蛋白(APP)

基因表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中RNAi劑包括正義股與反義股，及其中反義股包括一個互補區，其包括至少15個連續核苷酸，其與表2A、2B、3、5A、5B、6、9、10-15、16A、16B、26、及30中任一個表所列之任一個反義序列之差異不超過3個核苷酸。某些實施例中，排比(比對)序列中之胸腺嘧啶-換成-尿嘧啶與/或尿嘧啶-換成-胸腺嘧啶之差異不計算在排比(比對)序列之間有差異之核苷酸中。

【0008】 本發明另一態樣提供一種抑制類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股RNAi劑，其中dsRNA劑包括正義股與反義股，其中正義股包括至少15個連續核苷酸，其與表2A、2B、3、5A、5B、6、9、10-15、16A、16B、26、與30中所示任一個正義股序列之差異不超過3個核苷酸；及其中反義股包括至少15個連續核苷酸，其與表2A、2B、3、5A、5B、6、9、10-15、16A、16B、26、與30所示任一個反義股核苷酸序列之差異不超過3個核苷酸。

【0009】 一項實施例中，雙股RNAi劑之正義股與反義股中至少一者包括一個或多個親脂性部份體，其可視需要利用連接子或載劑接合至一個或多個內部核苷酸位置。

【0010】 本發明再另一態樣提供一種抑制類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股RNAi劑，其中dsRNA劑包括正義股與反義股，其中正義股包括至少15個連續核苷酸，其與SEQ ID NO：1-14中任一個核苷酸序列之差異不超過3個核苷酸，其中以尿嘧啶取代SEQ ID NO：1-14中任一個胸腺嘧啶(當與排比序列比對時)，不計算其為差異，因此其與SEQ ID NO：1-14中任一個核苷酸序列之差異不超過3個核苷酸；及其中反義股包括至少15個連續核苷酸，其與SEQ ID NO：15-28中任一個核苷酸序列之差異不超過3個核苷酸，其中以尿嘧啶取代SEQ ID

NO：15-28中任一個胸腺嘧啶(當與排比序列比對時)，不計算在其與SEQ ID NO：15-28中任一個核苷酸序列不超過3個核苷酸之差異中，其中正義股與反義股中至少一者包括一個或多個親脂性部份體，其可視需要利用連接子或載劑接合至一個或多個內部核苷酸位置。一項實施例中，雙股RNAi劑正義股包括至少15個連續核苷酸，其與：AD-392911、AD-392912、AD-392816、AD-392704、AD-392843、AD-392855、AD-392840、AD-392835、AD-392729、AD-392916、AD-392876、AD-392863、AD-392917、AD-392783、AD-392765、AD-392791、AD-392800、AD-392711、AD-392801、AD-392826、AD-392818、AD-392792、AD-392802、AD-392766、AD-392767、AD-392834、AD-392974、AD-392784、AD-392744、AD-392752、AD-392737、AD-392918、AD-392919、AD-392803、AD-392804、AD-392827、AD-392828、AD-392785、AD-392829、AD-392920、AD-392921、AD-392768、AD-392805、AD-392769、AD-392753、AD-392714、AD-392703、AD-392715、AD-392836、AD-392966、AD-392832、AD-392972、AD-392961、AD-392967、AD-392894、AD-392864、AD-392865、AD-392922、AD-392833、AD-392968、AD-392962、AD-392963、AD-392969、AD-392973、AD-392923、AD-392866、AD-392877、AD-392707、AD-392926、AD-392927、AD-392717、AD-392700、AD-392878、AD-392718、AD-392929、AD-392819、AD-392745、AD-392770、AD-392806、AD-392771、AD-392820、AD-392821、AD-392786、AD-392772、AD-392699、AD-392868、AD-392719、AD-392880、AD-392930、AD-392932、AD-392869、AD-392870、AD-392896、AD-392720、AD-392746、AD-392773、AD-392807、AD-392730、AD-392721、AD-392933、AD-392881、AD-392897、AD-392898、AD-392899、AD-392935、AD-392882、AD-

392738、AD-392739、AD-392936、AD-392900、AD-392901、AD-392937、AD-392883、AD-392975、AD-392938、AD-392902、AD-392941、AD-392942、AD-392943、AD-392944、AD-392903、AD-392775、AD-392758、AD-392945、AD-392884、AD-392947、AD-392748、AD-392759、AD-392837、AD-392970、AD-392976、AD-392965、AD-392831、AD-392904、AD-392885、AD-392886、AD-392776、AD-392887、AD-392722、AD-392760、AD-392731、AD-392709、AD-392723、AD-392948、AD-392724、AD-392949、AD-392725、AD-392950、AD-392732、AD-392726、AD-392862、AD-392951、AD-392871、AD-392872、AD-397183、AD-397175、AD-397177、AD-397176、AD-397260、AD-397266、AD-397267、AD-397178、AD-397180、AD-397184、AD-397179、AD-397224、AD-397225、AD-397203、AD-397185、AD-397195、AD-397204、AD-397191、AD-397251、AD-397240、AD-397205、AD-397254、AD-397259、AD-397247、AD-397233、AD-397181、AD-397196、AD-397197、AD-397226、AD-397212、AD-397182、AD-397227、AD-397217、AD-397213、AD-397229、AD-397264、AD-397265、AD-397209、AD-397192、AD-397210、AD-397219、AD-397214、AD-397220、AD-397230、AD-397231、AD-397193、AD-397190、AD-397200、AD-397248、AD-397207、AD-397211、AD-397243、AD-397246、AD-397223、AD-397202、AD-397256、AD-397257、AD-397258、AD-397250、AD-397244、AD-454972、AD-454973、AD-454842、AD-454843、AD-454844、AD-994379、AD-961583、AD-961584、AD-961585、或AD-961586雙螺旋之正義股核苷酸序列之核苷酸序列之差異不超過3個核苷酸。

【0011】另一項實施例中，雙股RNAi劑反義股包括至少15個連續核苷酸，

其與：AD-392911、AD-392912、AD-392816、AD-392704、AD-392843、AD-392855、AD-392840、AD-392835、AD-392729、AD-392916、AD-392876、AD-392863、AD-392917、AD-392783、AD-392765、AD-392791、AD-392800、AD-392711、AD-392801、AD-392826、AD-392818、AD-392792、AD-392802、AD-392766、AD-392767、AD-392834、AD-392974、AD-392784、AD-392744、AD-392752、AD-392737、AD-392918、AD-392919、AD-392803、AD-392804、AD-392827、AD-392828、AD-392785、AD-392829、AD-392920、AD-392921、AD-392768、AD-392805、AD-392769、AD-392753、AD-392714、AD-392703、AD-392715、AD-392836、AD-392966、AD-392832、AD-392972、AD-392961、AD-392967、AD-392894、AD-392864、AD-392865、AD-392922、AD-392833、AD-392968、AD-392962、AD-392963、AD-392969、AD-392973、AD-392923、AD-392866、AD-392877、AD-392707、AD-392926、AD-392927、AD-392717、AD-392700、AD-392878、AD-392718、AD-392929、AD-392819、AD-392745、AD-392770、AD-392806、AD-392771、AD-392820、AD-392821、AD-392786、AD-392772、AD-392699、AD-392868、AD-392719、AD-392880、AD-392930、AD-392932、AD-392869、AD-392870、AD-392896、AD-392720、AD-392746、AD-392773、AD-392807、AD-392730、AD-392721、AD-392933、AD-392881、AD-392897、AD-392898、AD-392899、AD-392935、AD-392882、AD-392738、AD-392739、AD-392936、AD-392900、AD-392901、AD-392937、AD-392883、AD-392975、AD-392938、AD-392902、AD-392941、AD-392942、AD-392943、AD-392944、AD-392903、AD-392775、AD-392758、AD-392945、AD-392884、AD-392947、AD-392748、AD-392759、AD-392837、AD-392970、AD-392976、AD-

392965、AD-392831、AD-392904、AD-392885、AD-392886、AD-392776、AD-392887、AD-392722、AD-392760、AD-392731、AD-392709、AD-392723、AD-392948、AD-392724、AD-392949、AD-392725、AD-392950、AD-392732、AD-392726、AD-392862、AD-392951、AD-392871、AD-392872、AD-397183、AD-397175、AD-397177、AD-397176、AD-397260、AD-397266、AD-397267、AD-397178、AD-397180、AD-397184、AD-397179、AD-397224、AD-397225、AD-397203、AD-397185、AD-397195、AD-397204、AD-397191、AD-397251、AD-397240、AD-397205、AD-397254、AD-397259、AD-397247、AD-397233、AD-397181、AD-397196、AD-397197、AD-397226、AD-397212、AD-397182、AD-397227、AD-397217、AD-397213、AD-397229、AD-397264、AD-397265、AD-397209、AD-397192、AD-397210、AD-397219、AD-397214、AD-397220、AD-397230、AD-397231、AD-397193、AD-397190、AD-397200、AD-397248、AD-397207、AD-397211、AD-397243、AD-397246、AD-397223、AD-397202、AD-397256、AD-397257、AD-397258、AD-397250、AD-397244、AD-454972、AD-454973、AD-454842、AD-454843、AD-454844、AD-994379、AD-961583、AD-961584、AD-961585、或AD-961586雙螺旋之反義核苷酸序列之差異不超過3個核苷酸。

【0012】 視需要，雙股RNAi劑包括至少一個經修飾核苷酸。

【0013】 某些實施例中，親脂性部份體藉由$logK_{ow}$所測定之親脂性超過0。

【0014】 有些實施例中，由雙股RNAi劑於血漿蛋白質結合分析法中所測定未結合比例而測得之雙股RNAi劑疏水性超過0.2。相關實施例中，該血漿蛋白質結合分析法為一種利用人類血清白蛋白之電泳位移分析法(electrophoretic

mobility shift assay)。

【0015】 某些實施例中，正義股之所有核苷酸為經修飾核苷酸。

【0016】 有些實施例中，反義股之實質上所有核苷酸為經修飾核苷酸。視需要，正義股之所有核苷酸為經修飾核苷酸。

【0017】 某些實施例中，反義股之所有核苷酸為經修飾核苷酸。視需要，正義股之所有核苷酸與反義股之所有核苷酸為經修飾核苷酸。

【0018】 一項實施例中，至少一個經修飾核苷酸為去氧-核苷酸、3’-末端去氧-胸腺嘧啶(dT)核苷酸、2'-O-甲基修飾核苷酸、2'-氟修飾核苷酸、2'-去氧-修飾核苷酸、鎖核苷酸、非鎖核苷酸、構型限制性核苷酸、限制性乙基核苷酸、去鹼基核苷酸、2’-胺基修飾核苷酸、2’-O-烯丙基修飾核苷酸、2’-C-烷基修飾核苷酸、2’-羥基修飾核苷酸、2’-甲氧基乙基修飾核苷酸、2’-O-烷基修飾核苷酸、嗎啉基核苷酸、胺基磷酸酯、包含非天然鹼基之核苷酸、四氫哌喃修飾核苷酸、1,5-脫水己糖醇修飾核苷酸、環己烯基修飾核苷酸、包含5’-硫代磷酸根之核苷酸、包含5'-甲基膦酸根之核苷酸、包含5’-磷酸酯或5’-磷酸酯擬似物之核苷酸、包含乙烯基磷酸酯之核苷酸、包含腺苷-二醇核酸(GNA) 之核苷酸、包含胸苷-二醇核酸(GNA) S-異構物之核苷酸、包含2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯之核苷酸、包含2’-去氧胸苷-3’磷酸酯之核苷酸、包含2’-去氧鳥苷-3’-磷酸酯之核苷酸、或鏈接至膽固醇基衍生物與/或十二碳烷酸雙癸基醯胺基之末端核苷酸。

【0019】 相關實施例中，經修飾核苷酸為2'-去氧-2'-氟修飾核苷酸、2'-去氧-修飾核苷酸、3’-末端去氧-胸腺嘧啶核苷酸(dT)、鎖核苷酸、去鹼基核苷酸、2’-胺基-修飾核苷酸、2’-烷基修飾核苷酸、嗎啉基核苷酸、胺基磷酸酯、與/或包含非天然鹼基之核苷酸。

【0020】 一項實施例中，經修飾核苷酸包括短序列之3’-末端去氧-胸腺嘧啶核苷酸(dT)。

【0021】 另一項實施例中，核苷酸上之修飾為2’-O-甲基、2’氟與GNA修飾。

【0022】 再一項實施例中，雙股RNAi劑包括至少一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結。視需要，雙股RNAi劑包括6-8個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結。

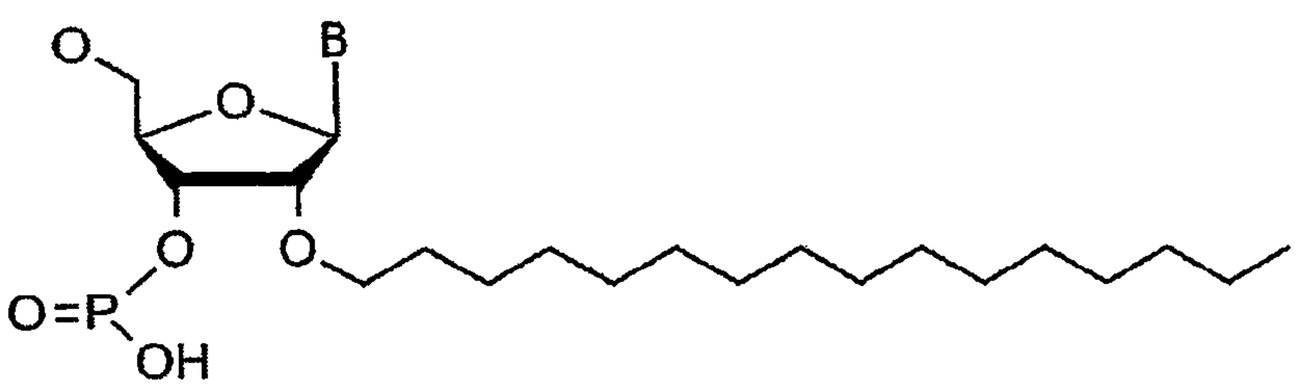
【0023】 某些實施例中，互補區之長度為至少17個核苷酸。視需要，互補區之長度為19-23個核苷酸。視需要，互補區之長度為19個核苷酸。

【0024】 一項實施例中，各股之長度不超過30個核苷酸。

【0025】 另一項實施例中，至少一股包括含至少1個核苷酸之3’突出段。視需要，至少一股包括含至少2個核苷酸之3’突出段。

【0026】 某些實施例中，雙股RNAi劑進一步包括C16配體，其透過單價或分支二價或三價連接子接合至正義股之3’端、5’端、或3’端與5’端。

【0027】 一項實施例中，配體為



，

其中 B 為核苷酸鹼基或核苷酸鹼基類似物，視需要，其中 B 為腺嘌呤、鳥嘌呤、胞嘧啶、胸腺嘧啶或尿嘧啶。

【0028】 另一項實施例中，互補區包括表 2A、2B、3、5A、5B、6、9、10-15、16A、16B、26 與 30 中任一個表之任一個反義序列。

【0029】再一項實施例中，互補區為表 2A、2B、3、5A、5B、6、9、10-15、16A、16B、26 與 30 中任一個表之任一個反義序列。

【0030】有些實施例中，內部核苷酸位置包括除了股的各端最後兩個位置以外的所有位置。

【0031】相關實施例中，內部位置包括除了股的各端最後三個位置以外的所有位置。視需要，內部位置不包括正義股之裂解位點區。

【0032】一項實施例中，內部位置不包括從正義股 5’-端算起之位置 9-12。

【0033】另一項實施例中，內部位置不包括從正義股 3’-端算起之位置 11-13。視需要，內部位置不包括反義股之裂解位點區。

【0034】一項實施例中，內部位置不包括從反義股 5’-端算起之位置 12-14。

【0035】另一項實施例中，內部位置不包括從正義股 3’-端算起之位置 11-13 及從反義股 5’-端算起之位置 12-14。

【0036】再一項實施例中，一個或多個親脂性部份體係接合至一個或多個下列內部位置：正義股位置 4-8 與 13-18，及反義股位置 6-10 與 15-18(從各股之 5’-端算起)。視需要，一個或多個親脂性部份體係接合至一個或多個下列內部位置：正義股位置 5、6、7、15、與 17，及反義股位置 15 與 17(從各股之 5’-端算起)。

【0037】某些實施例中，親脂性部份體為脂系、脂環系、或多脂環系化合物。視需要，親脂性部份體為脂質、膽固醇、視黃酸、膽酸、金剛烷乙酸、1-芘丁酸、二氫睾固酮、1,3-雙-O(十六碳烷基)甘油、香葉草基氧己醇、十六碳烷基甘油、龍腦、薄荷醇、1,3-丙二醇、十七碳烷基、棕櫚酸、肉荳蔻酸、O3-(油醯基)石膽酸、O3-(油醯基)膽烯酸、二甲氧基三苯甲基、或啡噁呯(phenoxazine)。

【0038】 有些實施例中，親脂性部份體包含飽和或不飽和 C_4-C_{30} 烴鏈，及選自下列之視需要選用之官能基：羥基、胺、羧酸、磺酸酯、磷酸酯、硫醇、疊氮化物、與炔。

【0039】 某些實施例中，親脂性部份體包含飽和或不飽和 C_6-C_{18} 烴鏈。視需要，親脂性部份體包含飽和或不飽和 C_{16} 烴鏈。相關實施例中，親脂性部份體係利用會置換內部位置(群)中一個或多個核苷酸之載劑接合。某些實施例中，該載劑為環狀基團，其係吡咯啶基、吡唑啉基、吡唑啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、噠啶基、噠吩基、[1,3]二氧雜環戊烷基、噁唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、喹噁啉基、嗒吩酮基、四氫呋喃基、或十氫萘基；或為以絲胺醇主幹或二乙醇胺主幹為主之無環部份體。

【0040】 有些實施例中，親脂性部份體係利用包含醚、硫醚、脲、碳酸酯、胺、醯胺、馬來醯亞胺-硫醚、二硫化物、磷酸二酯、磺醯胺、點擊反應(click reaction)產物、或胺甲酸酯之連接子接合雙股 RNAi 劑。

【0041】 一項實施例中，親脂性部份體係接合核鹼基、糖部分體、或核苷酸之間鏈結。

【0042】 另一項實施例中，雙股 RNAi 劑進一步包括在反義股 5’-端之磷酸酯或磷酸酯擬似物。視需要，該磷酸酯擬似物為 5’-乙烯基膦酸酯(VP)。

【0043】 某些實施例中，雙股 RNAi 劑進一步包括靶向會介導傳遞至 CNS 組織之受體之靶向配體。一項實施例中，該靶向配體為 C16 配體。

【0044】 有些實施例中，雙股 RNAi 劑進一步包括靶向腦組織之靶向配體。

【0045】 一項實施例中，親脂性部份體或靶向配體係利用選自：DNA、RNA、二硫化物、醯胺；半乳糖胺、葡糖胺、葡萄糖、半乳糖、甘露糖之官能基

化單糖或寡醣，及其組合之生物可裂解性連接子來接合雙股 RNAi 劑。

【0046】 相關實施例中，正義股之 3'端係利用封端基保護，其為具有胺之環狀基團，該環狀基團係：吡咯啶基、吡唑啉基、吡唑啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、哌啶基、哌咔基、[1,3]二氧雜環戊烷基、嗯唑啶基、異嗯唑啶基、嗎啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、喹嗯啉基、嗒咔酮基、四氫呋喃基、或十氫萘基。

【0047】 一項實施例中，RNAi 劑包括至少一個經修飾核苷酸，其為 2'-O-甲基修飾核苷酸、2'-氟修飾核苷酸、包含二醇核酸(GNA)之核苷酸、及/或包含乙烯基磷酸酯之核苷酸。視需要，RNAi 劑包括至少一個下列各修飾：2'-O-甲基修飾核苷酸、2'-氟修飾核苷酸、包含二醇核酸(GNA)之核苷酸、及包含乙烯基磷酸酯之核苷酸。

【0048】 另一項實施例中，RNAi 劑包括第 1A 圖、第 1B 圖、表 2A、表 5A、或表 9 所示之經修飾核苷酸型態(其中 2'-C16、2'-O-甲基、GNA、硫代磷酸酯與 2'-氟修飾之位置係如第 1A 圖、第 1B 圖、表 2A、表 5A、或表 9 所示，不受所示 RNAi 劑之個別核苷酸鹼基序列之影響)。

【0049】 本發明另一態樣提供一種抑制類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股 RNAi 劑，其中雙股 RNAi 劑包括與反義股互補之正義股，其中反義股包括一個與編碼 APP 之 mRNA 之一部份互補之區，其中各股之長度為約 14 至約 30 個核苷酸，其中雙股 RNAi 劑由式(III)代表：

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

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

其中：

I、j、k、與 l 分別獨立為 0 或 1；

p、p’、q、與 q′分別獨立為 0-6；

各 N_a與 N_a′分別獨立代表包括 0-25 個核苷酸之寡核苷酸序列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合，各序列包括至少兩個經不同修飾之核苷酸；

各 N_b與 N_b′分別獨立代表包括 0-10 個核苷酸之寡核苷酸序列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合；

各 n_p、n_p′、n_q、與 n_q′(其分別可能存在或不存在)分別獨立代表突出段核苷酸；

XXX、YYY、ZZZ、X′X′X′、Y′Y′Y′、與 Z′Z′Z′分別獨立代表一個在三個連續核苷酸上具有三個相同修飾之基序；

N_b上之修飾不同於 Y 上之修飾，及 N_b′上之修飾不同於 Y′上之修飾；及

其中正義股係接合至少一個配體。

【0050】 一項實施例中，i 為 0；j 為 0；i 為 1；j 為 1；i 與 j 二者均為 0；或 i 與 j 二者均為 1。

【0051】 另一項實施例中，k 為 0；l 為 0；k 為 1；l 為 1；k 與 l 二者均為 0；或 k 與 l 二者均為 1。

【0052】 某些實施例中，XXX 係與 X′X′X′互補，YYY 係與 Y′Y′Y′互補，及 ZZZ 係與 Z′Z′Z′互補。

【0053】 另一項實施例中，YYY 基序出現在或接近正義股之裂解位點。

【0054】 再一項實施例中，Y´Y´Y´基序出現在反義股從 5’-端起之 11、12 與 13 位置。視需要，Y′為 2′-O-甲基。

【0055】 有些實施例中，式(III)係由式(IIIa)代表：

正義： 5' n_p -N_a -Y Y Y -N_a - n_q 3'

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

【0056】另一項實施例中，式(III)係由式(IIIb)代表：

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

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

其中各 N_b 與 N_b′分別獨立代表包括 1-5 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0057】再一項實施例中，式(III)係由式(IIIc)代表：

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

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

其中各 N_b 與 N_b′分別獨立代表包括 1-5 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0058】某些實施例中，式(III)係由式(IIId)代表：

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

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

其中各 N_b 與 N_b′分別獨立代表包括 1-5 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列，且各 N_a 與 N_a′分別獨立代表包括 2-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0059】另一項實施例中，雙股區之長度為 15-30 對核苷酸。視需要，雙股區之長度為 17-23 對核苷酸。

【0060】某些實施例中，雙股區之長度為 17-25 對核苷酸。視需要，雙股區之長度為 23-27 對核苷酸。

【0061】有些實施例中，雙股區之長度為 19-21 對核苷酸。視需要，雙股區之長度為 21-23 對核苷酸。

【0062】某些實施例中，各股具有 15-30 個核苷酸。視需要，各股具有 19-

30 個核苷酸。

【0063】 另一項實施例中，RNAi 劑之核苷酸上之修飾為 LNA、二醇核酸(GNA)、HNA、CeNA、2′-甲氧基乙基、2′-O-烷基、2′-O-烯丙基、2′-C-烯丙基、2′-氟、2′-去氧、及/或 2’-羥基，與其組合。視需要，核苷酸上之修飾包括 2′-O-甲基、2′-氟、及/或 GNA，與其組合。相關實施例中，核苷酸上之修飾為 2′-O-甲基或 2′-氟修飾。

【0064】 一項實施例中，RNAi 劑包括配體，其係或包括透過二價或三價分支連接子附接之一個或多個 C16 部份體。

【0065】 某些實施例中，配體係附接正義股之 3’端。

【0066】 有些實施例中，RNAi 劑進一步包括至少一個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結。相關實施例中，硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結在一股的 3’-末端。視需要，該股為反義股。另一項實施例中，該股為正義股。相關實施例中，硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結在一股的 5’-末端。視需要，該股為反義股。另一項實施例中，該股為正義股。

【0067】 另一項實施例中，硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結在一股的 5’-與 3’-末端兩端。視需要，該股為反義股。另一項實施例中，該股為正義股。

【0068】 再一項實施例中，RNAi 劑雙螺旋之反義股 5′-端 1 位置之鹼基對為 A：U 鹼基對。

【0069】 某些實施例中，Y 核苷酸包含 2′-氟修飾。有些實施例中，Y′核苷酸包含 2′-O-甲基修飾。

【0070】 某些實施例中，p′>0。視需要，p′=2。

【0071】 有些實施例中，q'=0，p=0，q=0，及 p'突出段核苷酸係與標靶 mRNA 互補。

【0072】 某些實施例中，q'=0，p=0，q=0，及 p'突出段核苷酸不與標靶 mRNA 互補。

【0073】 一項實施例中，RNAi 劑之正義股共具有 21 個核苷酸，及反義股共具有 23 個核苷酸。

【0074】 另一項實施例中，至少一個 n_p'係利用硫代磷酸酯鏈結鏈接至相鄰核苷酸。視需要，所有 n_p'係利用硫代磷酸酯鏈結鏈接至相鄰核苷酸。

【0075】 某些實施例中，本發明 RNAi 劑係彼等表 2A、2B、3、5A、5B、6、與/或 9 所列者其中之一。

【0076】 有些實施例中，正義股之所有核苷酸與反義股之所有核苷酸包括修飾。

【0077】 本發明另一態樣提供一種抑制細胞中類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股 RNAi 劑，其中雙股 RNAi 劑包括與反義股互補之正義股，其中反義股包括一個與編碼 APP 之 mRNA 之一部份互補之區，其中各股之長度為約 14 至約 30 個核苷酸，其中雙股 RNAi 劑係由式(III)代表：

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

反義： $3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'\,X'\,X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'\,Y'\,Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'\,Z'\,Z')_l\text{-}N_a'\text{-}n_q'\ 5'$ (III)

其中：

i、j、k、與 l 分別獨立為 0 或 1；

p、p'、q、與 q'分別獨立為 0-6；

各 N_a 與 N_a' 分別獨立代表包括 0-25 個核苷酸之寡核苷酸序列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合，各序列包括至少兩個經不同修飾之核苷酸；

各 N_b 與 N_b' 分別獨立代表包括 0-10 個核苷酸之寡核苷酸序列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合；

各 n_p、n_p'、n_q、與 n_q'(其分別可能存在或不存在)分別獨立代表突出段核苷酸；

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'、與 Z'Z'Z'分別獨立代表一個在三個連續核苷酸上具有三個相同修飾之基序，及其中該修飾為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾；

N_b 上之修飾不同於 Y 上之修飾，及 N_b' 上之修飾不同於 Y'上之修飾；及

其中正義股係接合至少一個配體。

【0078】 本發明再另一態樣提供一種抑制細胞中類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股 RNAi 劑，其中雙股 RNAi 劑包括與反義股互補之正義股，其中反義股包括一個與編碼 APP 之 mRNA 之一部份互補之區，其中各股之長度為約 14 至約 30 個核苷酸，其中雙股 RNAi 劑係由式(III)代表：

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

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

其中：

i、j、k、與 l 分別獨立為 0 或 1；

各 n_p、n_q、與 n_q'(其分別可能存在或不存在)分別獨立代表突出段核苷酸；

p、q、與 q'分別獨立為 0-6；

$n_p'>0$，及至少一個 n_p' 係利用硫代磷酸酯鏈結鏈接至相鄰核苷酸；

各 N_a 與 N_a' 分別獨立代表包括 0-25 個核苷酸之寡核苷酸序列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合，各序列包括至少兩個經不同修飾之核苷酸；

各 N_b 與 N_b' 分別獨立代表包括 0-10 個核苷酸之寡核苷酸序列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合；

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'、與 Z'Z'Z'分別獨立代表一個在三個連續核苷酸上具有三個相同修飾之基序，及其中該修飾為 2'-O-甲基、二醇核酸(GNA)或 2'-氟修飾；

N_b 上之修飾不同於 Y 上之修飾，及 N_b' 上之修飾不同於 Y'上之修飾；及

其中正義股係接合至少一個配體。

【0079】 本發明另一態樣提供一種抑制細胞中類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股 RNAi 劑，其中雙股 RNAi 劑包括與反義股互補之正義股，其中反義股包括一個與編碼 APP 之 mRNA 之一部份互補之區，其中各股為約 14 至約 30 個核苷酸之長度，其中雙股 RNAi 劑係由式(III)代表：

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

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

其中：

i、j、k、與 l 分別獨立為 0 或 1；

各 n_p、n_q、與 n_q'(其分別可能存在或不存在)分別獨立代表突出段核苷酸；

p、q、與 q'分別獨立為 0-6；

$n_p'>0$，及至少一個 n_p' 係利用硫代磷酸酯鏈結鏈接至相鄰核苷酸；

各 N_a 與 N_a' 分別獨立代表包括 0-25 個核苷酸之寡核苷酸序列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合，各序列包括至少兩個經不同修飾之核苷酸；

各 N_b 與 N_b' 分別獨立代表包括 0-10 個核苷酸之寡核苷酸序列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合；

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'、與 Z'Z'Z'分別獨立代表一個在三個連續核苷酸上具有三個相同修飾之基序，及其中該修飾為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾；

N_b 上之修飾不同於 Y 上之修飾，及 N_b' 上之修飾不同於 Y'上之修飾；及

其中正義股係接合至少一個配體，視需要，其中配體為一個或多個 C16 配體。

【0080】 本發明再另一態樣提供一種抑制細胞中類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股 RNAi 劑，其中雙股 RNAi 劑包括與反義股互補之正義股，其中反義股包括一個與編碼 APP 之 mRNA 之一部份互補之區，其中各股之長度為約 14 至約 30 個核苷酸，其中雙股 RNAi 劑係由式(III)代表：

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

反義： $3'\ n_p'\text{-}N_a'\text{-}(X'\,X'\,X')_k\text{-}N_b'\text{-}Y'\,Y'\,Y'\text{-}N_b'\text{-}(Z'\,Z'\,Z')_l\text{-}N_a'\text{-}\ n_q'\ 5'$ (III)

其中：

i、j、k、與 l 分別獨立為 0 或 1；

各 n_p、n_q、與 n_q'(其分別可能存在或不存在)分別獨立代表突出段核苷酸；

p、q、與 q'分別獨立為 0-6；

$n_p'>0$，及至少一個 n_p' 係利用硫代磷酸酯鍵結鍵接至相鄰核苷酸；

各 N_a 與 N_a' 分別獨立代表包括 0-25 個核苷酸之寡核苷酸序列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合，各序列包括至少兩個經不同修飾之核苷酸；

各 N_b 與 N_b' 分別獨立代表包括 0-10 個核苷酸之寡核苷酸序列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合；

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'、與 Z'Z'Z'分別獨立代表一個在三個連續核苷酸上具有三個相同修飾之基序，及其中該修飾為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾；

N_b 上之修飾不同於 Y 上之修飾，及 N_b' 上之修飾不同於 Y'上之修飾；

其中正義股包括至少一個硫代磷酸酯鏈結；及

其中正義股係接合至少一個配體，視需要，其中配體為一個或多個 C16 配體。

【0081】 本發明另一態樣提供一種抑制細胞中類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股 RNAi 劑，其中雙股 RNAi 劑包括與反義股互補之正義股，其中反義股包括一個與編碼 APP 之 mRNA 之一部份互補之區，其中各股為約 14 至約 30 個核苷酸之長度，其中雙股 RNAi 劑係由式(III)代表：

正義： 5' n_p -N_a -Y Y Y - N_a - n_q 3'

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

其中：

各 n_p、n_q、與 n_q'(其分別可能存在或不存在)分別獨立代表突出段核苷酸；

p、q、與 q'分別獨立為 0-6；

n_p' >0，及至少一個 n_p' 係利用硫代磷酸酯鏈結鏈接至相鄰核苷酸；

各 N_a 與 N_a' 分別獨立代表包括 0-25 個核苷酸之寡核苷酸序列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合，各序列包括至少兩個經不同修飾之核苷酸；

YYY 與 Y'Y'Y'分別獨立代表一個在三個連續核苷酸上具有三個相同修飾之基序，及其中該修飾為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾；

其中正義股包括至少一個硫代磷酸酯鏈結；及

其中正義股係接合至少一個配體，視需要，其中配體為一個或多個 C16 配體。

【0082】 本發明再另一態樣提供一種抑制類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股 RNAi 劑，其中雙股 RNAi 劑包括形成雙股區之正義股與反義股，其中正義股包括至少 15 個連續核苷酸，其與 SEQ ID NO：1-14 中任一個核苷酸序列之差異不超過 3 個核苷酸，及反義股包括至少 15 個連續核苷酸，其與 SEQ ID NO：15-28 中任一個核苷酸序列之差異不超過 3 個核苷酸，其中正義股之實質上所有核苷酸包括之修飾為 2'-O-甲基修飾、GNA 與/或 2'-氟修飾，其中正義股在 5'-末端包括兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結，其中反義股之實質上所有核苷酸包括選自：2'-O-甲基修飾與 2'-氟修飾所組成群中之修飾，其中反義股在 5'-末端包括兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結，及在 3'-末端包括兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結，且其中正義股係接合一個或多個 C16 配體。

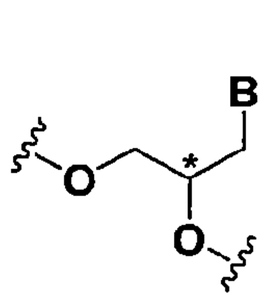
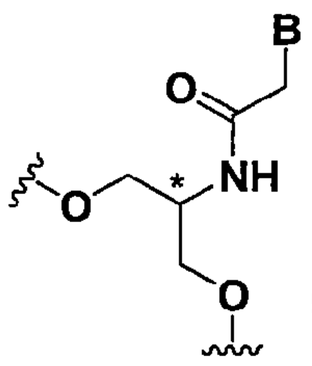
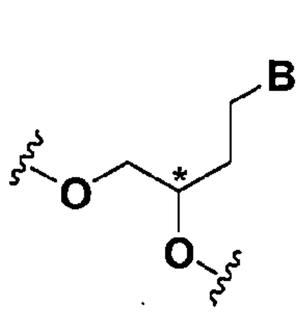
【0083】 本發明另一態樣提供一種抑制類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股 RNAi 劑，其中雙股 RNAi 劑包括形成雙股區之正義股與反義股，其中正義股包括至少 15 個連續核苷酸，其與 SEQ ID NO：1-14 中任一個核苷酸序列之差異不超過 3 個核苷酸，及反義股包括至少 15 個連續核苷酸，其與 SEQ ID NO：15-28 中任一個核苷酸序列之差異不超過 3 個核苷酸，其中正義股包括至少一個 3'-末端去氧-胸腺嘧啶核苷酸(dT)，及其中反義股包括至少一個 3'-末端去氧-胸腺嘧啶核苷酸(dT)。

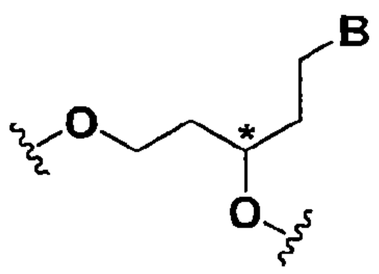
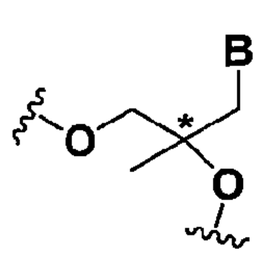
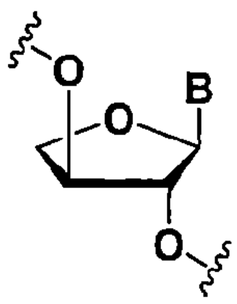
【0084】 一項實施例中，正義股之所有核苷酸與反義股之所有核苷酸為經修飾之核苷酸。

【0085】 另一項實施例中，各股具有 19-30 個核苷酸。

【0086】 某些實施例中，RNAi 劑之反義股在雙螺旋 5'區的前 9 個核苷酸

位置內包括至少一個熱失穩修飾或其前驅物。視需要，該雙螺旋之熱失穩修飾為以下一或多者：


，

，

，


，

，與


其中 B 為核鹼基。

【0087】 本發明另一態樣提供一種包含本發明雙股 RNAi 劑之細胞。

【0088】 本發明再另一態樣提供一種抑制 APP 基因表現之醫藥組成物，其包括本發明之雙股 RNAi 劑。

【0089】 一項實施例中，雙股 RNAi 劑係含在未緩衝之溶液中投藥。視需要，該未緩衝之溶液為生理食鹽水或水。

【0090】 另一項實施例中，雙股 RNAi 劑係使用緩衝溶液投藥。視需要，該緩衝溶液包括乙酸鹽、檸檬酸鹽、醇溶蛋白、碳酸鹽、或磷酸鹽或其任何組合。另一項實施例中，該緩衝溶液為磷酸鹽緩衝生理食鹽水溶液(PBS)。

【0091】 本發明另一態樣提供一種醫藥組成物，其包括本發明之雙股 RNAi 劑與脂質調配物。

【0092】 一項實施例中，脂質調配物包括 LNP。

【0093】 本發明再另一態樣提供一種抑制細胞中類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之方法，該方法涉及：(a)由細胞與本發明之雙股 RNAi 劑或本發明醫藥組

成物接觸；及(b)維持步驟(a)所產生之細胞一段足以達到 APP 基因之 mRNA 轉錄本降解之時間，藉以抑制細胞中 APP 基因之表現。

【0094】 一項實施例中，該細胞在個體內。視需要，該個體為人類。

【0095】 某些實施例中，該個體為恆河猴、食蟹獼猴、小鼠、或大鼠。

【0096】 一項實施例中，該人類個體罹患 APP-相關病變。視需要，該 APP-相關疾病為腦部類澱粉血管病變(CAA)。

【0097】 另一項實施例中，APP-相關病變為早發型家族性阿茲海默症(EOFAD)。再一項實施例中，APP-相關病變為阿茲海默症(AD)。

【0098】 某些實施例中，APP 表現受到 RNAi 劑抑制至少約 30%。

【0099】 本發明另一態樣提供一種治療患有可因降低 APP 基因表現而受益之病變之個體之方法，該方法涉及對該個體投與醫療有效量之本發明雙股 RNAi 劑或本發明醫藥組成物，藉以治療該個體。

【0100】 某些實施例中，該方法進一步涉及對個體投與額外醫療劑。

【0101】 某些實施例中，雙股 RNAi 劑之投藥劑量為約 0.01 mg/kg 至約 50 mg/kg。

【0102】 有些實施例中，雙股 RNAi 劑係經鞘內注射投與個體。

【0103】 某些實施例中，對個體投與雙股 RNAi 會降低 Aβ 累積。視需要，對個體投與雙股 RNAi 會降低 Aβ(1-40)與/或 Aβ(1-42)累積。

【0104】 相關實施例中，對個體投與 dsRNA 會減少個體中低類澱粉斑之形成與/或累積。

【0105】 一項實施例中，該方法降低腦或脊椎組織中標靶基因之表現。視需要，該腦或脊椎組織為皮質、小腦、紋狀體、頸椎、腰椎、與/或胸椎。

【0106】 本發明另一態樣提供一種抑制個體中 APP 表現之方法，該方法涉及：對該個體投與醫療有效量之本發明雙股 RNAi 劑或本發明醫藥組成物，藉以抑制個體中 APP 表現。

【0107】 本發明再另一態樣提供一種治療或預防個體之 APP-相關疾病或病變之方法，該方法涉及對該個體投與醫療有效量之本發明雙股 RNAi 劑或本發明醫藥組成物，藉以治療或預防個體之 APP-相關疾病或病變。

【0108】 某些實施例中，該 APP-相關疾病或病變為腦部類澱粉血管病變(CAA)與/或阿茲海默症(AD)。視需要，AD 為早發型家族性阿茲海默症(EOFAD)。

【0109】 本發明另一態樣提供一種實施本發明方法之套組，該套組包括：a)本發明之雙股 RNAi 劑，與 b)使用說明書，與 c)視需要選用之對個體投與雙股 RNAi 劑之裝置。

【0110】 本發明再另一態樣提供一種抑制類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中 RNAi 劑具有正義股與反義股，其中反義股包括包含至少 15 個連續核苷酸之互補區，該等核苷酸與下列任一者之反義股核鹼基序列之差異不超過 3 個核苷酸：AD-392911、AD-392912、AD-392816、AD-392704、AD-392843、AD-392855、AD-392840、AD-392835、AD-392729、AD-392916、AD-392876、AD-392863、AD-392917、AD-392783、AD-392765、AD-392791、AD-392800、AD-392711、AD-392801、AD-392826、AD-392818、AD-392792、AD-392802、AD-392766、AD-392767、AD-392834、AD-392974、AD-392784、AD-392744、AD-392752、AD-392737、AD-392918、AD-392919、AD-392803、AD-392804、AD-392827、AD-392828、AD-392785、AD-392829、AD-392920、AD-392921、AD-392768、AD-392805、AD-392769、AD-392753、AD-392714、

AD-392703、AD-392715、AD-392836、AD-392966、AD-392832、AD-392972、

AD-392961、AD-392967、AD-392894、AD-392864、AD-392865、AD-392922、

AD-392833、AD-392968、AD-392962、AD-392963、AD-392969、AD-392973、

AD-392923、AD-392866、AD-392877、AD-392707、AD-392926、AD-392927、

AD-392717、AD-392700、AD-392878、AD-392718、AD-392929、AD-392819、

AD-392745、AD-392770、AD-392806、AD-392771、AD-392820、AD-392821、

AD-392786、AD-392772、AD-392699、AD-392868、AD-392719、AD-392880、

AD-392930、AD-392932、AD-392869、AD-392870、AD-392896、AD-392720、

AD-392746、AD-392773、AD-392807、AD-392730、AD-392721、AD-392933、

AD-392881、AD-392897、AD-392898、AD-392899、AD-392935、AD-392882、

AD-392738、AD-392739、AD-392936、AD-392900、AD-392901、AD-392937、

AD-392883、AD-392975、AD-392938、AD-392902、AD-392941、AD-392942、

AD-392943、AD-392944、AD-392903、AD-392775、AD-392758、AD-392945、

AD-392884、AD-392947、AD-392748、AD-392759、AD-392837、AD-392970、

AD-392976、AD-392965、AD-392831、AD-392904、AD-392885、AD-392886、

AD-392776、AD-392887、AD-392722、AD-392760、AD-392731、AD-392709、

AD-392723、AD-392948、AD-392724、AD-392949、AD-392725、AD-392950、

AD-392732、AD-392726、AD-392862、AD-392951、AD-392871、AD-392872、

AD-397183、AD-397175、AD-397177、AD-397176、AD-397260、AD-397266、

AD-397267、AD-397178、AD-397180、AD-397184、AD-397179、AD-397224、

AD-397225、AD-397203、AD-397185、AD-397195、AD-397204、AD-397191、

AD-397251、AD-397240、AD-397205、AD-397254、AD-397259、AD-397247、

AD-397233、AD-397181、AD-397196、AD-397197、AD-397226、AD-397212、AD-397182、AD-397227、AD-397217、AD-397213、AD-397229、AD-397264、AD-397265、AD-397209、AD-397192、AD-397210、AD-397219、AD-397214、AD-397220、AD-397230、AD-397231、AD-397193、AD-397190、AD-397200、AD-397248、AD-397207、AD-397211、AD-397243、AD-397246、AD-397223、AD-397202、AD-397256、AD-397257、AD-397258、AD-397250、AD-397244 AD-454972、AD-454973、AD-454842、AD-454843、AD-454844、AD-994379、AD-961583、AD-961584、AD-961585、或 AD-961586。

【0111】 一項實施例中，RNAi 劑包括一個或多個下列修飾：2'-O-甲基修飾核苷酸、2'-氟修飾核苷酸、2'-C-烷基修飾核苷酸、包含二醇核酸(GNA)、硫代磷酸酯(PS)與乙烯基膦酸酯(VP)之核苷酸。視需要，RNAi 劑包括至少一個下列各修飾：2'-O-甲基修飾核苷酸、2'-氟修飾核苷酸、2'-C-烷基修飾核苷酸、包含二醇核酸(GNA)、硫代磷酸酯與乙烯基膦酸酯(VP)之核苷酸。

【0112】 另一項實施例中，RNAi 劑包括四個或更多個 PS 修飾，視需要 6 至 10 個 PS 修飾，視需要 8 個 PS 修飾。

【0113】 再一項實施例中，RNAi 劑之正義股與反義股分別具有 5'-末端與 3'-末端，且 RNAi 劑在從 RNAi 劑之各正義股與反義股之分別 3'-與 5'-末端起倒數第二個與最後一個核苷酸之間之鏈結處包括 8 個 PS 修飾。

【0114】 另一項實施例中，RNAi 劑之正義股與反義股分別包括 5'-末端與 3'-末端，及 RNAi 劑僅包括一個包括 GNA 之核苷酸。視需要，該包括 GNA 之核苷酸位在反義股上，從反義股 5'-末端起第七個核鹼基殘基。

【0115】 再一項實施例中，RNAi 劑之正義股與反義股分別包括 5'-末端與

3’-末端，及 RNAi 劑包括 1 至 4 個 2’-C-烷基修飾核苷酸。視需要，該 2’-C-烷基修飾核苷酸為 2’-C16-修飾核苷酸。視需要， RNAi 劑包括單一 2’-C16-修飾核苷酸。視需要，該單一 2’-C16-修飾核苷酸位在正義股上，在從正義股 5’-末端起第 6 個核鹼基位置或在 5’端之末端核鹼基位置。

【0116】另一項實施例中，RNAi 劑之正義股與反義股分別包括 5’-末端與 3’-末端，及 RNAi 劑包括兩個或更多個 2’-氟修飾核苷酸。視需要，RNAi 劑之正義股與反義股分別包括兩個或更多個 2’-氟修飾核苷酸。視需要，該 2’-氟修飾核苷酸位在正義股上，從正義股 5’-末端起之核鹼基位置 7、9、10 與 11，及在反義股上，從反義股 5’-末端起之核鹼基位置 2、14 與 16。

【0117】再一項實施例中，RNAi 劑之正義股與反義股分別包括 5’-末端與 3’-末端，及 RNAi 劑包括一或多個 VP 修飾。視需要， RNAi 劑在反義股 5’-末端包括單一 VP 修飾。

【0118】另一項實施例中，RNAi 劑之正義股與反義股分別包括 5’-末端與 3’-末端，及 RNAi 劑包括兩個或更多個 2'-O-甲基修飾核苷酸。視需要，RNAi 劑在所有未經 2'-氟、2’-C-烷基或二醇核酸(GNA)修飾之核鹼基位置包括 2'-O-甲基修飾核苷酸。視需要，該等兩個或更多個 2'-O-甲基修飾核苷酸位在正義股上，從正義股 5’-末端起之位置 1、2、3、4、5、8、12、13、14、15、16、17、18、19、20 與 21，及反義股上，從反義股 5’-末端起之位置 1、3、4、5、6、8、9、10、11、12、13、15、17、18、19、20、21、22 與 23。

【0119】本發明另一態樣提供一種抑制類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中 RNAi 劑包括正義股與反義股，及其中反義股包括一區至少 15 個連續核鹼基之長度，其足以與以下之標靶 APP 序列互補：APP

NM_00484 位置 1891-1919；APP NM_00484 位置 2282-2306；APP NM_00484 位置 2464-2494；APP NM_00484 位置 2475-2638；APP NM_00484 位置 2621-2689；APP NM_00484 位置 2682-2725；APP NM_00484 位置 2705-2746；APP NM_00484 位置 2726-2771；APP NM_00484 位置 2754-2788；APP NM_00484 位置 2782-2813；APP NM_00484 位置 2801-2826；APP NM_00484 位置 2847-2890；APP NM_00484 位置 2871-2896；APP NM_00484 位置 2882-2960；APP NM_00484 位置 2942-2971；APP NM_00484 位置 2951-3057；APP NM_00484 位置 3172-3223；APP NM_00484 位置 3209-3235；NM_00484 位置 3256-3289；NM_00484 位置 3302-3338；APP NM_00484 位置 3318-3353；APP NM_00484 位置 3334-3361，APP NM_001198823.1 位置 251-284；APP NM_001198823.1 位置 362-404；APP NM_001198823.1 位置 471-510；APP NM_001198823.1 位置 532-587；APP NM_001198823.1 位置 601-649；APP NM_001198823.1 位置 633-662；APP NM_001198823.1 位置 1351-1388；APP NM_001198823.1 位置 1609-1649；APP NM_001198823.1 位置 1675-1698；APP NM_001198823.1 位置 1752-1787；APP NM_001198823.1 位置 2165-2217；APP NM_001198823.1 位置 2280-2344；或 APP NM_001198823.1 位置 2403-2431，以減弱 APP，其等與可與 APP 標靶序列充份互補以減弱 APP 之至少 15 個連續核鹼基之差異不超過 3 個核苷酸。

【0120】 本發明另一態樣提供一種雙股 RNAi 劑，其包括一或多個選自以下各物所組成群中之修飾：2'-O-甲基修飾核苷酸、2'-氟修飾核苷酸、2'-C-烷基修飾核苷酸、包含二醇核酸(GNA)、硫代磷酸酯(PS)與乙烯基膦酸酯(VP)之核苷酸，視需要其中該 RNAi 劑包含至少一個分別選自以下各物所組成群中之修飾：2'-O-甲基修飾核苷酸、2'-氟修飾核苷酸、2'-C-烷基修飾核苷酸、包含二醇核酸

(GNA)、硫代磷酸酯(PS)與乙烯基膦酸酯(VP)之核苷酸。

【0121】 本發明另一態樣提供之 RNAi 劑包含四個或更多個 PS 修飾，視需要 6 至 10 個 PS 修飾，視需要 8 個 PS 修飾。

【0122】 本發明另一態樣提供之 RNAi 劑之正義股與反義股分別包含 5'-末端與 3'-末端，且其中 RNAi 劑在從 RNAi 劑之各正義股與反義股之分別 3'-與 5'-末端起倒數第二個與最後一個核苷酸之間之鏈結處包含 8 個 PS 修飾。

【0123】 本發明另一態樣提供之 RNAi 劑之正義股與反義股分別包含 5'-末端與 3'-末端，且其中 RNAi 劑僅包含一個包含 GNA 之核苷酸，視需要其中該包含 GNA 之核苷酸位在反義股上，從反義股 5'-末端起第七個核鹼基殘基。

【0124】 本發明另一態樣提供之 RNAi 劑之正義股與反義股分別包含 5'-末端與 3'-末端，且其中 RNAi 劑包含 1 至 4 個 2'-C-烷基修飾核苷酸，視需要其中該 2'-C-烷基修飾核苷酸為 2'-C16-修飾核苷酸，視需要其中該 RNAi 劑包含單一 2'-C16-修飾核苷酸，視需要該單一 2'-C16-修飾核苷酸位在正義股上，從正義股 5'-末端起第 6 個核鹼基位置或在 5'端之末端核鹼基位置。

【0125】 本發明另一態樣提供之 RNAi 劑之正義股與反義股分別包含 5'-末端與 3'-末端，且其中 RNAi 劑包含兩個或更多個 2'-氟修飾核苷酸，視需要其中 RNAi 劑之正義股與反義股分別包含兩個或更多個 2'-氟修飾核苷酸，視需要其中該 2'-氟修飾核苷酸位在正義股上， 在從正義股 5'-末端起核鹼基位置 7、9、10 與 11，及在反義股上，從反義股 5'-末端起核鹼基位置 2、14 與 16。

【0126】 本發明另一態樣提供之 RNAi 劑之正義股與反義股分別包含 5'-末端與 3'-末端，且其中 RNAi 劑包含一個或多個 VP 修飾，視需要其中 RNAi 劑在反義股 5'-末端包含單一 VP 修飾。

【0127】 本發明另一態樣提供之 RNAi 劑之正義股與反義股分別包含 5’-末端與 3’-末端，且其中 RNAi 劑包含兩個或更多個 2'-O-甲基修飾核苷酸，視需要其中 RNAi 劑在所有未經 2’-氟、2’-C-烷基或二醇核酸(GNA)修飾之核鹼基位置包含 2’-O-甲基修飾核苷酸，視需要其中兩個或更多個 2'-O-甲基修飾核苷酸位在正義股上，從正義股 5’-末端起之位置 1、2、3、4、5、8、12、13、14、15、16、17、18、19、20 與 21，及在反義股上，從反義股 5’-末端起之位置 1、3、4、5、6、8、9、10、11、12、13、15、17、18、19、20、21、22 與 23。

【圖式簡單說明】

【0128】 下文藉由實例來詳細說明，但無意讓本發明僅限於所說明之明確實施例，可以配合附錄之圖示進一步了解本發明，其中：

第 1A 圖與第 1B 圖出示用於測試活體內 hsAPP 減弱活性之經修飾 RNAi 劑之圖示。

第 2A 圖與第 2B 圖出示第 1A 圖與第 1B 圖所示經修飾 RNAi 劑觀察到之活體內 hsAPP 減弱活性結果。

第 3A 圖為證實判別靶向遺傳性腦部類澱粉血管病變(hCAA)之強力人類 APP(hAPP)siRNA 策略之流程圖。

第 3B 圖為 hAPP siRNA 在濃度 10 nM 下，於 Be(2)C 細胞中進行活體外內因性篩選時之 mRNA 殘留百分比之圖示。

第 4A 圖為證實 APP siRNA 於 BE(2)C 神經元細胞中進行轉染之時程圖。以 10、1、與 0.1 nM 轉染 APP siRNA，並在轉染後 24 與 48 小時進行分析。

第 4B 圖為出示在 BE(2)C 細胞在轉染後 48 小時，所施加 APP 雙螺旋 siRNA

濃度相對於 mRNA 殘留百分比之作圖。

第 4C 圖為在轉染後 48 小時，BE(2)C 細胞上清液中可溶性 APPα(上圖)與 β(下圖)物質的兩個圖。

第 5A 圖為證實 APP siRNA 非人類靈長類(NHP)篩選試驗設計之流程圖。分析 5 種化合物，每項實驗使用 5 隻動物。開始時，先經鞘內(IT)注射單劑 72 mg 所關注化合物。

第 5B 圖為以 72mg 靶向 APP 之 AD-454972 經 IT 投與獼猴後，BE(2)C 中之可溶性 APPα(上圖)與 β(下圖)物質(下圖)的兩個圖。

第 5C 圖為出示以 72mg 靶向 APP 之 AD-454972 經 IT 投與獼猴後，第 29 天時之組織中 mRNA 減弱結果之圖示。

第 5D 圖為證實靶向 APP 之 AD-454972 化合物結構之流程圖(上圖)，及出示與以 72mg 靶向 APP 之 AD-454972 經 IT 投與獼猴後第 29 天時，組織中 AD-454972 化合物傳遞量之列表(下圖)。

第 6 圖為出示以 72mg 靶向 APP 之 AD-454972 經 IT 投與獼猴後 2-3 個月時，所收集 CSF 可溶性 APPα 與 β(上圖)及 CSF 類澱粉 β 物質(下圖)結果的兩個圖。

第 7A 圖為出示以 72mg 靶向 APP 之 AD-454842 經 IT 投與獼猴後，於第 8、15、與 29 天收集 CSF，並分析可溶性 APPα 與 β(上圖)及類澱粉 β 38、40、與 42(下圖)結果的兩個圖。

第 7B 圖為出示以 72mg 靶向 APP 之 AD-454842 經 IT 投與獼猴後，第 29 天組織中 AD-454842 化合物傳遞量之列表。

第 8A 圖為出示 72mg 靶向 APP 之 AD-454843 經 IT 投與獼猴後，於第 8、

15、與 29 天收集 CSF，並分析可溶性 APPα 與 β (上圖)與類澱粉 β38、40、與 42(下圖)結果的兩個圖。

第 8B 圖為以 72mg 靶向 APP 之 AD-454843 經 IT 投與獼猴後，第 29 天之組織 mRNA 減弱結果之圖示。

第 8C 圖為以 72mg 靶向 APP 之 AD-454843 經 IT 投與獼猴後，第 29 天之組織中 AD-454843 化合物傳遞量之列表。

第 9A 圖為出示以 72mg 靶向 APP 之 AD-454843 經 IT 投與獼猴後，2-3 個月時所收集 CSF 可溶性 APPα 與 β (上圖)及 CSF 類澱粉 β 物質(下圖)結果的兩個圖。

第 9B 圖為出示以 72mg 靶向 APP 之 AD-454843 經 IT 投與獼猴後，第 85 天之組織 mRNA 減弱結果之圖示。

第 10A 圖為出示以 72mg 靶向 APP 之 AD-454844 經 IT 投與獼猴後，於第 8、15、與 29 天收集 CSF，分析可溶性 APPα 與 β(上圖)及類澱粉 β38、40、與 42(下圖)結果的兩個圖。

第 10B 圖為以 72mg 靶向 APP 之 AD-454844 經 IT 投與獼猴後，第 29 天之組織 mRNA 減弱結果之圖示。

第 10C 圖為證實靶向 APP 之 AD-454844 化合物結構之流程圖(上圖)，及出示 72mg 靶向 APP 之 AD-454844 經 IT 投與獼猴後，第 29 天之組織中 AD-454844 化合物傳遞量之列表(下圖)。

第 11A 圖為出示 72mg 靶向 APP 之 siRNA 經 IT 投與獼猴後，第 29 天之組織中高度化合物傳遞量之列表。

第 11B 圖為出示高度傳遞量之靶向 APP 之化合物(第 11A 圖)在經 IT 投與獼

猴後第 29 天時之組織 mRNA 減弱結果之圖示。

第 11C 圖為出示在經 IT 投與獼猴 72mg 之高度傳遞量之靶向 APP 之化合物(第 11A 圖)後，在第 8、15、與 29 天收集 CSF，並分析可溶性 APPα 與 β(上圖)與類澱粉 β 38、40、與 42(下圖)結果的兩個圖。

第 12A 圖為出示 5 項 miRNA 雙螺旋試驗之平均結果的兩個圖。上圖為 5 種化合物在經 IT 投與獼猴 72mg siRNA 後第 29 天之結果箱形圖。下圖為經 IT 投與獼猴後第 29 天，各組織中 mRNA 殘留量相對於對照組之箱形圖。

第 12B 圖為出示兩個重覆 miRNA 雙螺旋試驗的兩個圖，其中以 72mg 靶向 APP 之 siRNA 化合物經 IT 投與獼猴，在第 8、15、與 29 天收集 CSF，分析可溶性 APPα 與 β (上圖)及類澱粉 β 38、40、與 42 (下圖)。

第 13A 圖為證實以靶向 APP 之 AD-454972，經 IT 投與獼猴 29 天後，紋狀體組織中 APP mRNA 殘留百分比圖示。

第 13B 圖為證實以靶向 APP 之 AD-454973，經 IT 投與獼猴 29 天後，紋狀體組織中 APP mRNA 殘留百分比圖示。

第 13C 圖為證實以靶向 APP 之 AD-454842，經 IT 投與獼猴 29 天後，紋狀體組織中 APP mRNA 殘留百分比圖示。

第 13D 圖為證實以靶向 APP 之 AD-454843，經 IT 投與獼猴 29 天後，紋狀體組織中 APP mRNA 殘留百分比圖示。

第 13E 圖為證實以靶向 APP 之 AD-454844，經 IT 投與獼猴 29 天後，紋狀體組織中 APP mRNA 殘留百分比圖示。

第 14A 圖與第 14B 圖為具有富集 AU 種子之經修飾 RNAi 劑於小鼠中篩選活體內 hsAPP 減弱活性之圖示。

第 15 圖為出示接受富集 AU 種子處理之 AAV8.HsAPP-CDS3TRNC 小鼠之肝臟中 hs APP 減弱%之圖示。圖中包括 PBS、原始空白組(naïve)、與 AD-392927 (RLD592)對照組。

第 16A-16D 圖為經修飾之前導性 RNAi 劑於 AAV 小鼠中篩選活體內 hsAPP 減弱活性之圖示。

第 17A 圖與第 17B 圖為出示接受前導性寡核苷酸處理之 AAV8.HsAPP-CDS3TRNC 小鼠之肝臟中 hs APP 減弱%之圖示。圖中包括 PBS 與原始空白組(對照組)。

第 18A-18D 圖為經修飾之前導性 RNAi 劑於 AAV 小鼠中篩選活體內 hsAPP 減弱活性之圖示，其等係分別依據 AD-886864 親代(第 18A 圖)、AD-886899 親代(第 18B 圖)、AD-886919 親代(第 18C 圖)、與 AD-886823 親代(第 18D 圖)等族群分組。

第 19 圖為證實 AD-454844 減弱非人類靈長類(NHP)APP 之 4 個月試驗之篩選試驗設計流程圖，其中在開始時，對獼猴單次鞘內(IT)注射 60 mg 所關注之化合物。

第 20A-20G 圖為出示來自 6 種 C16 siRNA 接合物之活體內篩選數據，包括親代 AD-454855，及另 5 種衍生自 AD-454855 結構活性相關性試驗之 siRNA 接合物。圖中出示 60 mg 各化合物經鞘內投藥後第 8、15、與 19 天所收集 CSF 中之可溶性 APPα 與 β 百分比。第 20A 圖為兩個非人類靈長個體接受 AD-454844 投藥後 4 個月之可溶性 APPα 與 β 之圖示。第 20B 圖為投與 AD-454844 後第 8、15、與 19 天所收集 CSF 之可溶性 APPα 與 β 百分比之圖示。第 20C 圖為投與 5’末端 C16 siRNA 接合物 AD-994379 後第 8、15、與 19 天所收集 CSF 之可溶性

APPα 與 β 百分比之圖示。第 20D 圖為投與 AD-961583 後第 8、15、與 19 天所收集 CSF 之可溶性 APPα 與 β 百分比之圖示。第 20E 圖為出示投與 AD-961584 後第 8、15、與 19 天所收集 CSF 中之可溶性 APPα 與 β 百分比之圖示。第 20F 圖為出示投與 AD-961585 後第 8、15、與 19 天所收集 CSF 中之可溶性 APPα 與 β 百分比之圖示。第 20G 圖為出示投與 AD-961586 後第 8、15、與 19 天所收集 CSF 中之可溶性 APPα 與 β 百分比之圖示。

第 21A 與 21B 圖為經 C16 修飾之前導性 RNAi 劑於非人類靈長類中篩選活體內 APP 減弱活性之圖示。第 21A 圖為親代內部 C16 RNAi 劑 AD-454844 與 5’末端 C16 siRNA 劑 AD-994379 之圖示。第 21B 圖為 RNAi 劑 AD-961583、AD-961584、AD-961585、與 AD-961586 之圖示。

【實施方式】

【0129】 本發明提供 RNAi 組成物，其引起 RNA 誘導靜默複合物(RISC)介導裂解類澱粉前驅蛋白(APP)基因之 RNA 轉錄本。APP 基因可在細胞(例如：個體(如：人類)內之細胞)內。本發明亦提供一種使用本發明 RNAi 組成物抑制 APP 基因表現及/或治療罹患可因抑制或降低 APP 基因表現而受益之病變(例如：APP-相關疾病，例如：腦部類澱粉血管病變(CAA)或阿茲海默症(AD)，例如：早發型家族性阿茲海默症(EOFAD))之個體之方法。

【0130】 本發明 RNAi 劑包括 RNA 股(反義股)，其具有一區約 30 個核苷酸之長度，例如：15-30、15-29、15-28、15-27、15-26、15-25、15-24、15-23、15-22、15-21、15-20、15-19、15-18、15-17、18-30、18-29、18-28、18-27、18-26、18-25、18-24、18-23、18-22、18-21、18-20、19-30、19-29、19-28、19-27、

19-26、19-25、19-24、19-23、19-22、19-21、19-20、20-30、20-29、20-28、20-27、20-26、20-25、20-24、20-23、20-22、20-21、21-30、21-29、21-28、21-27、21-26、21-25、21-24、21-23、或 21-22 個核苷酸之長度，該區與 APP 基因之 mRNA 轉錄本之至少一部份實質上互補。

【0131】 某些實施例中，本發明 RNAi 劑包括 RNA 股(反義股)，其可包括更長的長度，例如：長達 66 個核苷酸，例如：36-66、26-36、25-36、31-60、22-43、27-53 個核苷酸之長度，其中有一區至少 19 個連續核苷酸係與 APP 基因之 mRNA 轉錄本之至少一部份實質上互補。此等具有較長長度反義股之 RNAi 劑較佳包括 20-60 個核苷酸長度之第二個 RNA 股(正義股)，其中正義股與反義股形成 18-30 個連續核苷酸之雙螺旋。

【0132】 使用此等 RNAi 劑可以靶向降解哺乳動物中 APP 基因之 mRNA。特定言之，極低劑量之 APP RNAi 劑可以特異性且有效地介導 RNA 干擾(RNAi)，造成顯著抑制 APP 基因表現。採用基於細胞之分析法，本發明者已證實靶向 APP 之 RNAi 劑可以介導 RNAi，造成顯著抑制 APP 基因表現。因此，包括此等 RNAi 劑之方法與組成物適用於治療可因降低 APP 蛋白質之含量與/或活性而受益之個體，如：患有 APP-相關疾病，例如：CAA 或 AD(包括例如：EOFAD)之個體。

【0133】 下列詳細說明揭示如何製造及使用包含 RNAi 劑之組成物來抑制 APP 基因表現，及治療患有可因抑制及/或降低此基因表現而受益之疾病與病變之組成物與方法。

I. 定義

【0134】 為了更容易了解本發明，首先定義某些術語。此外應注意，不論何時出示之參數數值或數值範圍，其均指示該等所出示數值之間之數值與範圍

亦為本發明一部份。

【0135】 本文所採用冠詞「一種」與「一個」係指該文法上主詞為一個(種)或超過一個(種)(亦即至少一個(種))。例如：「一個元素」係指一個元素或超過一個元素，例如：複數個元素。

【0136】 本文所採用術語「包括」意指片語「包括(但不限於)：」，並可與其交換使用。本文所採用術語「或」意指「及/或」，並可與其交換使用，除非內文另有明確說明。

【0137】 本文所採用術語「約」係指在相關技藝典型之容許範圍內。例如：咸了解「約」可在平均值之約 2 個標準偏差範圍內。某些實施例中，約係指±10%。某些實施例中，約係指±5%。當「約」出現在一系列數字或範圍之前時，咸了解「約」可修飾該系列數字或範圍。

【0138】 在一個數字或一系列數字之前之術語「至少」咸了解係包括與術語「至少」相鄰之數字，且由內容得知，邏輯上包括所有接續之數字或整數。例如：核酸分子中之核苷酸數量必需為整數。例如：「含 21 個核苷酸之核酸分子中至少 18 個核苷酸」意指 18、19、20、或 21 個核苷酸具有指定之性質。當「至少」出現在一系列數字或範圍之前時，咸了解「至少」可修飾該一系列數字或範圍中每一個數字。

【0139】 本文所採用「不超過」或「低於」咸了解係指與該片語相鄰且邏輯上較低之數值或整數，以內文邏輯而言，可低達零。例如：具有「不超過 2 個核苷酸」之突出段之雙螺旋具有 2、1、或 0 個核苷酸突出段。當「不超過」出現在一系列數字或範圍之前時，咸了解，「不超過」可修飾該系列或範圍內每個數字。

【0140】 術語「APP」類澱粉前驅蛋白(APP)，亦稱為類澱粉 β 前驅蛋白質、阿茲海默症類澱粉蛋白、與腦血管類澱粉肽，等等其他名稱，其具有來自任何脊椎動物或哺乳動物來源之胺基酸序列，包括(但不限於)：人類、牛、雞、嚙齒類、小鼠、大鼠、豬、羊、靈長類、猴、與天竺鼠，除非另有其他說明。該術語亦指維持原始 APP 之至少一種活體內或活體外活性之原始 APP 之片段與變異體(包括例如：Aβ 肽之 β-類澱粉肽(1-40)、β-類澱粉肽(1-38)與 β-類澱粉肽(1-42)型，等等)，包括維持具有神經毒性特徵之 APP 片段之一或多種活性之 APP 片段之變異體(例如：明確包括維持神經毒性特徵之 Aβ42 肽之變異體型)。該術語涵括 APP 之全長度未加工前驅物型及由訊號肽經過轉譯裂解後產生之成熟型。該術語亦涵括由 APP 經過進一步裂解所衍生之肽，包括例如：Aβ 肽。人類 APP 之核苷酸與胺基酸序列可參見例如：GenBank 登錄號 GI：228008405 (NM_201414；SEQ ID NO：1)。人類 APP 之核苷酸與胺基酸序列亦可參見例如：GenBank 登錄號 GI：228008403 (NM_000484.3；SEQ ID NO：2)；GenBank 登錄號 GI：228008404 (NM_201413.2；SEQ ID NO：3)；GenBank 登錄號 GI：324021746 (NM_001136016.3；SEQ ID NO：4)；GenBank 登錄號 GI：228008402 (NM_001136129.2；SEQ ID NO：5)；GenBank 登錄號 GI：228008401 (NM_001136130.2；SEQ ID NO：6)；GenBank 登錄號 GI：324021747 (NM_001136131.2；SEQ ID NO：7)；GenBank 登錄號 GI：324021737 (NM_001204301.1；SEQ ID NO：8)；GenBank 登錄號 GI：324021735 (NM_001204302.1；SEQ ID NO：9)；及 GenBank 登錄號 GI：324021739 (NM_001204303.1；SEQ ID NO：10)；及 GenBank 登錄號 GI：1370481385 (XM_024452075.1；SEQ ID NO：11)。

【0141】獼猴(*Cynomolgus*)APP 之核苷酸與胺基酸序列可參見例如：GenBank 登錄號 GI：982237868 (XM_005548883.2；SEQ ID NO：12)。小鼠 APP 之核苷酸與胺基酸序列可參見例如：GenBank 登錄號 GI：311893400 (NM_001198823；SEQ ID NO：13)。大鼠 APP 之核苷酸與胺基酸序列可參見例如：GenBank 登錄號 GI：402692725 (NM_019288.2；SEQ ID NO：14)。其他 APP 序列實例很容易從已公開的資料庫取得，例如：GenBank、UniProt、與 OMIM。

【0142】本文所採用術語「APP」亦指由 APP 基因之天然 DNA 序列變異(如：APP 基因之單一核苷酸多形性)而於細胞中表現之特定多肽。APP 基因內之多種 SNP 已經判別且可參見例如：NCBI dbSNP(參見例如：www.ncbi.nlm.nih.gov/snp)。APP 基因內之 SNP 之非限制性實例可參見 NCBI dbSNP 登錄號 rs193922916、rs145564988、rs193922916、rs214484、rs281865161、rs364048、rs466433、rs466448、rs532876832、rs63749810、rs63749964、rs63750064、rs63750066、rs63750151、rs63750264、rs63750363、rs63750399、rs63750445、rs63750579、rs63750643、rs63750671、rs63750734、rs63750847、rs63750851、rs63750868、rs63750921、rs63750973、rs63751039、rs63751122 與 rs63751263。過去曾說明在 EOFAD 之發展中扮演某種角色之某些罕見 APP 變異體實例已由 Hooli 等人(*Neurology* 78: 1250-57)判別。此外，已在定序之 cDNA 內帶有外顯子之間連結之各種不同「非典型」APP 變異體已被判別與 AD 患者腦部中出現體細胞基因重組相關(PCT/US2018/030520，其完整內容已以引用方式併入本文中)。此等「非典型」APP 變異體實例包括 cAPP-R3/16 (SEQ ID NO：1865)、cAPP-R3/16-2 (SEQ ID NO：1866)、cAPP-R2/18 (SEQ ID NO：1867)、cAPP-R6/18 (SEQ ID NO：1868)、cAPP-R3/14 (SEQ ID NO：1869)、cAPP-R3/17 (SEQ ID NO：1870)、

cAPP-R1/11 (SEQ ID NO：1871)、cAPP-R1/13 (SEQ ID NO：1872)、cAPP-R1/11-2 (SEQ ID NO：1873)、cAPP-R1/14 (SEQ ID NO：1874)、cAPP-R2/17 (SEQ ID NO：1875)、cAPP-R2/16 (SEQ ID NO：1876)、cAPP-R6/17 (SEQ ID NO：1877)、cAPP-R2/14 (SEQ ID NO：1878)、cAPP-R14/17-d8 (SEQ ID NO：1879)與 cAPP-D2/18-3 (SEQ ID NO：1880)。其中明確涵括可以設計該等可用於靶向「非典型」APP 變異體之本發明 RNAi 劑及/或視需要針對此等「非典型」APP 變異體之 RNAi 劑並視需要與本發明其他 RNAi 劑(包括彼等靶向 APP 原始型者)組合使用。已注意到其中說明此等「非典型」APP 變異體沒有出現在已分析之 HIV 患者族群中，HIV 患者族群中 AD 之發生率顯著低於預期程度，此表示反轉錄酶抑制劑與/或常用於治療 HIV 患者之其他抗反轉錄病毒療法很可能亦對 AD 具有醫療性/預防性角色。因此明確涵括本發明 RNAi 劑可視需要與反轉錄酶抑制劑及/或其他抗反轉錄病毒療法組合，用於醫療性與/或預防性目的。

【0143】 本文所採用「標靶序列」係指在 APP 基因轉錄期間所形成 mRNA 分子之核苷酸序列中之連續部份，包括作為主要轉錄產物之 RNA 加工產物之 mRNA。一項實施例中，該序列之標靶部份之長度至少足以作為受質，由 RNAi 主導在 APP 基因轉錄期間所形成 mRNA 分子之核苷酸序列部份之位置或附近進行裂解。

【0144】 標靶序列之長度可為約 9-36 個核苷酸，例如：約 15-30 個核苷酸之長度。例如：標靶序列之長度可為約 15-30 個核苷酸、15-29、15-28、15-27、15-26、15-25、15-24、15-23、15-22、15-21、15-20、15-19、15-18、15-17、18-30、18-29、18-28、18-27、18-26、18-25、18-24、18-23、18-22、18-21、18-20、19-30、19-29、19-28、19-27、19-26、19-25、19-24、19-23、19-22、19-21、19-

20、20-30、20-29、20-28、20-27、20-26、20-25、20-24,20-23、20-22、20-21、21-30、21-29、21-28、21-27、21-26、21-25、21-24、21-23、或 21-22 個核苷酸。上述範圍與長度之間之範圍與長度亦涵括為本發明之一部份。

【0145】 本文所採用術語「包含序列之股」係指包含核苷酸鏈之寡核苷酸，其係採用標準核苷酸命名法之序列說明。

【0146】 「G」、「C」、「A」、「T」與「U」分別一般代表分別包含鳥嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤、胸苷與尿嘧啶作為鹼基之核苷酸。然而，咸了解，術語「核糖核苷酸」或「核苷酸」亦指經修飾核苷酸，如下文中進一步說明，或改用替代的置換部份體(參見例如：表 1)。習此相關技藝者咸了解，鳥嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤、胸苷與尿嘧啶可在不會實質上改變該包含帶有此等置換部份體之核苷酸之寡核苷酸鹼基配對性質下改用其他部份體置換。例如(但不限於)：包含肌苷作為其鹼基之核苷酸可與包含腺嘌呤、胞嘧啶或尿嘧啶之核苷酸形成鹼基對。因此，如本發明所說明特徵之 dsRNA 之核苷酸序列中包含尿嘧啶、鳥嘌呤或腺嘌呤之核苷酸可被包含例如：肌苷之核苷酸置換。另一項實例中，寡核苷酸中之任何腺嘌呤與胞嘧啶均可分別被鳥嘌呤與尿嘧啶置換，分別與標靶 mRNA 形成 G-U 搖擺鹼基配對(Wobble base pairing)。包含此等置換部份體之序列適合如本發明所說明特徵之組成物與方法。

【0147】 本文所採用術語「iRNA」、「RNAi 劑」、「iRNA 劑」、「RNA 干擾劑」可在本文中交換使用，係指包含如本文術語定義之 RNA 之製劑，其可經由 RNA 誘發靜默複合物(RISC)途徑來介導靶向裂解 RNA 轉錄本。RNA 干擾(RNAi)為一種主導 mRNA 之序列特異性降解之過程。該 RNAi 調控(例如：抑制)細胞(例如：個體，如：哺乳動物個體內細胞)中之 APP 基因表現。

【0148】 一項實施例中，本發明 RNAi 劑包括會與標靶 RNA 序列(例如：APP 標靶 mRNA 序列)交互作用之單股 RNAi，以主導裂解標靶 RNA。在不希望受到理論之限制下，咸信進入細胞中之長雙股 RNA 會被稱為 Dicer 之第 III 型內切核酸酶分解成包含正義股與反義股之雙股短型干擾 RNA(siRNA)(Sharp 等人(2001)*Genes Dev*. 15：485)。Dicer 係一種類似核糖核酸酶-III 之酵素，其會處理此等 dsRNA 成為 19 至 23 對鹼基之短型干擾 RNA，其特徵在於含兩個鹼基之 3' 突出段(Bernstein 等人(2001) *Nature* 409：363)。該等 siRNA 隨即進入 RNA 誘發靜默複合物(RISC)中，其中一或多種解螺旋酶解開 siRNA 雙螺旋，讓互補反義股指揮辨識標靶(Nykanen 等人(2001) *Cell* 107：309)。當與適當標靶 mRNA 結合時，RISC 內之一或多種內切核酸酶會裂解標靶，誘發靜默(Elbashir 等人(2001)*Genes Dev*. 15：188)。因此本發明一項態樣係有關一種在細胞內產生之單股 RNA(ssRNA)(siRNA 雙螺旋之反義股)，其會促進形成 RISC 複合物，引起標靶基因(亦即 APP 基因)靜默。因此，本文中亦採用術語「siRNA」意指如上述之 RNAi。

【0149】 另一項實施例中，RNAi 劑可為進入細胞或生物體中抑制標靶 mRNA 之單股 RNA。單股 RNAi 劑會與 RISC 內切核酸酶 Argonaute 2 結合，然後裂解標靶 mRNA。該單股 siRNA 通常為 15 至 30 個核苷酸，且經過化學修飾。單股 RNA 之設計與試驗說明於美國專利案案號 8,101,348 與 Lima 等人(2012) *Cell* 150：883-894，其完整內容已分別以引用之方式併入本文中。本文說明之任何反義核苷酸序列均可作為本文說明之單股 siRNA 使用或可採用 Lima 等人(2012) *Cell* 150：883-894 說明之方法進行化學修飾。

【0150】 另一項實施例中，本發明組成物與方法所使用之「RNAi 劑」係雙

股 RNA，本文中稱為「雙股 RNAi 劑」、「雙股 RNA(dsRNA)分子」、「dsRNA 劑」或「dsRNA」。術語「dsRNA」係指核糖核酸分子之複合物，其具有雙螺旋結構，包含兩個反向平行且實質上互補之核酸股，相對於標靶 RNA(亦即 APP 基因)具有「正義」與「反義」取向。有些本發明實施例中，雙股 RNA(dsRNA)透過轉錄後基因-靜默機轉(本文稱為 RNA 干擾或 RNAi)啟動標靶 RNA(例如：mRNA)之降解。

【0151】 通常，dsRNA 分子之各股之許多核苷酸為核糖核苷酸，但如同本文之詳細說明，各股或兩股亦可包括一個或多個非核糖核苷酸，例如：去氧核糖核苷酸與/或經修飾核苷酸。此外，本說明書所採用「RNAi 劑」可能包括經化學修飾之核糖核苷酸；RNAi 劑可能在多重核苷酸上包括實質修飾。本文所採用術語「經修飾核苷酸」係指分別獨立具有經修飾之糖部份體、經修飾之核苷酸之間鏈結、及/或經修飾之核鹼基之核苷酸。因此，術語經修飾核苷酸包括在核苷之間鏈結、糖部份體、或核鹼基上取代、增加或移除例如：官能基或原子。適用於本發明製劑之修飾包括本文所揭示或相關技藝上已知之所有修飾型態。用於 siRNA 型分子之任何此等修飾均涵括在針對本說明書與申請專利範圍目的之「RNAi 劑」中。

【0152】 本發明某些實施例中，包括去氧-核苷酸，已知其為核苷酸天然型－若其存在於 RNAi 劑內，則可視為構成經修飾核苷酸。

【0153】 雙螺旋區之長度可為容許所需之標靶 RNA 透過 RISC 途徑進行特異性降解之任何長度，且可能在約 9 至 36 對鹼基之長度範圍內，例如：約 15-30 對鹼基之長度，例如：約 9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、或 36 對鹼

基之長度，如：約 15-30、15-29、15-28、15-27、15-26、15-25、15-24、15-23、15-22、15-21、15-20、15-19、15-18、15-17、18-30、18-29、18-28、18-27、18-26、18-25、18-24、18-23、18-22、18-21、18-20、19-30、19-29、19-28、19-27、19-26、19-25、19-24、19-23、19-22、19-21、19-20、20-30、20-29、20-28、20-27、20-26、20-25、20-24,20-23、20-22、20-21、21-30、21-29、21-28、21-27、21-26、21-25、21-24、21-23、或 21-22 對鹼基之長度。上述範圍與長度之間之範圍與長度亦涵括為本發明之一部份。

【0154】 形成雙螺旋結構之兩股可能為一個較大 RNA 分子之不同部份，或其等可能為分開之 RNA 分子。若這兩股為一個較大 RNA 分子之一部份，且因此利用形成該雙螺旋結構之其中一股之 3’-端與另一股之 5’-端之間未中斷之核苷酸鏈連接時，該連接之 RNA 鏈稱為「髮夾環」。髮夾環可包含至少一個未配對之核苷酸。有些實施例中，髮夾環可包含至少 2 個、至少 3 個、至少 4 個、至少 5 個、至少 6 個、至少 7 個、至少 8 個、至少 9 個、至少 10 個、至少 20 個、至少 23 個或更多個未配對之核苷酸。有些實施例中，髮夾環可為 10 個或更少個核苷酸。有些實施例中，該髮夾環可為 8 個或更少個未配對之核苷酸。有些實施例中，該髮夾環可為 4-10 個未配對之核苷酸。有些實施例中，該髮夾環可為 4-8 個核苷酸。

【0155】 若 dsRNA 之兩個實質上互補股包含在分開之 RNA 分子上時，彼等分子不一定需要，但可以共價連接。若這兩股利用除了形成該雙螺旋結構之其中一股之 3’-端與另一股之 5’-端之間未中斷之核苷酸鏈以外之其他連接方式連接時，該連接結構稱為「連接子」(但應注意，本文中其他定義之某些其他結構亦可稱為「連接子」)。RNA 股可能具有相同或不同數量之核苷酸。鹼基對之最

高數量即為 dsRNA 中最短股之核苷酸數量減去雙螺旋中任何突出段後之數量。除了雙螺旋結構外，RNAi 可包含含一個或多個核苷酸之突出段。一項 RNAi 劑之實施例中，至少一股包含含至少 1 個核苷酸之 3’突出段。另一項實施例中，至少一股包含含至少 2 個核苷酸之 3’突出段，例如：2、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14、或 15 個核苷酸。其他實施例中，RNAi 劑之至少一股包含含至少 1 個核苷酸之 5’突出段。某些實施例中，至少一股包含含至少 2 個核苷酸之 5’突出段，例如：2、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14、或 15 個核苷酸。又其他實施例中，RNAi 劑中一股之 3’與 5’兩端包含含至少 1 個核苷酸之突出段。

【0156】 一項實施例中，本發明 RNAi 劑為為每股包含 19-23 個核苷酸之 dsRNA，其會與標靶 RNA 序列(例如：APP 標靶 mRNA 序列)交互作用，主導裂解標靶 RNA。在不希望受到理論之限制下，進入細胞中之長的雙股 RNA 會被稱為 Dicer 之第 III 型內切核酸酶分解成 siRNA(Sharp 等人(2001)*Genes Dev.* 15：485)。Dicer 係類似核糖核酸酶-III 之酵素，其處理 dsRNA 形成 19 至 23 對鹼基之短型干擾RNA，其特徵在於含兩個鹼基之3'突出段(Bernstein等人(2001) *Nature* 409：363)。該等 siRNA 隨後再進入 RNA 誘發靜默複合物(RISC)中，其中一或多種解螺旋酶解開 siRNA 雙螺旋，讓該互補反義股可以指揮辨識標靶(Nykanen 等人(2001) *Cell* 107：309)。當與適當標靶 mRNA 結合時，RISC 內之一種或多種內切核酸酶即裂解標靶而誘發靜默(Elbashir 等人(2001)*Genes Dev.* 15：188)。

【0157】 本文所採用術語「核苷酸突出段」係指至少一個未配對之核苷酸從 RNAi 劑(例如：dsRNA)中突出。例如：當 dsRNA 中一股之 3'-端超出另一股 5'-端，或反之亦然時，即有一個核苷酸突出段。dsRNA 可包含含有至少一個核

苷酸之突出段；或者，該突出段可包含至少兩個核苷酸、至少三個核苷酸、至少四個核苷酸、至少五個核苷酸或更多個。核苷酸突出段可包含或其組成可為核苷酸/核苷類似物，包括去氧核苷酸/核苷。該(等)突出段可位於正義股、反義股或其任何組合。此外，突出段之核苷酸(群)可出現在 dsRNA 之反義或正義股之 5'-端、3'-端或兩端。

【0158】 一項實施例中，dsRNA 之反義股可在 3'-端與/或 5'-端具有含 1 至 10 個核苷酸，例如：1、2、3、4、5、6、7、8、9、或 10 個核苷酸之突出段。一項實施例中，dsRNA 之正義股可在 3'-端與/或 5'-端具有含 1 至 10 個核苷酸，例如：1、2、3、4、5、6、7、8、9、或 10 個核苷酸之突出段。另一項實施例中，突出段中一個或多個核苷酸被核苷硫代磷酸酯置換。

【0159】 某些實施例中，dsRNA 之反義股可在 3'-端與/或 5'-端具有含 1 至 10 個核苷酸，例如：0-3、1-3、2-4、2-5、4-10、5-10 個，例如：1、2、3、4、5、6、7、8、9、或 10 個核苷酸之突出段。一項實施例中，dsRNA 之正義股可在 3'-端與/或 5'-端具有含 1 至 10 個核苷酸，例如：1、2、3、4、5、6、7、8、9、或 10 個核苷酸之突出段。另一項實施例中，突出段中一個或多個核苷酸被核苷硫代磷酸酯置換。

【0160】 某些實施例中，正義股或反義股或二者上之突出段可包括超過 10 個核苷酸之延伸長度，例如：1 至 30 個核苷酸、2 至 30 個核苷酸、10 至 30 個核苷酸、或 10 至 15 個核苷酸之長度。某些實施例中，延伸之突出段係在雙螺旋之正義股上。某些實施例中，延伸之突出段出現在雙螺旋正義股之 3'端。某些實施例中，延伸之突出段出現在雙螺旋正義股之 5'端。某些實施例中，延伸之突出段在雙螺旋之反義股上。某些實施例中，延伸之突出段出現在雙螺旋反義股之 3'

端。某些實施例中，延伸之突出段出現在雙螺旋反義股之 5’端。某些實施例中，突出段中一個或多個核苷酸被核苷硫代磷酸酯置換。某些實施例中，該突出段包括自我互補部份，因此該突出段得以形成在生理條件下穩定之髮夾結構。

【0161】 本文在提及 dsRNA 時所採用術語「鈍」或「鈍端」意指 dsRNA 之指定末端沒有未配對之核苷酸或核苷酸類似物，亦即沒有核苷酸突出段。dsRNA 之一端或兩端可為鈍端。若 dsRNA 之兩端均為鈍端時，該 dsRNA 稱為鈍端。為了清楚說明，「鈍端」dsRNA 係指該 dsRNA 之兩端均為鈍端，亦即該分子任一端均沒有核苷酸突出段。此等分子最常為整個長度均為雙股。

【0162】 術語「反義股」或「引導股」係指 RNAi 劑(例如：dsRNA)之該股包括一個與標靶序列(例如： APP mRNA)實質上互補之區。

【0163】 本文所採用術語「互補區」係指反義股上與如本文定義之序列(例如：標靶序列，例如：APP 核苷酸序列)實質上互補之區。若互補區與標靶序列未完全互補時，可能在分子內部或末端區發生錯配。通常，最能忍受之錯配係在末端區內，例如： RNAi 劑之 5’-與/或 3’-末端之 5、4、3、或 2 個核苷酸內。。

【0164】 本文所採用術語「正義股」或「過客股」係指該 RNAi 劑之股包括一個與如本文所定義反義股區實質上互補之區。

【0165】 本文所採用術語「裂解區」係指位在緊鄰裂解位點之區。裂解位點係在標靶上發生裂解之位點。有些實施例中，裂解區在任一端上且在緊鄰裂解位點包含三個鹼基。有些實施例中，裂解區在任一端上且在緊鄰裂解位點包含兩個鹼基。有些實施例中，裂解位點明確發生在與反義股之核苷酸 10 與 11 結合之位點，且裂解區包含核苷酸 11、12 與 13。

【0166】 除非另有說明，否則當本文採用術語「互補」說明第一核苷酸序

列與第二核苷酸序列之關係時，係指包含該第一核苷酸序列之寡核苷酸或聚核苷酸在習此相關技藝者咸了解之某些條件下與包含第二核苷酸序列之寡核苷酸或聚核苷酸雜交並形成雙螺旋結構之能力。此等條件可為例如：嚴苛條件，其中嚴苛條件包括：400 mM NaCl、40 mM PIPES pH 6.4、1 mM EDTA，50°C 或 70°C 下 12-16 小時，然後洗滌(參見例如：Molecular Cloning：A Laboratory manual，Sambrook 等人(1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press)。可採用其他條件，如：生物體內部可能遭遇到之生理相關條件。習此相關技藝者均可依據最終雜交核苷酸之用途，決定最適合測試兩個序列之互補性之條件。

【0167】 RNAi 劑(例如：dsRNA)內之互補序列包括包含第一核苷酸序列之寡核苷酸或聚核苷酸與包含第二核苷酸序列之寡核苷酸或聚核苷酸沿著其中一或兩個核苷酸序列之整個長度之鹼基配對。此等序列可稱為其彼此「完全互補」。然而，若第一序列相對於本文第二序列稱為「實質上互補」時，則該等兩個序列可能完全互補，或當具有至多 30 對鹼基之雙螺旋在雜交時，其可能形成一或多對，通常不會有超過 5、4、3 或 2 對錯配鹼基，同時在與其最終用途(例如：經由 RISC 途徑抑制基因表現)最相關之條件下仍保留雜交能力。然而，若兩個寡核苷酸之設計在於雜交時形成一個或多個單股突出段時，則此等突出段不應在決定互補性時視為錯配。例如：包含一個長度為 21 個核苷酸之寡核苷酸與另一個長度為 23 個核苷酸之寡核苷酸之 dsRNA 中，包含一個與該較短寡核苷酸完全互補之 21 個核苷酸序列之較長寡核苷酸在本發明所說明目的下，仍可稱為「完全互補」。

【0168】 本文所採用「互補」序列亦可包括非華生-克里克(non-Watson-Crick)鹼基對及/或由非天然與經修飾核苷酸形成之鹼基對，或完全由其等形成，

只要符合上述雜交能力之要求即可。此等非華生-克里克鹼基對包括(但不限於)：G：U搖擺或胡斯坦(Hoogstein)鹼基配對。

【0169】本文中有關 dsRNA 之正義股與反義股之間或 RNAi 劑之反義股與標靶序列之間鹼基匹配之內容所採用之術語「互補」、「完全互補」及「實質上互補」可由其用途之內容中了解。

【0170】本文所採用與信使 RNA(mRNA)之「至少一部份實質上互補」之聚核苷酸係指該聚核苷酸與所需 mRNA(例如：編碼 APP 之 mRNA)之連續部份實質上互補。例如：若該序列係與編碼 APP 之 mRNA 之非中斷部份實質上互補時，則該聚核苷酸係與至少一部份 APP mRNA 互補。

【0171】因此有些實施例中，本文所揭示反義股聚核苷酸係與該標靶 APP 序列完全互補。其他實施例中，本文所揭示反義股聚核苷酸係與標靶 APP 序列實質上互補，且包含之連續核苷酸序列之全長度係與核苷酸序列 SEQ ID NO：1-14 或 SEQ ID NO：1-14 之片段之核苷酸序列之同等區至少約 80%互補，如：約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約% 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、或約 99%互補。

【0172】其他實施例中，本文所揭示反義聚核苷酸係與標靶 APP 序列實質上互補且包含之連續核苷酸序列之全長度係與表 2A、2B、3、5A、5B、6、9、10-15、16A、16B、或 26 中任一個表之任一個正義股核苷酸序列、或表 2A、2B、3、5A、5B、6、9、10-15、16A、16B、或 26 中任一個表之任一個正義股核苷酸序列之片段至少約 80%互補，如：約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約% 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、或約 99%互補。

【0173】 一項實施例中，本發明 RNAi 劑包括與反義聚核苷酸(其進而與標靶 APP 序列相同)實質上互補之正義股，且其中該正義股聚核苷酸包含之連續核苷酸序列之全長度係與核苷酸序列 SEQ ID NO：15-28 或 SEQ ID NO：15-28 中任一序列之片段之核苷酸序列之同等區至少約 80%互補，如：約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約% 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、或約 99%互補。

【0174】 一項實施例中，至少部份壓制 APP 基因表現，其係由其中已轉錄 APP 基因且已接受處理之第一細胞或細胞群之 APP mRNA 量之下降程度來分析，因此當與實質上與該第一細胞或細胞群相同，但未曾接受處理之第二細胞或細胞群(對照組細胞)比較時，APP 基因表現係受到抑制。抑制程度可依下式表示：

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

【0175】 本文所採用片語「由細胞與 RNAi 劑接觸」，如：dsRNA，包括依任何可能方式接觸細胞。細胞與 RNAi 劑之接觸法包括細胞於活體外與 RNAi 劑接觸或細胞於活體內與 RNAi 劑接觸。該接觸法可能直接或間接進行。因此例如：可能由執行該方法之個體讓 RNAi 劑與細胞進行物理性接觸，或者，可能讓 RNAi 處於容許或導致其隨後得以接觸細胞之狀態下。

【0176】 細胞於活體外之接觸法可能為例如：由細胞與 RNAi 劑培養。細胞於活體內之接觸法可能為例如：注射 RNAi 劑至該細胞所在之組織內或附近，或視需要經由鞘內、玻璃體內或其他注射法注射 RNAi 劑至另一個區域，例如：中樞神經系統(CNS)，或注射至血流或皮下空間，因此該製劑隨後即可到達希望接觸之細胞所在之組織位置。例如：RNAi 劑可能包含或可能接合配體，例如：

親脂性部份體或如下文說明之部份體(其等進一步詳細說明於例如：美國申請案案號 62/668,072、62/738,747 與/或 62/773,082)，其主導及/或穩定 RNAi 劑至所需位點，例如：CNS。亦可能組合活體外與活體內接觸方法。例如：細胞亦可於活體外與 RNAi 劑接觸，隨後再移植入個體內。

【0177】 一項實施例中，細胞與 RNAi 劑之接觸法包括藉由促進或引發接收或吸收至細胞內，而「引進」或「傳遞 RNAi 劑至細胞內」。可透過無助力下之擴散或主動細胞過程，或透過輔劑或裝置，吸收或接收 RNAi 劑。可能於活體外或活體內引進 RNAi 劑至細胞內。例如：於活體內引進 RNAi 劑時，將其注射至組織部位或全身性投藥。於活體外引至細胞中之方法包括相關技藝上已知方法，如：電穿孔法與脂染法。其他方法說明於下文或係相關技藝上已知者。

【0178】 術語「親脂物」或「親脂性部份體」廣義指對脂質具有親和性之任何化合物或化學部份體。一種判別親脂性部份體之親脂性特徵之方式為辛醇-水分配係數，$\log K_{ow}$，其中 K_{ow} 為當兩相系統達平衡時，化合物在辛醇相中之濃度對其在水相中之濃度之比例。辛醇-水分配係數為實驗室測定之物質性質。然而，亦可採用第一原理(*first principle)*或實驗性方法計算與化學物質之結構組份相關之係數來估算(參見例如：Tetko 等人，*J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 41:1407-21-(2001)，其完整內容已以引用之方式併入本文中)。其提供一種測定物質傾向非水性或油性環境而不傾向水之熱力學趨勢之數值(亦即其親水性/親脂性平衡值)。原則上，當化學物質之 $\log K_{ow}$ 超過 0 時，則其具有親脂特性。通常，親脂性部份體具有之 $\log K_{ow}$ 超過 1、超過 1.5、超過 2、超過 3、超過 4、超過 5、或超過 10。例如：預估例如：6-胺基己醇之 $\log K_{ow}$ 為約 0.7。採用相同方法，預估膽固醇基 N-(己烷-6-醇)胺甲酸酯之 $\log K_{ow}$ 為 10.7。

【0179】分子之親脂性會隨其帶有之官能基變化。例如：在親脂性部份體末端添加羥基或胺基，會提高或降低該親脂性部份體之分配係數(例如：$logK_{ow}$)。

【0180】或者，接合一個或多個親脂性部份體之雙股 RNAi 劑，可藉由其蛋白質結合特性來測定疏水性。例如：某些實施例中，由雙股 RNAi 劑在血漿蛋白質結合分析法中之未結合比例可以測得與雙股 RNAi 劑之相對疏水性呈正相關性，該相對疏水性則與雙股 RNAi 劑之靜默活性呈正相關性。

【0181】一項實施例中，所測定之血漿蛋白質結合分析法係使用人類血清白蛋白蛋白質進行之電移位切分析法(EMSA)。此結合分析法之程序實例詳細說明於例如：美國申請案案號 62/668,072、62/738,747 與/或 62/773,082。在結合分析法中，由未結合之 siRNA 比例測定之雙股 RNAi 劑之疏水性超過 0.15、超過 0.2、超過 0.25、超過 0.3、超過 0.35、超過 0.4、超過 0.45、或超過 0.5，可加強活體內傳遞 siRNA。

【0182】因此，由親脂性部份體接合雙股 RNAi 劑之內部位置(群)，可提供加強活體內傳遞 siRNA 之最佳疏水性。

【0183】術語「脂質奈米粒子」或「LNP」為包含脂質層來囊封醫藥活性分子(如：核酸分子，例如：RNAi 劑或轉錄 RNAi 劑之質體)之囊泡。LNP 說明於例如：美國專利案案號 6,858,225、6,815,432、8,158,601、及 8,058,069，其完整內容已以引用方式併入本文中。

【0184】本文所採用「個體」為可動物，如：哺乳動物，包括靈長類(如：人類)、非人類靈長類(例如：猴子與黑猩猩)、非靈長類(如：乳牛、豬、駱駝、大羊駝、馬、山羊、兔子、綿羊、倉鼠、天竺鼠、貓、狗、大鼠、小鼠、馬、與鯨魚)、或鳥類(例如：鴨或鵝)。一項實施例中，該個體為人類，如：接受治療或

評估可因降低 APP 基因表現而受益之疾病、病變、或病症之人類；處於可因降低 APP 基因表現而受益之疾病、病變、或病症之風險中之人類；患有可因降低 APP 基因表現而受益之疾病、病變、或病症之人類；及/或正接受治療可因降低 APP 基因表現而受益之疾病、病變、或病症之人類，其係如本文所說明。

【0185】 本文所採用術語「治療」或「處理」係指下列有利或所需結果，包括(但不限於)：降低或緩和與 APP 基因表現及/或 APP 蛋白質製造相關之一或多種症狀，例如：APP-相關疾病或病變，如：AD、CAA(例如：遺傳性 CAA)與 EOFAD，等等。「治療」亦可意指比沒有接受治療時之預期存活性延長存活。

【0186】 在個體之 APP 含量或疾病標記物或症狀中之相關內容中使用之術語「較低」意指此等量在統計上顯著降低。其可降低例如：至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、或更多。某些實施例中，降低至少 20%。在個體之 APP 含量之相關內容中，「較低」較佳係降至沒有此等病變之個體正常範圍內可接受之程度。

【0187】 本文所採用「防止」或「預防」係用在可因降低 APP 基因表現及/或 APP 蛋白質製造而受益之疾病、病變或病症時，係指降低個體發展出與此等疾病、病變或病症相關之症狀之可能性，例如：APP 基因表現症狀，如：出現各種不同 Aβ 型(例如：Aβ38、Aβ40 與/或 Aβ42，等等)、類澱粉斑及/或腦部類澱粉血管病變(CAA)或阿茲海默症(AD)，包括例如：早發型家族性阿茲海默症(EOFAD)。不會發展成疾病、病變、或病症，或降低發展出與此等疾病、病變、或病症相關之症狀(例如：使該疾病或病變之臨床上可接受量度降低至少 10%)，

或延後出現症狀(例如：延後數天、數週、數月、或數年)，即視為有效預防。

【0188】 本文所採用術語「APP-相關疾病」為由 APP 基因表現或 APP 蛋白質製造所致之疾病或病變或與 APP 基因表現或 APP 蛋白質製造有關之疾病或病變。術語「APP-相關疾病」包括可因降低 APP 基因表現、複製、或蛋白質活性而受益之疾病、病變、或病症。APP-相關疾病之非限制性實例包括例如：腦部類澱粉血管病變(CAA)與阿茲海默症(AD)，包括例如：早發型家族性阿茲海默症(EOFAD)。

【0189】 本文所採用「醫療有效量」意指包括 RNAi 劑之用量，當投與患者供治療 APP 相關疾病時，其用量足以治療疾病(例如：減輕、緩解或維持現有疾病或疾病之一或多種症狀)。「醫療有效量」可能隨 RNAi 劑、該製劑之投藥法、該疾病與其嚴重性、及病史、年齡、體重、家庭病史、基因組態、若有任何過去或併行之治療、及接受治療之個體之其他個別特徵而異。

【0190】 本文所採用「預防有效量」意指包括 RNAi 劑之用量，當投與患有 APP-相關病變之個體時，該用量足以預防或緩解該疾病或疾病之一或多種症狀。疾病之緩解包括減慢疾病進程或降低後來發展之疾病之嚴重性。「預防有效量」可能隨 RNAi 劑、該製劑之投藥法、該疾病風險程度、及病史、年齡、體重、家庭病史、基因組態、若有任何過去或併行之治療、及接受治療之個體之其他個別特徵而異。

【0191】 「醫療有效量」或「預防有效量」亦包括 RNAi 劑可以在適用於任何治療之合理效益/危險比值下產生有些所需局部或全身效應時之量。本發明方法所採用 RNAi 劑可能投與足以產生適用於此等治療之合理效益/危險比值之量。

【0192】本文所採用片語「醫藥上可接受」係指彼等在完整之醫學判斷下適合與人類個體及動物個體之組織接觸，且在合理之效益/危險比值下不會有過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症之化合物、材料、組成物、或劑型。

【0193】本文所採用片語「醫藥上可接受之載劑」係指醫藥上可接受之材料、組成物或媒劑，如：液態或固態填料、稀釋劑、賦形劑、製造助劑(例如：潤滑劑、滑石、硬脂酸鎂、-鈣或-鋅、或硬脂酸)、或溶劑包埋材料，其涉及從一個器官或身體之一部份攜帶或轉運該主題化合物至另一個器官或身體之一部份。各載劑必需在可與調配物中其他成份相容且對接受治療之個體無害之意義上為「可接受」者。可作為醫藥上可接受之載劑之有些材料實例包括(1)糖類，如：乳糖、葡萄糖與蔗糖；(2)澱粉，如：玉米澱粉與馬鈴薯澱粉；(3)纖維素、與其衍生物，如：羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素與纖維素乙酸鹽；(4) 黃蓍膠粉末；(5)麥芽；(6)明膠；(7)潤滑劑，如：硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉與滑石；(8)賦形劑，如：可可奶油與栓劑用蠟；(9)油類，如：花生油、玉米籽油、葵花油、芝麻油、橄欖油、玉米油與花生油；(10)甘醇類，如：丙二醇；(11)多元醇類，如：甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、與聚乙二醇；(12)酯類，如：油酸乙酯與月桂酸乙酯；(13)洋菜；(14)緩衝劑，如：氫氧化鎂與氫氧化鋁；(15)藻酸；(16)無熱原水；(17)等滲生理食鹽水；(18)林格氏溶液(Ringer's solution)；(19)乙醇；(20) pH 緩衝液；(21)聚酯類、聚碳酸酯與/或聚酸酐；(22)體積膨脹劑，如：多肽類與胺基酸；(23)血清組份，如：血清白蛋白、HDL 與 LDL；及(24)用於醫藥調配物中之其他無毒性相容物質。

【0194】本文所採用術語「檢體」係指從個體採集之類似流體、細胞或單

離組織，及個體內之流體、細胞或組織。生物流體實例包括血液、血清與漿液、血漿、腦脊髓液、眼內液、淋巴液、尿液、唾液，等等。組織檢體可包括衍生自組織、器官或局部區域之檢體。例如：檢體可能衍生自特定器官、器官之一部份、或彼等器官內之流體或細胞。某些實施例中，檢體可能衍生自腦部(例如：全腦或腦的某些節段或腦中某些細胞型態，如，例如：神經元與神經膠質細胞(星細胞、寡樹突細胞、微神經膠質細胞))。有些實施例中，「衍生自個體之檢體」係指從該個體抽出之血液或血漿。另一項實施例中，「衍生自個體之檢體」係指衍生自該個體之腦組織(或其次組份)或視網膜組織(或其次組份)。

II. 本發明RNAi劑

【0195】 本文說明可以抑制 APP 基因表現之 RNAi 劑。一項實施例中，RNAi 劑包括抑制細胞中 APP 基因表現之雙股核糖核酸(dsRNA)，如：個體內之細胞，該個體為例如：哺乳動物，如：患有 APP-相關病變，例如：腦部類澱粉血管病變(CAA)或阿茲海默症(AD)，包括如：早發型家族性阿茲海默症(EOFAD)之人類。dsRNA 包括反義股，其具有與 APP 基因表現所形成 mRNA 之至少一部份互補之互補區。該互補區之長度為約 30 個或更少個核苷酸(例如：長度為約 30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、或 18 個或更少個核苷酸)。當與表現 APP 基因之細胞接觸時，該 RNAi 劑抑制 APP 基因(例如：人類、靈長類、非靈長類、或鳥 APP 基因)之表現至少約 10%，其係由例如：PCR 或基於分支 DNA (bDNA)方法，或基於蛋白質之方法，如：免疫螢光分析法，使用例如：西方墨點或流式細胞計技術分析。

【0196】 dsRNA 包括兩個 RNA 股，其可在 dsRNA 所採用之條件下互補並雜交形成雙螺旋結構。dsRNA 之其中一股(反義股)包括與標靶序列實質上互補且

通常完全互補之互補區。標靶序列可衍生自 APP 基因表現期間所形成 mRNA 之序列。另一股(正義股)包括與反義股互補之區，因此當在合適條件下組合時，這兩股可雜交並形成雙螺旋結構。如本文所說明及相關技藝中已知者，dsRNA 之互補序列亦可呈單一核酸分子之自我互補區，分別包含在分開之寡核苷酸上。

【0197】 通常，雙螺旋結構之長度為 15 至 30 對鹼基之間，例如：15-29、15-28、15-27、15-26、15-25、15-24、15-23、15-22、15-21、15-20、15-19、15-18、15-17、18-30、18-29、18-28、18-27、18-26、18-25、18-24、18-23、18-22、18-21、18-20、19-30、19-29、19-28、19-27、19-26、19-25、19-24、19-23、19-22、19-21、19-20、20-30、20-29、20-28、20-27、20-26、20-25、20-24,20-23、20-22、20-21、21-30、21-29、21-28、21-27、21-26、21-25、21-24、21-23、或 21-22 對鹼基之間之長度。有些較佳實施例中，雙螺旋結構之長度為 18 至 25 對鹼基之間，例如：18-25、18-24、18-23、18-22、18-21、18-20、19-25、19-24、19-23、19-22、19-21、19-20、20-25、20-24,20-23、20-22、20-21、21-25、21-24、21-23、21-22、22-25、22-24、22-23、23-25、23-24 或 24-25 對鹼基之長度。上述範圍與長度之間之範圍與長度亦涵括為本發明之一部份。

【0198】 同樣地，標靶序列之互補區之長度為 15 至 30 個核苷酸之間，例如：15-29、15-28、15-27、15-26、15-25、15-24、15-23、15-22、15-21、15-20、15-19、15-18、15-17、18-30、18-29、18-28、18-27、18-26、18-25、18-24、18-23、18-22、18-21、18-20、19-30、19-29、19-28、19-27、19-26、19-25、19-24、19-23、19-22、19-21、19-20、20-30、20-29、20-28、20-27、20-26、20-25、20-24,20-23、20-22、20-21、21-30、21-29、21-28、21-27、21-26、21-25、21-24、21-23、或 21-22 個核苷酸之間之長度。上述範圍與長度之間之範圍與長度亦涵

括為本發明之一部份。

【0199】 有些實施例中，dsRNA 之長度為約 15 至約 23 個核苷酸之間，或約 25 至約 30 個核苷酸之間。通常，dsRNA 之長度足以作為 Dicer 酵素之受質。例如：相關技藝上已知，長度超過約 21 至 23 個核苷酸之 dsRNA 可以作為 Dicer 之受質。習此相關技藝者亦咸了解，作為裂解標靶之這一區 RNA 最常為較大 RNA 分子(經常為 mRNA 分子)之一部份。若相關時，mRNA 標靶之「一部份」為 mRNA 標靶之連續序列，其長度應足以作為 RNAi 所主導裂解作用(亦即透過 RISC 途徑裂解)之受質。

【0200】 習此相關技藝者亦咸了解，雙螺旋區為 dsRNA 之主要功能部份，例如：約 9 至 36 對鹼基之雙螺旋區，例如：約 10-36、11-36、12-36、13-36、14-36、15-36、9-35、10-35、11-35、12-35、13-35、14-35、15-35、9-34、10-34、11-34、12-34、13-34、14-34、15-34、9-33、10-33、11-33、12-33、13-33、14-33、15-33、9-32、10-32、11-32、12-32、13-32、14-32、15-32、9-31、10-31、11-31、12-31、13-32、14-31、15-31、15-30、15-29、15-28、15-27、15-26、15-25、15-24、15-23、15-22、15-21、15-20、15-19、15-18、15-17、18-30、18-29、18-28、18-27、18-26、18-25、18-24、18-23、18-22、18-21、18-20、19-30、19-29、19-28、19-27、19-26、19-25、19-24、19-23、19-22、19-21、19-20、20-30、20-29、20-28、20-27、20-26、20-25、20-24,20-23、20-22、20-21、21-30、21-29、21-28、21-27、21-26、21-25、21-24、21-23、或 21-22 對鹼基。因此一項實施例中，為了可供處理成功能性雙螺旋(例如：15 至 30 對鹼基)以靶向所需裂解之 RNA，以具有超過 30 對鹼基之雙螺旋區之 RNA 分子或 RNA 分子之複合物作為 dsRNA。因此習此相關技藝者咸了解，在一項實施例中，miRNA 為 dsRNA。另一項實施

例中，dsRNA 不為天然 miRNA。另一項實施例中，適用於靶向 APP 基因表現之 RNAi 劑不會在標靶細胞中由較大 dsRNA 裂解產生。

【0201】 本文所說明 dsRNA 可進一步包括一個或多個單股核苷酸突出段，例如：含 1、2、3、或 4 個核苷酸。具有至少一個核苷酸突出段之 dsRNA 令人意外地具有比其鈍端之對應物更優異之抑制性質。核苷酸突出段可包含或其組成為核苷酸/核苷類似物，包括去氧核苷酸/核苷。該(等)突出段可位於正義股、反義股或其任何組合。此外，突出段之核苷酸(群)可出現在 dsRNA 之反義或正義股之 5'-端、3'-端或兩端。

【0202】 dsRNA 可採用相關技藝上已知標準方法合成，其進一步說明如下，例如：使用自動化 DNA 合成儀，如：自商品取得者，例如：Biosearch, Applied Biosystems, Inc.。

【0203】 本發明 RNAi 劑可採用兩個步驟製程製備。首先，分開製備雙股 RNA 分子之個別股。然後黏合組成分股。siRNA 化合物之個別股可採用溶液相或固相有機合成法或二者製備。有機合成法之優點在於容易製備包含非天然或經修飾之核苷酸之寡核苷酸股。本發明單股寡核苷酸可採用溶液相或固相有機合成法或二者製備。

【0204】 一項態樣中，本發明之 dsRNA 包括至少兩個核苷酸序列：正義序列與反義序列。正義股序列可選自表 2A、2B、3、5A、5B、6、9、10-15、16A、16B、與 26 中任一個表所提供序列之群中，且該正義股之相應反義股之核苷酸序列可選自表 2A、2B、3、5A、5B、6、9、10-15、16A、16B、與 26 中任一個表之序列之群中。此態樣中，兩個序列中之一個序列係與該兩個序列中另一個序列互補，其中一個序列實質上與在 APP 基因表現時所產生之 mRNA 序列互補。

因此，此態樣中，dsRNA 將包括兩個寡核苷酸，其中一個寡核苷酸為說明於表 2A、2B、3、5A、5B、6、9、10-15、16A、16B、與 26 中任一個表中之正義股(過客股)，第二個寡核苷酸為說明於表 2A、2B、3、5A、5B、6、9、10-15、16A、16B、與 26 中任一個表中該正義股之對應反義股(引導股)。因此例如：明確涵括下列表 3 中成對選擇之正義股與反義股序列作為形成本發明雙螺旋：SEQ ID NO：855 與 856；SEQ ID NO：857 與 858；SEQ ID NO：859 與 860；SEQ ID NO：861 與 862；SEQ ID NO：863 與 864；SEQ ID NO：865 與 866；SEQ ID NO：867 與 868；SEQ ID NO：869 與 870；SEQ ID NO：871 與 872；SEQ ID NO：873 與 874；SEQ ID NO：875 與 876；SEQ ID NO：877 與 878；SEQ ID NO：879 與 880；SEQ ID NO：881 與 882；SEQ ID NO：883 與 884；SEQ ID NO：885 與 886；SEQ ID NO：887 與 888；SEQ ID NO：889 與 890；SEQ ID NO：891 與 892；SEQ ID NO：893 與 894；SEQ ID NO：895 與 896；SEQ ID NO：897 與 898；SEQ ID NO：899 與 900；SEQ ID NO：901 與 902；SEQ ID NO：903 與 904；SEQ ID NO：905 與 906；SEQ ID NO：907 與 908；SEQ ID NO：909 與 910；SEQ ID NO：911 與 912；SEQ ID NO：913 與 914；SEQ ID NO：915 與 916；SEQ ID NO：917 與 918；SEQ ID NO：919 與 920；SEQ ID NO：921 與 922；SEQ ID NO：923 與 924；SEQ ID NO：925 與 926；SEQ ID NO：927 與 928；SEQ ID NO：929 與 930；SEQ ID NO：931 與 932；SEQ ID NO：933 與 934；SEQ ID NO：935 與 936；SEQ ID NO：937 與 938；SEQ ID NO：939 與 940；SEQ ID NO：941 與 942；SEQ ID NO：943 與 944；SEQ ID NO：945 與 946；SEQ ID NO：947 與 948；SEQ ID NO：949 與 950；SEQ ID NO：951 與 952；SEQ ID NO：953 與 954；SEQ ID NO：955 與 956；SEQ ID

NO：957與958；SEQ ID NO：959與960；SEQ ID NO：961與962；SEQ ID NO：963與964；SEQ ID NO：965與966；SEQ ID NO：967與968；SEQ ID NO：969與970；SEQ ID NO：971與972；SEQ ID NO：973與974；SEQ ID NO：975與976；SEQ ID NO：977與978；SEQ ID NO：979與980；SEQ ID NO：981與982；SEQ ID NO：983與984；SEQ ID NO：985與986；SEQ ID NO：987與988；SEQ ID NO：989與990；SEQ ID NO：991與992；SEQ ID NO：993與994；SEQ ID NO：995與996；SEQ ID NO：997與998；SEQ ID NO：999與1000；SEQ ID NO：1001與1002；SEQ ID NO：1003與1004；SEQ ID NO：1005與1006；SEQ ID NO：1007與1008；SEQ ID NO：1009與1010；SEQ ID NO：1011與1012；SEQ ID NO：1013與1014；SEQ ID NO：1015與1016；SEQ ID NO：1017與1018；SEQ ID NO：1019與1020；SEQ ID NO：1021與1022；SEQ ID NO：1023與1024；SEQ ID NO：1025與1026；SEQ ID NO：1027與1028；SEQ ID NO：1029與1030；SEQ ID NO：1031與1032；SEQ ID NO：1033與1034；SEQ ID NO：1035與1036；SEQ ID NO：1037與1038；SEQ ID NO：1039與1040；SEQ ID NO：1041與1042；SEQ ID NO：1043與1044；SEQ ID NO：1045與1046；SEQ ID NO：1047與1048；SEQ ID NO：1049與1050；SEQ ID NO：1051與1052；SEQ ID NO：1053與1054；SEQ ID NO：1055與1056；SEQ ID NO：1057與1058；SEQ ID NO：1059與1060；SEQ ID NO：1061與1062；SEQ ID NO：1063與1064；SEQ ID NO：1065與1066；SEQ ID NO：1067與1068；SEQ ID NO：1069與1070；SEQ ID NO：1071與1072；SEQ ID NO：1073與1074；SEQ ID NO：1075與1076；SEQ ID NO：1077與1078；SEQ ID NO：1079與1080；SEQ ID NO：1081與1082；SEQ ID NO：1083與

1084；SEQ ID NO：1085 與 1086；SEQ ID NO：1087 與 1088；SEQ ID NO：1089 與 1090；SEQ ID NO：1091 與 1092；SEQ ID NO：1093 與 1094；SEQ ID NO：1095 與 1096；SEQ ID NO：1097 與 1098；SEQ ID NO：1099 與 1100；SEQ ID NO：1101 與 1102；SEQ ID NO：1103 與 1104；SEQ ID NO：1105 與 1106；SEQ ID NO：1107 與 1108；SEQ ID NO：1109 與 1110；SEQ ID NO：1111 與 1112；SEQ ID NO：1113 與 1114；SEQ ID NO：1115 與 1116；SEQ ID NO：1117 與 1118；SEQ ID NO：1119 與 1120；SEQ ID NO：1121 與 1122；SEQ ID NO：1123 與 1124；SEQ ID NO：1125 與 1126；SEQ ID NO：1127 與 1128；SEQ ID NO：1129 與 1130；SEQ ID NO：1131 與 1132；SEQ ID NO：1133 與 1134；SEQ ID NO：1135 與 1136；SEQ ID NO：1137 與 1138；SEQ ID NO：1139 與 1140；SEQ ID NO：1141 與 1142；SEQ ID NO：1143 與 1144；SEQ ID NO：1145 與 1146；SEQ ID NO：1147 與 1148；SEQ ID NO：1149 與 1150；SEQ ID NO：1151 與 1152；SEQ ID NO：1153 與 1154；SEQ ID NO：1155 與 1156；SEQ ID NO：1157 與 1158；SEQ ID NO：1159 與 1160；SEQ ID NO：1161 與 1162；SEQ ID NO：1163 與 1164；SEQ ID NO：1165 與 1166；SEQ ID NO：1167 與 1168；SEQ ID NO：1169 與 1170；SEQ ID NO：1171 與 1172；SEQ ID NO：1173 與 1174；SEQ ID NO：1175 與 1176；SEQ ID NO：1177 與 1178；SEQ ID NO：1179 與 1180；SEQ ID NO：1181 與 1182；SEQ ID NO：1183 與 1184；SEQ ID NO：1185 與 1186；SEQ ID NO：1187 與 1188；SEQ ID NO：1189 與 1190；SEQ ID NO：1191 與 1192；SEQ ID NO：1193 與 1194；SEQ ID NO：1195 與 1196；SEQ ID NO：1197 與 1198；SEQ ID NO：1199 與 1200；SEQ ID NO：1201 與 1202；SEQ ID NO：1203 與 1204；SEQ ID NO：1205 與 1206；SEQ ID NO：1207 與 1208；SEQ ID

NO：1209與1210；SEQ ID NO：1211與1212；SEQ ID NO：1213與1214；SEQ ID NO：1215與1216；SEQ ID NO：1217與1218；SEQ ID NO：1219與1220；SEQ ID NO：1221與1222；SEQ ID NO：1223與1224；SEQ ID NO：1225與1226；SEQ ID NO：1227與1228；SEQ ID NO：1229與1230；SEQ ID NO：1231與1232；SEQ ID NO：1233與1234；SEQ ID NO：1235與1236；SEQ ID NO：1237與1238；SEQ ID NO：1239與1240；SEQ ID NO：1241與1242；SEQ ID NO：1243與1244；SEQ ID NO：1245與1246；SEQ ID NO：1247與1248；SEQ ID NO：1249與1250；SEQ ID NO：1251與1252；SEQ ID NO：1253與1254；SEQ ID NO：1255與1256；SEQ ID NO：1257與1258；SEQ ID NO：1259與1260；SEQ ID NO：1261與1262；SEQ ID NO：1263與1264；SEQ ID NO：1265與1266；SEQ ID NO：1267與1268；SEQ ID NO：1269與1270；SEQ ID NO：1271與1272；SEQ ID NO：1273與1274；SEQ ID NO：1275與1276；SEQ ID NO：1277與1278；SEQ ID NO：1279與1280；SEQ ID NO：1281與1282；SEQ ID NO：1283與1284；SEQ ID NO：1285與1286；SEQ ID NO：1287與1288；SEQ ID NO：1289與1290；SEQ ID NO：1291與1292；SEQ ID NO：1293與1294；SEQ ID NO：1295與1296；SEQ ID NO：1297與1298；SEQ ID NO：1299與1300；SEQ ID NO：1301與1302；SEQ ID NO：1303與1304；SEQ ID NO：1305與1306；SEQ ID NO：1307與1308；SEQ ID NO：1309與1310；SEQ ID NO：1311與1312；SEQ ID NO：1313與1314；SEQ ID NO：1315與1316；SEQ ID NO：1317與1318；SEQ ID NO：1319與1320；SEQ ID NO：1321與1322；SEQ ID NO：1323與1324；SEQ ID NO：1325與1326；SEQ ID NO：1327與1328；SEQ ID NO：1329與1330；SEQ ID NO：1331與1332；SEQ ID NO：1333

與 1334；SEQ ID NO：1335 與 1336；SEQ ID NO：1337 與 1338；SEQ ID NO：1339 與 1340；SEQ ID NO：1341 與 1342；SEQ ID NO：1343 與 1344；SEQ ID NO：1345 與 1346；SEQ ID NO：1347 與 1348；SEQ ID NO：1349 與 1350；SEQ ID NO：1351 與 1352；SEQ ID NO：1353 與 1354；SEQ ID NO：1355 與 1356；SEQ ID NO：1357 與 1358；SEQ ID NO：1359 與 1360；SEQ ID NO：1361 與 1362；SEQ ID NO：1363 與 1364；SEQ ID NO：1365 與 1366；SEQ ID NO：1367 與 1368；SEQ ID NO：1369 與 1370；SEQ ID NO：1371 與 1372；SEQ ID NO：1373 與 1374；SEQ ID NO：1375 與 1376；SEQ ID NO：1377 與 1378；SEQ ID NO：1379 與 1380；SEQ ID NO：1381 與 1382；SEQ ID NO：1383 與 1384；SEQ ID NO：1385 與 1386；SEQ ID NO：1387 與 1388；SEQ ID NO：1389 與 1390；SEQ ID NO：1391 與 1392；SEQ ID NO：1393 與 1394；SEQ ID NO：1395 與 1396；SEQ ID NO：1397 與 1398；SEQ ID NO：1399 與 1400；及 SEQ ID NO：1401 與 1402。同樣地，亦涵括本發明表 2A、2B、3、5A、5B、6、9、10-15、16A、16B、與 26 之正義股與反義股之配對組合，包括例如：選自表 2A 之正義股與選自表 2B 之反義股，或反之亦然，等等。

【0205】 一項實施例中，dsRNA 之實質上互補序列係包含在分開的寡核苷酸上。另一項實施例中，dsRNA 之實質上互補序列係包含在同一個寡核苷酸上。

【0206】 咸了解，雖然表 2A、2B、5A、5B、9、10、12、14、16A、16B、與 26 中之序列係說明為經修飾與/或接合序列，但本發明 iRNA(例如：本發明之 dsRNA)之 RNA 可能包含 2A、2B、3、5A、5B、6、9、10-15、16A、16B、與 26 中任一個表所示之任一個序列，其係未經修飾、未接合、及/或不同於本文所說明之修飾與/或接合。

【0207】 習此相關技藝者咸了解，具有約 20 至 23 對鹼基(例如：21 對鹼基)之雙螺旋結構之 dsRNA 已聲稱可特別有效誘發 RNA 干擾(Elbashir 等人，*EMBO* 2001, 20:6877-6888)。然而，其他人已發現較短或較長 RNA 雙螺旋結構亦有效(Chu 與 Rana(2007) *RNA* 14：1714-1719；Kim 等人(2005) *Nat Biotech* 23：222-226)。上述實施例中，基於本文所提供寡核苷酸序列之性質，本文說明之 dsRNA 可包括至少一個長度為至少 21 個核苷酸之股。合理認為，較短雙螺旋僅在其中一端或兩端減去幾個核苷酸時，仍與上述 dsRNA 具有類似有效性。因此，本發明範圍內亦包括具有衍生自本文所提供其中一個序列之至少 15、16、17、18、19、20 個或更多個連續核苷酸之序列，且其抑制 APP 基因表現之能力與包含完整序列之 dsRNA 之抑制性之差異不超過約 5、10、15、20、25、或 30 %。

【0208】 此外，本文說明之 RNA 判別 APP 轉錄本中可以感受 RISC 所介導裂解之位點(群)。因此，本發明之進一步特徵在於靶向其中此(等)位點內之 RNAi 劑。若 RNAi 劑促進轉錄本內任何特定位置裂解時，則稱該 RNAi 劑係靶向 RNA 轉錄本之特定位點內。此等 RNAi 劑通常包括來自本文所提供其中一個序列之至少約 15 個連續核苷酸再與來自 APP 基因中所選定序列之鄰接區之其他核苷酸序列偶聯。

【0209】 本文說明之 RNAi 劑可包含與標靶序列之一個或多個錯配。一項實施例中，本文說明之 RNAi 劑包含不超過 3 個錯配。某些實施例中，若 RNAi 劑之反義股包含與標靶序列之錯配時，該錯配可視需要侷限在互補區之 5'-或 3'-端起之最後 5 個核苷酸內。例如：在此等實施例中，對 23 個核苷酸之 RNAi 劑而言，作為 APP 基因之互補區之該股通常不會在中心 13 個核苷酸內包含任何錯配。可採用本文說明之方法或相關技藝上已知方法決定包含與標靶序列錯配之

RNAi 劑是否可以有效抑制 APP 基因表現。具有錯配之 RNAi 劑於抑制 APP 基因表現上之效力考量很重要，尤其若已知 APP 基因中之特定互補區在族群中具有多形性序列變異時。

III. 本發明之經修飾 RNAi 劑

【0210】一項實施例中，本發明 RNAi 劑(例如：dsRNA)之 RNA 係未經修飾，且不包含例如：相關技藝習知及本文說明之化學修飾與/或接合。另一項實施例中，本發明 RNAi 劑(例如：dsRNA)之 RNA 係經化學修飾，以加強穩定性或其他有利特性。本發明某些實施例中，本發明 RNAi 劑之實質上所有核苷酸均經修飾。本發明其他實施例中，本發明 RNAi 劑之所有核苷酸均經修飾。本發明之 RNAi 劑中「實質上所有核苷酸均經修飾」係大部份但不一定全部經修飾，且可包括不超過 5、4、3、2、或 1 個未修飾之核苷酸。本發明又其他實施例中，本發明 RNAi 劑可包括不超過 5、4、3、2 或 1 個經修飾核苷酸。

【0211】如本發明所說明特徵之核酸均可採用相關技藝上以確立之方法合成與/或修飾，如：彼等說明於「Current protocols in nucleic acid chemistry」，Beaucage, S.L. 等人(編輯), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。修飾法包括例如：末端修飾，例如：5'-端修飾(磷酸化、接合、反向鏈結)或 3'-端修飾(接合、DNA 核苷酸、反向鏈結，等等)；鹼基修飾，例如使用穩定化鹼基、失穩化鹼基、或會與對象之擴張區之鹼基配對之鹼基置換，排除鹼基(去鹼基核苷酸)，或接合鹼基；糖修飾(例如：位於 2'-位置或 4'-位置上)或置換糖；及/或主幹修飾，包括修飾或置換磷酸二酯鏈結。適用於本文所說明實施例之 RNAi 劑之明確實例包括(但不限於)：包含經修飾主幹或沒有天然核苷之間鏈結之 RNA。具有經修飾主幹之 RNA 特別包括彼等主幹中

沒有磷原子者。針對本說明書之目的及相關技藝上有時候提及者，其核苷之間主幹中沒有磷原子之經修飾 RNA 亦可視為寡核苷。有些實施例中，經修飾之 RNAi 劑將在其核苷之間主幹中具有一個磷原子。

【0212】 經修飾之 RNA 主幹包括例如：硫代磷酸酯、對掌性硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、磷酸三酯、胺基烷基磷酸三酯、甲基與其他烷基之膦酸酯(包括膦酸 3'-伸烷基酯與對掌性膦酸酯)、次膦酸酯、胺基磷酸酯(包括 3'-胺基胺基磷酸酯與胺基烷基胺基磷酸酯)、硫羰基胺基磷酸酯、硫羰基烷基膦酸酯、硫羰基烷基磷酸三酯、及具有正常 3'-5'鏈結之硼代磷酸酯、其等之 2'-5'-連接類似物、及彼等具有反向極性者，其中相鄰之成對核苷單位係依 3'-5'連接 5'-3'或 2'-5'連接 5'-2'。亦包括各種不同鹽類、混合鹽類與游離酸型。

【0213】 教示上述含磷鏈結製法之代表性美國專利案包括(但不限於)：美國專利案案號 3,687,808；4,469,863；4,476,301；5,023,243；5,177,195；5,188,897；5,264,423；5,276,019；5,278,302；5,286,717；5,321,131；5,399,676；5,405,939；5,453,496；5,455,233；5,466,677；5,476,925；5,519,126；5,536,821；5,541,316；5,550,111；5,563,253；5,571,799；5,587,361；5,625,050；6,028,188；6,124,445；6,160,109；6,169,170；6,172,209；6, 239,265；6,277,603；6,326,199；6,346,614；6,444,423；6,531,590；6,534,639；6,608,035；6,683,167；6,858,715；6,867,294；6,878,805；7,015,315；7,041,816；7,273,933；7,321,029；及 US Pat RE39464，其等完整內容已分別以引用之方式併入本文中。

【0214】 其中不包括磷原子之經修飾 RNA 主幹所具有之主幹係由短鏈烷基或環烷基核苷之間鏈結、混合雜原子、及烷基或環烷基核苷之間鏈結、或一個或多個短鏈雜原子或雜環核苷之間鏈結形成。此等包括彼等具有嗎啉基鏈結(一

部份從核苷之糖部份形成)；矽氧烷主幹；硫醚、亞碸與碸主幹；甲醯乙醯基(formacetyl)與硫甲醯乙醯基主幹；亞甲基甲醯乙醯基與硫甲醯乙醯基主幹；含烯烴主幹；胺磺酸根主幹；亞甲基亞胺基及亞甲基肼基主幹；磺酸根與磺醯胺主幹；醯胺主幹；及其他具有混合 N、O、S 與 CH_2 組份者。

【0215】 教示上述寡核苷酸製法之代表性美國專利案包括(但不限於)：美國專利案案號 5,034,506；5,166,315；5,185,444；5,214,134；5,216,141；5,235,033；5,64,562；5,264,564；5,405,938；5,434,257；5,466,677；5,470,967；5,489,677；5,541,307；5,561,225；5,596,086；5,602,240；5,608,046；5,610,289；5,618,704；5,623,070；5,663,312；5,633,360；5,677,437；與 5,677,439，其等完整內容已分別以引用之方式併入本文中。

【0216】 其他實施例中，希望包括合適 RNA 擬似物用於 RNAi 劑，其中核苷酸單位之糖與核苷之間鏈結(亦即主幹)二者均被新穎基團置換。該等鹼基單位維持與適當核酸標靶化合物雜交。其中一種寡聚化合物為 RNA 擬似物，已顯示具有優異之雜交性質，稱為肽核酸(PNA)。PNA 化合物中，RNA 之糖主幹被包含醯胺之主幹(特定言之胺基乙基甘胺酸主幹)置換。核鹼基則保留並直接或間接結合主幹之醯胺部份之氮雜態氮原子。教示 PNA 化合物製法之代表性美國專利案包括(但不限於)：美國專利案案號 5,539,082；5,714,331；及 5,719,262，其等完整內容已分別以引用之方式併入本文中。適用於本發明 RNAi 劑之其他 PNA 化合物說明於例如：Nielsen 等人，*Science*, 1991, 254, 1497-1500。

【0217】 如本發明所說明特徵之有些實施例包括具有硫代磷酸酯主幹之 RNA 及具有雜原子主幹之寡核苷，特定言之上文所引用美國專利案案號 5,489,677 之--CH_2--NH--CH_2-、--CH_2--N(CH_3)--O--CH_2--[稱為亞甲基(甲基亞胺基)

或 MMI 主幹]、--CH_2--O--$N(CH_3)$--CH_2--、--CH_2--$N(CH_3)$--$N(CH_3)$--CH_2--與--$N(CH_3)$--CH_2--CH_2--[其中原始磷酸二酯主幹係以--O--P--O--CH_2--代表]，及上文所引用美國專利案案號 5,602,240 之醯胺主幹。有些實施例中，本文所說明特徵之 RNA 具有上文所引用美國專利案案號 5,034,506 之嗎啉基主幹結構。

【0218】 經修飾 RNA 亦可包含一個或多個經取代之糖部份體。本文所說明特徵之 RNAi 劑(例如：dsRNA)可在 2'-位置包括下列其中之一：OH；F；O-、S-、或 N-烷基；O-、S-、或 N-烯基；O-、S-或 N-炔基；或 O-烷基-O-烷基，其中烷基、烯基與炔基可為經取代或未經取代之 C_1 至 C_{10} 烷基或 C_2 至 C_{10} 烯基與炔基。合適之修飾實例包括 $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$、$O(CH_2)._nOCH_3$、$O(CH_2)_nNH_2$、$O(CH_2)_nCH_3$、$O(CH_2)_nONH_2$、與 $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3)]_2$，其中 n 與 m 為 1 至約 10。其他實施例中，dsRNA 在 2'-位置包括下列其中之一：C_1 至 C_{10} 低碳數烷基、經取代之低碳數烷基、烷芳基、芳烷基、O-烷芳基或 O-芳烷基、SH、SCH_3、OCN、Cl、Br、CN、CF_3、OCF_3、$SOCH_3$、SO_2CH_3、ONO_2、NO_2、N_3、NH_2、雜環烷基、雜環烷芳基、胺基烷基胺基、聚烷基胺基、經取代之矽烷基、RNA 裂解基團、報導子基團、嵌入劑、改善 RNAi 劑之藥物動力學性質之基團、或改善 RNAi 劑之藥效學性質之基團、及其他具有類似性質之取代基。有些實施例中，該修飾包括 2'-甲氧基乙氧基(2'-O--$CH_2CH_2OCH_3$，亦稱為 2'-O-(2-甲氧基乙基)或 2'-MOE)(Martin 等人，*Helv. Chim. Acta*, 1995, 78：486-504)，亦即烷氧-烷氧基。另一種修飾實例為 2'-二甲基胺基氧乙氧基，亦即 $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$ 基團(亦稱為 2'-DMAOE，其說明於下文實例中)與 2'-二甲基胺基乙氧基乙氧基(相關技藝上亦稱為 2'-O-二甲基胺基乙氧基乙基或 2'-DMAEOE)，亦即 2'-O--CH_2--O--CH_2--$N(CH_2)_2$。其他修飾實例包括：5'-Me-2'-F 核苷酸、5'-Me-2'-OMe 核苷酸、5'-Me-

2’-去氧核苷酸(這三個族群之 R 與 S 異構物二者)；2’-烷氧基烷基；及 2’-NMA (N-甲基乙醯胺)。

【0219】其他修飾包括 2'-甲氧基($2'\text{-}OCH_3$)、2'-胺基丙氧基(2'-$OCH_2CH_2CH_2NH_2$)、2’-*O*-十六碳烷基、與 2'-氟(2'-F)。亦可在 RNAi 劑之 RNA 上其他位置進行類似修飾，特定言之在 3'末端核苷酸上糖之 3'位置或在 2'-5'連接 dsRNA 中 5'末端核苷酸之 5'位置。RNAi 劑亦可改具有糖擬似物(如環丁基部份體)替代呋喃戊糖基糖。教示此等經修飾糖結構製法之代表性美國專利案包括(但不限於)：美國專利案案號 4,981,957；5,118,800；5,319,080；5,359,044；5,393,878；5,446,137；5,466,786；5,514,785；5,519,134；5,567,811；5,576,427；5,591,722；5,597,909；5,610,300；5,627,053；5,639,873；5,646,265；5,658,873；5,670,633；及 5,700,920，其中某些專利案已成為本申請案共同擁有。其完整揭示內容已以引用之方式併入本文。

【0220】本發明 RNAi 劑亦可包括核鹼基(相關技藝上通常簡稱「鹼基」)修飾或取代。本文所採用「未經修飾」或「天然」核鹼基包括嘌呤鹼基腺嘌呤(A)與鳥嘌呤(G)，及嘧啶鹼基胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)與尿嘧啶(U)。經修飾之核鹼基包括其他合成性與天然核鹼基，如：5-甲基胞嘧啶(5-me-C)、5-羥基甲基胞嘧啶、黃嘌呤、次黃嘌呤、2-胺基腺嘌呤、腺嘌呤與鳥嘌呤之 6-甲基與其他烷基衍生物、腺嘌呤與鳥嘌呤之 2-丙基與其他烷基衍生物、2-硫尿嘧啶、2-硫胸腺嘧啶與 2-硫胞嘧啶、5-鹵尿嘧啶與胞嘧啶、5-丙炔基尿嘧啶與胞嘧啶、6-偶氮尿嘧啶、胞嘧啶與胸腺嘧啶、5-尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫尿嘧啶、8-鹵基、8-胺基、8-硫醇、8-硫烷基、8-羥基與其他 8-經取代之腺嘌呤與鳥嘌呤、5-鹵基(特定言之 5-溴)、5-三氟甲基與其他 5-經取代之尿嘧啶與胞嘧啶、7-甲基鳥嘌呤與 7-甲基腺嘌呤、

8-氮雜鳥嘌呤與 8-氮雜腺嘌呤、7-去氮雜鳥嘌呤與 7-去氮雜腺嘌呤與 3-去氮雜鳥嘌呤與 3-去氮雜腺嘌呤。其他核鹼基包括彼等揭示於美國專利案案號 3,687,808；彼等揭示於「Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn. P 編輯，Wiley-VCH，2008」；彼等揭示於「The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, p. 858-859，Kroschwitz, J. L.編輯，John Wiley & Sons,1990」；彼等揭示於 Englisch 等人之「Angewandte Chemie，國際版，1991, 30, 613」；及彼等揭示於 Sanghvi,Y S 之「dsRNA Research and Applications，第 15 章，p.289-302, Crooke, S. T.與 Lebleu, B.編輯，CRC Press，1993」。其中某些核鹼基特別適用於提高如本發明所說明特徵之寡聚化合物之結合親和性。此等包括 5-經取代之嘧啶、6-氮雜嘧啶、及 N-2、N-6 與 O-6 經取代之嘌呤，包括 2-胺基丙基腺嘌呤、5-丙炔基尿嘧啶及 5-丙炔基胞嘧啶。5-甲基胞嘧啶取代已顯示可使核酸雙螺旋穩定性提高 0.6-1.2°C (Sanghvi,Y. S.、Crooke, S. T.與 Lebleu, B.編輯之「dsRNA Research and Applications，CRC Press，Boca Raton，1993，pp. 276-278)」且成為鹼基取代實例，甚至更特別當與 2'-O-甲氧基乙基糖修飾組合時。

【0221】 教示上述某些經修飾核鹼基及其他經修飾核鹼基製法之代表性美國專利案包括(但不限於)：上述美國專利案案號 3,687,808；4,845,205；5,130,30；5,134,066；5,175,273；5,367,066；5,432,272；5,457,187；5,459,255；5,484,908；5,502,177；5,525,711；5,552,540；5,587,469；5,594,121, 5,596,091；5,614,617；5,681,941；5,750,692；6,015,886；6,147,200；6,166,197；6,222,025；6,235,887；6,380,368；6,528,640；6,639,062；6,617,438；7,045,610；7,427,672；及 7,495,088，其等完整內容已分別以引用之方式併入本文中。

【0222】 本發明 RNAi 劑亦可經修飾，以包括一個或多個鎖核酸(LNA)。鎖核酸為具有經修飾之核糖部份體之核苷酸，其中該核糖部份體額外包含連接 2' 與 4'碳之橋基。此結構有效地「封鎖」3'-內部結構構形內之核糖。添加鎖核酸至 siRNA 中時，已顯示可以提高血清中 siRNA 穩定性，並降低脫靶效應(Elmen, J. 等人(2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447；Mook, OR.等人(2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843；Grunweller, A.等人(2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193)。

【0223】 本發明 RNAi 劑亦可經修飾，以包括一個或多個雙環糖部份體。「雙環糖」為經兩個原子之橋基修飾之呋喃糖基環。「雙環核苷」(「BNA」)為具有糖部份體之核苷，該糖部份體包含由糖環之兩個碳原子連接之橋基，藉以形成雙環系。某些實施例中，該橋基連接糖環之 4′-碳與 2′-碳。因此，有些實施例中，本發明製劑可包括一個或多個鎖核酸(LNA)。鎖核酸為具有經修飾之核糖部份體之核苷酸，其中該核糖部份體額外包含連接 2'與 4'碳之橋基。換言之，LNA 為一種包含雙環糖部份體(其包含 4′-CH2-O-2′-橋基)之核苷酸。此結構有效地「封鎖」3'-內部結構構形內之核糖。添加鎖核酸至 siRNA 中時，已顯示可以提高血清中 siRNA 穩定性，並降低脫靶效應(Elmen, J.等人(2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447；Mook, OR.等人(2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843；Grunweller, A.等人(2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193)。用於本發明聚核苷酸之雙環核苷實例包括(但不限於)：在 4′與 2′核糖基環原子之間包含橋基之核苷。某些實施例中，本發明反義聚核苷酸劑包括一個或多個包含一個 4′至 2′橋基之雙環核苷。此等 4′至 2′橋連雙環核苷實例包括(但不限於)：4′-(CH2)—O-2′ (LNA)；4′-(CH2)—S-2′；4′-(CH2)2—O-2′ (ENA)；4′-CH(CH3)—O-2′(亦稱為「限定構象乙基」

或「cEt」)與 4′-CH(CH2OCH3)—O-2′(及其類似物；參見例如：美國專利案案號 7,399,845)；4′-C(CH3)(CH3)—O-2′ (及其類似物；參見例如：美國專利案案號 8,278,283)；4′-CH2—N(OCH3)-2′ (及其類似物；參見例如：美國專利案案號 8,278,425)；4′-CH2—O—N(CH3)-2′ (參見例如：美國專利公告案案號 2004/0171570)；4′-CH2—N(R)—O-2′，其中 R 為 H、C1-C12 烷基、或保護基(參見例如：美國專利案案號 7,427,672)；4′-CH2—C(H)(CH3)-2′ (參見例如：Chattopadhyaya 等人，*J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118-134)；及 4′-CH2—C(=CH2)-2′ (及其類似物；參見例如：美國專利案案號 8,278,426)。上述各文獻之完整揭示內容已分別以引用之方式併入本文中。

【0224】 其他教示鎖核酸核苷酸製法之代表性美國專利案及美國專利公告案包括(但不限於)下列：美國專利案案號 6,268,490；6,525,191；6,670,461；6,770,748；6,794,499；6,998,484；7,053,207；7,034,133;7,084,125；7,399,845；7,427,672；7,569,686；7,741,457；8,022,193；8,030,467；8,278,425；8,278,426；8,278,283；US 2008/0039618；及 US 2009/0012281，其等完整內容已分別以引用之方式併入本文中。

【0225】 上述任何雙環核苷可製成具有一或多種立體化學糖組態，包括例如：α-L-呋喃核糖及 β-D-呋喃核糖(參見 WO 99/14226)。

【0226】 本發明 RNAi 劑亦可經修飾，以包括一個或多個限定構象乙基核苷酸。本文所採用「限定構象乙基核苷酸」或「cEt」為一種包含雙環糖部份體(其含有 4'-CH(CH3)-O-2'橋基)之鎖核酸。一項實施例中，該限定構象乙基核苷酸係呈 S 構形，本文稱為「S-cEt」。

【0227】 本發明 RNAi 劑亦可包括一個或多個「限制構形核苷酸」(「CRN」)。

CRN 係核苷酸類似物，其具有連接核糖之 C2'與 C4'碳或核糖之 C3 與-C5'碳之連接子。CRN 鎖住核糖環成為穩定之構形，並提高其與 mRNA 之雜交親和性。該連接子之長度足以讓氧置於最適合穩定性與親和性之位置，因此較少核糖環折皺。

【0228】 教示上述某些 CRN 之製法之代表性公開文獻包括(但不限於)：美國專利公告案案號 2013/0190383；及 PCT 公告案 WO 2013/036868，其等完整內容已分別以引用之方式併入本文中。

【0229】 有些實施例中，本發明 RNAi 劑包含一個或多個單體，其係 UNA(非鎖核酸)核苷酸。UNA 為未封鎖之無環核酸，其中已移除糖之任一個鍵，形成未封鎖之「糖」殘基。一項實例中，UNA 亦包括已移除 C1'-C4'之間鍵結之單體(亦即 C1'與 C4'碳之間之碳-氧-碳共價鍵)。另一項實例中，已移除糖之 C2'-C3'鍵(亦即 C2'與 C3'碳之間之碳-碳共價鍵)(參見 *Nuc. Acids Symp. Series,* 52, 133-134(2008)與 Fluiter 等人，*Mol. Biosyst.,* 2009, 10, 1039，已以引用方式併入本文中)。

【0230】 教示 UNA 製法之代表性美國公告案包括(但不限於)：美國專利案案號 8,314,227；及美國專利公告案案號 2013/0096289；2013/0011922；及 2011/0313020，其等完整內容已分別以引用之方式併入本文中。

【0231】 RNA 分子末端之可能穩定化修飾法包括：N-(乙醯基胺基己醯基)-4-羥基脯胺醇(Hyp-C6-NHAc)、N-(己醯基)-4-羥基脯胺醇(Hyp-C6)、N-(乙醯基)-4-羥基脯胺醇(Hyp-NHAc)、胸苷-2'-O-去氧胸苷(醚)、N-(胺基己醯基)-4-羥基脯胺醇(Hyp-C6-胺基)、2-廿二碳烷醯基-尿苷-3"-磷酸酯、反轉鹼基 dT(idT)，等等。此修飾法之揭示內容可參見 PCT 公告案案號 WO 2011/005861。

【0232】本發明 RNAi 劑之其他修飾法包括 5’磷酸酯或 5’磷酸酯擬似物，例如：RNAi 劑之反義股上之 5’-末端磷酸酯或磷酸酯擬似物。合適之磷酸酯擬似物揭示於例如：美國專利公告案案號 2012/0157511，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。

*A. **包含本發明基序之經修飾** RNAi 劑*

【0233】本發明某些態樣中，本發明雙股 RNAi 劑包括依例如：2012 年 11 月 16 日申請之 WO2013/075035 之揭示內容進行化學修飾之製劑，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。如本文及 PCT 公告案案號 WO 2013/075035 所示，在 RNAi 劑之正義股或反義股(特定言之在裂解位點或接近裂解位點處)引進一個或多個在三個連續核苷酸上有三個相同修飾之基序，可得到優異結果。有些實施例中，RNAi 劑之正義股與反義股可能完全經修飾。引進此等基序會中斷正義或反義股上可能存在之修飾型態。RNAi 劑可視需要例如：在正義股上，接合 C16 配體。RNAi 劑可視需要例如：在反義股之一個或多個殘基上，經(*S*)-二醇核酸(GNA)修飾。所得 RNAi 劑展現優異之基因靜默活性。

【0234】更明確言之，已驚人地發現，當雙股 RNAi 劑之正義股與反義股經過完全修飾而在 RNAi 劑之至少一股之裂解位點或接近裂解位點處具有一個或多個在三個連續核苷酸上有三個相同修飾之基序時，可觀察到已大幅加強 RNAi 劑之基因靜默活性。

【0235】因此，本發明提供可以於活體內抑制標靶基因(亦即 APP 基因)表現之雙股 RNAi 劑。該 RNAi 劑包含正義股及反義股。RNAi 劑各股之長度可為 12-30 個核苷酸之範圍。例如：各股可為 14-30 個核苷酸之長度、17-30 個核苷酸之長度、25-30 個核苷酸之長度、27-30 個核苷酸之長度、17-23 個核苷酸之長度、

17-21 個核苷酸之長度、17-19 個核苷酸之長度、19-25 個核苷酸之長度、19-23 個核苷酸之長度、19-21 個核苷酸之長度、21-25 個核苷酸之長度、或 21-23 個核苷酸之長度。

【0236】 正義股與反義股通常形成雙螺旋雙股 RNA(「dsRNA」)，本文中亦稱為「RNAi 劑」。RNAi 劑之雙螺旋區可為 12-30 對核苷酸之長度。例如：雙螺旋區可為 14-30 對核苷酸之長度、17-30 對核苷酸之長度、27-30 對核苷酸之長度、17-23 對核苷酸之長度、17-21 對核苷酸之長度、17-19 對核苷酸之長度、19-25 對核苷酸之長度、19-23 對核苷酸之長度、19-21 對核苷酸之長度、21-25 對核苷酸之長度、或 21-23 對核苷酸之長度。其他實例中，雙螺旋區之長度係選自 15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、與 27 個核苷酸。

【0237】 一項實施例中，RNAi 劑可在其中一股或兩股之 3'-端、5'-端、或兩端包含一個或多個突出段區與/或封端基團。該突出段之長度可為 1-6 個核苷酸，例如：2-6 個核苷酸之長度、1-5 個核苷酸之長度、2-5 個核苷酸之長度、1-4 個核苷酸之長度、2-4 個核苷酸之長度、1-3 個核苷酸之長度、2-3 個核苷酸之長度、或 1-2 個核苷酸之長度。突出段係由其中一股之長度超過另一股所造成，或由相同長度之兩股交錯造成。該突出段可與標靶 mRNA 形成錯配或其可與所靶向之基因序列互補或可為另一個序列。第一與第二股可以例如：利用額外鹼基連接形成髮夾型，或利用其他非鹼基連接子連接。

【0238】 一項實施例中，RNAi 劑突出段區中之核苷酸可分別獨立為經修飾或未修飾核苷酸，包括(但不限於)：2'-糖修飾，如：2-F、2'-O 甲基、胸苷(T)，及其任何組合。

【0239】 例如：TT 可為任一股上任一端之突出段序列。突出段可與標靶

mRNA 形成錯配，或其可與所靶向之基因序列互補或可為另一個序列。

【0240】 RNAi 劑之正義股、反義股或兩股之 5’-或 3’-突出段可經過磷酸化。有些實施例中，該(等)突出段區包含兩個核苷酸，其在這兩個核苷酸之間具有硫代磷酸酯，其中這兩個核苷酸可相同或不同。一項實施例中，突出段存在於正義股、反義股或兩股之 3’-端。一項實施例中，此 3’-突出段存在於反義股上。一項實施例中，此 3’-突出段存在於正義股上。

【0241】 RNAi 劑可能僅包含單一突出段，其可強化 RNAi 之干擾活性，不會影響其整體穩定性。例如：單股突出段可能位於正義股之 3'-末端，或者在反義股之 3'-末端。RNAi 亦可能在反義股之 5’-端(或正義股之 3’-端)具有鈍端，或反之亦然。通常 RNAi 劑之反義股在 3’-端具有核苷酸突出段，且 5’-端為鈍端。在不希望受到理論限制下，反義股 5’-端之不對稱鈍端與反義股 3’-端之突出段有利於引導該股進入 RISC 過程中。

【0242】 一項實施例中，RNAi 劑為兩端均為鈍端之 19 個核苷酸長度，其中該正義股包含至少一個在 5’端起之位置 7、8、9 三個連續核苷酸上具有三個 2’-F 修飾之基序。反義股包含至少一個在 5’端起之位置 11、12、13 三個連續核苷酸上具有三個 2’-O-甲基修飾之基序。

【0243】 另一項實施例中，RNAi 劑為兩端均為鈍端之 20 個核苷酸長度，其中該正義股包含至少一個在 5’端起之位置 8、9、10 三個連續核苷酸上具有三個 2’-F 修飾之基序。反義股包含至少一個在 5’端起之位置 11、12、13 三個連續核苷酸上具有三個 2’-O-甲基修飾之基序。

【0244】 又一項實施例中，RNAi 劑為兩端均為鈍端之 21 個核苷酸長度，其中該正義股包含至少一個在 5’端起之位置 9、10、11 三個連續核苷酸上具有

三個 2’-F 修飾之基序。反義股包含至少一個在 5’端起之位置 11、12、13 三個連續核苷酸上具有三個 2’-O-甲基修飾之基序。

【0245】 一項實施例中，RNAi 劑包含具有 21 個核苷酸之正義股及具有 23 個核苷酸之反義股，其中該正義股包含至少一個在 5’端起之位置 9、10、11 三個連續核苷酸上具有三個 2’-F 修飾之基序；反義股包含至少一個在 5’端起之位置 11、12、13 三個連續核苷酸上具有三個 2’-O-甲基修飾之基序，其中 RNAi 劑之一端為鈍端，而另一端包含具有 2 個核苷酸之突出段。較佳係該具有 2 個核苷酸之突出段位在反義股之 3’-端。當該具有 2 個之核苷酸突出段位在反義股之 3’-端時，末端三個核苷酸之間有兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結，其中該三個核苷酸中有兩個為突出段核苷酸，第三個核苷酸為鄰接該突出段核苷酸之配對核苷酸。一項實施例中，RNAi 劑在正義股 5’-端與反義股 5’-端二者之末端三個核苷酸之間另外具有兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結。某些實施例中，RNAi 劑之正義股與反義股中每一個核苷酸(包括作為基序之一部份之核苷酸)均為經修飾核苷酸。一項實施例中，各殘基係分別獨立經 2’-O-甲基或 3’-氟修飾，例如：在交替之基序上。RNAi 劑可視需要再包含配體(較佳為 C16 配體)。

【0246】 一項實施例中，RNAi 劑包含正義股及反義股，其中正義股之長度為 25-30 個核苷酸殘基，其中從 5'末端核苷酸(位置 1)開始，第 1 股之位置 1 至 23 包含至少 8 個核糖核苷酸；反義股之長度為 36 至 66 個核苷酸殘基，且從 3' 末端核苷酸開始，在與正義股位置 1- 23 配對之位置上包含至少 8 個核糖核苷酸，形成雙螺旋；其中至少在反義股之 3'末端核苷酸未與正義股配對，且至多 6 個連續 3'末端核苷酸未與正義股配對，藉以形成含 1-6 個核苷酸之 3'單股突出段；其中反義股之 5'末端包含未與正義股配對之 10-30 個連續核苷酸，藉以形成

含 10-30 個核苷酸之單股 5'突出段；其中當正義與反義股之排比可以達最大互補性時，至少正義股 5'末端及 3'末端核苷酸係與反義股核苷酸之鹼基配對，藉以在正義股與反義股之間形成實質上雙螺旋區；且反義股沿著至少 19 個核糖核苷酸之反義股長度，與標靶 RNA 充份互補，當雙股核酸引進哺乳動物細胞中時，會降低標靶基因表現；且其中正義股包含至少一個在三個連續核苷酸上具有三個 2'-F 修飾之基序，其中至少一個基序出現在或接近裂解位點。反義股在裂解位點或接近裂解位點包含至少一個在三個連續核苷酸上具有三個 2'-O-甲基修飾之基序。

【0247】 一項實施例中，RNAi 劑包含正義與反義股，其中 RNAi 劑包含長度為至少 25 個及至多 29 個核苷酸之第一股及長度為至多 30 個核苷酸之第二股，其具有至少一個自 5'端起位置 11、12、13 三個連續核苷酸上具有三個 2'-O-甲基修飾之基序；其中第一股 3'端與第二股 5'端形成鈍端，且第二股之 3'端比第一股長 1 至 4 個核苷酸，其中雙螺旋區之長度為至少 25 個核苷酸，且第二股與標靶 mRNA 沿著第二股至少 19 個核苷酸長度充份互補，當該 RNAi 劑引進哺乳動物細胞中時，可以降低標靶基因表現，且其中 Dicer 裂解 RNAi 劑偏向於產生包含第二股 3'端之 siRNA，藉以降低哺乳動物中之標靶基因表現。該 RNAi 劑可視需要再包含配體。

【0248】 一項實施例中，RNAi 劑之正義股包含至少一個在三個連續核苷酸上具有三個相同修飾之基序，其中一個基序出現在正義股之裂解位點處。

【0249】 一項實施例中，RNAi 劑之反義股亦可包含至少一個在三個連續核苷酸上具有三個相同修飾之基序，其中一個基序出現在反義股之裂解位點或接近裂解位點處。

【0250】 當 RNAi 劑具有長度為 17-23 個核苷酸之雙螺旋區時，反義股之裂解位點通常約在自 5’-端起之 10、11 與 12 位置。因此，三個相同修飾之基序可能出現在反義股之 9、10、11 位置；10、11、12 位置；11、12、13 位置；12、13、14 位置；或 13、14、15 位置，其係從反義股 5’-端起之第一個核苷酸開始算起，或從反義股 5’-端起之雙螺旋區內第一對核苷酸開始算起。反義股中之裂解位點亦可能隨從 5’-端起之 RNAi 之雙螺旋區長度變化。

【0251】 RNAi 劑之正義股可能在該股之裂解位點包含至少一個在三個連續核苷酸上有三個相同修飾之基序；且反義股可能在該股之裂解位點或接近裂解位點處具有至少一個在三個連續核苷酸上有三個相同修飾之基序。當正義股與反義股形成 dsRNA 雙螺旋時，正義股與反義股之排比可讓正義股上一個三個核苷酸之基序與反義股上一個三個核苷酸之基序具有至少一個核苷酸重疊，亦即正義股上至少一個三個核苷酸之基序與反義股上至少一個三個核苷酸之基序形成鹼基對。或者，可能至少兩個核苷酸重疊，或可能所有三個核苷酸重疊。

【0252】 一項實施例中，RNAi 劑之正義股可能包含超過一個在三個連續核苷酸上有三個相同修飾之基序。該第一基序可能出現在該股之裂解位點或接近裂解位點，且該其他基序可能為側翼修飾。本文中術語「側翼修飾」係指出現在該股之另一部份上之基序，其與出現在相同股上之裂解位點或接近裂解位點之基序分開。該側翼修飾係與第一基序相鄰或分隔至少一個或更多個核苷酸。當彼等基序彼此緊鄰時，則該等基序之化學係彼此獨立，且當基序之間分隔一個或多個核苷酸時，則其基序之化學可能相同或不同。可能出現兩個或更多個側翼修飾。例如：當存在兩個側翼修飾時，各側翼修飾可能出現於相對於在該裂解位點或接近裂解位點之第一基序之一端或在該前導基序之任一側。

【0253】 如同正義股，RNAi 劑之反義股可能包含超過一個在三個連續核苷酸上有三個相同修飾之基序，其中至少一個基序出現在該股之裂解位點或接近裂解位點。此反義股亦可能包含一個或多個側翼修飾，其排比應類似可能出現在正義股上之側翼修飾。

【0254】 一項實施例中，RNAi 劑之正義股或反義股之側翼修飾通常不包括該股之 3’-端、5’-端或兩端上第一個或兩個末端核苷酸。

【0255】 另一項實施例中，RNAi 劑之正義股或反義股之側翼修飾通常不包括該股之 3’-端、5’-端或兩端上雙螺旋區內第一對或兩對核苷酸。

【0256】 當 RNAi 劑之正義股與反義股各包含至少一個側翼修飾時，該側翼修飾可能落在雙螺旋區之相同末端，且具有一、二或三個核苷酸重疊。

【0257】 當 RNAi 劑之正義股及反義股各包含至少兩個側翼修飾時，正義股與反義股之排比可使分別來自一股之兩個修飾落在雙螺旋區之一端，具有一、二或三個核苷酸重疊；分別來自一股之兩個修飾落在雙螺旋區之另一端，具有一、二或三個核苷酸重疊；一股之兩個修飾落在前導基序之每一側，且在雙螺旋區有一、二或三個核苷酸重疊。

【0258】 一項實施例中，RNAi 劑在雙螺旋內包含與標靶錯配(群)，或其組合。錯配可能發生於突出段區或雙螺旋區。鹼基對可能依據其促進解離或熔解之傾向排序(例如：依據特定配對之結合或解離之自由能，最簡單之方法為以逐一個別檢視配對的方式，但亦可針對相鄰核苷酸或採用類似分析法)。以促進解離而言：A：U 優於 G：C；G：U 優於 G：C；及 I：C 優於 G：C(I=肌苷)。錯配，例如：非典型或典型以外之配對(如本文中其他說明)優於典型(A：T、A：U、G：C)配對；且包括通用鹼基之配對優於典型配對。

【0259】 一項實施例中，RNAi 劑包含雙螺旋區內反義股 5’-端起前 1、2、3、4、或 5 對鹼基中至少一對，其係分別獨立選自：A：U、G：U、I：C，及錯配對，例如：非典型或典型以外之配對或包括通用鹼基之配對，以促進雙螺旋反義股 5’-端之解離。

【0260】 一項實施例中，雙螺旋區內反義股 5’-端起 1-位置之核苷酸係選自下列各物所組成群中：A、dA、dU、U、與 dT。或者，雙螺旋區內反義股 5’-端起前 1、2 或 3 對鹼基中至少一對為 AU 鹼基對。例如：雙螺旋區內反義股 5’-端起第一對鹼基為 AU 鹼基對。

【0261】 另一項實施例中，正義股 3’-端之核苷酸為去氧-胸腺嘧啶(dT)。另一項實施例中，反義股 3’-端之核苷酸為去氧-胸腺嘧啶(dT)。一項實施例中，有一個短序列去氧-胸腺嘧啶核苷酸，例如：在正義股與/或反義股之 3’-端有兩個 dT 核苷酸。

【0262】 一項實施例中，正義股序列可由式(I)代表：

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

其中：

i 與 j 分別獨立為 0 或 1；

p 與 q 分別獨立為 0-6；

各 N_a 分別獨立代表包含 0-25 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列，各序列包含至少兩個不同修飾之核苷酸；

各 N_b 分別獨立代表包含 0-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列；

各 n_p 與 n_q 分別獨立代表突出段核苷酸；

其中 Nb 與 Y 不具有相同修飾；及

XXX、YYY 與 ZZZ 分別獨立代表一個在三個連續核苷酸上具有三個相同修飾之基序。較佳係 YYY 均為 2'-F 修飾之核苷酸。

【0263】 一項實施例中，N_a與/或 N_b包含交替修飾型態。

【0264】 一項實施例中，YYY 基序出現在或接近正義股之裂解位點。例如：當 RNAi 劑具有 17-23 個核苷酸長度之雙螺旋區時，該 YYY 基序可出現在正義股之裂解位點或接近裂解位點處(例如：可出現在位置 6、7、8；7、8、9；8、9、10；9、10、11；10、11、12；或 11、12、13)，其係從 5'-端之第一個核苷酸開始算起；或可視需要從雙螺旋區內 5'-端之第一對核苷酸開始算起。

【0265】 一項實施例中，i 為 1 及 j 為 0，或 i 為 0 及 j 為 1，或 i 與 j 二者均為 1。因此正義股可由下式代表：

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

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

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

【0266】 當正義股由式(Ib)代表時，N_b代表包含 0-10、0-7、0-5、0-4、0-2、或 0 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0267】 各 N_a分別獨立代表包含 2-20、2-15、或 2-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0268】 當正義股由式(Ic)代表時，N_b代表包含 0-10、0-7、0-10、0-7、0-5、0-4、0-2、或 0 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。各 N_a分別獨立代表包含 2-20、2-15、或 2-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0269】 當正義股由式(Id)代表時，各 N_b分別獨立代表包含 0-10、0-7、0-5、0-4、0-2、或 0 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。較佳係 N_b為 0、1、2、3、

4、5、或 6。各 N_a 分別獨立代表包含 2-20、2-15、或 2-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0270】 各 X、Y 與 Z 可彼此相同或不同。

【0271】 其他實施例中，i 為 0 及 j 為 0，且正義股可由下式代表：

5' n_p-N_a-YYY- N_a-n_q 3' (Ia)。

【0272】 當正義股由式(Ia)代表時，各 N_a 可分別獨立代表包含 2-20、2-15、或 2-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0273】 一項實施例中，RNAi 之義股序列可由式(II)代表：

5' $n_{q'}$-N_a'-$(Z'Z'Z')_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-$(X'X'X')_l$-N'_a-n_p' 3' (II)

其中：

k 與 l 分別獨立為 0 或 1；

p'與 q'分別獨立為 0-6；

各 N_a'分別獨立代表包含 0-25 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列，各序列 包含至少兩種不同修飾之核苷酸；

各 N_b'分別獨立代表包含 0-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列；

各 n_p'與 n_q'分別獨立代表突出段核苷酸；

其中 N_b'與 Y'不具有相同修飾；

及

X'X'X'、Y'Y'Y'與 Z'Z'Z'分別獨立代表一個在三個連續核苷酸上具有三個相同修飾之基序。

【0274】 一項實施例中，N_a'與/或 N_b'包含交替修飾型態。

【0275】 Y'Y'Y'基序出現在反義股之裂解位點或接近裂解位點。例如：當

RNAi劑具有長度為17-23個核苷酸之雙螺旋區時，該Y'Y'Y'基序可出現在反義股之位置9、10、11；10、11、12；11、12、13；12、13、14；或13、14、15，其係從5'-端之第一個核苷酸開始算起；或可視需要從雙螺旋區內5'-端第一對核苷酸開始算起。較佳係該Y'Y'Y'基序出現在位置11、12、13。

【0276】一項實施例中，Y'Y'Y'基序為均經2'-OMe修飾之核苷酸。

【0277】一項實施例中，k為1及l為0，或k為0及l為1，或k與l二者均為1。

【0278】因此反義股可由下式代表：

5' $n_{q'}$-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'-$n_{p'}$ 3'　(IIb)；

5' $n_{q'}$-N_a'-Y'Y'Y'-N_b'-X'X'X'-$n_{p'}$ 3' (IIc)；或

5' $n_{q'}$-N_a'- Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'- X'X'X'-N_a'-$n_{p'}$ 3' (IId)。

【0279】當反義股由式(IIb)代表時，N_b'代表包含0-10、0-7、0-10、0-7、0-5、0-4、0-2、或0個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。各N_a'分別獨立代表包含2-20、2-15、或2-10個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0280】當反義股由式(IIc)代表時，N_b'代表包含0-10、0-7、0-10、0-7、0-5、0-4、0-2、或0個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。各N_a'分別獨立代表包含2-20、2-15、或2-10個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0281】當反義股由式(IId)代表時，各N_b'分別獨立代表包含0-10、0-7、0-5、0-4、0-2、或0個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。各N_a'分別獨立代表包含2-20、2-15、或2-10個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。較佳係N_b為0、1、2、3、4、5、或6。

【0282】其他實施例中，k為0及l為0，且反義股可由下式代表：

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

【0283】 當反義股由式(IIa)代表時，各 N_a'分別獨立代表包含 2-20、2-15、或 2-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0284】 各 X'、Y'與 Z'可能彼此相同或不同。

【0285】 正義股與反義股之各核苷酸可能分別獨立經 LNA、HNA、CeNA、2'-甲氧基乙基、2'-O-甲基、2'-O-烯丙基、2'-C-烯丙基、2'-羥基、或 2'-氟修飾。例如：正義股與反義股之各核苷酸係分別獨立經 2'-O-甲基或 2'-氟修飾。特定言之，各 X、Y、Z、X'、Y'與 Z'可代表 2'-O-甲基修飾或 2'-氟修飾。

【0286】 一項實施例中，當 RNAi 劑之雙螺旋區為 21 聚體時，其正義股可能包含出現在該股 9、10 與 11 位置之 YYY 基序，其係從 5'-端第一個核苷酸開始算起，或可視需要從雙螺旋區內 5'-端第一對核苷酸開始算起；及 Y 代表 2'-F 修飾。正義股可另外在雙螺旋區之相反端包含 XXX 基序或 ZZZ 基序作為側翼修飾；及 XXX 與 ZZZ 各分別獨立代表 2'-OMe 修飾或 2'-F 修飾。

【0287】 一項實施例中，反義股可能包含出現在該股之位置 11、12、13 之 Y'Y'Y'基序，其係從 5'-端第一個核苷酸開始算起，或可視需要從雙螺旋區內 5'-端第一對核苷酸開始算起；及 Y'代表 2'-O-甲基修飾。該反義股可另外在雙螺旋區之相反端包含 X'X'X'基序或 Z'Z'Z'基序作為側翼修飾；及 X'X'X'與 Z'Z'Z'各分別獨立代表 2'-OMe 修飾或 2'-F 修飾。

【0288】 由上式(Ia)、(Ib)、(Ic)與(Id)中任一式代表之正義股可分別與上式(IIa)、(IIb)、(IIc)與(IId)中任一式代表之反義股形成雙螺旋。

【0289】 因此，本發明方法所使用之 RNAi 劑可包含正義股與反義股，每一股具有 14 至 30 個核苷酸，該 RNAi 雙螺旋係由式(III)代表：

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

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

(III)

其中：

i、j、k、與 l 分別獨立為 0 或 1；

p、p'、q、與 q'分別獨立為 0-6；

各 N_a 與 N_a'分別獨立代表包含 0-25 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列，各序列包含至少兩個不同修飾之核苷酸；

各 N_b 與 N_b'分別獨立代表包含 0-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列；

其中

各 n_p'、n_p、n_q'、與 n_q(其分別可能存在或不存在)分別獨立代表突出段核苷酸；及

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'、與 Z'Z'Z'分別獨立代表一個在三個連續核苷酸上具有三個相同修飾之基序。

【0290】 一項實施例中，i 為 0 及 j 為 0；或 i 為 1 及 j 為 0；或 i 為 0 及 j 為 1；或 i 與 j 二者均為 0；或 i 與 j 二者均為 1。另一項實施例中，k 為 0 及 l 為 0；或 k 為 1 及 l 為 0；k 為 0 及 l 為 1；或 k 與 l 二者均為 0；或 k 與 l 二者均為 1。

【0291】 形成 RNAi 雙螺旋之正義股及反義股之組合實例包括下式：

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

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

(IIIa)

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

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

(IIIb)

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

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

(IIIc)

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

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

(IIId)。

【0292】 當 RNAi 劑由式(IIIa)代表時，各 N_a 分別獨立代表包含 2-20、2-15、或 2-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0293】 當 RNAi 劑由式(IIIb)代表時，各 N_b 分別獨立代表包含 1-10、1-7、1-5、或 1-4 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。各 N_a 分別獨立代表包含 2-20、2-15、或 2-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0294】 當 RNAi 劑由式(IIIc)代表時，各 N_b、N_b'分別獨立代表包含 0-10、0-7、0-10、0-7、0-5、0-4、0-2、或 0 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。各 N_a 分別獨立代表包含 2-20、2-15、或 2-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0295】 當 RNAi 劑由式(IIId)代表時，各 N_b、N_b'分別獨立代表包含 0-10、0-7、0-10、0-7、0-5、0-4、0-2、或 0 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。各 N_a、N_a'分別獨立代表包含 2-20、2-15、或 2-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。各 N_a、N_a'、N_b、及 N_b'分別獨立包含交替修飾型態。

【0296】 一項實施例中，當 RNAi 劑由式(IIId)代表時，N_a 修飾為 2′-O-甲基或 2′-氟修飾。另一項實施例中，當 RNAi 劑由式(IIId)代表時，N_a 修飾為 2′-O-甲基或 2′-氟修飾，且 $n_p' > 0$，及至少一個 n_p'係利用硫代磷酸酯鏈結鏈接相鄰核

苷酸。又一項實施例中，當 RNAi 劑由式(IIId)代表時，該 N_a 修飾為 2′-O-甲基或 2′-氟修飾，$n_p'>0$，及至少一個 n_p'係利用硫代磷酸酯鏈結鏈接相鄰核苷酸，且正義股係接合一或多個利用二價或三價之分支連接子(如下文說明)附接之 C16(或相關)部份體。另一項實施例中，當 RNAi 劑由式(IIId)代表時，該 N_a 修飾為 2′-O-甲基或 2′-氟修飾，$n_p'>0$，及至少一個 n_p'係利用硫代磷酸酯鏈結鏈接相鄰核苷酸，正義股包含至少一個硫代磷酸酯鏈結，且正義股係接合一或多個利用二價或三價之分支連接子附接之 C16(或相關)部份體。

【0297】 一項實施例中，當 RNAi 劑由式(IIIa)代表時，N_a 修飾為 2′-O-甲基或 2′-氟修飾，$n_p'>0$，及至少一個 n_p'係利用硫代磷酸酯鏈結鏈接相鄰核苷酸，正義股包含至少一個硫代磷酸酯鏈結，且正義股係接合一或多個利用二價或三價之分支連接子附接之 C16(或相關)部份體。

【0298】 一項實施例中，RNAi 劑為包含至少兩個由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、及(IIId)代表之雙螺旋之多聚體，其中該雙螺旋係利用連接子連接。該連接子可以裂解或不可以裂解。該多聚體可視需要進一步包含配體。各雙螺旋可靶向相同基因或兩個不同基因；或各雙螺旋可靶向相同基因上兩個不同標靶位點。

【0299】 一項實施例中，RNAi 劑為包含三個、四個、五個、六個或更多個由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、及(IIId)代表之雙螺旋之多聚體，其中雙螺旋係利用連接子連接。該連接子可以裂解或不可以裂解。該多聚體可視需要進一步包含配體。各雙螺旋可靶向相同基因或兩個不同基因；或各雙螺旋可靶向相同基因上兩個不同標靶位點。

【0300】 一項實施例中，兩個由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、及(IIId)代表之 RNAi 劑係在 5’端、及其中一個或兩個 3’端彼此連接，且可視需要接合配體。

各製劑可靶向相同基因或兩個不同基因；或各製劑可靶向相同基因上兩個不同標靶位點。

【0301】 各種不同公開文獻說明可用於本發明方法之多聚體 RNAi 劑。此等公開文獻包括包括 WO2007/091269、美國專利案案號 7858769、WO2010/141511、WO2007/117686、WO2009/014887 與 WO2011/031520，其等完整揭示內容已分別以引用之方式併入本文中。某些實施例中，本發明 RNAi 劑可包括 GalNAc 配體，即使若此等 GalNAc 配體在目前著重之本發明較佳鞘內/CNS 傳遞途徑上之利用價值受限。

【0302】 如下文更詳細說明，包含一或多個碳水化合物部份體與 RNAi 劑之接合物之 RNAi 劑可使 RNAi 劑之一或多種性質達最佳化。許多例子中，由碳水化合物部份體附接 RNAi 劑之經修飾亞單位。例如：dsRNA 劑之一個或多個核糖核苷酸亞單位之核糖可被另一個部份體置換，例如：附接碳水化合物配體之非碳水化合物(較佳為環狀)載劑。依此方式置換亞單位中核糖之核糖核苷酸亞單位在本文中稱為核糖置換修飾亞單位(RRMS)。環狀載劑可能為碳環狀環系(亦即所有環原子均為碳原子)或雜環狀環系(亦即一個或多個環原子可能為雜原子，例如：氮、氧、硫)。該環狀載劑可能為單環狀環系，或可能包含兩個或更多個環，例如：稠合環。環狀載劑可能為完全飽和環系，或其可能包含一個或多個雙鍵。

【0303】 配體可能利用載劑附接聚核苷酸。該載劑包括(i)至少一個「主幹附接點」，較佳為兩個「主幹附接點」，及(ii)至少一個「系鏈附接點」。本文所採用「主幹附接點」係指可用於且適於讓載劑進入主幹(例如：核糖核酸之磷酸酯或經修飾磷酸酯(例如：含硫)主幹)中之官能基，例如：羥基，或通常為一個鍵結。有些實施例中，「系鏈附接點」(TAP)係指環狀載劑之組成環原子，例如：

碳原子或雜原子(不同於提供主幹附接點之原子)，其連接所選定之部份體。該部份體可為例如：碳水化合物，例如：單糖、雙醣、參醣、肆醣、寡醣、與多醣。該選定之部份體可視需要利用穿插之系鏈連接該環狀載劑。因此該環狀載劑經常包括適合引進或系鏈另一個化學部份體(例如：配體)至組成環之官能基，例如：胺基，或通常提供一個鍵結。

【0304】 RNAi 劑可能利用載劑接合配體，其中該載劑可為環狀基團或無環基團；較佳為該環狀基團係選自：吡咯啶基、吡唑啉基、吡唑啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、哌啶基、哌吡基、[1,3]二氧雜環戊烷、噁唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、喹噁啉基、嗒吡酮基、四氫呋喃基、與萘烷；較佳係該無環基團係選自：絲胺醇主幹或二乙醇胺主幹。

【0305】 某些特定實施例中，用於本發明方法之 RNAi 劑係選自表 2A、2B、3、5A、5B、6、9、10-15、16A、16B、與 26 中任一個表所列製劑之群中之製劑。此等製劑可能進一步包含配體。

IV. 減弱 APP 以治療 APP-相關疾病

【0306】 本發明某些態樣係有關與 RNAi 劑所介導減弱 APP 相關之疾病或病變，其包括 CAA 與 AD，包括遺傳性 CAA 與 EOFAD，及散發型與/或晚發型 AD。

【0307】 遺傳性 CAA(hCAA)為血管性蛋白質病變，因此類澱粉醫療性假說為相當明確，且可以在臨床上測試。其係有極大破壞性且罕見的疾病，目前沒有療法。生化式與造影式生物標記之存在可以在臨床上驗證針對 hCAA 之抗-APP siRNA 所介導之治療。

【0308】 使用本發明 RNAi 劑治療時所涵括之一種特別型態之 hCAA 為

「荷蘭型(Dutch type)」Aβ hCAA，患者族群約數百例，主要位在荷蘭與澳洲西部。APP-相關疾病中，hCAA 之獨特處在於純血管性：CAA 中，類澱粉小纖維沉積在 CNS 實質組織與蜘蛛膜之小動脈與毛血管中，使罹患 CAA 之個體因腦缺血及微出血而造成認知力下降。所有 80%以上之 AD 個體會出現 CAA(其中 25%AD 個體患有中度-重度 CAA)，且 CAA 之發生率會隨個體年齡上升，70 歲以上的老年人的發生率為約 50%。

【0309】 下列為遺傳性 CAA 之癥兆實例：

類澱粉-β -散發型 CAA，HCHWA-荷蘭型與義大利型 EOFAD，LOAD，三染色體 21

ABri - 家族性英國型失智

ADan - 家族性丹麥型失智

Cystatin C - HCHWA-冰島型(HCHWA-遺傳性腦出血併發類澱粉沉積症)

Gelsolin - 家族性類澱粉沉積症-芬蘭型

普利昂(Prion)蛋白質- 普利昂疾病

甲狀腺素運載蛋白 - 遺傳性全身性類澱粉沉積症

【0310】 如上述，Aβ-hCAA(aka APP-hCAA)為與腦內出血相關之快速演進之失智疾病。已知之 CAA 適應症包括 APP-hCAA 與散發性 CAA。其他可能之 CAA 適應症包括：與 EOFAD 相關之 CAA(PSEN1；APP；PSEN2)；與唐氏症候群相關之 CAA；及與晚發型阿茲海默症相關之 CAA(如上述，其罹病率很常見)。

【0311】 以 APP-hCAA 適應症而言，APP-hCAA 之罹病率尚未知；然而單純的 APP-hCAA 比 EOFAD 少見(荷蘭型 hCAA(涉及 APP E693Q 突變)已有報告數百例個體)。通常，APP-hCAA 症狀在 35-45 歲時發作；及 APP-hCAA 通常在

2-5 年內演進成嚴重 CVA，造成 CVA 之死亡高峰年齡為 55 歲。

【0312】 散發性 CAA 為罹病率相當高之適應症：其為老年人腦葉腦內出血(ICH)之常見病因。其亦為快速演進的疾病，316 位患者中，有 86 位(36%)在平均追蹤 5 年後，發展出復發 ICH(Van Etten 等人，2016 *Neurology*)。在一項試驗中觀察散發型 CAA 之累積失智發生率為一年的 14%及 5 年的 73%(Xiong 等人，2017 *J Cerebr Blood Flow Metab*)。散發型 CAA 亦與 AD 高度重疊，因為已判斷出晚期 CAA 出現在約 25% AD 腦部；然而，少於 50%之 CAA 病例確實符合 AD 之病理標準。

【0313】 為了評估接受本發明 RNAi 劑治療之個體之 APP 減弱效力，明確地涵括可溶性型 APP(特別包括 APPα 與 APPβ)可作為分析 APP 減弱效力之腦脊髓液(CSF)生物標記。

【0314】 CAA 之類澱粉-β 製造、消除與沉積：匯集的證據顯示，Aβ 之主要來源為神經元。其係由類澱粉前驅蛋白(APP)被 β-與 γ-分泌酶連續裂解而產生，與神經元活性成比例。腦中 Aβ 會透過四種主要途徑消除：(a)由內切肽酶(如：腦啡肽酶(neprilysin)與胰島素降解酵素(IDE))進行蛋白質水解性降解；(b)由腦實質組織中之細胞(微神經膠質、星細胞及程度較低之神經元)進行受體介導之清除作用；(c)通過血腦障壁(BBB)主動運輸至血液中；(d)隨著血管周圍途徑一起消除，因此讓間質液從腦中排出。特異化載劑(例如：ApoE)及/或受體轉運機轉(例如：低密度脂蛋白受體(LDLR)與 LDLR 相關蛋白質(LRP1))已涉及所有主要細胞清除途徑。促進血管性沉積之因素為 Aβ40：Aβ42 比例提高(而 Aβ42 增加會造成寡聚合及類澱粉斑塊)，並阻擋血管周圍途徑。當清除機轉隨著年齡退化時，Aβ 逐漸被血管周圍排除途徑捕獲而進入腦部毛血管與小動脈之基底膜中，造成

CAA。ApoE 對偶基因對 Aβ 之製造、消除與沉積之不同分子及細胞過程具有不同效應，因而有提高或降低發展出 CAA 之風險(Charidimou A 等人，*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 124-137)。

【0315】 APP 係依兩種途徑發生連續裂解。APP 蛋白質家族之特徵在於具有大型生物活性之 N-末端胞外功能域及較短的 C-末端，其包含關鍵的酪胺酸-麩胺酸-天冬醯胺-脯胺酸-蘇胺酸-酪胺酸(YENPTY；SEQ ID NO：1863)蛋白質-篩選功能域，其係與銜接子蛋白質 X11 及 Fe65 結合。所得之 Aβ 肽裂解產物係從胞外功能域中開始，延續進入跨膜區。其中一種途徑，APP 依序被 α-分泌酶及 γ-分泌酶裂解，進行 APP 之非類澱粉形成過程。第二種途徑，APP 之類澱粉形成過程涉及依序被 BACE1 及 γ-分泌酶裂解。兩種過程均產生可溶性胞外功能域(sAPPα 與 sAPPβ)及相同的胞內 C-末端片段(AICD；SEQ ID NO：1864；Thinakaran 與 Koo. *J. Biol. Chem.* 283: 29615-19；Reinhard 等人，*The EMBO Journal*, 24: 3996-4006；Walsh 等人，*Biochemical Society Transactions*, 35: 416-420；O'Brien 與 Wong. Annu Rev Neurosci. 34: 185-204)。

【0316】 CAA 組織病理學包括血管形態改變(由蘇木精-伊紅染色顯示)與 Aβ 沉積。在柔腦膜小動脈中，已觀察到顯著結構變化及雙重鼓脹(Charidimou 等人，*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83: 124-137)。在輕度與中度 CAA 中，僅檢測到最小的結構變化；然而，在晚期 CAA 中，已檢測到顯著結構變化，最大變化為雙重鼓脹(血管中膜的外層部份剝離及層離)。利用免疫組織化學來檢測 Aβ，亦在柔腦膜小動脈中觀察到類似病理範圍的 CAA 相關變化。在輕度 CAA 中，已在所檢視之血管壁中觀察到類澱粉的塊狀沉積。中度 CAA 已出現較密集的類澱粉沉積，其擴大到整個血管壁，而重度 CAA 則顯示雙重鼓脹的血管，並延及

內皮。在皮質小動脈中之 CAA 病理發現已顯示 Aβ 沉積之演進與疾病嚴重性成比例。中度 CAA 已顯示全血管壁的 Aβ 沉積及在腦實質組織周圍的 Aβ 沉積，而重度 CAA 中，已觀察到雙重鼓脹的血管，但此現象比柔腦膜血管較不常見(Charidimou 等人)。

【0317】 亦檢視 CAA 之發病機轉。腦實質組織所產生之類澱粉 β 通常藉由血管周圍途徑清除。已經觀察到傾向 CAA 之特異性 Aβ 變異體產生過度 Aβ 表現及 Aβ 之延滯排除造成在 CNS 之小動脈膜層中之類澱粉沉積。已判斷可溶性與不可溶性類澱粉小纖維對血管平滑肌有毒性，此等小纖維置換此等細胞，使血管反應性失能。已觀察到進一步傷害內皮，造成微出血、微梗塞、及組織破壞，造成失智。進一步演進造成腦內出血，經常觀察到致死。已觀察到 CAA 最常發生在枕葉，較少出現在海馬迴、小腦、基底核，通常不會出現在深部中央灰質、皮質下白質與腦幹(Charidimou 等人)。

【0318】 已判別許多種潛在的預後標記來進行 CAA 人類試驗。除了有症狀的腦內出血以外，微出血、白質影像明暗度增強(WMH)及類澱粉影像均與疾病嚴重性及演進有關(Greenburg 等人，*Lancet Neurol* 13: 419-28)。

【0319】 亦可採用可以利用之分析法來檢測人類 CSF 檢體中之可溶性 APP 含量。特定言之，sAPPα與 sAPPβ 為可溶型 APP，已判別其可作為 PD(藥物動力學)生物標記。亦在非人類靈長類(NHP) CSF 檢體中檢測分析物，此等分析法可以在 NHP 中進行效力試驗。Aβ40/42/38 肽及總 tau/P181 Tau 之檢測法亦已在目前的試驗中說明及執行。

【0320】 亦可採用造影式生物標記進行 CAA 試驗，因為已判別心血管功能可以反映 CAA 之病理學。已在視覺刺激後，採用特定造影法來量測依賴血氧

濃度變化(BOLD)之訊號(Van Opstal 等人，The lancet Neurology; 16(2); 2017；Peca S 等人，Neurology. 2013; 81(19)；Switzer A 等人，NeuroImage Clinical; 2016)。在 CAA 個體中進行 BOLD fMRI(針對運動與視覺作業，分析一群依賴血氧濃度變化之功能性 MRI 反應)時，已在 CAA 患者中觀察到降低之功能性 MRI 活動。特定言之，已觀察到視覺皮質 BOLD fMRI 活動與較高之 WMH 體積及較高之微出血數量具有相關性(Peca 等人，*Neurology* 2013；81(19)；Switzer 等人，*NeuroImage Clinical* 2016)。

【0321】 CAA 之動物模式已有說明，其可以用於測定減弱 APP 對 CAA 病理學之影響，並判定可以解釋的生物標記。特定言之，已發展出多種可以表現突變人類 APP 及顯示 CAA 病理學之嚙齒類模式，包括 Tg-SwDI/NOS2-/-。在 Tg-SwDI/NOS2-/-模式小鼠中，已判別 Aβ 含量會隨模式中小鼠年齡增加而上升。不僅在 Tg-SwDI/NOS2-/-小鼠中，亦在人類 CAA-第 1 型檢體中，血管周圍過度磷酸化之 tau 蛋白質亦與毛血管類澱粉相關(Hall 與 Roberson. Brain Res Bull. 2012; 88(1): 3-12；Attems 等人，Nephrology and Applied Neurobiology, 2011, 37, 75-93)。AD 之 CVN 小鼠模式(APPSDI/NOS2 KO)亦展現在海馬迴、視丘與皮質中包括類澱粉斑之表型、增加組織發炎、及行為缺陷。亦已發展一種轉殖基因大鼠模式(帶有 hAPP 突變)。

【0322】 因此，已判別 APP 為遺傳性腦部類澱粉血管病變(CAA)之標靶。已有報告指出 APP 突變會導致重度 CAA 型式，包括 A692G (佛萊明型(Flemish))、E693Q (荷蘭型)、E693K(義大利型)、與 D694N (愛荷華型)。同時，已有報告指出 APP 突變會導致早發型 AD，包括 E665D、K670N、M671L(瑞典型)、T714A (伊朗型)、T714I (奧地利型)、V715M (法國型)、V715A (德國型)、I716V (佛羅里

達型)、I716T、V717I (倫敦型)、V717F、V717G 與 V717L。特定言之，APP E693Q (荷蘭型)突變導致具有少數實質組織神經纖維糾結之重度 CAA；E693Q 會增加類澱粉 β 凝集及毒性；E693K(義大利型)類似，但 E693G (北極型)、E693A 與 E693δ 突變所導致之 EOFAD 出現之 CAA 極低或沒有；及 APP D694N (愛荷華型)導致出現典型 AD 病理之重度 CAA。除了前述點突變外，已判別出造成 APP 過度表現之 APP 複製會造成 Aβ 沉積。同時，未曾有人說明由已知之 APP 突變來預防或延緩 APP-hCAA。除了 APP 突變以外，亦已觀察 Aβ CAA 之 PSEN1 (L282V)與 PSEN2 (N141I)突變。同時，亦有報告指出 ApoE ε2(與 AD 無關)及 ApoE ε4 (與 AD 相關)為 CAA 之危險因子(Rensink A 等人，*Brain Research Reviews*, 43 (2) 2003)。

【0323】 本發明某些態樣係有關在患有 APP- hCAA 之個體中靶向減弱 APP。因為目前沒有針對 CAA 之修飾疾病之療法，因此需要此等製劑。某些實施例中，本發明 RNAi 劑應對 CNS 中之突變與 WT APP 含量提供約 60-80%減弱效力。

【0324】 一般族群中，帶有雜合性 APP 突變之人類之 pLI 分數為 0.3；然而，迄今尚未判別已剔除之人類 APP。

【0325】 試圖治療人類 CAA 之藥物包括下列：

普恩珠單抗(Ponezumab)，係一種由 Pfizer 在 36 位患有晚發型 CAA 之個體中試驗之類澱粉 β 40 抗體。在 60 天期間輸注三次普恩珠單抗或安慰劑，由 BOLD fMRI 量測法分析心血管反應性之變化，並分析腦水腫、梗塞、Aβ、認知力變化及其他續發性結果。普恩珠單抗顯示藥物-安慰劑差異性，但未符合主要終點。

BAN2401-係一種已判定安全但會引起局部腦水腫之全身性傳遞之類澱粉 β 醫療性抗體。在 LOAD 之最近第 II 期 18-mo BAN2401 試驗中，安慰劑組之 SAE 發生率為 17.6%，最高劑量組為 15.5%(10 mg/kg，每兩周一次)。APOE4 載劑組中最高劑量下之類澱粉相關造影異常 - 水腫 (Amyloid Related Imaging Abnormalities-Edema (ARIA-E))之發生率為 14.6%。

【0326】 在對抗動物 CAA 模式中，普恩珠單抗在 CAA 小鼠模式，可以有效降低類澱粉 β 負荷及血管反應性(Bales, 2018)。同時，已進一步發現全面剔除 APP 之小鼠可以存活。

【0327】 下文亦提供例舉之生物標記與病理數據，進一步驗證類澱粉 β 蛋白質於 CAA 發病機轉中之主要角色：

已觀察遺傳型「單純」CAA(亦即缺少實質組織斑類澱粉)之特徵在於類澱粉中主要為 Aβ40 沉積，與實質組織 AD 中之 Aβ42 相反；

已觀察 CAA 不為「Tau 蛋白質病變(tauopathy)」，T-tau 與 P-tau 在 CSF 中具有正常含量，反之在 AD 中觀察到提高之含量；

由 PiB PET 所測定腦部類澱粉負荷量隨 CSF Aβ40 含量下降而提高，已判定此負相關性為 CAA 之獨特性；及

活體外與活體內實驗數據已在 CAA 中加強支持普利昂蛋白質假說(Prion hypothesis)，其中包含 Aβ40 之遺傳性 CAA 突變在 WT 蛋白質中傾向於錯誤折疊及誘發錯誤折疊，因此二者均出現在類澱粉小纖維(類似於甲狀腺素運載蛋白(TTR))。

【0328】 如以下實例所揭示，本發明依據 APP 肝 mRNA 得到之篩選結果，提供許多種小鼠/大鼠交叉反應性 APP-靶向雙螺旋(包括例如：AD-397177、

AD397192、AD-397196、AD-397182、AD397190、AD-397265 與 AD-397203)，當雙螺旋依 2 mg/Kg 投與單劑時，在投藥後第 21 天進行分析。本發明亦依據治療原生獼猴肝細胞與人類 BE(2)C 細胞得到之篩選結果，提供許多種人類/獼猴交叉反應性雙螺旋(包括例如：AD-392911、AD-392912、AD-392703、AD-392866、AD-392927、AD-392913、AD-392843、AD-392916、AD-392714、AD-392844、AD-392926、AD-392824、AD-392704 與 AD-392790)。

【0329】 亦明確涵括 RNAi 劑介導之減弱 EOFAD。如同 hCAA，EOFAD 為有極大破壞性且罕見之疾病，且如同 hCAA，已確立 APP 為肇因，並可在比例如：散發性與/或晚發型 AD (視需要為帶有重度 CAA 之晚發型 AD，為晚發型 AD 亞型)具有更高準確性且持續時間較短下進行疾病表型分析。EOFAD 為年輕成人之漸進式失智性神經退化性疾病，發作年齡在 60 至 65 歲之前，經常在 55 歲之前。

【0330】 每 100,000 位處於風險中之族群中，估計 EOFAD 之罹病率為 41.2(亦即 40-59 歲的人)，其中 61% EOFAD 患者具有 EOFAD 陽性家族病史(其中 13%為三代均罹病之個體)。EOFAD 佔所有 AD 之 3% 以下(Bird, Genetics in Medicine, 10: 231–239；Brien 與 Wang. Annu Rev Neu Sci, 2011, 34: 185-204; NCBI Gene Reviews)。

【0331】 若進行 APP 標靶之人類遺傳驗證(OMIM 104300)，已判定某些會導致 EOFAD 之 APP 突變，包括如上述之 E665D、K670N、M671L(瑞典型)、T714A (伊朗型)、T714I (奧地利型)、V715M (法國型)、V715A (德國型)、I716V (佛羅里達型)、I716T、V717I (倫敦型)、V717F、V717G 與 V717L。此外，亦已判定會導致 EOFAD 與 CAA 之顯性類澱粉 β 前驅蛋白突變。

【0332】 在不希望受到理論限制下，咸信 AD 發病機轉始於海馬迴，係緊鄰兩個側腦室上方邊緣的灰質。咸信此組織退化會引發早期疾病的記憶喪失特徵。雖然在蛋白質階段的神經退化機轉仍有很大爭議，但與 EOFAD 相關之 APP 複製已顯示 APP 之過度表現足以引發 AD(Haass 與 Selkoe. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8: 101-112)。

【0333】 與 EOFAD 及 CAA 相反，散發型 AD 的致病機轉尚未了解，且臨床上定義的散發型 AD 族群可能在機轉上為雜合性。

【0334】 本發明某些態樣係有關在患有 EOFAD 之個體中靶向減弱 APP。需要此等製劑乃因對一般 AD 及特定針對 EOFAD 僅有針對症狀的(效力有限)治療法。某些實施例中，本發明 RNAi 劑應對 CNS 中突變及 WT APP 兩者之含量提供約 60-80%減弱效力。從人類遺傳學的另一項觀察說明可以減弱 CNS 細胞中 APP 含量之靶向 APP 之療法之可能醫療效力，係指已判別之 A673T 突變可以在一般族群中保護帶有此等突變者免於 AD 與失智(Jonsson 等人，*Nature Letter*, 488. doi:doi:10.1038/nature11283)。A673T 取代係鄰接 β-分泌酶裂解位點，已說明其在細胞分析法中造成減少 40%類澱粉 β。因此，顯性陰性 APP 點突變似乎可以保護家族免於罹患 AD，進一步強調 RNAi 劑介導之減弱 APP 可能在至少某些 AD 型態中，包括 EOFAD，具有類似保護性與/或醫療性效力。

【0335】 在協助發展靶向 APP 之 RNAi 劑的初期，已發現 APP 剔除小鼠可以存活(OMIM 104300)，預期其可以在前導性化合物發展期間作為小鼠之模式系統。與小鼠相反，雖然具有雜合性 APP 突變之人類在一般族群中具有之 EXAC 分數為 0.3，但目前尚未判別出人類 APP 剔除。可用於發展靶向 APP 之 RNAi 劑之生物標記包括 CSF 中之 APP 與 MAPT 肽，其應可以快速分析且甚至在遺傳上

同源族群中具有適用之效力(Mo 等人(2017) Alzheimers & Demetia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 6: 201-209)。

【0336】 如上述，目前對治療散發型 AD 與 EOFAD 之嘗試均已證明不成功－例如：迄今，所有 BACE1(β-分泌酶)抑制劑(BACE1i)於治療散發型 AD 上之試驗均失敗(Egan 等人，*The New England Journal of Medicine*, 378: 1691-1703；Hung 與 Fu. *Journal of Biomedical Science*, 24: 47)。此等 BACEi 試驗中，沒有在遺傳性限定的族群中完成試驗(僅開始試驗)。應注意，最近的 BACE1i 試驗顯示，維魯貝斯塔(verubecestat)在依據年齡與臨床標準選出可能診斷患有 AD 的族群中，使類澱粉 β 含量下降 60% (Egan 等人，*The New England Journal of Medicine*, 378: 1691-1703；Hung 與 Fu. *Journal of Biomedical Science*, 24: 47)。同時，在針對 Aβ 的免疫療法中，其中一種免疫療法在最近的散發型 AD 試驗中，以概念驗證方式證實，支持啟動接續的第 III 期試驗(Selkoe 與 Hardy. *EMBO Molecular Medicine*, 8: 595-608)。由於 γ-分泌酶在裂解 APP 上之角色，亦已在某些針對 AD 之試驗中靶向 γ-分泌酶。然而，目前仍然沒有在遺傳性限定的族群中完成 γ-分泌酶抑制劑試驗；且有幾項計畫因毒性問題而中止(Selkoe 與 Hardy)。

【0337】 因此需要一種可以在罹病個體中治療或預防 APP-相關疾病或病變之製劑。

【0338】 明確地涵括，最後均可利用本發明 RNAi 劑靶向所有 APP-相關疾病或病變，明確言之，亦涵括靶向散發型 CAA 與散發性及/或晚發型 AD 之本發明 RNAi 劑，即使目前面對此等特定 APP-相關疾病之診斷/表型分類問題(其進一步涵括亦繼續改善此等疾病之診斷法)。

V. 接合配體之 RNAi 劑

【0339】 本發明 RNAi 劑之 RNA 之另一種修飾涉及在 RNA 上化學鏈接一或多個可以加強 RNAi 活性、細胞分佈或細胞吸收之配體、部份體或接合物。此等部份體包括(但不限於)：脂質部份體，如：膽固醇部份體(Letsinger 等人(1989) *Proc. Natl. Acid. Sci. USA*, 86: 6553-6556)、膽酸(Manoharan 等人(1994) *Biorg. Med. Chem. Let.*, 4:1053-1060)、硫醚，例如：己基-S-三苯甲基硫醇(beryl-S-tritylthiol) (Manoharan 等人(1992) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 660:306-309；Manoharan 等人(1993) *Biorg. Med. Chem. Let.*, 3:2765-2770)、硫膽固醇(Oberhauser 等人(1992) *Nucl. Acids Res.*, 20:533-538)、脂系鏈，例如：十二碳烷二醇或十一碳烷基(Saison-Behmoaras 等人(1991) *EMBO J*, 10:1111-1118；Kabanov 等人(1990) *FEBS Lett.*, 259:327-330；Svinarchuk 等人(1993) *Biochimie*, 75:49-54)、磷脂，例如：二-十六碳烷-消旋性-甘油或 1,2-二-O-十六碳烷基-消旋性-甘油基-3-膦酸三乙基銨鹽(Manoharan 等人(1995) *Tetrahedron Lett.*, 36:3651-3654；Shea 等人(1990) *Nucl. Acids Res.*, 18:3777-3783)、多元胺或聚乙二醇鏈(Manoharan 等人(1995) *Nucleosides & Nucleotides*, 14:969-973)、或金剛烷乙酸(Manoharan 等人(1995) *Tetrahedron Lett.*, 36:3651-3654)、棕櫚基部份體(Mishra 等人(1995) *Biochim. Biophys. Acta,* 1264:229-237)、或十八碳烷基胺或己基胺基-羰基氧-膽固醇部份體(Crooke 等人(1996) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 277:923-937)。

【0340】 一項實施例中，配體會改變引進該配體之 RNAi 劑之分佈、靶向或壽命。較佳實施例中，相較於例如：沒有此等配體之物種，該等配體可加強對所選定標靶(例如：對分子、細胞或細胞型態、隔室(例如：細胞或器官隔室)、組織、器官或身體區域)之親和性。較佳配體不會參與雙螺旋核酸中之雙螺旋配對。

【0341】 配體可包括天然物質，如：蛋白質(例如：人類血清白蛋白(HSA)、

低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、或球蛋白)；碳水化合物(例如：葡聚糖、普藍多醣(pullulan)、幾丁質、幾丁聚醣、菊糖、環糊精、N-乙醯基葡糖胺、N-乙醯基半乳糖胺或玻尿酸)；或脂質。配體亦可為重組或合成性分子，如：合成性聚合物，例如：合成性聚胺基酸。聚胺基酸實例包括：聚離胺酸(PLL)、聚L-天冬胺酸、聚 L-麩胺酸等聚胺基酸：苯乙烯-馬來酸酐共聚物、聚(L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物、二乙烯基醚-馬來酸酐共聚物、N-(2-羥基丙基)甲基丙烯基醯胺共聚物(HMPA)、聚乙二醇(PEG)、聚乙烯醇(PVA)、聚胺基甲酸酯、聚(2-乙基丙烯酸)、N-異丙基丙烯基醯胺聚合物、或聚磷腈。多元胺實例包括：聚乙烯亞胺、聚離胺酸(PLL)、精胺、精脒、多元胺、偽肽-多元胺、肽擬似性多元胺、樹枝狀多元胺、精胺酸、脒、魚精蛋白、陽離子性脂質、陽離子性紫質、多元胺之四級鹽、或 α 螺旋肽。

【0342】 配體亦可包括靶向基團，例如：靶向細胞或組織之製劑，例如：凝集素、醣蛋白、脂質或蛋白質，例如：會結合特定細胞型態(如：腎臟細胞)之抗體。靶向基團可為促甲狀腺激素、促黑激素、凝集素、醣蛋白、表面活性蛋白質 A、黏蛋白碳水化合物、多價乳糖、多價半乳糖、N-乙醯基-半乳糖胺、N-乙醯基-葡糖胺、多價甘露糖、多價岩藻糖、糖基化聚胺基酸、多價半乳糖、轉鐵蛋白、雙膦酸、聚麩胺酸、聚天冬胺酸、脂質、膽固醇、類固醇、膽汁酸、葉酸鹽、維生素 B12、維生素 A、生物素、或 RGD 肽或 RGD 肽擬似物。

【0343】 其他配體實例包括染劑、螯合劑(例如：吖啶類)、交鏈劑(例如：補骨脂內酯、絲裂黴素 C)、紫質(TPPC4、德卟啉(texaphyrin)、噻啉(Sapphyrin))、多環狀芳香烴(例如：啡喔啩、二氫啡喔啩)、人造內切核酸酶或螯合劑(例如：EDTA)、親脂性分子(例如：膽固醇、膽酸、金剛烷乙酸、1-芘丁酸、雙氫睾固酮、

1,3-雙-O(十六碳烷基)甘油、香葉草基氧己醇、十六碳烷基甘油、龍腦、薄荷醇、1,3-丙二醇、十七碳烷基、棕櫚酸、肉荳蔻酸、O3-(油醯基)石膽酸、O3-(油醯基)膽烯酸、二甲氧苯甲基、或啡噚啉)及肽接合物(例如：觸足肽(antennopedia)、Tat肽)、烷化劑、磷酸鹽、胺基、氫硫基、PEG(例如：PEG-40K)、MPEG、$[MPEG]_2$、聚胺基、烷基、經取代之烷基、標記放射性之標記物、酵素、半抗原(例如：生物素)、轉運/吸收促進劑(例如：阿斯匹靈、維生素 E、葉酸)、合成性核糖核酸酶(例如：咪唑、雙咪唑、組織胺、咪唑簇集物、吖啶-咪唑接合物、Eu3+四氮雜大環複合物)、二硝基苯基、HRP、或 AP。

【0344】 配體可為蛋白質(例如：醣蛋白)、或肽(例如：對輔配體具有特異親和性之分子)、或抗體(例如：結合特異化細胞型態(如：CNS 細胞)之抗體)。配體亦可包括激素與激素受體。其亦可包括非肽物質，如：脂質、凝集素、碳水化合物、維生素、輔因子、多價乳糖、多價半乳糖、N-乙醯基-半乳糖胺、N-乙醯基-葡糖胺、多價甘露糖、或多價岩藻糖。

【0345】 配體可為例如：可藉由例如：破壞細胞之細胞骨架，例如：破壞細胞之微小管、微絲、與/或中間絲而促進細胞吸收 RNAi 劑之物質，例如：藥物。該藥物可為例如：紫杉醇(taxon)、長春新鹼、長春花鹼、細胞鬆弛素(cytochalasin)、諾考達唑(nocodazole)、促進微絲聚合劑(japlakinolide)、微絲解聚劑(latrunculin A)、毒傘素(phalloidin)、紅海海綿抗菌素(swinholide A)、茚酮衍生物(indanocine)、或邁爾素(myoservin)。

【0346】 有些實施例中，附接本文所說明 RNAi 劑之配體係作為藥物動力學調控劑(PK 調控劑)。PK 調控劑包括親脂物、膽汁酸、類固醇、磷脂類似物、肽、蛋白質結合劑、PEG、維生素，等等。PK 調控劑實例包括(但不限於)：膽固

醇、脂肪酸、膽酸、石膽酸、二烷基甘油酯、二醯基甘油酯、磷脂、鞘脂質、納普生(naproxen)、異布洛芬(ibuprofen)、維生素 E、生物素，等等。包含許多硫代磷酸酯鍵結之寡核苷酸亦已知會與血清蛋白質結合，因此在主幹中包含多個硫代磷酸酯鍵結之短寡核苷酸，例如：約 5 個鹼基、10 個鹼基、15 個鹼基或 20 個鹼基之寡核苷酸亦適合作為本發明之配體(例如：作為 PK 調控配體)。此外，會結合血清組份(例如：血清蛋白質)之適體亦適合在本文說明之實施例中作為 PK 調控配體。

【0347】 本發明接合配體之寡核苷酸可以利用帶有側接反應性官能基之寡核苷酸(如：由鏈結分子附接在寡核苷酸上所衍生(如下文說明))合成。此反應性寡核苷酸可以直接與自商品取得之配體、帶有任何各種不同保護基之合成配體、或具有已附接之鏈結部份體之配體反應。

【0348】 本發明接合物所使用之寡核苷酸可能適宜且照例採用習知之固相合成技術製造。此等合成法之儀器係由數個供應商售出，例如：Applied Biosystems(Foster City, Calif.)。亦可額外使用或改用相關技藝上已知任何其他方式進行此等合成法。亦已知使用類似技術來製備其他寡核苷酸，如：硫代磷酸酯與烷基化衍生物。

【0349】 本發明接合配體之寡核苷酸及帶有配體-分子之序列特異性鏈結核苷中，可能在合適之 DNA 合成儀上，利用標準核苷酸或核苷前驅物、或已經帶有鏈接性部份體之核苷酸或核苷接合物前驅物、已經帶有配體分子之配體-核苷酸或核苷-接合物前驅物、或帶有非核苷配體之構成嵌段，組裝成寡核苷酸與寡核苷。

【0350】 當使用已經帶有鏈接性部份體之核苷酸-接合物前驅物時，通常先

完成與特異性序列鏈接之核苷之合成法，然後由配體分子與鏈接性部份體反應，形成接合配體之寡核苷酸。有些實施例中，本發明寡核苷酸或鏈接之核苷係採用自動化合成儀，除了使用可自商品購得常用於合成寡核苷酸之標準亞胺基磷酸酯與非標準亞胺基磷酸酯外，尚可使用衍生自配體-核苷接合物之亞胺基磷酸酯合成。

A. *親脂性部份體*

【0351】 某些實施例中，親脂性部份體為脂系、環狀(如：脂環系)、或多環狀(如：多脂環系)化合物，如：類固醇(例如：固醇)或線性或分支脂系烴。親脂性部份體通常可以包含烴鏈，其可為環狀或無環狀。烴鏈可包含各種不同取代基與/或一個或多個雜原子，如：氧或氮原子。此等親脂性脂系部份體包括(但不限於)：飽和或不飽和 C_4-C_{30} 烴(例如：C_6-C_{18} 烴)、飽和或不飽和脂肪酸、蠟類(例如：脂肪酸之單羥基醇酯與脂肪二醯胺)、萜烯類(例如：C_{10} 萜烯、C_{15} 倍半萜烯、C_{20} 二萜烯、C_{30} 三萜烯、與 C_{40} 四萜烯)、及其他多脂環系烴類。例如：親脂性部份體可包含 C_4-C_{30} 烴鏈(例如：C_4-C_{30} 烷基或烯基)。有些實施例中，親脂性部份體包含飽和或不飽和 C_6-C_{18} 烴鏈(例如：線性 C_6-C_{18} 烷基或烯基)。一項實施例中，親脂性部份體包含飽和或不飽和 C_{16} 烴鏈(例如：線性 C_{16} 烷基或烯基)。

【0352】 親脂性部份體可藉由相關技藝已知之任何方法附接 RNAi 劑，包括藉由已存在於親脂性部份體中或已進入 RNAi 劑中之官能基，如：羥基(例如：—CO—CH_2—OH)。已存在於親脂性部份體中或已進入 RNAi 劑中之官能基包括(但不限於)：羥基、胺、羧酸、磺酸酯、磷酸酯、硫醇、疊氮化物、與炔。

【0353】 RNAi 劑與親脂性部份體之接合可以例如：透過羥基與烷基 R—、烷醯基 RCO—或經取代之胺甲醯基 RNHCO—之間形成之醚或羧酸酯或胺甲酸

酯鏈結來達成。烷基 R 可為環狀(例如：環己基)或無環(例如：直鏈或分支；及飽和或不飽和)。烷基 R 可為丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一碳烷基、十二碳烷基、十三碳烷基、十四碳烷基、十五碳烷基、十六碳烷基、十七碳烷基或十八碳烷基，或類似物。

【0354】 有些實施例中，親脂性部份體係利用包含醚、硫醚、脲、碳酸酯、胺、醯胺、馬來醯亞胺-硫醚、二硫化物、磷酸二酯、磺醯胺、點擊反應產物(例如：來自疊氮化物-炔環加成反應之三唑)、或胺甲酸酯之連接子接合雙股 RNAi 劑。

【0355】 另一項實施例中，親脂性部份體為類固醇，如：固醇。類固醇為包含全氫-1,2-環戊并菲環系之多環化合物。類固醇包括(但不限於)：膽汁酸(例如：膽酸、去氧膽酸與去氫膽酸)、皮質素、地高辛(digoxigenin)、睪酮、膽固醇、與陽離子性類固醇，如：皮質素。「膽固醇衍生物」係指衍生自膽固醇之化合物，例如：經由取代、增加或脫除取代基。

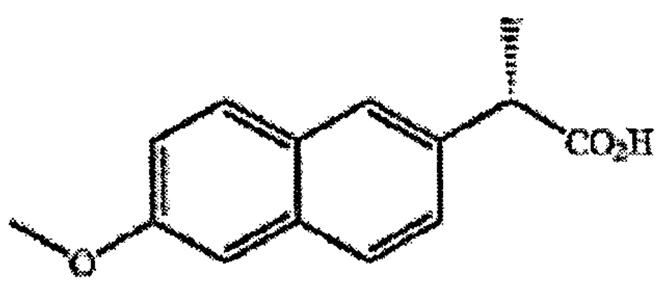
【0356】 另一項實施例中，親脂性部份體為芳香系部份體。本內文中，術語「芳香系」係廣義指單-與聚-芳香系烴類。芳香系基團包括(但不限於)：包含 1 至 3 個芳香環之 C_6-C_{14} 芳基部份體，其可視需要經取代；「芳烷基」或「芳基烷基」，其包含與烷基共價鏈接之芳基，此二者分別獨立可視需要經取代或未經取代；及「雜芳基」。本文所採用術語「雜芳基」係指具有 5 至 14 個環原子，較佳為 5、6、9、或 10 個環原子之基團；在環狀排列中共用 6、10、或 14 個 π 電子，且除了碳原子以外，再具有 1 至約 3 個選自下列各物組成之群中之雜原子：氮(N)、氧(O)、與硫(S)。

【0357】 本文所採用「經取代」之烷基、環烷基、芳基、雜芳基、或雜環

狀基團係指具有 1 至約 4 個，較佳 1 至約 3 個，更佳 1 或 2 個非氫取代基。合適取代基包括(但不限於)：鹵基、羥基、硝基、鹵烷基、烷基、烷芳基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳基氧、胺基、醯基胺基、烷基胺甲醯基、芳基胺甲醯基、胺基烷基、烷氧基羰基、羧基、羥基烷基、烷磺醯基、芳香烴磺醯基、烷磺醯胺基、芳香烴磺醯胺基、芳烷基磺醯胺基、烷基羰基、醯基氧、氰基、與脲基。

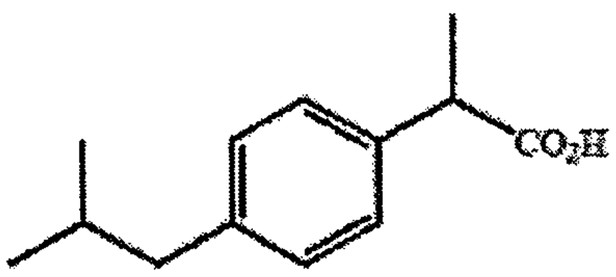
【0358】 有些實施例中，親脂性部份體為芳烷基，例如：2-芳基丙醯基部份體。所選擇之芳烷基結構特徵使得親脂性部份體可以在活體內結合至少一種蛋白質。某些實施例中，所選擇之芳烷基結構特徵使得親脂性部份體可以結合血清、血管、或細胞蛋白質。某些實施例中，芳烷基之結構特徵可以促進與白蛋白、免疫球蛋白、脂蛋白、α-2-巨球蛋白、或 α-1-醣蛋白之結合性。

【0359】 某些實施例中，配體為納普生(naproxen)或納普生之結構衍生物。納普生之合成法可參見美國專利案案號 3,904,682 與美國專利案案號 4,009,197，其等完整內容已以引用方式併入本文中。納普生之化學名稱為(S)-6-甲氧基-α-甲基-2-萘乙酸，結構式為



。

【0360】 某些實施例中，配體為布洛芬(ibuprofen)或布洛芬之結構衍生物。布洛芬之合成法可參見美國專利案案號 3,228,831，其完整內容已以引用方式併入本文中。布洛芬之結構式為



。

【0361】另一項芳烷基實例示於美國專利案案號 7,626,014，其完整內容已以引用之方式併入本文中。

【0362】另一項實施例中，合適親脂性部份體包括脂質、膽固醇、視黃酸、膽酸、金剛烷乙酸、1-芘丁酸、雙氫睾固酮、1,3-雙-O(十六碳烷基)甘油、香葉草基氧己醇、十六碳烷基甘油、龍腦、薄荷醇、1,3-丙二醇、十七碳烷基、棕櫚酸、肉荳蔻酸、O3-(油醯基)石膽酸、O3-(油醯基)膽烯酸、布洛芬(ibuprofen)、納普生(naproxen)、二甲氧基三苯甲基、或啡噁吡。

【0363】某些實施例中，超過一個親脂性部份體可進入雙股 RNAi 劑中，特別當親脂性部份體具有低的親脂性或疏水性時。一項實施例中，由兩個或更多個親脂性部份體進入雙股 RNAi 劑之同一股中。一項實施例中，由一個或多個親脂性部份體進入雙股 RNAi 劑之各股中。一項實施例中，由兩個或更多個親脂性部份體進入雙股 RNAi 劑之同一個位置(亦即，同一個核鹼基、同一個糖部份體、或同一個核苷之間鏈結)。此點可藉由例如：利用載劑接合兩個或更多個親脂性部份體及/或利用分支連接子接合兩個或更多個親脂性部份體、及/或利用一個或多個連接子接合兩個或更多個親脂性部份體，利用一個或多個連接子連續連結親脂性部份體。

【0364】親脂性部份體可以藉由直接附接 RNAi 劑之核糖來接合 RNAi 劑。或者，親脂性部份體可以藉由連接子或載劑接合雙股 RNAi 劑。

【0365】某些實施例中，親脂性部份體可以藉由一個或多個連接子(系鏈)接合 RNAi 劑。

【0366】一項實施例中，親脂性部份體係利用包含醚、硫醚、脲、碳酸酯、胺、醯胺、馬來醯亞胺-硫醚、二硫化物、磷酸二酯、磺醯胺、點擊反應產物(例

如：來自疊氮化物-炔環加成反應之三唑)、或胺甲酸酯之連接子接合雙股 RNAi 劑。

【0367】 適用於主導傳遞本發明靶向 APP 之 RNAi 劑至中樞神經系統之連接子、系鏈、載劑、核酸修飾、接合物、配體與其他部份體已進一步詳細說明於例如：美國申請案案號 62/668,072、62/738,747 與/或 62/773,082，其等完整揭示內容已以引用方式併入本文中。

B. 脂質接合物

【0368】 一項實施例中，配體或接合物為脂質或基於脂質之分子。此等脂質或基於脂質之分子較佳係與血清蛋白質，例如：人類血清白蛋白(HSA)結合。HSA 結合性配體可以讓接合物依血管分佈在標靶組織上，例如：身體之非腎臟標靶組織。某些實施例中，標靶組織可為 CNS，包括腦部之神經膠質細胞。其他可結合 HAS 之分子亦可作為配體使用。例如：可使用納普生(naproxen)或阿斯匹靈。脂質或基於脂質之配體可以(a)提高接合物對降解之抗性，(b)提高靶向或轉運至標靶細胞或細胞膜，及/或(c)可用於調整與血清蛋白質(例如：HAS)之結合性。

【0369】 基於脂質之配體可用於抑制(例如：控制)接合物與標靶組織之結合性。例如：脂質或基於脂質之配體與 HAS 之結合性越強時，越不容易靶向腎臟，因此越不容易從身體清除。與 HAS 之結合性較低之脂質或基於脂質之配體可用於讓該接合物靶向腎臟。

【0370】 視需要，該基於脂質之配體會結合 HAS。較佳係其與 HAS 具有充份結合親和性，使該接合物優先分佈至非腎臟組織。然而，該親和性最好不會太強導致無法逆轉 HSA-配體結合性。

【0371】 另一項較佳實施例中，該基於脂質之配體與 HAS 結合之親和性弱或完全沒有親和性，因此該接合物將會優先分佈至腎臟。除了基於脂質之配體外，亦可改用或額外使用其他靶向腎臟細胞之部份體。

【0372】 另一項態樣中，該配體為例如：維生素之部份體，其可被標靶細胞(例如：增生細胞)吸收。其等特別適用於治療特徵在於不期望之細胞增生之病變，例如：惡性或非惡性型，例如：癌細胞。維生素實例包括維生素 A、E、與 K。其他可被標靶細胞(如：腦細胞)吸收之維生素實例包括 B 維生素，例如：葉酸、B12、核黃素、生物素、吡哆醛或其他維生素，或營養素。亦包括 HSA 與低密度脂蛋白(LDL)。

C. *細胞滲透劑*

【0373】 另一項態樣中，該配體為細胞滲透劑，較佳為螺旋細胞滲透劑。該製劑較佳為兩親性。該製劑實例為肽，如：tat 或觸足肽。若該製劑為肽時，其可經修飾，包括肽基擬似物、反轉異構體、非肽或偽肽鏈結，及使用 D-胺基酸。該螺旋劑較佳為 α-螺旋劑，其較佳具有親脂相與疏脂相。

【0374】 配體可為肽或肽擬似物。肽擬似物(本文亦稱為寡肽擬似物)為可以折疊成類似天然肽之限定三度空間結構之分子。在 RNAi 劑上附接肽及肽擬似物時，可以藉由如：加強細胞辨識與吸收，來影響 RNAi 劑之藥物動力學分佈性。該肽或肽擬似物部份體之長度可為約 5 至 50 個胺基酸，例如：長度約 5、10、15、20、25、30、35、40、45 或 50 個胺基酸。

【0375】 肽或肽擬似物可為例如：細胞滲透肽、陽離子性肽、兩親性肽、或疏水性肽(例如：主要由 Tyr、Trp 或 Phe 組成)。肽部份體可為樹枝狀肽、限定構象肽或交鏈肽。或者，肽部份體可包括疏水性膜轉轉位序列(MTS)。含疏水性

MTS 之肽實例為具有下列胺基酸序列之 RFGF：AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO：29)。包含疏水性 MTS 之 RFGF 類似物(例如：胺基酸序列 AALLPVLLAAP (SEQ ID NO：30))亦可作為靶向部份體。該肽部份體可為「傳遞」肽，其可攜帶大型極性分子(包括肽、寡核苷酸與蛋白質)穿越細胞膜。已發現例如：來自 HIV Tat 蛋白質(GRKKRRQRRRPPQ(SEQ ID NO：31)及果蠅觸足肽(Drosophila antennapedia)蛋白質(RQIKIWFQNRRMKWKK(SEQ ID NO：32))之序列具有作為傳遞肽之功能。肽或肽擬似物可由 DNA 之隨機序列編碼，如：從噬菌體展示庫或一樹脂球一種化合物(one-bead-one-compound(OBOC))組合庫(Lam 等人，Nature, 354：82-84, 1991)判別之肽。為了靶向細胞目的而藉由引進之單體單位與 dsRNA 劑系鏈之肽或肽擬似物實例為精胺酸-甘胺酸-天冬胺酸(RGD)-肽、或 RGD 擬似物。肽部份體之長度範圍可為約 5 個胺基酸至約 40 個胺基酸。該肽部份體具有之結構修飾為如：提高穩定性或主導構型性質。可採用下文說明之任何結構修飾。

【0376】 本發明組成物與方法所使用之 RGD 肽可為線性或環狀，且可經過修飾，例如：糖基化或甲基化，以促進靶向特定組織(群)。包含 RGD 之肽與肽擬似物可包括 D-胺基酸及合成性 RGD 擬似物。除了 RGD 外，尚可使用靶向整合素配體之其他部份體。此配體之較佳接合物係靶向 PECAM-1 或 VEGF。

【0377】 「細胞通透性肽」可以通透細胞，例如：微生物細胞，如：細菌或真菌細胞，或哺乳動物細胞，如：人類細胞。可通透微生物細胞之肽可為例如：α-螺旋線性肽(例如：LL-37 或 Ceropin P1)、包含二硫鍵之肽(例如：α -防禦素(defensin)、β-防禦素或制菌肽(bactenecin))，或僅包含一個或兩個主要胺基酸之肽(例如：PR-39 或吲哚抗生肽(indolicidin))。細胞通透性肽亦可包括核定位訊號

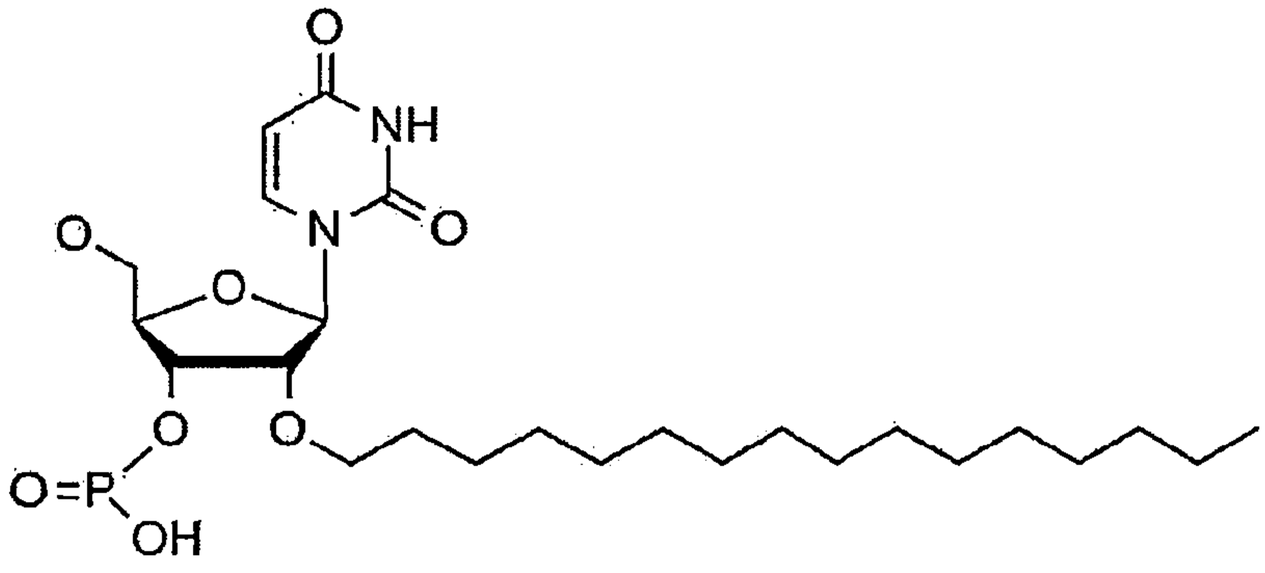
(NLS)。例如：細胞通透性肽可為二部組合之兩親性肽，如：MPG，其係衍生自 HIV-1 gp41 之融合肽功能域，及 SV40 大型 T 抗原之 NLS(Simeoni 等人，Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003)。

D. 碳水化合物接合物與配體

【0378】 本發明組成物與方法之有些實施例中，RNAi 劑寡核苷酸進一步包含碳水化合物。接合碳水化合物之 RNAi 劑有利於在活體內傳遞核酸，且其組成物適合活體內之醫療用途，如本文所說明。本文所採用「碳水化合物」係指其本身即為由一個或多個具有至少 6 個碳原子(其可為線性、分支或環狀)與在各碳原子上鍵結之氧、氮或硫原子之單糖單位所組成碳水化合物之化合物；或具有由一個或多個各具有至少 6 個碳原子(其可為線性、分支或環狀)與在各碳原子上鍵結之氧、氮或硫原子之單糖單位所組成之碳水化合物部份體作為其中一部份之化合物。代表性碳水化合物包括糖類(單糖、雙醣、參醣與包含約 4、5、6、7、8、或 9 個單糖單位之寡醣類)，與多醣類，如：澱粉、肝醣、纖維素與多醣膠質。明確之單糖包括 C5 與更多碳(例如：C5、C6、C7、或 C8)之糖類；雙醣與參醣包括具有兩個或三個單糖單位之糖類(例如：C5、C6、C7、或 C8)。

【0379】 一項實施例中，本發明組成物與方法所使用之碳水化合物接合物為單糖。

【0380】 某些實施例中，本發明組成物與方法包括 C16 配體。例舉之實施例中，本發明 C16 配體具有下列結構(下文以尿嘧啶鹼基為例，涵括由具有任何鹼基(C、G、A，等等)之核苷酸附接 C16 配體及/或具有本文說明之任何其他修飾，但其條件為保留 2'核糖附接)，且係附接在經過如此修飾之殘基內之核糖 2' 位置：



化學式：$C_{25}H_{43}N_2O_8P$

實際質量：530.2757

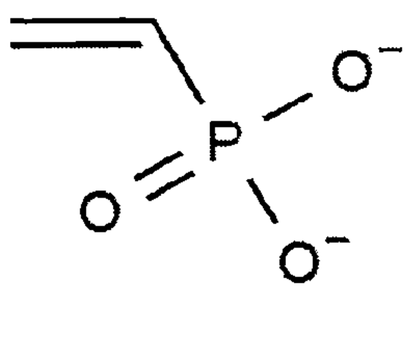
分子量：530.5913

【0381】 如上述，經 C16 配體修飾之殘基在所例舉經過如此修飾之殘基(此時指尿嘧啶)之 2’-核糖位置具有直鏈烷基。

【0382】 有些實施例中，本發明 RNAi 劑之碳水化合物接合物進一步再包含一或多個如上述額外配體，如，但不限於：PK 調控劑或細胞通透性肽。

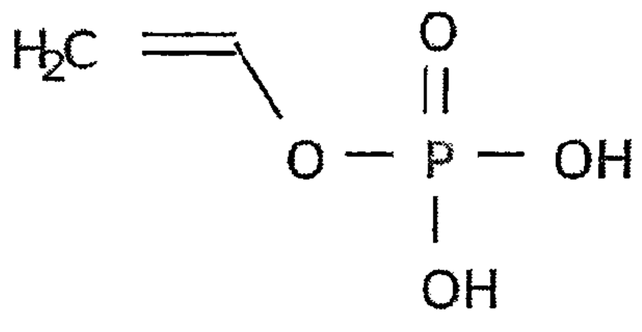
【0383】 適用於本發明之其他碳水化合物接合物(與連接子)包括彼等說明於 PCT 公告案案號 WO 2014/179620 與 WO 2014/179627 中者，其等完整揭示內容已分別以引用方式併入本文中。

【0384】 某些實施例中，本發明組成物與方法包括本文所說明 RNAi 劑之乙烯基膦酸酯(VP)修飾。例舉之實施例中，本發明乙烯基膦酸酯具有下列結構：



本發明乙烯基膦酸酯可以附接本發明 dsRNA 之反義股或正義股。有些較佳實施例中，本發明乙烯基膦酸酯係附接 dsRNA 之反義股，視需要在 dsRNA 反義股 5’端。

【0385】 本發明組成物與方法亦涵括乙烯基磷酸酯修飾。乙烯基磷酸酯結構實例為：



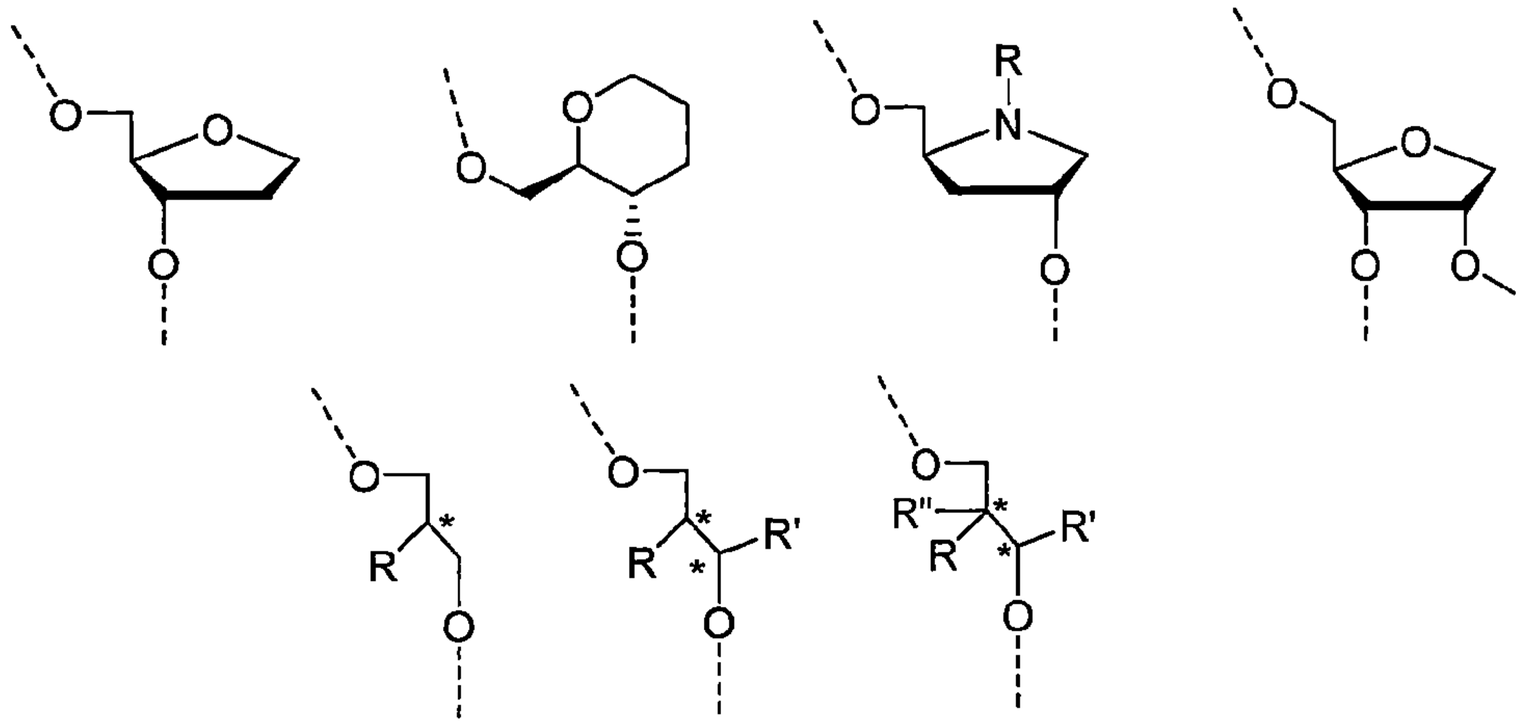
。

E. 熱失穩修飾

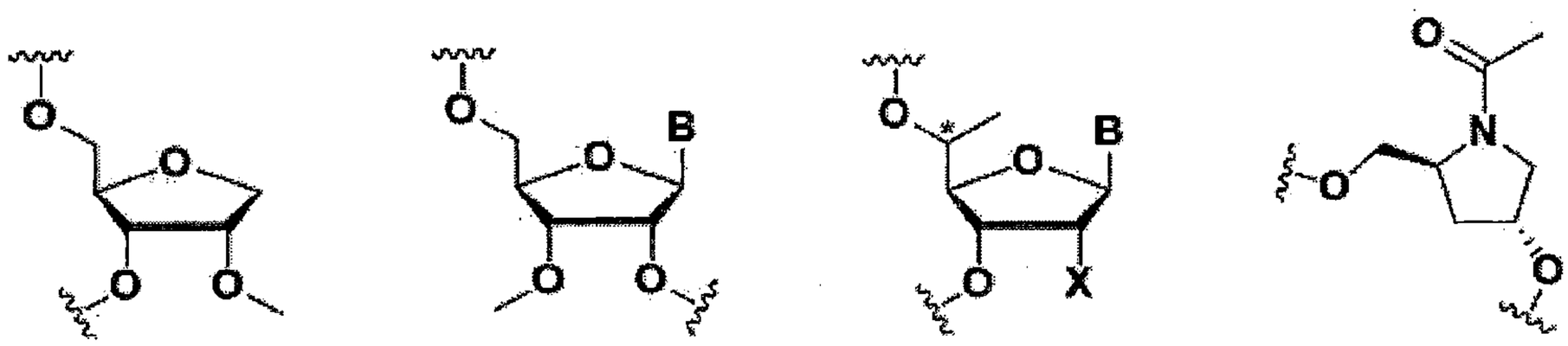
【0386】 某些實施例中，dsRNA 分子可在反義股種子區(亦即在反義股 5’-端位置 2-9)中引進熱失穩修飾，降低或抑制脫靶基因靜默，以優化 RNA 干擾作用。已發現 dsRNA 具有之反義股在從反義股 5’端算起前 9 個核苷酸位置內包含至少一個雙螺旋之熱失穩修飾時，具有降低之脫靶基因靜默活性。因此，有些實施例中，反義股在從反義股 5’端算起前 9 個核苷酸位置內包含至少一個(例如：一個、兩個、三個、四個、五個、或更多個)雙螺旋之熱失穩修飾。有些實施例中，一個或多個雙螺旋之熱失穩修飾位在從反義股 5’端算起之位置 2-9，或較佳為位置 4-8。有些其他實施例中，雙螺旋之熱失穩修飾位在從反義股 5’端算起之位置 6、7 或 8。再有些其他實施例中，雙螺旋熱失穩修飾位在從反義股 5’端算起之位置 7。術語「熱失穩修飾」包括可能造成 dsRNA 具有整體較低熔點(Tm)之修飾(較佳係 Tm 比沒有此等修飾之 dsRNA 之 Tm 降低 1、2、3 或 4 度)。有些實施例中，雙螺旋之熱失穩修飾位在從反義股 5’端算起之位置 2、3、4、5 或 9。

【0387】 熱失穩修飾可包括(但不限於)：去鹼基修飾；與相反股中相反核苷酸之錯配；及糖修飾，如：2’-去氧修飾或無環核苷酸，例如：非鎖核酸(UNA)或二醇核酸(GNA)。

【0388】 去鹼基修飾實例包括(但不限於)下列：



其中 R=H、Me、Et 或 OMe；R'=H、Me、Et 或 OMe；R"=H、Me、Et 或 OMe



Mod2
(2'-OMe去鹼基間隔基)

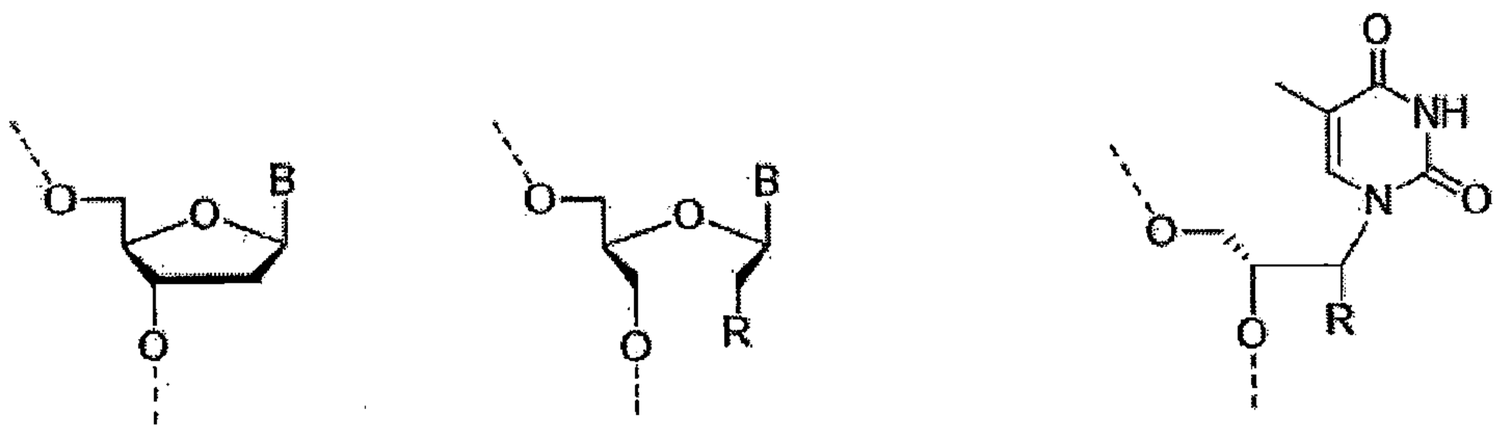
Mod3
(3'-OMe)

Mod4
(5'-Me)
X = OMe, F

Mod5
(Hyp-間隔基)

其中 B 為經修飾或未經修飾之核鹼基。

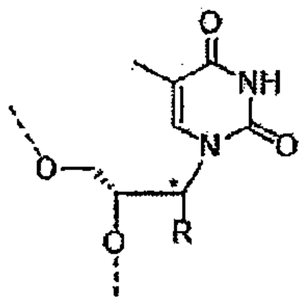
【0389】 糖修飾實例包括(但不限於)下列：



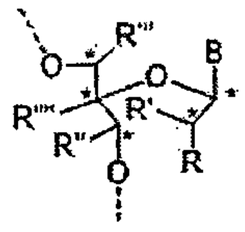
2'-去氧

非鎖核酸
R= H, OH, O-烷基

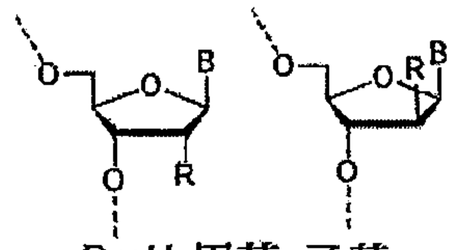
二醇核酸
R= H, OH, O-烷基



三醇核酸
R= H, OH, O-烷基



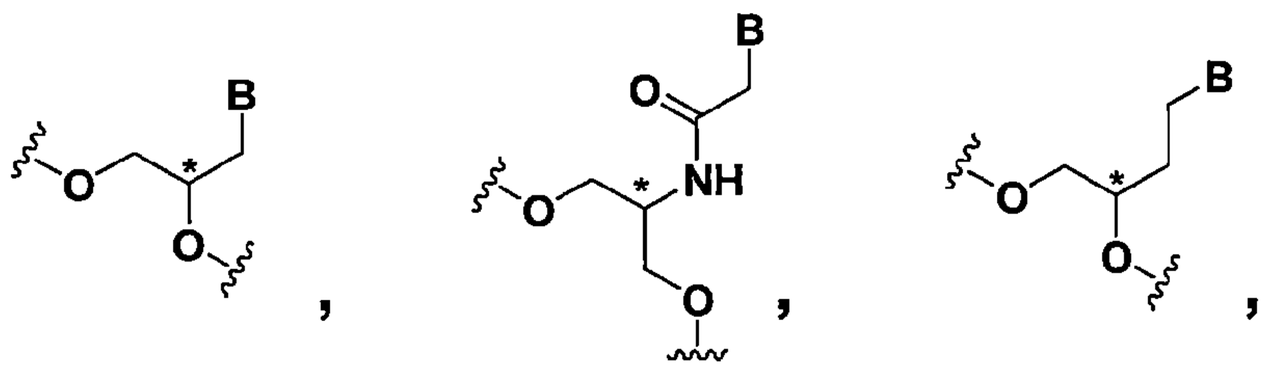
非鎖核酸
R= H, OH, CH_3, CH_2CH_3, O-烷基, NH_2, NHMe, NMe_2
R' = H, OH, CH_3, CH_2CH_3, O-烷基, NH_2, NHMe, NMe_2
R" = H, OH, CH_3, CH_2CH_3, O-烷基, NH_2, NHMe, NMe_2
R"' = H, OH, CH_3, CH_2CH_3, O-烷基, NH_2, NHMe, NMe_2
R"" = H, OH, CH_3, CH_2CH_3, O-烷基, NH_2, NHMe, NMe_2



R = H, 甲基, 乙基

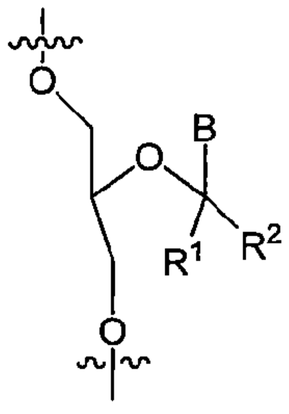
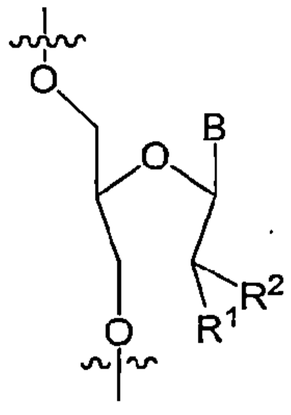
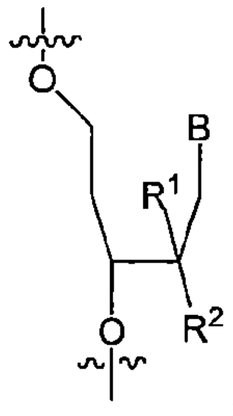
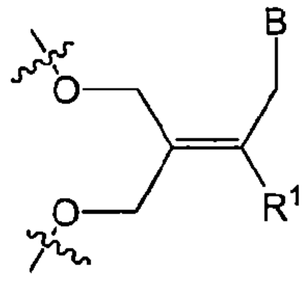
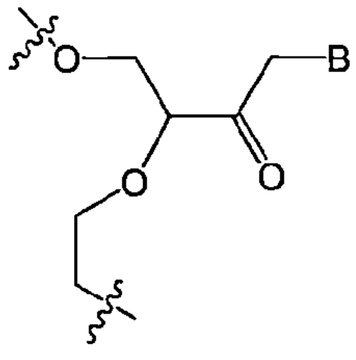
其中 B 為經修飾或未經修飾之核鹼基。

【0390】 有些實施例中，雙螺旋之熱失穩修飾係選自下列各物所組成群中：



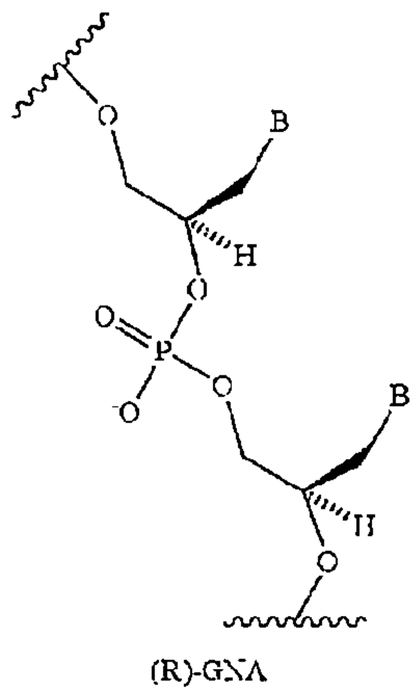
其中 B 為經修飾或未經修飾之核鹼基，且各結構式上之星號代表 *R*、*S* 或消旋性。

【0391】 術語「無環核苷酸」係指任何具有無環狀核糖之核苷酸，例如：其中核糖碳之間(例如：C1'-C2'、C2'-C3'、C3'-C4'、C4'-O4'、或 C1'-O4')沒有任何鍵及/或核苷酸中沒有至少一個分別獨立或組合之核糖碳或氧(例如：C1'、C2'、C3'、C4'或 O4')。有些實施例中，無環核苷酸為


， 
， 
， 
或 
，

其中 B 為經修飾或未經修飾之核鹼基，R^1 與 R^2 分別獨立為 H、鹵素、OR_3、或烷基；及 R_3 為 H、烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、或糖)。術語「UNA」係指無環之非鎖核酸，其中已移除糖之任何鍵結，形成非鎖「糖」殘基。一項實例中，UNA 亦包括已移除 C1'-C4'之間鍵結(亦即 C1'與 C4'碳之間碳-氧-碳共價鍵)之單體。其他實例中，已移除糖之 C2'-C3'鍵(亦即 C2'與 C3'碳之間碳-碳共價鍵)(參見 Mikhailov 等人之 Tetrahedron Letters, 26 (17): 2059 (1985)；及 Fluiter 等人，Mol. Biosyst., 10: 1039 (2009)，其等完整內容已以引用方式併入本文中)。無環衍生物在不會影響華生-克里克配對(Watson-Crick pairing)下，提供較大之主幹彈性。無環核苷酸可利用 2'-5'或 3'-5'鏈結進行鏈接。

【0392】 術語「GNA」係指二醇核酸，其為類似 DNA 或 RNA 之聚合物，但其「主幹」組成份上之差異在於其係利用磷酸二酯鍵鏈接之重覆甘油單位：

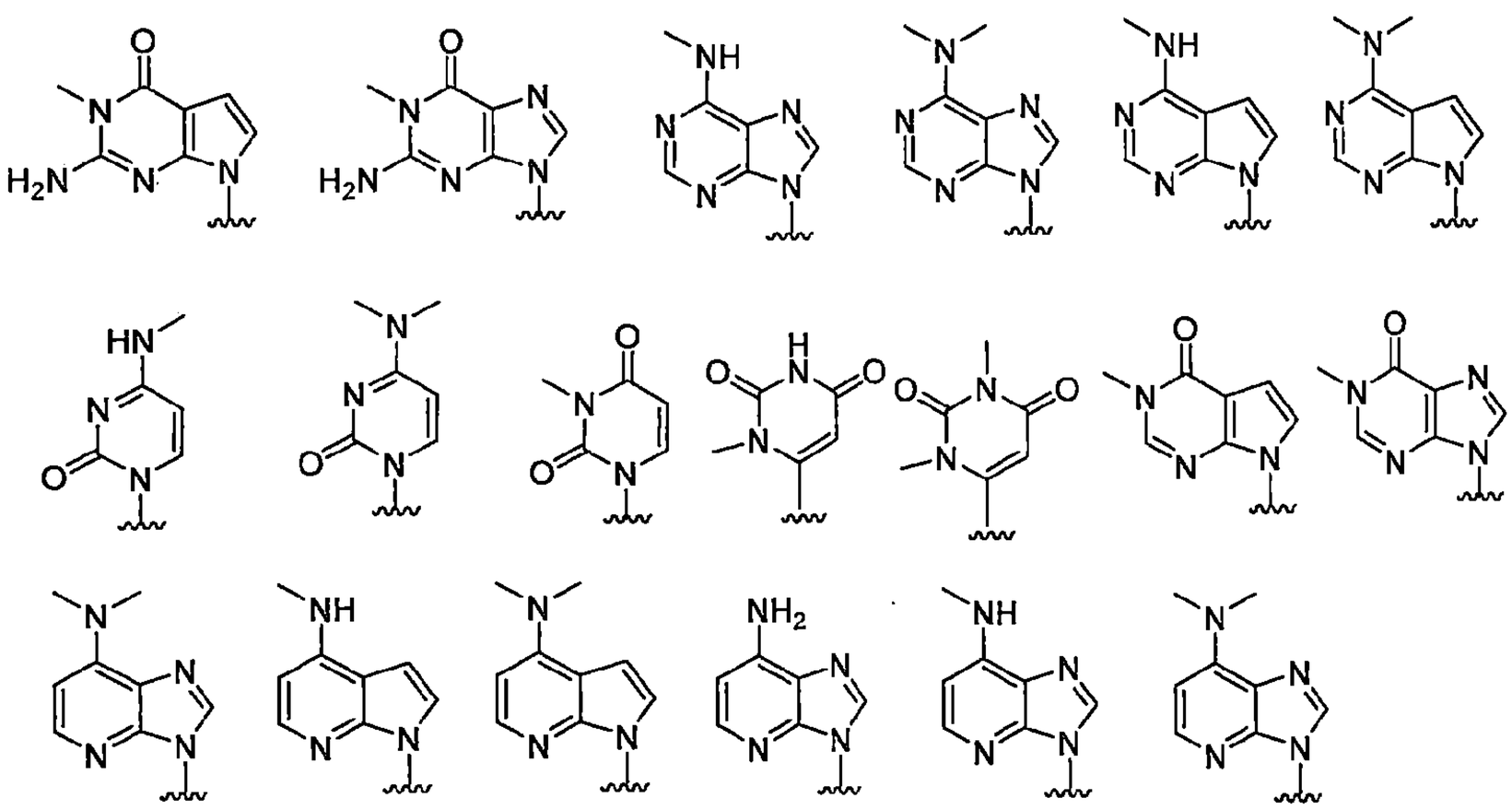


(R)-GNA

【0393】 雙螺旋之熱失穩修飾可為 dsRNA 雙螺旋內熱失穩性核苷酸與相反股中相反核苷酸之間之錯配(亦即非互補鹼基對)。錯配鹼基對實例包括 G：G、

G：A、G：U、G：T、A：A、A：C、C：C、C：U、C：T、U：U、T：T、U：T、或其組合。相關技藝已知之其他錯配鹼基對亦適合本發明。錯配會發生在天然核苷酸或經修飾核苷酸之核苷酸之間，亦即錯配鹼基對會發生在來自個別核苷酸之核鹼基之間，不受核苷酸之核糖上修飾影響。某些實施例中，dsRNA 分子在錯配對中包含至少一個核鹼基，其為 2’-去氧核鹼基；例如：2’-去氧核鹼基係在正義股上。

【0394】 有些實施例中，反義股種子區中雙螺旋之熱失穩修飾包括由具有受損之 W-C 之核苷酸與標靶 mRNA 上之互補鹼基進行 H-鍵結，如：

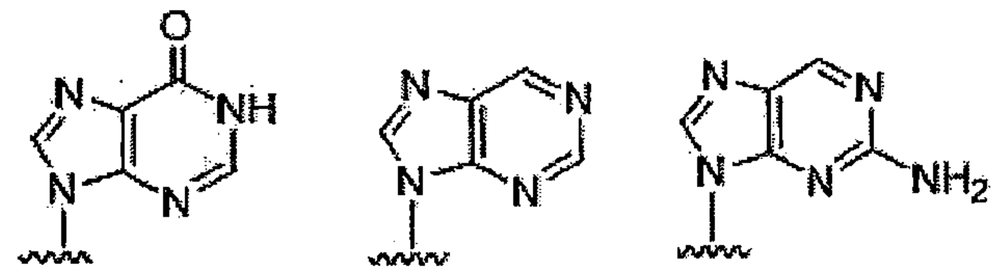


【0395】 去鹼基核苷酸、無環核苷酸修飾(包括 UNA 與 GNA)、與錯配修飾之更多實例詳細說明於 WO 2011/133876，其完整內容已以引用方式併入本文中。

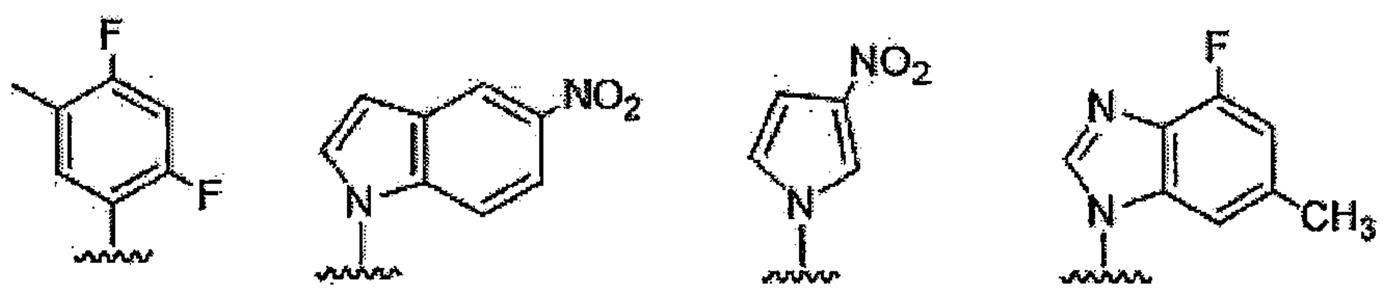
【0396】 熱失穩修飾亦可包括已降低或廢除與相反鹼基形成氫鍵能力之通用鹼基，及磷酸酯修飾。

【0397】 有些實施例中，雙螺旋之熱失穩修飾包括具有非典型鹼基之核苷酸，如(但不限於)：已破壞或完全廢除與相反股中鹼基形成氫鍵能力之核鹼基修

飾。此等核鹼基修飾已經過評估，分析 dsRNA 雙螺旋中心區之失穩性，其說明於 WO 2010/0011895，其完整內容已以引用方式併入本文中。核鹼基修飾實例為：

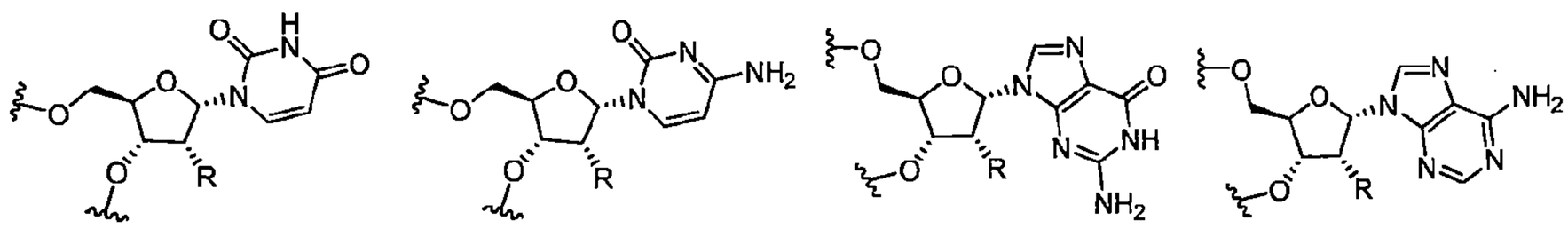


肌苷　　次黃苷　　2-胺基嘌呤



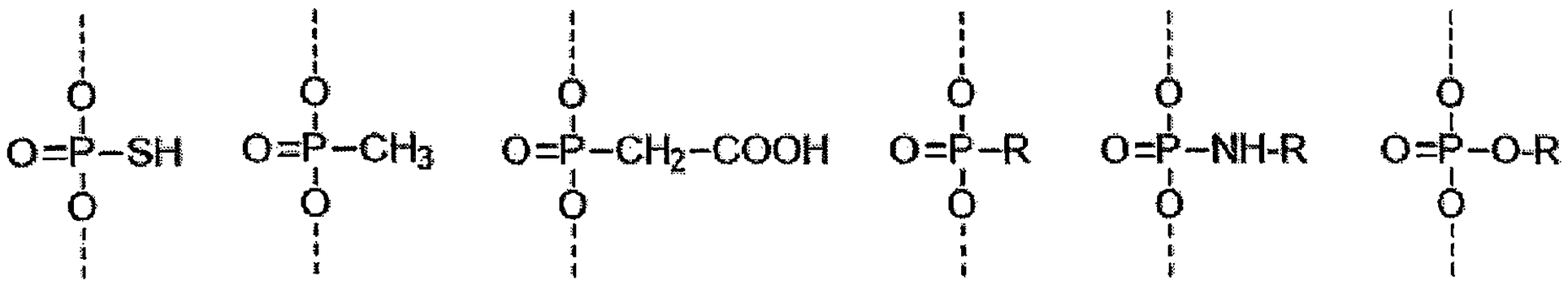
2,4-二氟甲苯　　5-硝基吲哚　　3-硝基吡咯　　4-氟-6-甲基苯并咪唑　　4-甲基苯并咪唑

有些實施例中，反義股種子區中雙螺旋之熱失穩修飾包括一個或多個與標靶 mRNA 上鹼基互補之α-核苷酸，如：



其中 R 為 H、OH、OCH_3、F、NH_2、NHMe、NMe_2或 O-烷基。

【0398】 相較於天然磷酸二酯鏈結，已知會降低 dsRNA 雙螺旋之熱穩定性之磷酸酯修飾實例為：



R=烷基

【0399】 R 基團之烷基可為 C_1-C_6烷基。R 基團之明確烷基包括(但不限於)：

甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、戊基、與己基。習此相關技藝者咸了解，依據核鹼基之功能角色來定義本發明 RNAi 劑之特異性，雖然核鹼基修飾可依本文說明之各種不同方式進行，例如：引進熱失穩修飾至本發明 RNAi 劑中，例如：目的在於相對於脫靶效應來加強中靶效應，但可以採用之修飾範圍及常出現在本發明 RNAi 劑上之修飾很容易遠大於非核鹼基修飾，例如：聚核糖核苷酸之糖基與/或磷酸酯主幹上之修飾。此等修飾更詳細說明於本發明其他章節，且明確地涵括在本發明 RNAi 劑中，不論具有原始核鹼基或如上述及/或如本文中其他說明之經修飾核鹼基。

【0400】 除了在反義股中包含熱失穩修飾之外，dsRNA 亦可包含一個或多個穩定化修飾。例如：dsRNA 可包含至少兩個(例如：兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個或更多個)穩定化修飾。在不受限制下，所有穩定化修飾均可出現在一股上。有些實施例中，正義股與反義股二者均包含至少兩個穩定化修飾。穩定化修飾可出現在正義股或反義股之任何核苷酸上。例如：穩定化修飾可出現在正義股與/或反義股之每一個核苷酸上；各穩定化修飾可呈交替型態出現在正義股或反義股上；或正義股或反義股包含呈交替型態之兩種穩定化修飾。正義股上之交替型態之穩定化修飾可能與反義股相同或相異，且正義股上之交替型態之穩定化修飾可能相對於反義股上之交替型態之穩定化修飾出現位移。

【0401】 有些實施例中，反義股包含至少兩個(例如：兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個或更多個)穩定化修飾。在不受限制下，反義股中之穩定化修飾可出現在任何位置上。有些實施例中，反義股包含之穩定化修飾係在從 5'-端起之位置 2、6、8、9、14 與 16。有些其他實施例中，反義股

包含之穩定化修飾係在從 5’-端起之位置 2、6、14 與 16。再有些其他實施例中，反義股包含之穩定化修飾係在從 5’-端起之位置 2、14 與 16。

【0402】 有些實施例中，反義股包含至少一個與失穩化修飾相鄰之穩定化修飾。例如：穩定化修飾可為失穩化修飾之 5’-端或 3’-端之核苷酸，亦即從失穩化修飾位置起之位置-1 或+1。有些實施例中，反義股分別在失穩化修飾 5’-端與 3’-端(亦即從失穩化修飾位置起之位置-1 與+1)包含穩定化修飾。

【0403】 有些實施例中，反義股在失穩化修飾之 3’-端(亦即從失穩化修飾位置起之位置+1 與+2)包含至少兩個穩定化修飾。

【0404】 有些實施例中，正義股包含至少兩個(例如：兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個或更多個)穩定化修飾。在不受限制下，正義股中之穩定化修飾可出現在任何位置上。有些實施例中，正義股在從 5’-端起位置 7、10 與 11 包含穩定化修飾。有些其他實施例中，正義股在從 5’-端起位置 7、9、10 與 11 包含穩定化修飾。有些實施例中，正義股在與反義股位置 11、12 與 15(從反義股 5’-端算起)相反或互補之位置包含穩定化修飾。有些其他實施例中，正義股在與反義股位置 11、12、13 與 15(從反義股 5’-端算起)相反或互補之位置包含穩定化修飾。有些實施例中，正義股包含一段有兩個、三個、或四個穩定化修飾。

【0405】 有些實施例中，正義股不在與反義股中雙螺旋之熱失穩修飾相反或互補之位置包含穩定化修飾。

【0406】 熱穩定化修飾實例包括(但不限於)：2’-氟修飾。其他熱穩定化修飾包括(但不限於)：LNA。

【0407】 有些實施例中，本發明 dsRNA 包含至少四個(例如：四個、五個、

六個、七個、八個、九個、十個或更多個) 2’-氟核苷酸。在不受限制下，所有 2’-氟核苷酸均出現在一股上。有些實施例中，正義股與反義股二者包含至少兩個 2’-氟核苷酸。2’-氟修飾可出現在正義股或反義股之任何核苷酸上。例如：2’-氟修飾可出現在正義股與/或反義股之每一個核苷酸上；各 2’-氟修飾可呈交替型態出現在正義股或反義股上；或正義股或反義股包含呈交替型態之兩個 2’-氟修飾。正義股上 2’-氟修飾之交替型態可能與反義股相同或相異，且正義股上之 2’-氟修飾之交替型態可能相對於反義股上 2’-氟修飾之交替型態出現位移。

【0408】 有些實施例中，反義股包含至少兩個(例如：兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個或更多個)2’-氟核苷酸。在不受限制下，反義股之 2’-氟修飾可出現在任何位置上。有些實施例中，反義股在從 5’-端起之位置 2、6、8、9、14 與 16 包含 2’-氟核苷酸。有些其他實施例中，反義股在從 5’-端起之位置 2、6、14 與 16 包含 2’-氟核苷酸。再有些其他實施例中，反義股在從 5’-端起之位置 2、14 與 16 包含 2’-氟核苷酸。

【0409】 有些實施例中，反義股包含至少一個與失穩化修飾相鄰之 2’-氟核苷酸。例如：2’-氟核苷酸可為在失穩化修飾之 5’-端或 3’-端(亦即從失穩化修飾位置起之位置-1 或+1)之核苷酸。有些實施例中，反義股分別在失穩化修飾之 5’-端與 3’-端(亦即從失穩化修飾位置起之位置-1 與+1)包含 2’-氟核苷酸。

【0410】 有些實施例中，反義股在失穩化修飾之 3’-端(亦即從失穩化修飾位置起之位置+1 與+2)包含至少兩個 2’-氟核苷酸。

【0411】 有些實施例中，正義股包含至少兩個(例如：兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個或更多個)2’-氟核苷酸。在不受限制下，正義股之 2’-氟修飾可出現在任何位置上。有些實施例中，反義股在從 5’-端起之

位置 7、10 與 11 包含 2’-氟核苷酸。有些其他實施例中，正義股在從 5’-端起之位置 7、9、10 與 11 包含 2’-氟核苷酸。有些實施例中，正義股在與反義股位置 11、12 與 15(從反義股 5’-端算起)相反或互補之位置包含 2’-氟核苷酸。有些其他實施例中，正義股在與反義股位置 11、12、13 與 15(從反義股 5’-端算起)相反或互補之位置包含 2’-氟核苷酸。有些實施例中，正義股包含一段兩個、三個、或四個 2’-氟核苷酸。

【0412】 有些實施例中，正義股不在與反義股中雙螺旋之熱失穩修飾相反或互補之位置包含 2’-氟核苷酸。

【0413】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子包含 21 個核苷酸(nt)正義股與 23 個核苷酸(nt)反義股，其中反義股包含至少一個熱失穩核苷酸，其中至少一個熱失穩核苷酸出現在反義股之種子區(亦即反義股 5’-端起之位置 2-9)，其中 dsRNA 之一端為鈍端，而另一端係 2 nt 之突出段，且其中 dsRNA 視需要進一步具有至少一個(例如：一個、兩個、三個、四個、五個、六個、或七個全部)下列特徵：(i)反義股包含 2、3、4、5 或 6 個 2’-氟修飾；(ii)反義股包含 1、2、3、4 或 5 個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結；(iii)正義股係與配體接合；(iv)正義股包含 2、3、4 或 5 個 2’-氟修飾；(v)正義股包含 1、2、3、4 或 5 個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結；(vi) dsRNA 包含至少四個 2’-氟修飾；及(vii) dsRNA 在反義股 5’-端包含鈍端。較佳係 2 nt 突出段在反義股之 3’-端。

【0414】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子包含正義股與反義股，其中：正義股之長度為 25-30 個核苷酸殘基，其中從 5’末端核苷酸開始(位置 1)，該正義股位置 1 至 23 包含至少 8 個核糖核苷酸；反義股之長度為 36-66 個核苷酸殘基，且從 3'末端核苷酸開始，該等位置中至少 8 個核糖核苷酸與正義股位置 1-

23 形成雙螺旋；其中至少反義股之 3'末端核苷酸未與正義股配對，且至多 6 個連續 3'末端核苷酸未與正義股配對，藉以形成 1-6 個核苷酸之 3'單股突出段；其中反義股 5'末端包含 10-30 個未與正義股配對之連續核苷酸，藉以形成 10-30 個核苷酸之單股 5'突出段；其中當正義股與反義股排比達最大互補性時，至少正義股 5'末端與 3'末端核苷酸係與反義股核苷酸配對，藉以在正義股與反義股之間形成實質上雙螺旋區；及當該雙股核酸引進哺乳動物細胞中時，反義股係沿著反義股至少 19 個核糖核苷酸長度，與標靶 RNA 充份互補，以降低標靶基因表現；及其中反義股包含至少一個熱失穩核苷酸，其中至少一個熱失穩核苷酸在反義股種子區(亦即反義股 5'-端位置 2-9)。例如：熱失穩核苷酸出現在與正義股 5'-端位置 14-17 相反或互補之位置之間，且其中 dsRNA 視需要進一步具有至少一個(例如：一個、兩個、三個、四個、五個、六個、或七個全部)下列特徵：(i)反義股包含 2、3、4、5 或 6 個 2'-氟修飾；(ii)反義股包含 1、2、3、4 或 5 個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結；(iii)正義股係與配體接合；(iv)正義股包含 2、3、4 或 5 個 2'-氟修飾；(v)正義股包含 1、2、3、4 或 5 個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結；及(vi) dsRNA 包含至少四個 2'-氟修飾；及(vii) dsRNA 包含長度為 12-30 對核苷酸之雙螺旋區。

【0415】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子包含正義股與反義股，其中該 dsRNA 分子包含長度為至少 25 個及至多 29 個核苷酸之正義股及長度為至多 30 個核苷酸之反義股，其中正義股包含經修飾之核苷酸，其可以在 5'端起之位置 11 進行酵素性降解，其中該正義股之 3'端與該反義股之 5'端形成鈍端，及該反義股之 3'端比正義股長 1-4 個核苷酸，其中雙螺旋區之長度為至少 25 個核苷酸，及當該 dsRNA 分子引進哺乳動物細胞中時，該反義股係沿著反義股至少 19 nt 之

長度，與標靶 mRNA 充份互補，以降低標靶基因表現，且其中由 dicer 裂解該 dsRNA，較佳係產生包含該反義股 3’端之 siRNA，藉以降低哺乳動物中標靶基因之表現，其中反義股包含至少一個熱失穩核苷酸，其中至少一個熱失穩核苷酸係在反義股之種子區(亦即反義股 5’-端之位置 2-9)，且其中 dsRNA 視需要進一步具有至少一個(例如：一個、兩個、三個、四個、五個、六個、或七個全部)下列特徵：(i)反義股包含 2、3、4、5 或 6 個 2’-氟修飾；(ii)反義股包含 1、2、3、4 或 5 個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結；(iii)正義股係與配體接合；(iv)正義股包含 2、3、4 或 5 個 2’-氟修飾；(v)正義股包含 1、2、3、4 或 5 個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結；及(vi) dsRNA 包含至少四個 2’-氟修飾；及(vii) dsRNA 具有長度為 12-29 對核苷酸之雙螺旋區。

【0416】 有些實施例中，dsRNA 分子之正義股與反義股中每一個核苷酸均可經修飾。各核苷酸均可經相同或相異修飾法修飾，其可包括一個或兩個非鏈接性磷酸酯氧與/或一個或多個鏈接性磷酸酯氧之一個或多個改變；核糖組份之改變，例如：核糖上 2′羥基之改變；磷酸根部份體全部被「脫磷」連接子置換；修飾或置換天然鹼基；及置換或修飾核糖-磷酸酯主幹。

【0417】 當核酸為亞單位之聚合物時，可以在核酸內重覆位置進行許多修飾，例如：鹼基、或磷酸根部份體、或磷酸根部份體之非鏈接性 O 之修飾。有些例子中，會在核酸之所有相關位置上進行修飾，但許多例子中則不然。例如：可能僅在 3’或 5’末端位置進行修飾，可能僅在一股的末端區，例如：一股的末端核苷酸或最後 2、3、4、5、或 10 個核苷酸位置進行修飾。可能在雙股區、單股區、或這兩個區進行修飾。可能在 RNA 之雙股區進行修飾或可能僅在 RNA 之單股區進行修飾。例如：非鏈接性 O 位置上之硫代磷酸酯修飾可能僅出現在

一個或兩個末端，可能僅出現在末端區，例如：一股的末端核苷酸或最後 2、3、4、5、或 10 個核苷酸位置，或可能出現在雙股與單股區，特定言之在末端。該(等)5’端可能經磷酸化。

【0418】 可能例如：為了加強穩定性，而在突出段包括特定鹼基，或在單股突出段，例如：5’或 3’突出段、或兩者包括經修飾核苷酸或核苷酸替代物。例如：可能需要在突出段包括嘌呤核苷酸。有些實施例中，3’或 5’突出段之所有或有些鹼基可經修飾，例如：具有本文說明之修飾。該修飾可包括例如：利用相關技藝已知之修飾法修飾核糖 2’位置，例如：改用去氧核糖核苷酸、2’-去氧-2’-氟(2’-F)或 2’-O-甲基修飾替代核鹼基之核糖、及磷酸根之修飾，例如：硫代磷酸酯修飾。突出段不一定與標靶序列為同源性。

【0419】 有些實施例中，正義股與反義股之每一個殘基分別獨立經 LNA、HNA、CeNA、2’-甲氧基乙基、2’- O-甲基、2’-O-烯丙基、2’-C-烯丙基、2’-去氧、或 2’-氟修飾。股中可包含超過一個修飾。有些實施例中，正義股與反義股之每一個殘基分別獨立經 2’-O-甲基或 2’-氟修飾。咸了解，此等修飾係除了雙螺旋之至少一個熱失穩修飾以外，再額外出現在反義股上。

【0420】 正義股與反義股通常出現至少兩種不同修飾。彼等兩種修飾可為 2’-去氧、2’- O-甲基或 2’-氟修飾、無環核苷酸或其他修飾。有些實施例中，正義股與反義股各包含選自 2’-O-甲基或 2’-去氧之兩種不同修飾之核苷酸。有些實施例中，正義股與反義股之每一個殘基分別獨立經 2'-O-甲基核苷酸、2’-去氧核苷酸、2′-去氧-2’-氟核苷酸、2'-O-N-甲基乙醯胺(2'-O-NMA)核苷酸、2'-O-二甲基胺基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)核苷酸、2'-O-胺基丙基(2'-O-AP)核苷酸、或 2'-ara-F 核苷酸修飾。再次，咸了解此等修飾係除了雙螺旋之至少一個熱失穩修飾

以外，再額外出現在反義股上。

【0421】有些實施例中，本發明 dsRNA 分子包含交替修飾型態，特別在 B1、B2、B3、B1’、B2’、B3’、B4’區。本文所採用術語「交替基序」或「交替型態」係指具有一或多種修飾之基序，各修飾係在一股之交替核苷酸上進行。該交替核苷酸可能係指每隔一個核苷酸有一個修飾或每隔三個核苷酸有一個修飾，或類似型態。例如：若 A、B 與 C 分別代表核苷酸上一種修飾時，則該交替基序可為「ABABABABABAB...」、「AABBAABBAABB...」、「AABAABAABAAB...」、「AAABAAABAAAB...」、「AAABBBAAABBB...」、或「ABCABCABCABC...」，等等。交替基序中可能包括相同或不同之修飾型態。例如：若 A、B、C、D 分別代表核苷酸上一種修飾型態時，交替型態(亦即每隔一個核苷酸上之修飾)可能相同，但各正義股或反義股之修飾型態可能分別選自交替基序中之數種修飾可能性，如：「ABABAB...」、「ACACAC...」、「BDBDBD...」、或「CDCDCD...」，等等。

【0422】有些實施例中，本發明 RNAi 劑包含在正義股上交替基序之修飾型態相對於反義股上交替基序之修飾型態出現位移。該位移可使正義股核苷酸之經修飾基團對應於反義股核苷酸之經不同修飾之基團，且反之亦然。例如：當正義股與 dsRNA 雙螺旋中反義股配對時，雙螺旋區內之正義股之交替基序可能始於該股 5’-3’之「ABABAB」，而反義股之交替基序可能始於該股 3’-5’之「BABABA」。另一項實例中，雙螺旋區內之正義股之交替基序可能始於該股 5’-3’之「AABBAABB」，而反義股之交替基序可能始於該股 3’-5’之「BBAABBAA」，因此正義股與反義股之間之修飾型態會出現完全或部份位移。

【0423】本發明 dsRNA 分子可能進一步包含至少一個硫代磷酸酯或甲基

膦酸酯之核苷酸之間鏈結。硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結修飾可能出現在正義股或反義股或兩股之股中任何位置之任何核苷酸上。例如：核苷酸之間鏈結修飾可能出現在正義股與/或反義股之每一個核苷酸上；各核苷酸之間鏈結修飾可能呈交替型態出現在正義股或反義股上；或正義股或反義股可能包含呈交替型態之兩種核苷酸之間鏈結修飾。正義股上核苷酸之間鏈結之交替修飾型態可能與反義股相同或不同，正義股上核苷酸之間鏈結之交替修飾型態相對於反義股上核苷酸之間鏈結之交替修飾型態可能出現位移。

【0424】 有些實施例中，dsRNA 分子包含在突出段區之硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結修飾。例如：突出段區包含兩個核苷酸，其在兩個核苷酸之間具有硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結。亦可能進行核苷酸之間鏈結修飾來鏈接突出段核苷酸與雙螺旋區內末端配對之核苷酸。例如：至少 2、3、4 個、或所有突出段核苷酸可透過硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結進行鏈接，且可視需要可能有額外硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結來鏈接該突出段核苷酸與鄰接該突出段核苷酸之配對核苷酸。例如：末端三個核苷酸之間可能有至少兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結，三個核苷酸中有兩個為突出段核苷酸，第三個為鄰接該突出段核苷酸之配對核苷酸。較佳係這三個末端核苷酸可在反義股 3’-端。

【0425】 有些實施例中，dsRNA 分子之正義股包含 1-10 個具有 2 至 10 個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結之嵌段，其間分隔 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 或 16 個磷酸酯之核苷酸之間鏈結，其中一個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結位在寡核苷酸序列中任何位置，且該正義股係與包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯與磷酸酯之核苷酸之間鏈結之

任何組合之反義股或與包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯鏈結之反義股配對。

【0426】有些實施例中，dsRNA 分子之反義股包含兩個具有 2 個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結之嵌段，其間分隔 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、或 18 個磷酸酯之核苷酸之間鏈結，其中一個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結位在寡核苷酸序列中任何位置，且該反義股係與包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯與磷酸酯之核苷酸之間鏈結之任何組合之正義股或與包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯鏈結之反義股配對。

【0427】有些實施例中，dsRNA 分子之反義股包含兩個具有 3 個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結之嵌段，其間分隔 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 或 16 個磷酸酯之核苷酸之間鏈結，其中一個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結位在寡核苷酸序列中任何位置，且該反義股係與包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯與磷酸酯之核苷酸之間鏈結之任何組合之正義股或與包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯鏈結之反義股配對。

【0428】有些實施例中，dsRNA 分子之反義股包含兩個具有四個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結之嵌段，其間分隔 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 個磷酸酯之核苷酸之間鏈結，其中一個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結位在寡核苷酸序列中任何位置，且該反義股係與包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯與磷酸酯之核苷酸之間鏈結之任何組合之正義股或與包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯鏈結之反義股配對。

【0429】有些實施例中，dsRNA 分子之反義股包含兩個具有五個硫代磷酸

酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結之嵌段，其間分隔 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 個磷酸酯之核苷酸之間鏈結，其中一個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結位在寡核苷酸序列中任何位置，且該反義股係與包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯與磷酸酯之核苷酸之間鏈結之任何組合之正義股或與包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯鏈結之反義股配對。

【0430】 有些實施例中，dsRNA 分子之反義股包含兩個具有六個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結之嵌段，其間分隔 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個磷酸酯之核苷酸之間鏈結，其中一個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結位在寡核苷酸序列中任何位置，且該反義股係與包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯與磷酸酯之核苷酸之間鏈結之任何組合之正義股或與包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯鏈結之反義股配對。

【0431】 有些實施例中，dsRNA 分子之反義股包含兩個具有七個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結之嵌段，其間分隔 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個磷酸酯之核苷酸之間鏈結，其中一個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結位在寡核苷酸序列中任何位置，且該反義股係與包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯與磷酸酯之核苷酸之間鏈結之任何組合之正義股或與包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯鏈結之反義股配對。

【0432】 有些實施例中，dsRNA 分子之反義股包含兩個具有八個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結之嵌段，其間分隔 1、2、3、4、5 或 6 個磷酸酯之核苷酸之間鏈結，其中一個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結位在寡核苷酸序列中任何位置，且該反義股係與包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯與磷酸酯之核苷酸之間鏈結之任何組合之正義股或與包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯

或磷酸酯鏈結之反義股配對。

【0433】 有些實施例中，dsRNA 分子之反義股包含兩個具有九個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結之嵌段，其間分隔 1、2、3 或 4 個磷酸酯之核苷酸之間鏈結，其中一個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結位在寡核苷酸序列中任何位置，且該反義股係與包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯與磷酸酯之核苷酸之間鏈結之任何組合之正義股或與包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯鏈結之反義股配對。

【0434】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子進一步在正義股與/或反義股之 1-10 個末端位置(群)包含一個或多個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結修飾。例如：至少 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個核苷酸可透過硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結，與正義股與/或反義股之一端或兩端鏈結。

【0435】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子進一步在各正義股與/或反義股之雙螺旋內部區內 1-10 個位置包含一個或多個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結修飾。例如：至少 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個核苷酸可透過硫代磷酸酯、甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結，與正義股 5’-端算起之雙螺旋區位置 8-16 鏈結；dsRNA 分子可視需要進一步在 1-10 個末端位置(群)內包含一個或多個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結修飾。

【0436】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子進一步在正義股(從 5’-端算起)位置 1-5 內包含 1 至 5 個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結修飾(群)及在位置 18-23 內包含 1 至 5 個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結修飾(群)，及在反義股(從 5’-端算起)位置 1 與 2 包含 1 至 5 個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 18-23 內包含 1 至 5 個。

【0437】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子進一步在正義股(從 5’-端算起)位置 1-5 內包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在與位置 18-23 內包含一個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結修飾，及在反義股(從 5’-端算起)位置 1 與 2 包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 18-23 內包含兩個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結修飾。

【0438】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子進一步在正義股(從 5’-端算起)位置 1-5 內包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 18-23 內包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾，及在反義股(從 5’-端算起)位置 1 與 2 包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 18-23 內包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾。

【0439】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子進一步正義股(從 5’-端算起)位置 1-5 內包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 18-23 內包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾，及在反義股(從 5’-端算起)位置 1 與 2 包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 18-23 內包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾。

【0440】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子進一步在正義股(從 5’-端算起)位置 1-5 內包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 18-23 內包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾，及在反義股(從 5’-端算起)位置 1 與 2 包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 18-23 內包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾。

【0441】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子進一步在正義股(從 5’-端算起)位置 1-5 內包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 18-23 內包含一

個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾，及在反義股(從 5’-端算起)位置 1 與 2 包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 18-23 內包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾。

【0442】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子進一步在正義股(從 5’-端算起)位置 1-5 內包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及一個在位置 18-23 內，及在反義股(從 5’-端算起)位置 1 與 2 包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 18-23 內包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾。

【0443】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子進一步在正義股(從 5’-端算起)位置 1-5 內包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾，及在反義股(從 5’-端算起)位置 1 與 2 包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 18-23 內包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾。

【0444】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子進一步在正義股(從 5’-端算起)位置 1-5 內包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾，及在反義股(從 5’-端算起)位置 1 與 2 包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 18-23 內包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾。

【0445】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子進一步在正義股(從 5’-端算起)位置 1-5 內包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及一個在位置 18-23 內，及在反義股(從 5’-端算起)位置 1 與 2 包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 18-23 內包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾。

【0446】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子進一步在正義股(從 5’-端算起)位置 1-5 內包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 18-23 內包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾，及在反義股(從 5’-端算起)位置 1 與 2 包

含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 18-23 內包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾。

【0447】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子進一步在正義股(從 5’-端算起)位置 1-5 內包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 18-23 內包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾，及在反義股(從 5’-端算起)位置 1 與 2 包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 18-23 內包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾。

【0448】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子進一步在正義股(從 5’-端算起)位置 1 與 2 包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 20 與 21 包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾，及在反義股(從 5’-端算起)位置 1 包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及一個在位置 21。

【0449】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子進一步在正義股(從 5’-端算起)位置 1 包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 21 包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾，及在反義股(從 5’-端算起)位置 1 與 2 包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 20 與 21 包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾。

【0450】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子進一步在正義股(從 5’-端算起)位置 1 與 2 包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 21 與 22 包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾，及在反義股(從 5’-端算起)位置 1 包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 21 包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾。

【0451】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子進一步在正義股(從 5’-端算起)

位置 1 包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 21 包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾，及在反義股(從 5’-端算起)位置 1 與 2 包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 21 與 22 包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾。

【0452】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子進一步在正義股(從 5’-端算起)位置 1 與 2 包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 22 與 23 包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾，及在反義股(從 5’-端算起)位置 1 包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 21 包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾。

【0453】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子進一步在正義股(從 5’-端算起)位置 1 包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 21 包含一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾，及在反義股(從 5’-端算起)位置 1 與 2 包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾及在位置 23 與 23 包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結修飾。

【0454】 有些實施例中，本發明化合物包含主幹對掌性中心之型態。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含至少 5 個呈 Sp 組態之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含至少 6 個呈 Sp 組態之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含至少 7 個呈 Sp 組態之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含至少 8 個呈 Sp 組態之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含至少 9 個呈 Sp 組態之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含至少 10 個呈 Sp 組態之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹

對掌性中心型態包含至少 11 個呈 Sp 組態之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含至少 12 個呈 Sp 組態之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含至少 13 個呈 Sp 組態之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含至少 14 個呈 Sp 組態之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含至少 15 個呈 Sp 組態之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含至少 16 個呈 Sp 組態之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含至少 17 個呈 Sp 組態之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含至少 18 個呈 Sp 組態之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含至少 19 個呈 Sp 組態之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含不超過 8 個呈 Rp 組態之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含不超過 7 個呈 Rp 組態之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含不超過 6 個呈 Rp 組態之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含不超過 5 個呈 Rp 組態之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含不超過 4 個呈 Rp 組態之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含不超過 3 個呈 Rp 組態之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含不超過 2 個呈 Rp 組態之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含不超過 1 個呈 Rp 組態之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含不超過 8 個不為對掌性之核苷酸之間鏈結(其非限制性實例為磷酸二酯)。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含不超過 7 個不為對掌性之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主

幹對掌性中心型態包含不超過 6 個不為對掌性之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含不超過 5 個不為對掌性之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含不超過 4 個不為對掌性之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含不超過 3 個不為對掌性之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含不超過 2 個不為對掌性之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含不超過 1 個不為對掌性之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含至少 10 個呈 Sp 組態之核苷酸之間鏈結及不超過 8 個不為對掌性之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含至少 11 個呈 Sp 組態之核苷酸之間鏈結及不超過 7 個不為對掌性之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含至少 12 個呈 Sp 組態之核苷酸之間鏈結及不超過 6 個不為對掌性之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含至少 13 個呈 Sp 組態之核苷酸之間鏈結及不超過 6 個不為對掌性之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含至少 14 個呈 Sp 組態之核苷酸之間鏈結及不超過 5 個不為對掌性之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，常見之主幹對掌性中心型態包含至少 15 個呈 Sp 組態之核苷酸之間鏈結及不超過 4 個不為對掌性之核苷酸之間鏈結。有些實施例中，呈 Sp 組態之核苷酸之間鏈結視需要為連續或不連續。有些實施例中，呈 Rp 組態之核苷酸之間鏈結視需要為連續或不連續。有些實施例中，不為對掌性之核苷酸之間鏈結視需要為連續或不連續。

【0455】 有些實施例中，本發明化合物包含之嵌段係呈立體化學嵌段。有些實施例中，嵌段為 Rp 嵌段，其中嵌段之各核苷酸之間鏈結為 Rp。有些實施例

中，5’-嵌段為 Rp 嵌段。有些實施例中，3’-嵌段為 Rp 嵌段。有些實施例中，嵌段為 Sp 嵌段，其中嵌段之各核苷酸之間鏈結為 Sp。有些實施例中，5’-嵌段為 Sp 嵌段。有些實施例中，3’-嵌段為 Sp 嵌段。有些實施例中，所提供之寡核苷酸包含 Rp 與 Sp 兩種嵌段。有些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一個或多個 Rp，但不包含 Sp 嵌段。有些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一個或多個 Sp，但不包含 Rp 嵌段。有些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一個或多個 PO 嵌段，其中各核苷酸之間鏈結係呈天然磷酸酯鏈結。

【0456】 有些實施例中，本發明化合物包含之 5’-嵌段為 Sp 嵌段，其中各糖部分體包含 2’-F 修飾。有些實施例中，5’-嵌段為 Sp 嵌段，其中各核苷酸之間鏈結為經修飾之核苷酸之間鏈結，及各糖部分體包含 2’-F 修飾。有些實施例中，5’-嵌段為 Sp 嵌段，其中各核苷酸之間鏈結為硫代磷酸酯鏈結，及各糖部分體包含 2’-F 修飾。有些實施例中，5’-嵌段包含 4 個或更多個核苷單位。有些實施例中，5’-嵌段包含 5 個或更多個核苷單位。有些實施例中，5’-嵌段包含 6 個或更多個核苷單位。有些實施例中，5’-嵌段包含 7 個或更多個核苷單位。有些實施例中，3’-嵌段為 Sp 嵌段，其中各糖部分體 包含 2’-F 修飾。有些實施例中，3’-嵌段為 Sp 嵌段，其中各核苷酸之間鏈結為經修飾之核苷酸之間鏈結，及各糖部分體包含 2’-F 修飾。有些實施例中，3’-嵌段為 Sp 嵌段，其中各核苷酸之間鏈結為硫代磷酸酯鏈結，及各糖部分體包含 2’-F 修飾。有些實施例中，3’-嵌段包含 4 個或更多個核苷單位。有些實施例中，3’-嵌段包含 5 個或更多個核苷單位。有些實施例中，3’-嵌段包含 6 個或更多個核苷單位。有些實施例中，3’-嵌段包含 7 個或更多個核苷單位。

【0457】 有些實施例中，本發明化合物在一區包含一種核苷或在寡核苷酸

之後接著為特定一種核苷酸之間鏈結，例如：天然磷酸酯鏈結、經修飾之核苷酸之間鏈結、Rp 對掌性核苷酸之間鏈結、Sp 對掌性核苷酸之間鏈結，等等。有些實施例中，A 後面為 Sp。有些實施例中，A 後面為 Rp。有些實施例中，A 後面為天然磷酸酯鏈結(PO)。有些實施例中，U 後面為 Sp。有些實施例中，U 後面為 Rp。有些實施例中，U 後面為天然磷酸酯鏈結(PO)。有些實施例中，C 後面為 Sp。有些實施例中，C 後面為 Rp。有些實施例中，C 後面為天然磷酸酯鏈結(PO)。有些實施例中，G 後面為 Sp。有些實施例中，G 後面為 Rp。有些實施例中，G 後面為天然磷酸酯鏈結(PO)。有些實施例中，C 與 U 後面為 Sp。有些實施例中，C 與 U 後面為 Rp。有些實施例中，C 與 U 後面為天然磷酸酯鏈結(PO)。有些實施例中，A 與 G 後面為 Sp。有些實施例中，A 與 G 後面為 Rp。

【0458】有些實施例中，反義股在核苷酸位置 21 與 22 之間及核苷酸位置 22 與 23 之間包含硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結，其中反義股在反義股種子區(亦即反義股 5’-端之位置 2-9)中雙螺旋包含至少一個熱失穩修飾，且其中 dsRNA 視需要進一步具有至少一個(例如：一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個或八個全部)下列特徵：(i)反義股包含 2、3、4、5 或 6 個 2’-氟修飾；(ii)反義股包含 3、4 或 5 個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結；(iii)正義股係與配體接合；(iv)正義股包含 2、3、4 或 5 個 2’-氟修飾；(v)正義股包含 1、2、3、4 或 5 個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結；(vi)dsRNA 包含至少四個 2’-氟修飾；(vii) dsRNA 包含長度為 12-40 對核苷酸之雙螺旋區；及(viii)dsRNA 在反義股 5’-端具有鈍端。有些實施例中，反義股在核苷酸位置 1 與 2 之間、核苷酸位置 2 與 3 之間、核苷酸位置 21 與 22 之間、及核苷酸位置 22 與 23 之間包含硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結，其中反義股在反義股種子區(亦即反義股 5’-端之位置 2-9)中雙螺旋包含至少

一個熱失穩修飾，且其中 dsRNA 視需要進一步具有至少一個(例如：一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個或八個全部)下列特徵：(i) 反義股包含 2、3、4、5 或 6 個 2’-氟修飾；(ii)正義股係與配體接合；(iii)正義股包含 2、3、4 或 5 個 2’-氟修飾；(iv)正義股包含 1、2、3、4 或 5 個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結；(v)dsRNA 包含至少四個 2’-氟修飾；(vi)dsRNA 包含長度為 12-40 對核苷酸之雙螺旋區；(vii)dsRNA 包含長度為 12-40 對核苷酸之雙螺旋區；及(viii)dsRNA 具有反義股 5’-端之鈍端。

【0459】 有些實施例中，正義股在核苷酸位置 1 與 2 之間及核苷酸位置 2 與 3 之間包含硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結，其中反義股在反義股種子區(亦即反義股 5’-端之位置 2-9)中雙螺旋包含至少一個熱失穩修飾，且其中 dsRNA 視需要進一步具有至少一個(例如：一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個或八個全部)下列特徵：(i)反義股包含 2、3、4、5 或 6 個 2’-氟修飾；(ii) 反義股包含 1、2、3、4 或 5 個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結；(iii)正義股係與配體接合；(iv)正義股包含 2、3、4 或 5 個 2’-氟修飾；(v)正義股包含 3、4 或 5 個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結；(vi)dsRNA 包含至少四個 2’-氟修飾；(vii)dsRNA 包含長度為 12-40 對核苷酸之雙螺旋區；及(viii)dsRNA 具有反義股 5’-端之鈍端。

【0460】 有些實施例中，正義股在核苷酸位置 1 與 2 之間及核苷酸位置 2 與 3 之間包含硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結，反義股在核苷酸位置 1 與 2 之間、核苷酸位置 2 與 3 之間、核苷酸位置 21 與 22 之間、及核苷酸位置 22 與 23 之間包含硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結，其中反義股在反義股種子區(亦即反義股 5’-端之位置 2-9)中雙螺旋包含至少一個熱失穩修飾，且其中 dsRNA 視需要進一步具有至少一個(例如：一個、兩個、三個、四個、五個、六個、或七個全部)下列

特徵：(i)反義股包含 2、3、4、5 或 6 個 2’-氟修飾；(ii)正義股係與配體接合；(iii)正義股包含 2、3、4 或 5 個 2’-氟修飾；(iv)正義股包含 3、4 或 5 個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結；(v)dsRNA 包含至少四個 2’-氟修飾；(vi)dsRNA 包含長度為 12-40 對核苷酸之雙螺旋區；及(vii)dsRNA 具有反義股 5’-端之鈍端。

【0461】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子在雙螺旋內包含與標靶錯配(群)，或其組合。錯配可能發生於突出段區或雙螺旋區。鹼基對可能依據其促進解離或熔解之傾向排序(例如：依據特定配對之結合或解離之自由能，最簡單之方法為逐對檢視該配對核苷酸，但亦可針對鄰接核苷酸，或採用類似分析法)。以促進解離而言：A：U 優於 G：C；G：U 優於 G：C；及 I：C 優於 G：C(I=肌苷)。錯配，例如：非典型或典型以外之配對(如本文中其他說明)優於典型(A：T、A：U、G：C)配對；且包括通用鹼基之配對優於典型配對。

【0462】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子包含從反義股 5’-端起雙螺旋區內前 1、2、3、4、或 5 對鹼基中至少一對為可分別獨立選自：A：U、G：U、I：C，及錯配對，例如：非典型或典型以外之配對或包括通用鹼基之配對，以促進雙螺旋反義股 5’-端之解離。

【0463】 有些實施例中，反義股 5’-端起雙螺旋區內 1-位置之核苷酸係選自下列各物所組成群中：A、dA、dU、U、與 dT。或者，反義股 5’ -端起雙螺旋區內前 1、2 或 3 對鹼基中至少一對為 AU 鹼基對。例如：反義股 5’ -端起雙螺旋區內第一對鹼基為 AU 鹼基對。

【0464】 已發現，在單股或雙股寡核苷酸中任何位置之二核苷酸之磷酸二酯(PO)、硫代磷酸酯(PS)、與/或二硫代磷酸酯(PS2)鏈結之 3’-端引進 4’-經修飾與/或 5’-經修飾核苷酸時，可對核苷酸之間鏈結產生立體效應，因此可以保護或

穩定，以對抗核酸酶。

【0465】 有些實施例中，可將 5’-經修飾之核苷引進單股或雙股 siRNA 中任何位置之二核苷酸 3’-端。例如：可將 5’-烷基化核苷引進單股或雙股 siRNA 中任何位置之二核苷酸 3’-端。核糖 5’位置之烷基可以為消旋性或純對掌性 *R* 或 *S* 異構物。5’-烷基化核苷實例為 5’-甲基核苷。5’-甲基可為消旋性或純對掌性 *R* 或 *S* 異構物。

【0466】 有些實施例中，可將 4’-經修飾之核苷引進單股或雙股 siRNA 中任何位置之二核苷酸 3’-端。例如：可將 4’-烷基化核苷引進單股或雙股 siRNA 中任何位置之二核苷酸 3’-端。核糖 4’位置之烷基可為消旋性或純對掌性 *R* 或 *S* 異構物。4’-烷基化核苷實例為 4’-甲基核苷。4’-甲基可為消旋性或純對掌性 *R* 或 *S* 異構物。或者，可將 4’-*O*-烷基化核苷引進單股或雙股 siRNA 中任何位置之二核苷酸 3’-端。核糖之 4’-*O*-烷基可為消旋性或純對掌性 *R* 或 *S* 異構物。4’-*O*-烷基化核苷實例為 4’-*O*-甲基核苷。4’-*O*-甲基可為消旋性或純對掌性 *R* 或 *S* 異構物。

【0467】 有些實施例中，可將 5’-烷基化核苷引進 dsRNA 正義股或反義股之任何位置，此等修飾維持或改善 dsRNA 之效力。5’-烷基可為消旋性或純對掌性 *R* 或 *S* 異構物。5’-烷基化核苷實例為 5’-甲基核苷。5’-甲基可為消旋性或純對掌性 *R* 或 *S* 異構物。

【0468】 有些實施例中，可將 4’-烷基化核苷引進 dsRNA 正義股或反義股之任何位置，且此等修飾維持或改善 dsRNA 之效力。4’-烷基可為消旋性或純對掌性 *R* 或 *S* 異構物。4’-烷基化核苷實例為 4’-甲基核苷。4’-甲基可為消旋性或純對掌性 *R* 或 *S* 異構物。

【0469】 有些實施例中，可將 4’-*O*-烷基化核苷引進 dsRNA 正義股或反義

股之任何位置，且此等修飾維持或改善 dsRNA 之效力。5’-烷基可為消旋性或純對掌性 *R* 或 *S* 異構物。4’-*O*-烷基化核苷實例為 4’-*O*-甲基核苷。4’-*O*-甲基可為消旋性或純對掌性 *R* 或 *S* 異構物。

【0470】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子可包含 2’-5’鏈結(具有 2’-H、2’-OH 與 2’-OMe 及具有 P=O 或 P=S)。例如：可利用 2’-5’鏈結修飾來促進核酸酶抗性或抑制正義股與反義股之結合，或可用於正義股 5’端，以避免正義股被 RISC 活化。

【0471】 另一項實施例中，本發明 dsRNA 分子可包含 L 糖類(例如：具有 2’-H、2’-OH 與 2’-OMe 之 L 核糖、L-阿拉伯糖)。例如：可利用此等 L 糖類修飾促進核酸酶抗性或抑制正義股與反義股之結合，或可用於正義股 5’端，以避免正義股被 RISC 活化。

【0472】 有各種不同文獻說明之所有多聚體 siRNA 均可與本發明 dsRNA 一起使用。此等文獻包括 WO2007/091269、美國專利案案號 7858769、WO2010/141511、WO2007/117686、WO2009/014887 與 WO2011/031520，其等完整內容已以引用之方式併入本文中。

【0473】 包含一或多個碳水化合物部份體與 dsRNA 分子之接合物之 dsRNA 分子可使 dsRNA 分子之一或多種性質達最佳化。許多例子中，由碳水化合物部份體附接 dsRNA 分子之經修飾亞單位。例如：dsRNA 分子之一個或多個核糖核苷酸亞單位之核糖可被另一個部份體置換，例如：附接碳水化合物配體之非碳水化合物(較佳為環狀)載劑。依此方式置換亞單位中核糖之核糖核苷酸亞單位在本文中稱為核糖置換修飾亞單位(RRMS)。環狀載劑可為碳環系，亦即所有環原子均為碳原子，或雜環系，亦即一個或多個環原子可為雜原子，例如：氮、

氧、硫。環狀載劑可為單環系，或可包含兩個或更多個環，例如：稠合環。環狀載劑可以為完全飽和環系，或其可包含一個或多個雙鍵。

【0474】 配體可利用載劑附接聚核苷酸。載劑包括(i)至少一個「主幹附接點」，較佳係兩個「主幹附接點」，及(ii)至少一個「系鏈附接點」。本文所採用「主幹附接點」係指官能基，例如：羥基，或通常為可用於且適合將載劑納入主幹中之鍵結，例如：核糖核酸之磷酸酯、或經修飾磷酸酯(例如：含硫)主幹。有些實施例中，「系鏈附接點」(TAP)係指環狀載劑之環組成原子，例如：碳原子或雜原子(不同於提供一個主幹附接點之原子)，其連接所選定之部份體。部份體可為例如：碳水化合物，例如：單糖、雙醣、參醣、肆醣、寡醣、與多醣。視需要，該選定之部份體係利用穿插之系鏈連接該環狀載劑。因此該環狀載劑經常包括適合引進或系鏈另一個化學實體(例如：配體)至組成環之官能基，例如：胺基，或通常提供一個鍵結。

【0475】 一項實施例中，本發明 dsRNA 分子係利用載劑來接合配體，其中該載劑可為環狀基團或無環基團；較佳係該環狀基團選自：吡咯啶基、吡唑啉基、吡唑啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、哌啶基、哌吩基、[1,3]二氧雜環戊烷基、噁唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、喹噁啉基、嗒吩酮基、四氫呋喃基、與萘烷；較佳係該無環基團選自：絲胺醇主幹或二乙醇胺主幹。

【0476】 本發明雙股 RNA(dsRNA)劑可視需要接合一個或多個配體。配體可附接正義股、反義股或兩股之 3'-端、5'-端或兩端。例如：配體可能接合正義股，特定言之，正義股之 3'-端。

【0477】 有些實施例中，本發明 dsRNA 分子為 5'磷酸化或在 5'最末端包括磷醯基類似物。5'-磷酸酯修飾包括彼等可與 RISC 介導基因靜默作用相容者。

合適修飾包括：5'-單磷酸酯 ($(HO)_2(O)P$-O-5')；5'-二磷酸酯($(HO)_2(O)P$-O-P(HO)(O)-O-5')；5'-三磷酸酯 ($(HO)_2(O)P$-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5')；5'-鳥苷封端基(7-甲基化或非甲基化) (7m-G-O-5'-(HO)(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5')；5'-腺苷封端基(Appp)、及任何經修飾或未經修飾核苷酸封端基結構(N-O-5'-(HO)(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5')；5'-單硫代磷酸酯(硫代磷酸酯；$(HO)_2(S)P$-O-5')；5'-單二硫代磷酸酯(二硫代磷酸酯；(HO)(HS)(S)P-O-5')、5'-硫醇磷酸酯($(HO)_2(O)P$-S-5')；被任何額外氧/硫組合置換之單磷酸酯、二磷酸酯與三磷酸酯(例如：5'-α-硫代三磷酸酯、5'-γ-硫代三磷酸酯，等等)、5'-胺基磷酸酯($(HO)_2(O)P$-NH-5'、$(HO)(NH_2)(O)P$-O-5')、5'-烷基膦酸酯(R=烷基=甲基、乙基、異丙基、丙基，等等，例如：RP(OH)(O)-O-5'-)、5'-烯基膦酸酯(亦即乙烯基、經取代之乙烯基)、$(OH)_2(O)P$-5'-CH_2-)、5'-烷基醚膦酸酯(R=烷基醚=甲氧基甲基($MeOCH_2$-)、乙氧基甲基，等等，例如：RP(OH)(O)-O-5'-)。一項實例中，該修飾可位在 dsRNA 分子之反義股上。

F. 連接子

【0478】有些實施例中，本文說明之接合物或配體可利用可以裂解或不可裂解之各種不同連接子附接 RNAi 劑寡核苷酸。

【0479】術語「連接子」或「連接子團」意指連接化合物之兩個部份之有機部份體，例如：共價附接化合物之兩個部份。連接子通常包含一個直接鍵結或原子(如：氧或硫)、單位(如：NR8、C(O)、C(O)NH、SO、SO_2、SO_2NH 或原子鏈)，如，(但不限於)：經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、芳基、雜芳基、雜

環基、環烷基、環烯基、烷基芳基烷基、烷基芳基烯基、烷基芳基炔基、烯基芳基烷基、烯基芳基烯基、烯基芳基炔基、炔基芳基烷基、炔基芳基烯基、炔基芳基炔基、烷基雜芳基烷基、烷基雜芳基烯基、烷基雜芳基炔基、烯基雜芳基烷基、烯基雜芳基烯基、烯基雜芳基炔基、炔基雜芳基烷基、炔基雜芳基烯基、炔基雜芳基炔基、烷基雜環基烷基、烷基雜環基烯基、烷基雜環基炔基、烯基雜環基烷基、烯基雜環基烯基、烯基雜環基炔基、炔基雜環基烷基、炔基雜環基烯基、炔基雜環基炔基、烷基芳基、烯基芳基、炔基芳基、烷基雜芳基、烯基雜芳基、炔基雜芳基，其中一個或多個亞甲基可穿插或末端為 O、S、S(O)、SO_2、N(R8)、C(O)、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、或經取代或未經取代之雜環；其中 R8 為氫、醯基、脂系或經取代之脂系。一項實施例中，連接子為約 1-24 個原子，2-24、3-24、4-24、5-24、6-24、6-18、7-18、8-18 個原子、7-17、8-17、6-16、7-17、或 8-16 個原子。

【0480】 可裂解之連接子團為在細胞外具有充份穩定性之基團，但當進入標靶細胞內時即會裂解，而釋出被該連接子接在一起之兩個部份。較佳實施例中，可裂解之連接子團在標靶細胞中或在第一參考條件(其可為例如：選擇模擬或代表細胞內條件)之裂解速度比在個體血液中或在第二參考條件(其可為例如：選擇模擬或代表血液或血清中之條件)至少快約 10 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍或更多倍，或至少快約 100 倍。

【0481】 可裂解之連接子團可感受裂解劑之作用，例如：pH、氧化還原電位或降解性分子之存在。通常，裂解劑於細胞內部之存在含量或活性高於其在血清或血液中。此等降解劑實例包括：選擇針對特定受質或沒有受質特異性之氧化還原劑，包括例如：存在於細胞中之氧化性或還原性酵素或還原劑，如：氫硫醇，

其可利用還原作用降解可經氧化還原性裂解之連接子團；酯酶；核內體或可產生酸性環境之製劑，例如：彼等造成 pH 5 或更低之製劑；可水解或降解酸可裂解之連接子團之酵素，其作用為一般酸類、肽酶(其可為受質特異性)與磷酸酶。

【0482】 可裂解之連接子團(如：二硫鍵)對 pH 敏感。人類血清之 pH 為 7.4，而細胞內平均 pH 稍低，在約 7.1-7.3 之範圍內。核內體具有較酸之 pH，在 5.5-6.0 之範圍內，溶小體之 pH 甚至更酸，約 5.0。有些連接子具有可在較佳 pH 下裂解之可裂解連接子團，藉以在細胞內從配體釋放陽離子性脂質，或進入所需之細胞隔室內。

【0483】 連接子可包括可被特定酵素裂解之可裂解連接子團。引進連接子中之可裂解連接子團型態依所靶向之細胞而定。

【0484】 通常，可藉由測試降解劑裂解候選連接子團之能力(或條件)來分析該候選之可裂解連接子團之合適性。亦需要亦測試候選之可裂解連接子團於血液中或當與其他非標靶組織接觸時抗拒裂解之能力。因此，可以決定第一與第二條件之間對裂解作用之相對敏感性，其中所選擇之第一條件係其於標靶細胞中之裂解指標，所選擇之第二條件係其於其他組織或生物液體(例如：血液或血清)中之裂解指標。該分析法可於無細胞系統、細胞、細胞培養物、器官或組織培養物、或在完整動物體中進行。其適用於在無細胞或培養條件下進行初次分析，並進一步在完整動物體內確認。較佳實施例中，適用之候選化合物在細胞(或在選擇擬似細胞內條件之活體外條件下)之裂解速度比在血液或血清中(或在選擇擬似細胞外條件之活體外條件下)至少快約 2、4、10、20、30、40、50、60、70、80、90、或 100 倍。

i. 可經氧化還原裂解之連接子團

【0485】一項實施例中，可裂解之連接子團為可經氧化還原裂解之連接子團，亦即可在還原或氧化時裂解。可經還原裂解之連接子團實例為二硫連接子團(-S-S-)。可參見本文說明之方法來決定該候選之可裂解連接子團是否為合適之「可經還原裂解之連接子團」，或例如：是否適用於帶有特定 iRNA 部份體與特定靶向劑。例如：可藉由與二硫蘇糖醇(DTT)或其他還原劑培養，使用相關技藝上已知擬似細胞(例如：標靶細胞)中所觀察到之裂解速率之試劑來分析候選物。該等候選物亦可在選擇擬似血液或血清之條件下分析。其中一種候選化合物在血液中至多裂解約 10%。其他實施例中，適用之候選化合物在細胞(或在選擇擬似細胞內條件之活體外條件下)之裂解速度比在血液(或在選擇擬似細胞外條件之活體外條件下)至少快約 2、4、10、20、30、40、50、60、70、80、90、或約 100 倍。候選化合物之裂解速度可採用標準酵素動力學分析法，在選擇擬似細胞內介質條件下測定，並與選擇擬似細胞外介質之條件下之結果比較。

ii. 基於磷酸根之可裂解連接子團

【0486】另一項實施例中，可裂解之連接子包含基於磷酸根之可裂解連接子團。基於磷酸根之可裂解連接子團係被可降解或水解磷酸根之製劑裂解。該可於細胞中裂解磷酸根之製劑實例為酵素，如：細胞中之磷酸酶。基於磷酸根之連接子團實例為：-O-P(O)(ORk)-O-、-O-P(S)(ORk)-O-、-O-P(S)(SRk)-O-、-S-P(O)(ORk)-O-、-O-P(O)(ORk)-S-、-S-P(O)(ORk)-S-、-O-P(S)(ORk)-S-、-S-P(S)(ORk)-O-、-O-P(O)(Rk)-O-、-O-P(S)(Rk)-O-、-S-P(O)(Rk)-O-、-S-P(S)(Rk)-O-、-S-P(O)(Rk)-S-、-O-P(S)(Rk)-S-。較佳實施例為-O-P(O)(OH)-O-、-O-P(S)(OH)-O-、-O-P(S)(SH)-O-、-S-P(O)(OH)-O-、-O-P(O)(OH)-S-、-S-P(O)(OH)-S-、-O-P(S)(OH)-S-、-S-P(S)(OH)-O-、-O-P(O)(H)-O-、-O-P(S)(H)-O-、-S-P(O)(H)-O-、-S-P(S)(H)-

O-、-S-P(O)(H)-S-、-O-P(S)(H)-S-。較佳實施例為-O-P(O)(OH)-O-。此等候選物可採用類似上述之方法分析。

iii. 酸可裂解之連接子團

【0487】 另一項實施例中，可裂解連接子包含酸可裂解之連接子團。酸可裂解之連接子團為可在酸性條件下裂解之連接子團。較佳實施例中，酸可裂解之連接子團為在 pH 約 6.5 或更低(例如：約 6.0、5.75、5.5、5.25、5.0、或更低)之酸性環境下裂解，或被如同一般酸之作用之製劑(如：酵素)裂解。在細胞中，特定之低 pH 細胞器(如：核內體與溶小體)可提供作為該酸可裂解連接子團之裂解環境。酸可裂解連接子團實例包括(但不限於)：腙類、酯類、及胺基酸之酯類。該酸可裂解基團具有通式-C=NN-、C(O)O、或-OC(O)。較佳實施例為當與酯(烷氧基)之氧附接之碳為芳基、經取代之烷基、或三級烷基(如：二甲基戊基或第三丁基)時。此等候選物可採用類似彼等上述方法分析。

iv. 基於酯之連接子團

【0488】 另一項實施例中，可裂解連接子包含基於酯之可裂解連接子團。該基於酯之可裂解連接子團係被細胞中之酵素裂解，如：酯酶與醯胺酶。基於酯之可裂解連接子團實例包括(但不限於)：伸烷基、伸烯基與伸炔基之酯類。可裂解之酯連接子團具有通式-C(O)O-或-OC(O)-。此等候選物可採用類似彼等上述方法分析。

v. 基於肽之裂解基團

【0489】 再另一項實施例中，該可裂解連接子包含基於肽之可裂解連接子團。該基於肽之可裂解連接子團可被細胞中酵素裂解，如：肽酶與蛋白酶。該基於肽之可裂解連接子團為在胺基酸之間形成之肽鍵，產生寡肽(例如：二肽、三

肽，等等)與多肽。該基於肽之可裂解基團不包括醯胺基(-C(O)NH-)。該醯胺基可在任何伸烷基、伸烯基或伸炔基之間形成。肽鍵為在胺基酸之間形成醯胺鍵之特別型態，產生肽與蛋白質。該基於肽之裂解基團通常限於在胺基酸之間形成之肽鍵(亦即醯胺鍵)，產生肽與蛋白質，且不包括整個醯胺官能基。該基於肽之可裂解連接子團具有通式-NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-，其中 RA 與 RB 為兩個相鄰胺基酸之 R 基團。此等候選物可採用彼等類似上述之方法分析。

【0490】 教示 RNA 接合物製法之代表性美國專利案包括(但不限於)：美國專利案案號 4,828,979；4,948,882；5,218,105；5,525,465；5,541,313；5,545,730；5,552,538；5,578,717, 5,580,731；5,591,584；5,109,124；5,118,802；5,138,045；5,414,077；5,486,603；5,512,439；5,578,718；5,608,046；4,587,044；4,605,735；4,667,025；4,762,779；4,789,737；4,824,941；4,835,263；4,876,335；4,904,582；4,958,013；5,082,830；5,112,963；5,214,136；5,082,830；5,112,963；5,214,136；5,245,022；5,254,469；5,258,506；5,262,536；5,272,250；5,292,873；5,317,098；5,371,241, 5,391,723；5,416,203, 5,451,463；5,510,475；5,512,667；5,514,785；5,565,552；5,567,810；5,574,142；5,585,481；5,587,371；5,595,726；5,597,696；5,599,923；5,599,928 與 5,688,941；6,294,664；6,320,017；6,576,752；6,783,931；6,900,297；7,037,646；8,106,022，其等完整內容已分別以引用之方式併入本文中。

【0491】 所指定化合物不一定所有位置均經一致修飾，事實上可在單一化合物中或甚至在 RNAi 劑內單一核苷上引進超過一種上述修飾。本發明亦包括呈嵌合化合物之 RNAi 劑。

【0492】 本發明內容中，「嵌合」RNAi 劑或「嵌合體」為包含兩個或更多個化學上獨立區之 RNAi 劑，較佳為 dsRNA，該各區分別由至少一個單體單位

組成，亦即以 dsRNA 化合物為例，為由核苷酸組成。此等 RNAi 劑通常包含至少一個區，其中 RNA 係經修飾，以致提高 RNAi 劑對抗核酸酶降解之抗性，提高細胞吸收性、或提高對標靶核酸之結合親和性。RNAi 劑之額外一區可作為可以裂解 RNA：DNA 或 RNA：RNA 雜交體之酵素之受質。例如：RNase H 為細胞內切核酸酶，其裂解 RNA：DNA 雙螺旋之 RNA 股。因此活化 RNase H 會裂解 RNA 標靶，藉以大幅加強 RNAi 劑抑制基因表現之效力。結果，當採用嵌合性 dsRNA 時，經常可以採用較短之 RNAi 劑得到類似硫代磷酸酯去氧 dsRNA 與相同標靶區雜交後得到之結果。RNA 標靶之裂解作用照例可採用凝膠電泳分析法檢測，且若必要時，可聯合採用相關技藝上已知之核酸雜交技術。

【0493】 某些例子中，RNAi 劑之 RNA 可經過非配體基團修飾。許多種非配體分子已與 RNAi 劑接合，以加強 RNAi 劑之活性、細胞分佈性或細胞吸收性，且進行此等接合法之程序可從科學文獻中取得。此等非配體部份體包括脂質部份體，如：膽固醇(Kubo, T.等人之 *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2007, 365(1):54-61；Letsinger 等人之 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86:6553)、膽酸(Manoharan 等人之 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4:1053)、硫醚，例如：己基-S-三苯甲基硫醇(hexyl-S-tritylthiol)(Manoharan 等人之 *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660:306；Manoharan 等人之 *Bioorg. Med. Chem. Let.*, 1993, 3:2765)、硫代膽固醇(Oberhauser 等人之 *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533)、脂系鏈，例如：十二碳烷二醇或十一碳烷基(Saison-Behmoaras 等人之 *EMBO J.*, 1991, 10:111；Kabanov 等人之 *FEBS Lett.*, 1990, 259:327；Svinarchuk 等人之 *Biochimie*, 1993, 75:49)、磷脂，例如：二-十六碳烷基-消旋性-甘油或 1,2-二-O-十六碳烷基-消旋性-甘油基-3-H-膦酸三乙基銨鹽(Manoharan 等人之 *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651；Shea 等人之 *Nucl. Acids*

Res., 1990, 18:3777)、多元胺或聚乙二醇鏈(Manoharan 等人之 *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969)、或金剛烷乙酸(Manoharan 等人之 *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36：3651)、棕櫚基部份體(Mishra 等人之 *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264：229)、或十八碳烷基胺或己基胺基-羰基氧膽固醇部份體(Crooke 等人之 *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277:923)。教示此等 RNA 接合物製法之代表性美國專利案已如上述。典型接合法程序涉及合成在序列之一個或多個位置帶有胺基連接子之 RNA。該胺基再採用適當偶合或活化試劑，與準備接合之分子反應。該接合反應可在 RNA 仍結合在固態擔體上時進行或可在裂解 RNA 後，在溶液相中進行。通常採用 HPLC 法純化 RNA 接合物，產生純接合物。

VI. 本發明 RNAi 劑之傳遞法

【0494】 可採用許多不同方式傳遞本發明 RNAi 劑至細胞中，例如：個體，如：人類個體(例如：有此需要之個體，如：罹患 APP-相關病變，例如：CAA 與/或 AD，例如：EOFAD 之個體)中之細胞。例如：可藉由細胞與本發明 RNAi 劑於活體外或活體內接觸來進行傳遞。亦可直接投與包含 RNAi 劑(例如：dsRNA)之組成物，於活體內傳遞給個體。或者，可能投與編碼並主導 RNAi 劑表現之一或多種載體，於活體內間接傳遞。此等替代法更進一步於下文中說明。

【0495】 通常，本發明 RNAi 劑可採用任何傳遞核酸分子之方法(活體外或活體內)(參見例如：Akhtar S.及 Julian RL.(1992) *Trends Cell. Biol.* 2(5):139-144 及 WO94/02595，其等完整揭示內容已以引用之方式併入本文中)。用於活體內傳遞時，要傳遞 RNAi 劑分子之考量因素包括例如：所傳遞分子之生物穩定性、預防所傳遞分子在標靶組織中之非特異性效應及累積。可藉由局部投藥，例如：直接注射或植入組織中或局部表面投與製劑，使 RNAi 劑之非特異性效應降至最低。

局部投藥至治療部位可以讓該製劑之局部濃度最大化，限制該製劑曝露到會受到該製劑傷害或會降解該製劑的全身組織，並可因此投與較低的 RNAi 劑總劑量。數項研究已顯示，當局部投與 RNAi 劑時，可以成功減弱基因產物。例如：經玻璃體內注射獼猴(Tolentino, MJ.等人(2004) *Retina* 24:132-138)及經視網膜下注射小鼠(Reich, SJ.等人(2003) *Mol. Vis.* 9:210-216)之經眼內傳遞之 VEGF dsRNA 均顯示可以在與年齡相關之黃斑部退化實驗模式中防止新生血管形成。此外，對小鼠直接注射 dsRNA 至腫瘤中，會縮小腫瘤體積(Pille, J.等人(2005) *Mol. Ther.* 11:267-274)，並可延長帶腫瘤之小鼠之存活(Kim, WJ.等人(2006) *Mol. Ther.* 14:343-350；Li, S.等人(2007) *Mol. Ther.* 15:515-523)。RNA 干擾法亦已顯示可藉由直接注射法成功局部傳遞至 CNS(Dorn, G.等人(2004) *Nucleic Acids* 32:e49；Tan, PH.等人(2005) *Gene Ther.* 12:59-66；Makimura, H.等人(2002) *BMC Neurosci.* 3:18；Shishkina, GT.等人(2004) *Neuroscience* 129:521-528；Thakker, ER.等人(2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101:17270-17275；Akaneya, Y.等人(2005) *J. Neurophysiol.* 93:594-602)及藉由鼻內投藥法傳遞至肺部(Howard, KA.等人(2006) *Mol. Ther.* 14:476-484；Zhang, X.等人(2004) *J. Biol. Chem.* 279:10677-10684；Bitko, V.等人(2005) *Nat. Med.* 11:50-55)。全身投與 RNAi 劑來治療疾病時，RNA 可經過修飾或利用藥物傳遞系統傳遞；這兩種方法的作用均在於防止 dsRNA 被活體內之內切-與外切核酸酶快速降解。RNA 或醫藥載劑之修飾，亦可以讓 RNAi 劑靶向標靶組織，並避免不期望之脫靶效應(例如：在不希望受到理論限制下，已判別本文所說明 GNA 之用法可以使 dsRNA 之種子區失穩化，結果加強此等 dsRNA 相對於脫靶效應來加強中靶效應傾向，因為此等脫靶效應會被此等種子區失穩化而顯著弱化)。RNAi 劑可採用化學法接合親脂性基團(如：膽固醇)進行修飾，以

加強細胞吸收並防止降解。例如：由主導對抗 ApoB 之 RNAi 劑與親脂性膽固醇部份體之接合物經全身注射至小鼠，結果減弱肝與空腸中之 apoB mRNA(Soutschek, J.等人(2004) *Nature* 432:173-178)。RNAi 劑與適體之接合物已在小鼠攝護腺癌模式中顯示可抑制腫瘤生長，並介導腫瘤消退(McNamara, JO.等人(2006) *Nat. Biotechnol.* 24：1005-1015)。另一項實施例，可使用藥物傳遞系統(如：奈米粒子、樹枝狀物、聚合物、脂質體或陽離子性傳遞系統)傳遞 RNAi 劑。帶正電價之陽離子性傳遞系統可促進 RNAi 劑分子(帶負電價)之結合性，亦加強在帶負電價之細胞膜上之交互作用，讓細胞有效吸收 RNAi 劑。陽離子性脂質、樹枝狀物、或聚合物可與 RNAi 劑結合，或誘發形成包埋 RNAi 劑之囊泡或膠束(參見例如：Kim SH.等人(2008) *Journal of Controlled Release* 129(2)：107-116)。形成囊泡或膠束可以在全身投藥時進一步防止 RNAi 劑降解。製造及投與陽離子性- RNAi 劑複合物之方法係熟悉此相關技術者之能力範圍內(參見例如：Sorensen, DR.等人(2003) *J. Mol. Biol* 327：761-766；Verma, UN.等人(2003) Clin. *Cancer Res*. 9：1291-1300；Arnold, AS 等人(2007) *J. Hypertens*. 25：197-205，其等完整揭示內容已以引用之方式併入本文中)。適用於全身性傳遞 RNAi 劑之藥物傳遞系統之有些非限制性實例包括 DOTAP(Sorensen, DR.等人(2003)，如上述文獻；Verma, UN.等人(2003)，如上述文獻)、寡染胺(Oligofectamine)，「固態核酸脂質粒子」(Zimmermann, TS.等人(2006) *Nature* 441：111-114)、心磷脂(cardiolipin)(Chien, PY.等人(2005) *Cancer Gene Ther.* 12：321-328；Pal, A.等人(2005) *Int J. Oncol*. 26：1087-1091)、聚乙烯亞胺(Bonnet ME.等人(2008) *Pharm. Res*. 8 月 16 日電子書(Epub ahead of print)；Aigner, A.(2006) *J. Biomed. Biotechnol.* 71659)、Arg-Gly-Asp(RGD)肽類(Liu, S.(2006) *Mol. Pharm*. 3：472-487)、與聚醯

胺基胺類(Tomalia, DA.等人(2007) *Biochem. Soc. Trans.* 35：61-67；Yoo, H.等人(1999) *Pharm. Res.* 16：1799-1804)。有些實施例中，RNAi 劑與環糊精形成複合物，供全身性投藥。RNAi 劑與環糊精之投藥方法與醫藥組成物可參見美國專利案案號 7,427,605，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0496】 本發明某些態樣係有關一種降低細胞中 APP 標靶基因表現之方法，其包括由該細胞與本發明雙股 RNAi 劑接觸。一項實施例中，細胞為肝外細胞，視需要為 CNS 細胞。

【0497】 本發明另一態樣係有關一種降低個體中 APP 標靶基因表現，其包括對該個體投與本發明雙股 RNAi 劑。

【0498】 本發明另一態樣係有關一種治療患有 CNS 病變之個體之方法，其包括對該個體投與醫療有效量之本發明靶向 APP 之雙股 RNAi 劑，藉以治療該個體。可利用本發明方法治療之 CNS 病變實例包括阿滋海默症、肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、額顳葉失智、亨丁頓氏症、帕金森氏症、脊髓小腦症、普利昂症(prion)、與肌陣攣性癲癇(lafora)。

【0499】 一項實施例中，雙股 RNAi 劑為經鞘內投藥。經鞘內投與雙股 RNAi 劑之方法可以降低腦或脊椎組織，例如：皮質、小腦、紋狀體、頸椎、腰椎、與胸椎中之 APP 標靶基因。

【0500】 為了容易了解，本章節之調配物、組成物與方法主要討論有關經修飾之 siRNA 化合物。然而咸了解， 此等調配物、組成物與方法可採用其他 siRNA 化合物操作，例如：未經修飾之 siRNA 化合物，且此等操作法均在本發明範圍內。包括 RNAi 劑之組成物可以利用多種不同途徑傳遞給個體。途徑實例包括：鞘內、靜脈內、局部表面、直腸、肛門、陰道、鼻、肺、眼。

【0501】 本發明 RNAi 劑可以納入適合投藥之醫藥組成物中。此等組成物通常包括一或多種 RNAi 劑物質與醫藥上可接受之載劑。本文用語「醫藥上可接受之載劑」意指包括任何及所有可與醫藥投藥法相容之所有溶劑、勻散介質、包衣、抗細菌與抗真菌劑、等滲劑與延遲吸收劑，等等。此等醫藥活性物質之介質與製劑係相關技藝上習知者。任何習知介質或製劑除非無法與活性化合物相容，否則均可用於組成物。組成物中亦可包含補充性活性化合物。

【0502】 本發明醫藥組成物可採用許多種方式投藥，端賴是否需要局部或全身性治療及所治療區域而定。投藥法可能為局部表面(包括眼部、陰道、直腸、鼻內、穿皮式)、經口或非經腸式。非經腸式投藥法包括靜脈內滴注、皮下、腹膜內或肌內注射、或鞘內或腦室內投藥。

【0503】 可選擇投藥途徑與部位來加強靶向性。例如：靶向肌肉細胞時，經肌內注射至所關注之肌肉內，即為合理的選擇。RNAi 劑可能藉由呈氣霧型式投藥來靶向肺部細胞。使用 RNAi 劑塗佈氣球導管並利用機械方式引進 DNA，來靶向血管內皮細胞。

【0504】 局部表面投藥用之調配物可包括穿皮式貼布、油膏、洗液、乳霜、凝膠、滴劑、栓劑、噴液、液體與粉劑。可能必須或需要使用習知之醫藥載劑、水性、粉狀或油性基質、增稠劑，等等。有塗層之保險套、手套，等等亦適用。

【0505】 經口投藥之組成物包括粉劑或粒劑、含於水中之懸浮液或溶液、糖漿、酏劑或非水性介質、錠劑、膠囊、口含錠、或喉糖。以錠劑為例，可使用之載劑包括乳糖、檸檬酸鈉及磷酸之鹽類。錠劑中經常使用各種不同崩解劑，如：澱粉，及潤滑劑，如：硬脂酸鎂、月桂硫酸鈉及滑石。經口投藥之膠囊型式中，適用之稀釋劑為乳糖與高分子量聚乙二醇。當需要水性懸浮液供口服使用時，該

核酸組成物可與乳化劑及懸浮劑組合。若需要時，可以添加某些甜味劑與/或調味劑。

【0506】 供鞘內或腦室內投藥之組成物可以包括無菌水性溶液，其中亦可包含緩衝劑、稀釋劑及其他合適添加劑。

【0507】 非經腸式投藥之調配物可以包括無菌水性溶液，其中亦可包含緩衝劑、稀釋劑及其他合適添加劑。可以利用腦室內導管，例如：附接至儲積槽中，促進腦室內注射。供經靜脈內施用時，可以控制溶質總濃度，以達成製劑等滲性。

【0508】 一項實施例中，siRNA 化合物(例如：雙股 siRNA 化合物、或 ssiRNA 化合物)組成物係依非經腸式投藥，例如：經靜脈內(例如：快速注射或擴散性輸注)、皮內、腹膜內、肌內、鞘內、腦室內、顱內、皮下、穿黏膜、頰、舌下、內視鏡、直腸、口、陰道、局部表面、肺、鼻內、尿道或眼部。可以由個體或其他人，例如：健康照護者進行投藥。藥物係依指定劑量提供或含在可傳送指定劑量之配藥器中提供。所選擇之傳遞模式將於下文中詳細討論。

【0509】 *鞘內投藥法*。一項實施例中，雙股 RNAi 劑係採用鞘內注射傳遞(亦即注射至腦與脊柱組織中之脊髓液)。經鞘內注射 RNAi 劑至脊髓液中的作法可以呈快速注射方式或利用植入皮膚下面的迷你幫浦執行，提供規律且持續傳遞 siRNA 至脊髓液中。脈絡叢產生之脊髓液從脈絡叢向下經過脊柱與背根神經節，再接著向上通過小腦與皮質，循環到蜘蛛網膜顆粒，其中該液體可能流出 CNS，端賴所注射化合物之大小、穩定性、及溶解性而定，經鞘內傳遞之分子會透過整個 CNS 命中標靶。

【0510】 有些實施例中，利用幫浦經鞘內投藥。幫浦可能為利用手術植入之滲透式幫浦。一項實施例中，滲透式幫浦係植入脊椎管之蜘蛛膜下空間，以促

進鞘內投藥。

【0511】有些實施例中，利用經鞘內傳遞藥物之系統經鞘內投藥，其包括含有一定體積藥劑之儲積槽，及其組態在於傳遞含在儲積槽中之一部份藥劑之幫浦。有關此鞘內傳遞系統之更詳細說明可參見 2015 年 1 月 28 日申請之 PCT/US2015/013253，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0512】RNAi 劑之鞘內注射量可能隨一種標靶基因與其他標靶基因之間變化，其必需施用之適當量必需針對各標靶基因個別決定。通常，用量範圍在 10 μg 至 2 mg 之間，較佳係 50 μg 至 1500 μg，更佳係 100 μg 至 1000 μg。

A.由本發明 RNAi 劑編碼之載體

【0513】靶向 APP 基因之 RNAi 劑可由嵌入 DNA 或 RNA 載體中之轉錄單位表現(參見例如：Couture, A.等人之 *TIG.*(1996), 12:5-10；Skillern, A.等人之國際 PCT 公告案案號 WO 00/22113；Conrad 之國際 PCT 公告案案號 WO 00/22114；及 Conrad 之美國專利案案號 6,054,299)。該表現可為過渡性(數小時至數週)或持續性(數週至數個月或更久)，依所採用之特定構築體與標靶組織或細胞型態而定。此等轉殖基因可呈線性構築體、環狀質體、或病毒載體引進，其可為整合或非整合載體。亦可構築該轉殖基因，使其得以呈染色體外質體遺傳(Gassmann 等人之 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*(1995) 92:1292)。

【0514】RNAi 劑之個別股或兩股可由表現載體上之發動子轉錄。當希望這兩個分開股可以表現產生例如：dsRNA 時，可以將兩個分開之表現載體共同引進(例如：轉染或感染)至標靶細胞中。或者，dsRNA 之各個別股可利用均位於相同表現質體上之發動子轉錄。一項實施例中，dsRNA 係呈利用連接子聚核苷酸序列連結之反向重覆序列聚核苷酸表現，因此 dsRNA 具有莖與環結構。

【0515】 RNAi 劑表現載體通常為 DNA 質體或病毒載體。可採用可與真核生物細胞相容，較佳為彼等與脊椎動物細胞相容之表現載體來製造重組構築體，供表現本文所說明之 RNAi 劑。真核生物細胞表現載體係相關技藝上習知，且可從許多商品來源取得。通常，所提供之此等載體包含合宜之限制酶切割位點，供嵌入所需之核酸節段。可經全身性傳遞 RNAi 劑表現載體，如：經靜脈內或經肌內投藥、投藥至從患者取出之標靶細胞後再引進患者體內、或採用可以進入所需標靶細胞中之任何其他方式。

【0516】 本文所說明方法與組成物可利用之病毒載體系統包括(但不限於)：(a)腺病毒載體；(b)反轉錄病毒載體，包括(但不限於)：慢病毒(lentivirus)載體、莫洛尼氏鼠類白血病病毒(moloney murine leukemia virus)，等等；(c)腺相關病毒載體；(d)單純皰疹病毒載體；(e) SV 40 載體；(f)多瘤病毒載體；(g)乳突病毒載體；(h)小核糖核酸病毒載體；(i)痘病毒載體，如：正痘(orthopox)，例如：牛痘病毒載體或鳥痘，例如：金絲雀痘或禽痘；與(j)輔助病毒依賴性或無腸腺病毒。複製缺陷病毒亦有利。細胞基因組中不一定會引進不同載體。若需要時，該構築體可包括用於轉錄之病毒序列。或者，該構築體可引進可以進行附加體型複製之載體，例如：EPV 與 EBV 載體。用於 RNAi 劑之重組表現之構築體通常需要調節元素，例如：發動子、加強子，等等，以確保 RNAi 劑於標靶細胞中之表現。有關載體與構築體之其他態樣係相關技藝已知者。

VII. 本發明醫藥組成物

【0517】 本發明亦包括其中包括本發明 RNAi 劑之醫藥組成物及調配物。一項實施例中，本文提供一種包含本文所說明 RNAi 劑與醫藥上可接受之載劑之醫藥組成物。該包含 RNAi 劑之醫藥組成物適用於治療與 APP 基因之表現或活

性相關之疾病或病變，例如：APP-相關疾病，例如：CAA 或 AD，例如：EOFAD。

【0518】 此等醫藥組成物係依據傳遞模式調配。其中一項實例為調配成以非經腸式傳遞供全身性投藥之組成物，例如：經靜脈內(IV)、肌內(IM)、或皮下(subQ)傳遞。另一項實例為調配成直接傳遞至 CNS 內之組成物，例如：經鞘內或玻璃體內注射途徑，視需要輸注至腦內，如：利用連續式幫浦輸注。

【0519】 本發明醫藥組成物可以投與足以抑制 APP 基因表現之劑量。通常，本發明 RNAi 劑之合適劑量在每天每公斤接受者體重約 0.001 至約 200.0 毫克之範圍內，通常在每天每公斤接受者體重約 1 至 50 mg 之範圍內。通常，本發明 RNAi 劑之合適劑量在約 0.1 mg/kg 至約 5.0 mg/kg，較佳約 0.3 mg/kg 至約 3.0 mg/kg 之範圍內。

【0520】 重覆劑量療程可包括規律投與醫療量之 RNAi 劑，如：每兩個月一次或每個月一次至每年一次。某些實施例中，RNAi 劑係約每個月投藥一次至約每季投藥一次(亦即約每三個月一次)。

【0521】 經過初次治療療程後，可依較低投藥頻率投藥治療。

【0522】 劑量單位可以複合以供長期傳遞，例如：使用習知之持續釋放調配物，以供長期持續釋放 RNAi 劑。持續釋放調配物係習此相關技藝者已知，特別適用於在特定部位傳遞製劑，如：可以使用本發明製劑。本實施例中，劑量單位包含對應之多重劑量，例如：月劑量。

【0523】 其他實施例中，醫藥組成物之單一劑量可以為長效性，因此後續劑量可以在不超過 1、2、3、或 4 週或更多週之間隔下投藥。本發明有些實施例中，本發明醫藥組成物之單一劑量係每週投與一次。本發明其他實施例中，本發明醫藥組成物之單一劑量係每兩個月投藥一次。

【0524】 熟悉此相關技術者咸了解，某些因素會影響有效治療個體時所需之劑量與投藥時間，包括(但不限於)：疾病或病變之嚴重性、過去之治療、該個體之一般健康與/或年齡、及其他現有疾病。此外，以醫療有效量之組成物治療該個體時，可包括單次治療或連續治療。本發明所包括之個別 RNAi 劑可採用習知方法或使用本文說明之適當動物模式，依據活體內試驗估測其有效劑量及活體內半衰期。

【0525】 小鼠遺傳學上之進展已產生許多小鼠模式，供探討各種不同人類疾病，如：可因降低 APP 表現而受益之 APP-相關病變。此等模式可用於活體內測試 RNAi 劑，及決定醫療有效劑量。合適小鼠模式係相關技藝上已知，且包括例如：本文說明之 AD 與/或 CAA 模式。

【0526】 本發明醫藥組成物可依許多方式投藥，端賴是否需要局部或全身性治療及需要治療之區域而定。投藥法可能為局部表面(例如：採用穿皮式貼布)、經肺部，例如：吸入或吹入粉劑或氣霧劑，包括利用氣霧器；經氣管內、鼻內、表皮及穿皮式、經口或非經腸式。非經腸式投藥法包括經靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內或肌內注射或輸注；皮下，例如：經由植入裝置；或經顱內，例如：經腦實質內、鞘內或腦室內投藥。

【0527】 RNAi 劑可依靶向方式傳遞到特定組織，如：CNS (例如：神經元、神經膠質、與/或腦之血管組織)。

【0528】 供局部表面投藥之醫藥組成物與調配物可包括穿皮式貼布、油膏、洗液、乳霜、凝膠、滴劑、栓劑、噴液、液體與粉劑。可能必需或需要使用常用之醫藥載劑、水性、粉狀或油性基質、增稠劑，等等。有塗層之保險套、手套，等等亦適用。合適之局部表面用調配物包括彼等由如本發明所說明特徵之

RNAi 劑與局部表面用傳遞劑(如：脂質、脂質體、脂肪酸、脂肪酸酯類、類固醇、螯合劑與界面活性劑)混合者。合適脂質與脂質體包括中性(例如：二油醯基磷脂醯基 DOPE 乙醇胺、二肉荳蔻醯基磷脂醯基膽鹼 DMPC、二硬脂醯基磷脂醯基膽鹼)、陰性(例如：二肉荳蔻醯基磷脂醯基甘油 DMPG)與陽離子性(例如：二油醯基四甲基胺基丙基 DOTAP 與二油醯基磷脂醯基乙醇胺 DOTMA)。如本發明說明特徵之 RNAi 劑可以包埋在脂質體內或可與其形成複合物，特定言之與陽離子脂質體形成複合物。或者，RNAi 劑可與脂質形成複合物，特定言之與陽離子脂質形成複合物。合適脂肪酸與酯類包括(但不限於)：花生四烯酸、油酸、二十碳烷酸、月桂酸、辛酸、癸酸、肉荳蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、亞麻油酸、次亞麻油酸、二癸酸酯、三癸酸酯、單油酸甘油酯、二月桂酸甘油酯、1-單癸酸甘油酯、1-十二烷基氮雜環庚烷-2-酮、醯基肉鹼、醯基膽鹼、或 C_{1-20} 烷基酯(例如：肉荳蔻酸異丙酯 IPM)、單酸甘油酯、二酸甘油酯、或其醫藥上可接受之鹽類。局部表面用調配物詳細說明於美國專利案案號 6,747,014，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。

A. 包含膜分子組合之 RNAi 劑調配物

【0529】 本發明組成物與方法所使用之 RNAi 劑可調配成含在膜分子組合(例如：脂質體或膠束)中傳遞。本文所採用術語「脂質體」係指由兩親性脂質排成至少一個雙層(例如：一個雙層或複數個雙層)所組成之囊泡。脂質體包括單層與多層囊泡，其具有由親脂性材料形成之膜與水性內部。該水性部份包含 RNAi 劑組成物。親脂性材料隔離該水性內部與水性外部(其通常不包括 RNAi 劑組成物，但某些實例中可能包括)。脂質體適用於轉運及傳遞活性成份至作用位點。由於脂質體膜之結構類似生物膜，因此當施加脂質體至組織時，脂質體雙層會與

細胞膜之雙層融合。當脂質體併入且繼續進行細胞過程時，包括 RNAi 劑之內部水性內容物即傳遞至細胞中，此時 RNAi 劑特異性結合標靶 RNA，並可介導 RNAi。有些例子中，脂質體亦會例如：主導 RNAi 劑特異性靶向特定細胞型態。

【0530】 包含 RNAi 劑之脂質體可依各種不同方法製備。其中一項實例中，脂質體之脂質成分溶於清潔劑中，因此與脂質組份形成膠束。例如：脂質成分可為兩親性陽離子性脂質或脂質接合物。清潔劑具有高的臨界膠束濃度，且可能為非離子性。清潔劑實例包括膽酸鹽、CHAPS、辛基葡糖苷、去氧膽酸鹽、與月桂醯基肌胺酸。然後添加 RNAi 劑製劑至包括脂質組份之膠束中。脂質上之陽離子性基團會與 RNAi 劑交互作用，在 RNAi 劑周圍縮合，形成脂質體。縮合後，排除清潔劑(例如：採用透析法)，產生 RNAi 劑之脂質體製劑。

【0531】 若必要時，可在縮合反應期間添加(例如：採用控制添加法)促進縮合之載劑化合物。例如：載劑化合物可為核酸以外之聚合物(例如：精胺或精脒)。亦可調整 pH 以便有利於縮合。

【0532】 引進聚核苷酸/陽離子性脂質複合物作為該傳遞媒劑之結構組份來製造穩定之聚核苷酸傳遞媒劑之方法進一步說明於例如：WO 96/37194，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。脂質體調配物亦包括以下文獻所說明方法實例之一個或多個態樣：Felgner, P. L.等人(1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 8:7413-7417；美國專利案案號 4,897,355；美國專利案案號 5,171,678；Bangham 等人(1965) *M. Mol. Biol.* 23:238；Olson 等人(1979) *Biochim. Biophys. Acta* 557:9；Szoka 等人(1978) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 4194；Mayhew 等人(1984) *Biochim. Biophys. Acta* 775:169；Kim 等人(1983) *Biochim. Biophys. Acta* 728:339；及 Fukunaga 等人(1984) *Endocrinol.* 115:757。常用於製備適當大小之脂質凝集物作

為傳遞媒劑使用之技術包括音波處理法與冷凍-解凍附加擠壓法(參見例如：Mayer 等人(1986) *Biochim. Biophys. Acta* 858:161)。當需要一致大小(50 至 200 nm)且相當均一之凝集物時，可能使用微流體化法(Mayhew 等人(1984) *Biochim. Biophys. Acta* 775:169)。很容易採用此等方法來包裹 RNAi 劑製劑進入脂質體中。

【0533】 脂質體分成兩大類。陽離子性脂質體為帶正電價之脂質體，其會與帶著電負價之核酸分子反應，形成安定複合物。帶正電價之核酸/脂質體複合物會與帶負電價之細胞表面結合，並在核內體中內化。由於核內體內部為酸性 pH，因此脂質體會瓦解，釋出其內容物進入細胞質中(Wang 等人(1987) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 147:980-985)。

【0534】 對 pH-敏感或帶負電價之脂質體會包埋核酸，而不會與其複合。由於核酸與脂質均帶類似電價，因此會發生排斥而不會形成複合物。儘管如此，有些核酸會包埋在此等脂質體之水性內部中。對 pH 敏感之脂質體已被用於傳遞編碼胸苷激酶基因之核酸至培養物之細胞單層中。已在標靶細胞中檢測到外源性基因之表現((Zhou 等人(1992) *Journal of Controlled Release*, 19:269-274)。

【0535】 其中一種主要脂質體組成物型態包括除了天然衍生之磷脂醯基膽鹼以外之磷脂質。中性脂質體組成物可由例如：二肉荳蔻醯基磷脂醯基膽鹼(DMPC)或二棕櫚醯基磷脂醯基膽鹼(DPPC)形成。陰離子性脂質體組成物通常係由二肉荳蔻醯基磷脂醯基甘油形成，而陰離子性基因融合性脂質體則主要由二油醯基磷脂醯基乙醇胺(DOPE)形成。另一種脂質體組成物係由磷脂醯基膽鹼(PC)形成，如，例如：大豆 PC 與蛋 PC。另一種係由磷脂質與/或磷脂醯基膽鹼與/或膽固醇之混合物形成。

【0536】 於活體外及活體內引進脂質體進入細胞中之其他方法實例包括

美國專利案案號 5,283,185；美國專利案案號 5,171,678；WO 94/00569；WO 93/24640；WO 91/16024；Felgner, (1994) *J. Biol. Chem.* 269:2550；Nabel, (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:11307；Nabel, (1992) *Human Gene Ther.* 3:649；Gershon, (1993) *Biochem*. 32:7143；及 Strauss, (1992) *EMBO J.* 11:417。

【0537】 亦曾檢視非離子性脂質體系統，以判斷其傳遞藥物至皮膚之用途，特定言之包含非離子性界面活性劑與膽固醇之系統。曾利用包含 Novasome™ I(二月桂酸甘油酯/膽固醇/聚氧乙烯-10-硬脂基醚)與 Novasome™ II(二硬脂酸甘油酯/膽固醇/聚氧乙烯-10-硬脂基醚)之非離子性脂質體調配物傳遞環孢素-A 進入小鼠皮膚之真皮。結果顯示，此等非離子性脂質體系統可以有效促進環孢素-A 沉積在不同皮膚層內(Hu 等人(1994) *S.T.P.Pharma. Sci.*, 4(6):466)。

【0538】 脂質體亦包括「立體上安定」之脂質體，本文所採用該名詞係指包含一或多種特異化脂質之脂質體，當該脂質納入脂質體中時，其可比缺乏此等特異化脂質之脂質體更延長其循環壽命。立體上安定之脂質體實例為彼等在脂質體形成囊泡之脂質部份中，(A)包含一或多種配醣脂，如：單唾液酸神經節苷脂 G_{M1}，或(B)係經過一或多種親水性聚合物衍化，如：聚乙二醇(PEG)部份體。雖然不希望受到任何特定理論之限制，但相關技藝上認為，至少針對立體上穩定之該等包含神經節苷脂、鞘磷脂或 PEG-衍生之脂質，可藉由減少吸收進入網狀內皮系統(RES)細胞中，來延長此等立體上穩定之脂質體之循環半衰期(Allen 等人(1987) *FEBS Letters*, 223:42；Wu 等人(1993) *Cancer Research*, 53:3765)。

【0539】 相關技藝上已知包含一或多種配醣脂之各種不同脂質體。Papahadjopoulos 等人(*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1987, 507, 64)提出單唾液酸神經節苷脂 G_{M1}、半乳糖腦苷脂硫酸酯與磷脂醯基肌醇改善脂質體之血液半衰期之能力。此

等結果已闡述於 Gabizon 等人(*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1988, 85, 6949)。均頒與 Allen 等人之美國專利案案號 4,837,028 與 WO 88/04924 揭示之脂質體包含(1)鞘磷脂與(2)神經節苷脂 G_{M1} 或半乳糖腦苷脂硫酸酯。美國專利案案號 5,543,152(Webb 等人)揭示包含鞘磷脂之脂質體。WO 97/13499(Lim 等人)揭示包含 1,2-sn-二肉荳蔻醯基磷脂醯基膽鹼之脂質體。

【0540】 一項實施例中，使用陽離子性脂質體。陽離子性脂質體之優點在於可與細胞膜融合。非陽離子性脂質體雖然無法如同漿膜一般有效融合，但可於活體內被巨噬細胞吸收，並可用於傳遞 RNAi 劑至巨噬細胞。

【0541】 脂質體之其他優點包括：得自天然磷脂質之脂質體具有生物相容性及生物降解性；脂質體可容納許多種水可溶性與脂質可溶性藥物；脂質體可保護包埋在其內部隔室內之 RNAi 劑，免於被代謝及降解(Rosoff 說明於「Pharmaceutical Dosage Forms」，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，第一冊，p. 245)。製備脂質體調配物時之重要考量為脂質表面電價、囊泡大小及脂質體之水性體積。

【0542】 帶正電價之合成性陽離子性脂質：N-[1-(2,3-二油基氧)丙基]-N,N,N-三甲基氯化銨(DOTMA)可用於形成小脂質體，其會與核酸自發性交互反應，形成脂質-核酸複合物，其可再與組織培養細胞之細胞膜之帶負電價脂質融合，造成傳遞 RNAi 劑(有關 DOTMA 及其與 DNA 之使用方法之說明可參見例如：Felgner, P. L.等人(1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 8:7413-7417，及美國專利案案號 4,897,355)。

【0543】 DOTMA 類似物：1,2-雙(油醯基氧)-3-(三甲基銨)丙烷(DOTAP)可與磷脂質組合使用，形成與 DNA-複合之囊泡。Lipofectin™ (Bethesda Research

Laboratories, Gaithersburg, Md.)為一種傳遞高陰離子性核酸進入活組織培養細胞之有效劑，其包含帶正電價之 DOTMA 脂質體，會與帶負電價之聚核苷酸自發性交互作用，形成複合物。當使用帶足夠正電價之脂質體時，所得複合物上淨電價亦帶正電。依此方式製得之帶正電價複合物會自發性附接帶負電價細胞表面，與漿膜融合，有效傳遞功能性核酸至例如：組織培養細胞中。另一種可自商品取得之陽離子性脂質：1,2-雙(油醯基氧)-3,3-(三甲基銨)丙烷(「DOTAP」)(Boehringer Mannheim, Indianapolis, Indiana)不同於 DOTMA 之處在於該油醯基部份體係利用酯而非醚連接子來鏈接。

【0544】其他提出之陽離子性脂質化合物包括彼等已接合各種不同部份體者，包括例如：羧基精胺，其已接合兩種脂質中之一，且包括化合物，如：5-羧基精胺基甘胺酸二辛基油醯基醯胺(「DOGS」)(Transfectam™, Promega, Madison, Wisconsin)與二棕櫚醯基磷脂醯基乙醇胺 5-羧基精胺基-醯胺(「DPPES」)(參見例如：美國專利案案號 5,171,678)。

【0545】另一種陽離子性脂質接合物包括經過膽固醇衍化之脂質(「DC-Chol」)，其已與 DOPE 組合調配至脂質體中(參見 Gao, X.與 Huang, L., (1991) *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 179:280)。有報告提出由聚離胺酸接合 DOPE 製成之脂聚離胺酸(lipopolylysine)可以在血清之存在下有效用於轉染(Zhou, X.等人(1991) *Biochim. Biophys. Acta* 1065:8)。某些細胞株中，此等包含接合陽離子性脂質之脂質體據稱比包含 DOTMA 之組成物具有更低之毒性，並可提供更有效之轉染。其他可自商品取得之陽離子性脂質產品包括 DMRIE 與 DMRIE-HP(Vical, La Jolla, California)與脂染胺(Lipofectamine)(DOSPA)(Life Technology, Inc., Gaithersburg, Maryland)。其他適合傳遞寡核苷酸之陽離子性脂質說明於 WO

98/39359 與 WO 96/37194。

【0546】 脂質體調配物特別適合局部表面投藥，脂質體比其他調配物具有數項優點。此等優點包括降低與全身性高度吸收所投與藥物有關之副作用、提高所投與藥物在所需標靶處之累積量、及投與 RNAi 劑至皮膚中之能力。有些實施例中，採用脂質體傳遞 RNAi 劑至表皮細胞，且亦加強 RNAi 劑滲透進入皮膚組織，例如：皮膚中。例如：脂質體可局部表面施用。藥物調配成脂質體經局部表面傳遞至皮膚之作用已有文獻說明(參見例如：Weiner 等人(1992) *Journal of Drug Targeting*, vol. 2,405-410 與 du Plessis 等人(1992) *Antiviral Research*, 18:259-265；Mannino, R. J.與 Fould-Fogerite, S., (1998) *Biotechniques* 6:682-690；Itani, T.等人(1987) *Gene* 56:267-276；Nicolau, C.等人(1987) *Meth. Enzymol.* 149:157-176；Straubinger, R. M.與 Papahadjopoulos, D. (1983) *Meth. Enzymol.* 101:512-527；Wang, C. Y.與 Huang, L., (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:7851-7855)。

【0547】 亦曾檢視非離子性脂質體系統，以判斷其傳遞藥物至皮膚之用途，特定言之包含非離子性界面活性劑與膽固醇之系統。曾利用包含 Novasome I(二月桂酸甘油酯/膽固醇/聚氧乙烯-10-硬脂基醚)與 Novasome II(二硬脂酸甘油酯/膽固醇/聚氧乙烯-10-硬脂基醚)之非離子性脂質體調配物傳遞藥物進入小鼠皮膚之真皮。此等含 RNAi 劑之調配物適用於治療皮膚病變。

【0548】 包括 RNAi 劑之脂質體可具有高度變形性。此等變形性讓脂質體得以滲透比脂質體平均半徑更小之小孔。例如：類轉移體(transfersomes)即為一種可變形之脂質體。可以添加表面邊界活化劑(通常為界面活性劑)至標準脂質體組成物中，製成類轉移體。包括 RNAi 劑之類轉移體可例如：經皮下感染傳遞，以傳遞 RNAi 劑至皮膚中之角質細胞。為了穿過完整之哺乳動物皮膚，脂質囊泡

必需在合適之跨皮梯度之影響下穿過一系列細孔，每個孔之直徑均小於 50 nm。此外，基於脂質之性質，此等類轉移體可以自行最優化(配合例如：皮膚之小孔形狀)、自行修復，並經常不需要切斷即可到達其標靶，並經常可自行裝載。

【0549】其他適合本發明之調配物說明於美國臨時申請案序號 61/018,616(2008 年 1 月 2 日申請)；61/018,611(2008 年 1 月 2 日申請)；61/039,748(2008 年 3 月 26 日申請)；61/047,087(2008 年 4 月 22 日申請)及 61/051,528(2008 年 5 月 8 日申請)。PCT 申請案案號 PCT/US2007/080331(2007 年 10 月 3 日申請)亦說明適用於本發明之調配物。

【0550】類轉移體為另一種脂質體，係可以高度變形之脂質凝集物，其可作為藥物傳遞媒劑之值得注意的候選物。類轉移體可稱為脂質液滴，其可以高度變形因而容易滲透通過比液滴更小的孔洞。類轉移體可以適應其所應用之環境，例如：其等可以自行優化(配合皮膚之毛孔形狀)，自行修復，經常不需要切斷即可到達其標靶，並經常可自行裝載。可以添加表面邊界活化劑(通常為界面活性劑)至標準脂質體組成物中，製成類轉移體。類轉移體已用於傳遞血清白蛋白至皮膚。類轉移體所介導傳遞血清白蛋白已顯示與皮下注射包含血清白蛋白之溶液一樣有效。

【0551】界面活性劑可廣泛用於諸如：彼等本文說明之調配物，特定言之乳液(包括微乳液)與脂質體。許多不同型態之界面活性劑(包括天然與合成性)之性質最常用之分類與分級方式為親水性/疏水性平衡值(HLB)。親水性基團(亦稱為「頭基」)之性質提供最適用於為調配物中所採用不同界面活性劑分類之方式(Rieger 述於「Pharmaceutical Dosage Forms」, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285)。

【0552】 若界面活性劑分子未離子化，則歸類於非離子性界面活性劑。非離子性界面活性劑廣泛用於醫藥與化妝品，且適用於大範圍之 pH 值。通常其 HLB 值範圍為 2 至約 18，依其結構而定。非離子性界面活性劑包括非離子性酯類，如：乙二醇酯類、丙二醇酯類、甘油基酯類、聚甘油基酯類、山梨糖醇酐酯類、蔗糖酯類與乙氧基化酯類。此類界面活性劑亦包括非離子性烷醇醯胺類與醚類，如：脂肪醇乙氧化物、丙氧化醇、與乙氧基化/丙氧基化嵌段聚合物。聚氧乙烯界面活性劑為最常用之非離子性界面活性劑類之成員。

【0553】 若溶解或分散於水中之界面活性劑分子攜帶負電價時，則該界面活性劑歸類為陰離子性。陰離子性界面活性劑包括羧酸鹽類(如：皂類)、乳醯酸醯基酯類、胺基酸之醯基醯胺類、硫酸之酯類(如：硫酸烷基酯與硫酸乙氧基化烷基酯類)、磺酸酯類(如：苯磺酸烷基酯、羥乙基磺酸醯基酯、牛磺酸醯基酯與磺基琥珀酸酯類)、與磷酸酯類。陰離子性界面活性劑類之最重要成員為硫酸烷基酯類與皂類。

【0554】 若溶解或分散於水中之界面活性劑分子攜帶正電價時，則該界面活性劑歸類為陽離子性。陽離子性界面活性劑包括四級銨鹽類與乙氧基化胺類。該四級銨鹽類為此類物質之最常用之成員。

【0555】 若界面活性劑分子有能力攜帶正電價或負電價時，該界面活性劑則歸類於兩親性。兩親性界面活性劑包括丙烯酸衍生物、經取代之烷基醯胺類、N-烷基甜菜鹼與磷脂。界面活性劑於藥品、調配物與乳液中之用法已有說明(Rieger 述於「Pharmaceutical Dosage Forms」, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285)。

【0556】 本發明方法所使用之 RNAi 劑亦可呈膠束調配物提供。本文中「膠

束」之定義為一種特別之分子集合，其中兩親性分子呈球狀結構排列，因此分子之所有疏水性部份均向內，讓親水性部份與周圍水相接觸。若環境為疏水性時，其排列則相反。

【0557】 一種適合傳遞通過跨皮膜之混合膠束調配物之製法為混合 siRNA 組成物之水溶液、C_8 至 C_{22} 烷基硫酸之鹼金屬鹽類、與形成膠束之化合物。形成膠束之化合物實例包括卵磷脂、玻尿酸、玻尿酸之醫藥上可接受之鹽、乙醇酸、乳酸、洋甘菊萃取物、小黃瓜萃取物、油酸、亞麻油酸、次亞麻油酸、單油酸甘油酯、單油酸酯、單月桂酸酯、琉璃苣油、月見草油、薄荷醇、三羥基側氧基膽甘胺酸與醫藥上可接受之鹽、甘油、聚甘油、離胺酸、聚離胺酸、三油精、聚氧乙烯醚與其類似物、波多卡多醇(polidocanol)烷基醚與其類似物、鵝去氧膽酸、去氧膽酸、與其混合物。形成膠束之化合物可以同時添加或在添加烷基硫酸鹼金屬鹽之後添加。實質上任一種成份混合法均可形成混合膠束，但激烈混合可以提供較小的膠束。

【0558】 其中一種方法係製備第一膠束組成物，其包含 siRNA 組成物與至少烷基硫酸鹼金屬鹽。該第一膠束組成物隨後與至少三種形成膠束之化合物混合，形成混合膠束組成物。另一種方法中，膠束組成物之製法為混合 siRNA 組成物、烷基硫酸鹼金屬鹽、與至少一種形成膠束之化合物，然後在激烈混合下添加其餘形成膠束之化合物。

【0559】 可以添加苯酚與/或間甲酚至該混合膠束組成物中，以便穩定該調配物，並保護對抗細菌生長。或者，苯酚與/或間甲酚可以與形成膠束之成份一起添加。亦可在形成混合膠束組成物後添加等滲劑，如：甘油。

【0560】 當膠束調配物呈噴液傳遞時，調配物可以置入氣霧配送器中，在

配送器中填充推進劑。配送器中之推進劑係在加壓下呈液態。調整成份之比例，以便水相與推進劑相合而為一，亦即成為一相。若有兩相時，必需先搖動該配送器才可例如：透過定量開關，配送其中一部份成份。藥劑之配送劑量係從定量開關呈細噴霧推送出。

【0561】 推進劑可包括含氫之氯氟碳化物、含氫之氟碳化物、二甲基醚與乙醚。某些實施例中，可使用 HFA 134a (1,1,1,2 四氟乙烷)。

【0562】 基本成份之明確濃度可以採用相當直接之實驗決定。為了透過口腔吸收，經常需要使透過注射之劑量或透過胃腸道投藥之劑量提高例如：至少兩倍或三倍。

脂質粒子

【0563】 本發明 RNAi 劑，例如：dsRNA 可以完全包埋在脂質調配物(例如：LNP)或其他核酸-脂質粒子中。

【0564】 本文所採用術語「LNP」係指安定之核酸-脂質粒子。LNP 通常包含陽離子性脂質、非陽離子性脂質、及防止粒子凝集之脂質(例如：PEG-脂質接合物)。LNP 極適用於全身性投藥用途，因為其等在經靜脈內(i.v.)注射後，具有延長之循環壽命，並可在遠方位點(例如：離開投藥位點之身體部位)累積。LNP 包括「pSPLP」，其包括包埋之縮合劑-核酸複合物，其說明於 PCT 公告案案號 WO 00/03683。本發明粒子典型地具有平均直徑約 50 nm 至約 150nm，更典型為約 60 nm 至約 130 nm，更典型為約 70 nm 至約 110 nm，最典型為約 70 nm 至約 90 nm，且實質上無毒。此外，當核酸存在於本發明之核酸-脂質粒子中時，可以在水溶液中抵抗核酸酶之降解。核酸-脂質粒子與其製法揭示於例如：美國專利案案號 5,976,567；5,981,501；6,534,484；6,586,410；6,815,432；U.S.公告案案號

2010/0324120 與 PCT 公告案案號 WO 96/40964。

【0565】 一項實施例中，脂質對藥物之比值(質量/質量比值)(例如：脂質對 dsRNA 比值)將在約 1：1 至約 50：1、約 1：1 至約 25：1、約 3：1 至約 15：1、約 4：1 至約 10：1、約 5：1 至約 9：1、或約 6：1 至約 9：1 之範圍。上述範圍之間之範圍亦包括在本發明之一部份。

【0566】 某些傳遞 RNAi 劑之明確 LNP 調配物已說明於相關技藝，包括例如：「LNP01」調配物說明於例如：WO 2008/042973，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0567】 其他脂質-dsRNA 調配物實例說明於下表。

	可離子化/陽離子性脂質	**陽離子性脂質/非陽離子性脂質/膽固醇/PEG-脂質接合物 脂質：siRNA 比值**
SNALP-1	1,2-二次亞麻油基氧-N,N-二甲基胺基丙烷(DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/膽固醇/PEG-cDMA (57.1/7.1/34.4/1.4) 脂質：siRNA～7：1
2-XTC	2,2-二亞麻油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷(XTC)	XTC/DPPC/膽固醇/PEG-cDMA 57.1/7.1/34.4/1.4 脂質：siRNA～7：1
LNP05	2,2-二亞麻油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷(XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 脂質：siRNA～6：1
LNP06	2,2-二亞麻油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷(XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 脂質：siRNA～11：1
LNP07	2,2-二亞麻油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷(XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, 脂質：siRNA～6：1
LNP08	2,2-二亞麻油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷(XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5， 脂質：siRNA～11：1
LNP09	2,2-二亞麻油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷(XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA 10：1
LNP10	(3aR,5s,6aS)-N,N-二甲基-2,2-二((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯基)四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-胺(ALN100)	ALN100/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA 10：1

LNP11	4-(二甲基胺基)丁酸(6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基酯(MC3)	MC-3/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA 10：1
LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(雙(2-羥基十二碳烷基)胺基)乙基)(2-羥基十二碳烷基)胺基)乙基)哌啡-1-基)乙基氮烷二基(azanediyl))二-十二碳烷-2-醇(Tech G1)	Tech G1/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA 10：1
LNP13	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA：33：1
LNP14	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 40/15/40/5 脂質：siRNA：11：1
LNP15	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG/GalNAc-PEG-DSG 50/10/35/4.5/0.5 脂質：siRNA：11：1
LNP16	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA：7：1
LNP17	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA：10：1
LNP18	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA：12：1
LNP19	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/35/5 脂質：siRNA：8：1

LNP20	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DPG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA：10：1
LNP21	C12-200	C12-200/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA：7：1
LNP22	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA：10：1

DSPC：　二硬脂醯基磷脂醯基膽鹼

DPPC：　二棕櫚醯基磷脂醯基膽鹼

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

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

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

包含 SNALP(1,2-二次亞麻油基氧-N,N-二甲基胺基丙烷(DLinDMA))之調配物說明於國際公告案案號 WO2009/127060(申請日：2009 年 4 月 15 日)，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。

包含 XTC 之調配物說明於 PCT 公告案案號 WO 2010/088537，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。

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

包含 ALNY-100 之調配物說明於例如：PCT 公告案案號 WO 2010/054406，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。

包含 C12-200 之調配物說明於 PCT 公告案案號 WO 2010/129709，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0568】 經口投藥之組成物與調配物包括粉劑或粒劑、微粒、奈米粒、含於水性或非水性介質中之懸浮液或溶液、膠囊、明膠囊、藥包、錠劑或迷你錠劑。可能需要增稠劑、調味劑、稀釋劑、乳化劑、分散助劑或結合劑。有些實施例中，經口調配物為彼等其中由如本發明所說明特徵之 dsRNA 與一或多種滲透加強劑界面活性劑及螯合劑組合投藥。合適界面活性劑包括脂肪酸或其酯類或鹽類、膽汁酸與/或其鹽類。合適膽汁酸/鹽類包括鵝去氧膽酸(CDCA)與熊去氧鵝去氧膽酸(UDCA)、膽酸、去氫膽酸、去氧膽酸、葡膽酸、甘膽酸、去氧甘膽酸、牛磺膽酸、牛磺去氧膽酸、牛磺-24,25-二氫-褐黴酸鈉與醣二氫褐黴酸鈉。合適脂肪酸包括花生四烯酸、十一碳烷酸、油酸、月桂酸、辛酸、癸酸、肉荳蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、亞麻油酸、次亞麻油酸、二癸酸酯、三癸酸酯、單油酸甘油酯、二月桂酸甘油酯、1-單癸酸甘油酯、1-十二碳烷基氮雜環庚烷-2-酮、醯基肉鹼、醯基膽鹼、或單酸甘油脂、二酸甘油脂或其醫藥上可接受之鹽(例如：鈉鹽)。有些實施例中，可使用滲透加強劑之組合，例如：脂肪酸/鹽類與膽汁酸/鹽類之組合。其中一種組合實例為月桂酸鈉鹽、癸酸與 UDCA 之組合。其他滲透加強劑包括聚氧乙烯-9-月桂基醚、聚氧乙烯-20-鯨蠟基醚。如本發明所說明特徵之 dsRNA 可呈包括噴霧乾燥之粒子或複合形成微粒或奈米粒子之粒型經口傳遞。dsRNA 複合劑包括聚-胺基酸；聚亞胺；聚丙烯酸酯；聚烷基丙烯酸酯、聚氧乙烷(polyoxethane)、聚烷基氰基丙烯酸酯；陽離子化明膠、白蛋白、澱粉、丙烯酸酯、

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

【0569】 供非經腸式、實質內(腦內)、鞘內、腦室內或肝內投藥之組成物與調配物可包括無菌水溶液，其中亦可包含緩衝劑、稀釋劑、及其他合適添加劑，如（但不限於）：滲透加強劑、載劑化合物、及其他醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

【0570】 本發明醫藥組成物包括(但不限於)：溶液、乳液與包含脂質體之調配物。此等組成物可由各種不同組份產生，包括(但不限於)：預成型液體、自行乳化之固體與自行乳化之半固體。當治療 APP-相關疾病或病變時，特別佳為靶向腦部之調配物。

【0571】 適合呈單位劑型之本發明醫藥調配物可依據醫藥業習知技術製備。此等技術包括組合活性成份與醫藥載劑(群)或賦形劑(群)之步驟。通常，調配物之製法為均勻且密切組合活性成份與液態載劑或細碎固態載劑或二者，然

後若必要時，使產物成型。

【0572】 本發明組成物可以調配成許多種可能劑型中之任一種，如(但不限於)：錠劑、膠囊、明膠囊、液態糖漿、軟凝膠、栓劑、與灌腸劑。本發明組成物亦可於水性、非水性、或混合介質中調成懸浮液。水性懸浮液可進一步包含提高懸浮液黏度之物質，包括例如：羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇與/或葡聚糖。該懸浮液亦可包含穩定劑。

其他調配物

i.乳液

【0573】 本發明組成物可製造並調配成乳液。乳液為一種液體呈直徑通常超過 0.1μm 之液滴型態勻散在另一種液體中之典型不均相系統(參見例如：Ansel's Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG.與 Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins(第 8 版), New York, NY；Idson 述於 Parmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger 與 Banker(編輯), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第 1 冊, p. 199；Rosoff 述於 Parmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger 與 Banker(編輯), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第 1 冊, p. 245；Block 述於 Parmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger 與 Banker(編輯), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.,第 2 冊, p. 335；Higuchi 等人述於 Remington's Parmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301)。乳液通常為雙相系統，其包含兩個彼此密切混合與分散之不可混溶之液相。通常，乳液可為油包水(w/o)型或水包油(o/w)型。當水相呈小液滴均勻分佈且分散在大體積之油相中時，所得組成物稱為油包水性(w/o)乳液。或者，當油相呈小液滴均勻分佈且分散在大體積之水相中時，所得組成物稱為水包油

性(o/w)乳液。乳液中除了分散相外，可再包含其他組份，且活性藥物可呈溶液存在於水相、油相或本身另呈一相。需要時，乳液中亦可包含醫藥賦形劑，如：乳化劑、穩定劑、染劑、與抗氧化劑。醫藥乳液亦可為由超過兩相組成之多相乳液，如，例如：以油包水包油性(o/w/o)及水包油包水性(w/o/w)乳液為例。此等複合調配物經常提供單純二元乳液沒有之優點。其中 o/w 乳液之個別油滴包埋小水滴之多相乳液即構成 w/o/w 乳液。同樣地，由油滴包埋在於油連續相中穩定化之水球中之系統即提供 o/w/o 乳液。

【0574】 乳液之特徵在於熱動力學穩定性很低或沒有。通常，乳液之分散相或不連續相均勻分佈在外相或連續相內，並利用乳化劑或調配物之黏度維持此型式。以乳液型油膏與乳霜為例，乳液的任一相可以為半固體或固體。其他穩定乳液的方式可以使用乳化劑，引進乳液之任一相中。乳化劑可廣義分為四類：合成性界面活性劑、天然乳化劑、吸收基質、與均勻分散之固體(參見例如：Ansel's Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG.與 Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins(第 8 版), New York, NY；Idson 述於 Parmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger 與 Banker(編輯), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第 1 冊, p. 199)。

【0575】 合成性界面活性劑亦已知為表面活性劑，已廣泛用於乳液之調配物，且已於文獻中說明(參見例如：Ansel's Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG.與 Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins(第 8 版), New York, NY；Rieger 述於 Parmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger 與 Banker(編輯), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第 1 冊, p. 285；Idson 述於 Parmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger 與 Banker(編

輯), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, 第 1 冊, p. 199)。界面活性劑通常為兩親性，其包含親水性與疏水性部份。界面活性劑之親水性對疏水性性質之比值稱為親水物/親脂物平衡值(HLB)，係在製備調配物時用於分級及選擇界面活性劑之有利工具。界面活性劑可依據親水性基團性質分成不同類型：非離子性、陰離子性、陽離子性、與兩親性(參見例如：Ansel's Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG.與 Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins(第 8 版), New York, NY；Rieger 述於 Parmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger 與 Banker(編輯), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第 1 冊, p. 285)。

【0576】 用於乳液調配物之天然乳化劑包括羊毛脂、蜂蠟、磷脂、卵磷脂與金合歡膠。吸收性基質具有親水性性質，因此可吸水形成 w/o 乳液，但仍保留其半固態堅實度，如：無水羊毛脂與親水性石蠟。亦可使用細碎固體作為良好乳化劑，尤其與界面活性劑組合及用於黏性製劑中時。此等包括極性無機固體，如：重金屬氫氧化物、非膨脹性黏土，如：皂土、矽鎂土、鋰蒙脫石、高嶺土、蒙脫土、膠體矽酸鋁與膠體矽酸鎂鋁、色素、與非極性固體，如：碳或三硬脂酸甘油酯。

【0577】 乳液調配物中亦可包括許多種不同之非乳化材料，其可賦與乳液性質。此等物質包括脂肪、油類、蠟類、脂肪酸、脂肪醇類、脂肪酯類、保濕劑、親水性膠體、防腐劑與抗氧化劑(Block 述於 Parmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger 與 Banker(編輯), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.,第 1 冊, p. 335；Idson 述於 Parmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger 與 Banker(編輯), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第 1 冊, p. 199)。

【0578】 親水性膠體或水膠體包括天然膠質與合成性聚合物，如：多醣類(例如：金合歡膠、洋菜、藻酸、鹿角菜膠、關華豆膠、卡拉膠與黃著膠)、纖維素衍生物(例如：羧甲基纖維素與羧丙基纖維素)、及合成性聚合物(例如：卡波姆(carbomers)、纖維素醚與羧乙烯基聚合物)。此等物質於水中分散或膨脹，形成膠體溶液，藉由在分散相之液滴周圍形成強力界面膜並提高外相之黏度，而穩定該乳液。

【0579】 由於乳液經常包含許多如：碳水化合物、蛋白質、固醇類、與磷脂之成份，很容易支持微生物生長，因此此等調配物經常添加防腐劑。常包括於乳液調配物中之防腐劑包括對羥基苯甲酸甲基酯、對羥基苯甲酸丙基酯、四級銨鹽類、氯化苄二甲烴銨、對羥基苯甲酸之酯類、及硼酸。亦經常添加抗氧化劑至乳液調配物中，以防止調配物變質。所使用之抗氧化劑可為游離基清除劑，如：生育酚、沒食子酸烷基酯、丁基化羥基苯甲醚、丁基化羥基甲苯，或還原劑，如：抗壞血酸與偏亞硫酸氫鈉，及抗氧化劑促效物，如：檸檬酸、酒石酸與卵磷脂。

【0580】 乳液調配物經由皮膚、口、與非經腸式途徑之施用法與其製造方法已有文獻說明(參見例如：Ansel's Dosage Forms and Drug Delivery Systems，Allen, LV.、Popovich NG.與 Ansel HC.，2004，Lippincott Williams & Wilkins(第 8 版)，New York, NY；Idson 述於 Parmaceutical Dosage Forms，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 199)。用於經口傳遞之乳液調配物因為容易調配，且從吸收效力與生體可用率觀點，已極廣泛使用(參見例如：Ansel's Dosage Forms and Drug Delivery Systems，Allen, LV.、Popovich NG.與 Ansel HC.，2004，Lippincott Williams & Wilkins(第 8 版)，New York, NY；Rosoff 述於 Parmaceutical Dosage Forms)，Lieberman、Rieger 與

Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 245；Idson 述於 Parmaceutical Dosage Forms，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 199)。基於礦物油之緩瀉劑、油溶性維生素與高脂肪營養製劑為常用於呈 o/w 乳液經口投藥之材料。

ii. 微乳液

【0581】本發明一項實施例中，RNAi 劑與核酸之組成物係調配成微乳液。微乳液之定義為由水、油與兩親物形成光學上各向同性且熱動力學上穩定之單一液體溶液之系統(參見例如：Ansel's Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV.、Popovich NG.與 Ansel HC.，2004，Lippincott Williams & Wilkins(第 8 版)，New York, NY；Rosoff 述於 Parmaceutical Dosage Forms，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 245)。典型微乳液為先讓油分散在水性界面活性劑溶液中，然後添加足量之第四組份所形成之系統，通常添加中鏈長醇類，以形成透明系統。因此，微乳液亦稱為兩種不混溶液體之動力學上穩定之各向同性透明分散液，其係利用表面活性分子之界面膜穩定化(Leung 與 Shah 述於：Controlled Release of Drugs：Polymers and Aggregate System，Rosoff, M.編輯，1989, VCH Publishers, New York, p.185-215)。微乳液通常係由 3 至 5 種組份組合製成，其包括油、水、界面活性劑、輔界面活性劑與電解質。該微乳液為油包水(w/o)或水包油(o/w)型端賴所使用油及界面活性劑之性質及界面活性劑分子之極性頭端與烴尾端之結構與幾何堆疊而定(Schott 述於 Remington's Parmaceutical Sciences，Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271)。

【0582】利用相態圖之現象學方法已有深入研究，且已產生大量知識，讓

熟悉此相關技術者了解如何調配微乳液(參見例如：Ansel's Dosage Forms and Drug Delivery Systems，Allen, LV.、Popovich NG.與 Ansel HC.，2004，Lippincott Williams & Wilkins(第 8 版)，New York, NY；Rosoff 述於 Parmaceutical Dosage Forms，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 245；Block 述於 Parmaceutical Dosage Forms，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 335)。相較於一般乳液，微乳液之優點在於可在自發性形成之熱動力學上穩定之液滴之調配物中溶解水不溶性藥物。

【0583】 備微乳液時所使用之界面活性劑包括(但不限於)：離子性界面活性劑、非離子性界面活性劑、Brij 96、聚氧乙烯油基醚類、聚甘油脂肪酸酯類、單月桂酸四甘油酯(ML310)、單油酸四甘油酯(MO310)、單油酸六甘油酯(PO310)、五油酸六甘油酯(PO500)、單癸酸十甘油酯(MCA750)、單油酸十甘油酯(MO750)、倍半油酸十甘油酯(SO750)、十油酸十甘油酯(DAO750)，其可單獨使用或與輔界面活性劑組合使用。輔界面活性劑通常為短鏈醇，如：乙醇、1-丙醇、與 1-丁醇，其藉由滲透入界面活性劑膜，在界面活性劑分子之間產生空隙，因此造成無序膜，而提高界面流動性。然而不需要使用輔界面活性劑亦可製備微乳液，且相關技藝上已知不含醇之可自行乳化之微乳液系統。典型之水相為(但不限於)：水、藥物水溶液、甘油、PEG300、PEG400、聚甘油、丙二醇、與乙二醇之衍生物。該油相可包括(但不限於)：下列材料，如：Captex 300、Captex 355、Capmul MCM、脂肪酸酯類、中鏈(C8-C12)單酸-、二酸-、與三酸甘油酯、聚氧乙基化甘油基脂肪酸酯類、脂肪醇類、聚二醇化甘油酯類、飽和聚二醇化 C8-C10 甘油酯類、植物油與矽酮油類。

【0584】 從藥物溶解度與加強藥物吸收性之觀點而言，微乳液特別值得注意。已提出基於脂質之微乳液(包括 o/w 與 w/o)來加強藥物(包括肽)之口服生體可用率(參見例如：美國專利案案號 6,191,105；7,063,860；7,070,802；7,157,099；6,191,105；7,063,860；7,070,802；7,157,099；Constantinides 等人，*Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385-1390；Ritschel 之 *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1993, 13, 205)。微乳液提供之優點為改善藥物溶解性、保護藥物免於酵素水解、可能基於界面活性劑誘發改變膜流動性與通透性而加強藥物吸收性、容易製備、比固態劑型容易經口投藥、改善臨床效力、及降低毒性(參見例如：美國專利案案號 6,191,105；7,063,860；7,070,802；7,157,099；Constantinides 等人，*Pharmaceutical Researchh*, 1994, 11, 1385；Ho 等人，*J. Pharm. Sci.*, 1996, 85, 138-143)。當於環境溫度下將微乳液組份組合在一起時，經常可自發性形成微乳液。當調配對熱敏感之藥物、肽、或 RNAi 劑時，微乳液特別有利。微乳液亦可在化妝品與醫藥用途上有效地穿皮式傳遞活性組份。預期本發明微乳液組成物與調配物將可促進胃腸道提高 RNAi 劑與核酸之全身吸收性，並改善局部細胞吸收 RNAi 劑與核酸。

【0585】 本發明微乳液亦可包含其他組份與添加劑，如：山梨糖醇酐單硬脂酸酯(Grill 3)、聚乙二醇-8-辛酸/癸酸酯(Labrasol)與滲透加強劑，以改善調配物性質，及加強本發明 RNAi 劑與核酸之吸收性。本發明微乳液所採用之滲透加強劑可分為 1 至 5 大類-界面活性劑、脂肪酸，膽汁鹽類、螯合劑與非螯合性非界面活性劑(Lee 等人，*Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p. 92)。此等物質已分別於上文中說明。

iii. 微粒子

【0586】 本發明 RNAi 劑可以引至粒子，例如：微粒子中。微粒子可由噴

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

iv. 滲透加強劑

【0587】一項實施例中，本發明使用各種不同滲透加強劑，讓核酸(特定言之 RNAi 劑)有效傳遞至動物皮膚。大多數藥物在溶液中係呈離子化與非離子化型。然而，通常僅有脂質可溶性或親脂性藥物容易通過細胞膜。已發現，若該要通過的膜經過滲透加強劑處理時，即使非親脂性藥物亦可穿過細胞膜。此外，為了協助非親脂性藥物擴散通過細胞膜，滲透加強劑亦可加強親脂性藥物之通透性。

【0588】滲透加強劑可分成 1 至 5 大類，亦即界面活性劑、脂肪酸、膽汁鹽類、螯合劑、與非螯合性非界面活性劑(參見例如：Malmsten, M.之 Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002；Lee 等人，Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92)。上述各類滲透加強劑將更詳細說明於下文中。

【0589】界面活性劑(或「表面活性劑」)為一種在溶於水溶液中時可以降低溶液之表面張力或水溶液與另一種液體之間之界面張力之化學物質，結果將加強 RNAi 劑通過黏膜之吸收性。除了膽汁鹽類與脂肪酸外，此等滲透加強劑包括例如：月桂基硫酸鈉、聚氧乙烯-9-月桂基醚與聚氧乙烯-20-鯨蠟基醚(參見例如：Malmsten, M.之 Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002；Lee 等人，Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92)；與全氟化學乳液，如：FC-43(Takahashi 等人，*J. Pharm. Pharmacol.*, 1988, 40, 252)。

【0590】 可作為滲透加強劑之各種不同脂肪酸與其衍生物包括例如：油酸、月桂酸、癸酸(正癸酸)、肉荳蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、亞麻油酸、次亞麻油酸、二癸酸酯、三癸酸酯、單油酸甘油酯(1-單油基-消旋性-甘油)、二月桂酸甘油酯、辛酸、花生四烯酸、1-單癸酸甘油酯、1-十二碳烷基氮雜環庚烷-2-酮、醯基肉鹼、醯基膽鹼、其 C_{1-20} 烷基酯(例如：甲基酯、異丙基酯與第三丁基酯)、及其單酸-與二酸甘油酯(亦即油酸酯、月桂酸酯、癸酸酯、肉荳蔻酸酯、棕櫚酸酯、硬脂酸酯、亞麻油酸酯，等等)(參見例如：Touitou, E.等人，Enhancement in Drug Delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006；Lee 等人，Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92；Muranishi 之 Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33；El Hariri 等人，*J. Pharm. Pharmacol.*, 1992, 44, 651-654)。

【0591】 膽汁之生理性角色包括促進脂質與脂溶性維生素分散與吸收(參見例如：Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002；Brunton 述於 Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics，第 38 章，第 9 版，Hardman 等人編輯，McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 934-935)。各種不同天然膽汁鹽類與其合成性衍生物均可作為滲透加強劑。因此術語「膽汁鹽類」包括膽汁之任何天然組份及其任何合成性衍生物。合適膽汁鹽包括例如：膽酸(或其醫藥上可接受之鈉鹽，膽酸鈉)、去氫膽酸(去氫膽酸鈉)、去氧膽酸(去氧膽酸鈉)、葡膽酸(葡膽酸鈉)、甘膽酸(甘膽酸鈉)、去氧甘膽酸(去氧甘膽酸鈉)、牛磺膽酸(牛磺膽酸鈉)、牛磺去氧膽酸(牛磺去氧膽酸鈉)、鵝去氧膽酸(鵝去氧膽酸鈉)、熊去氧膽酸(UDCA)、牛磺-24,25-二氫-褐黴酸鈉(STDHF)、甘胺二氫褐黴酸鈉、與聚氧乙烯-9-月桂基醚(POE)(參見例如：

Malmsten, M.之 Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002；Lee 等人，Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92；Swinyard 述於：Remington's Parmaceutical Sciences，第 18 版，第 39 章，Gennaro 編輯，Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, p. 782-783；Muranishi 之 Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33；Yamamoto 等人，*J. Pharm. Exp. Ther.*, 1992, 263, 25；Yamashita 等人，*J. Pharm. Sci.*, 1990, 79, 579-583)。

【0592】本發明所使用之螯合劑可定義為可讓溶液中金屬離子與其形成複合物而藉以排除之化合物，結果可以藉此加強 RNAi 劑通過黏膜之吸收性。螯合劑在本發明中作為滲透加強劑之相關用法中，其附加價值在於亦可作為 DNase 抑制劑，因為大多數已判斷特徵之 DNA 核酸酶均需要二價金屬離子，供進行催化作用，因此可被螯合劑抑制(Jarrett, *J. Chromatogr.*, 1993, 618, 315-339)。合適螯合劑包括(但不限於)：乙二胺四乙酸二鈉(EDTA)、檸檬酸、水楊酸鹽(例如：水楊酸鈉、5-甲氧基水楊酸鹽、與高碳香蘭酸鹽)、膠原蛋白之 N-醯基衍生物、月桂基醚-9 與 β-二酮之 N-胺基醯基衍生物(烯胺類) (參見例如：Katdare, A.等人，Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery, CRC Press, Danvers, MA, 2006；Lee 等人，Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p. 92；Muranishi 之 Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1990, 7, 1-33；Buur 等人，*J. Control Rel.*, 1990, 14, 43-51。

【0593】本文所採用非螯合性非界面活性劑滲透加強化合物可定義為已證實沒有顯著螯合劑或界面活性劑活性，但仍可加強 RNAi 劑通過消化道黏膜吸收之化合物(參見例如：Muranishi 之 Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier

Systems, 1990, 7, 1-33)。此類滲透加強劑包括例如：不飽和環狀脲類、1-烷基-與1-烯基氮雜環-烷酮類衍生物(Lee等人，Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, p.92)；及非類固醇消炎劑，如：雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、吲哚美辛(indomethacin)與苯丁吡唑酮(phenylbutazone)(Yamashita等人，*J. Pharm. Pharmacol.*, 1987, 39, 621-626)。

【0594】亦可添加可在細胞層級上加強吸收 RNAi 劑之製劑至本發明醫藥與其他組成物中。亦已知例如：陽離子性脂質，如：微脂體(lipofectin)(Junichi 等人，美國專利案案號 5,705,188)、陽離子性甘油衍生物、與聚陽離子性分子，如：聚離胺酸(Lollo 等人，PCT 申請案 WO 97/30731)可加強細胞吸收 dsRNA。可自商品取得之轉染劑實例包括例如：Lipofectamine™ (Invitrogen；Carlsbad, CA)、Lipofectamine 2000™ (Invitrogen；Carlsbad, CA)、293fectin™ (Invitrogen；Carlsbad, CA)、Cellfectin™ (Invitrogen；Carlsbad, CA)、DMRIE-C™ (Invitrogen；Carlsbad, CA)、FreeStyle™ MAX (Invitrogen；Carlsbad, CA)、Lipofectamine™ 2000 CD (Invitrogen；Carlsbad, CA)、Lipofectamine™ (Invitrogen；Carlsbad, CA)、RNAiMAX (Invitrogen；Carlsbad, CA)、Oligofectamine™ (Invitrogen；Carlsbad, CA)、Optifect™ (Invitrogen；Carlsbad, CA)、X-tremeGENE Q2 轉染劑(Roche；Grenzacherstrasse, Switzerland)、DOTAP 脂質體轉染劑(Grenzacherstrasse, Switzerland)、DOSPER 脂質體轉染劑(Grenzacherstrasse, Switzerland)、或 Fugene (Grenzacherstrasse, Switzerland)、Transfectam®試劑(Promega；Madison, WI)、TransFast™轉染劑(Promega；Madison, WI)、Tfx™-20 試劑(Promega；Madison, WI)、Tfx™-50 試劑(Promega；Madison, WI)、DreamFect™ (OZ Biosciences；Marseille, France)、EcoTransfect (OZ Biosciences；Marseille, France)、TransPass[a] D1 轉染劑(New

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

【0595】 其他可用於加強所投與核酸之滲透性之製劑包括二醇類(如：乙二醇與丙二醇)、吡咯類(如：2-吡咯)、氮酮類與萜烯類，如：檸檬烯與薄荷酮。

v. 載劑

【0596】 某些本發明組成物亦可在調配物中納入載劑化合物。本文所採用「載劑化合物」或「載劑」可指核酸或其類似物，其係惰性(亦即本身沒有生物活性)，但仍可在活體內過程中被辨識為核酸，該過程係藉由例如：降解生物活性核酸或促進其從循環過程中排出，而降低該具有生物活性之核酸之生體可用率。共同投與核酸與載劑化合物(後者物質通常使用過量)可以大幅降低肝臟、腎臟或其他體外循環器具之核酸回收量，可能歸因於載劑化合物與核酸競爭共用受體所致。例如：當與聚肌苷酸、葡聚糖硫酸鹽、聚胞苷酸或 4-乙醯胺基-4'異硫氰醯基-芪-2,2'-二磺酸共同投藥時，可減少肝臟組織回收經部份硫代磷酸化之 dsRNA(Miyao 等人，DsRNA Res. Dev., 1995, 5, 115-121；Takakura 等人，DsRNA

& Nucl. Acid Drug Dev., 1996, 6, 177-183)。

vi. 賦形劑

【0597】 與載劑化合物相反，「醫藥載劑」或「賦形劑」為供傳遞一或多種核酸至動物體之醫藥上可接受之溶劑、懸浮劑或任何其他醫藥惰性媒劑。賦形劑可呈液態或固態，並依計畫之投藥方式選擇，以在與核酸及指定之醫藥組成物中其他組份組合時提供所需之填充體積、堅實度，等等。典型醫藥載劑包括(但不限於)：結合劑(例如：預糊化玉米澱粉、聚乙烯吡咯啶酮或羥基丙基甲基纖維素，等等)；填料(例如：乳糖與其他糖類、微晶纖維素、果膠、明膠、硫酸鈣、乙基纖維素、聚丙烯酸酯或磷酸氫鈣，等等)；潤滑劑(例如：硬脂酸鎂、滑石、矽石、膠體二氧化矽、硬脂酸、硬脂酸金屬鹽、氫化植物油、玉米澱粉、聚乙二醇、苯甲酸鈉、乙酸鈉，等等)；崩解劑(例如：澱粉、澱粉乙醇酸鈉，等等)；與濕化劑(例如：月桂基硫酸鈉，等等)。

【0598】 亦可使用適合非-非經腸式投藥且不會與核酸有不利反應之醫藥上可接受之有機或無機賦形劑來調配本發明組成物。合適之醫藥上可接受之載劑包括(但不限於)：水、鹽溶液、醇類、聚乙二醇、明膠、乳糖、直鏈澱粉、硬脂酸鎂、滑石、矽酸、黏性石蠟、羥甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮，等等。

【0599】 供局部投與核酸之調配物可包括無菌與非無菌水溶液、於常用溶劑(如：醇類)中之非水性溶液、或含核酸之液態或固態油基質溶液。溶液中亦可包含緩衝劑、稀釋劑與其他合適添加劑。可使用適合非-非經腸式投藥且不會與核酸有不利反應之醫藥上可接受之有機或無機賦形劑。

【0600】 合適之醫藥上可接受之賦形劑包括(但不限於)：水、鹽溶液、醇、聚乙二醇、明膠、乳糖、直鏈澱粉、硬脂酸鎂、滑石、矽酸、黏性石蠟、羥甲基

纖維素、聚乙烯吡咯啶酮，等等。

vii. 其他組份

【0601】 本發明組成物可再包含醫藥組成物中常用且相關技藝上已建立用量之其他輔助組份。因此例如：組成物可再包含其他可相容之醫藥活性材料，如，例如：止癢劑、收斂劑、局部麻醉藥或消炎劑，或可包含其他適用於物理性調配本發明組成物各種不同劑型之材料，如：染劑、調味劑、防腐劑、抗氧化劑、不透明劑、增稠劑與穩定劑。然而，當添加此等材料時，不應不當干擾本發明組成物中組份之生物活性。調配物可經過殺菌，且若需要時，可與不會與調配物之核酸(群)出現不良交互作用之輔劑混合，例如：潤滑劑、防腐劑、穩定劑、濕化劑、乳化劑、影響滲透壓之鹽類、緩衝劑、著色劑、調味劑與/或芳香物質，等等。

【0602】 水性懸浮液可包含提高懸浮液黏度之物質，包括例如：羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇與/或葡聚糖。該懸浮液亦可包含穩定劑。

【0603】 有些實施例中，如本發明所說明特徵之醫藥組成物包括(a)一或多種 RNAi 劑，與(b)一或多種其功能為非 RNAi 機轉且適用於治療 APP-相關病變之製劑。此等製劑實例包括(但不限於)：消炎劑、抗脂肪變性劑、抗病毒劑與/或抗纖維化劑、或包括其他用於治療個體之 AD (包括 EOFAD) 與/或 CAA 之製劑。

【0604】 此等化合物之毒性與醫療效力可採用標準醫藥製程，於細胞培養中或實驗動物中測定，例如：測定 LD_{50}(造成 50%族群死亡時之劑量)與 ED_{50}(有效醫療 50%族群時之劑量)。毒性與醫療效應之間之劑量比值即為醫療指數，以 LD_{50}/ED_{50} 比值表示。以醫療指數高之化合物較佳。

【0605】 可採用由細胞培養分析法與動物研究得到之數據來調配用於人

類之劑量範圍。如本發明所說明特徵之組成物之劑量通常落在包括極低毒性或無毒性之 ED_{50} 之循環濃度範圍內。劑量可依所採用劑型及所利用之投藥途徑，在此範圍內變化。如本發明所說明特徵之方法所使用任何化合物之醫療有效劑量可先從細胞培養分析法估測。可在動物模式中調配劑量，以使該化合物或若適當時使標靶序列之多肽產物之循環血漿濃度範圍達到(例如：造成多肽濃度降低)包括細胞培養物所決定 IC_{50}(亦即試驗化合物使症狀達到一半最大抑制性時之濃度)在內之範圍。此等資訊可用於更精確決定適用於人類之劑量。可藉由例如：高效液相層析法測定血漿濃度。

【0606】 除了如上述投藥法外，如本發明所說明特徵之 RNAi 劑可與其他已知可有效治療受 APP 表現所介導之病理過程之製劑組合投藥。任何情況下，投藥之醫師均可依據採用相關技藝上已知或本文所說明標準效力測定法所觀察到之結果來調整 RNAi 劑之投藥量與投藥時間。

VIII. 套組

【0607】 某些態樣中，本發明提供一種套組，其包括合適容器，內含 siRNA 化合物(例如：雙股 siRNA 化合物)、或 ssiRNA 化合物(例如：前驅物，例如：可加工成 ssiRNA 化合物之較大 siRNA 化合物、或編碼 siRNA 化合物，例如：雙股 siRNA 化合物、或 ssiRNA 化合物、或其前驅物之 DNA)之醫藥調配物。某些實施例中，醫藥調配物之個別組份可以在一個容器中提供。或者，其可能需要在兩個或更多個容器中分開提供醫藥調配物組份，例如：其中一個容器為 siRNA 化合物製劑，及至少另一個為載劑化合物。套組可依許多不同組態包裝，如：由一個或多個容器置入一個箱子內。例如：依據套組所提供之說明書，可以組合不同組份。該等組份可以依據本文說明之方法組合，例如：製備及投與醫藥組成物。

該套組亦可包括傳遞裝置。

IX. 抑制 APP 表現之方法

【0608】 本發明亦提供一種抑制細胞中 APP 基因表現之方法。方法包括由細胞與足以抑制細胞中 APP 表現之 RNAi 劑，例如：雙股 RNAi 劑接觸，藉以抑制細胞中之 APP 表現。本發明某些實施例中，較佳係抑制 CNS (例如：腦)細胞中之 APP。

【0609】 可能於活體外或活體內，由細胞與 RNAi 劑(例如：雙股 RNAi 劑)接觸。於活體內由細胞與 RNAi 劑之接觸法包括由個體(例如：人類個體)內之細胞或細胞群與 RNAi 劑接觸。亦可能組合於活體外及活體內與細胞接觸之方法。

【0610】 如上文曾討論，可能直接或間接接觸細胞。此外，細胞可能利用靶向配體(包括本文說明或相關技藝上已知之任何配體)進行接觸。有些實施例中，靶向配體為碳水化合物部份體，例如：C16 配體，或主導 RNAi 劑到達所需部位之任何其他配體。

【0611】 本文所採用術語「抑制」可與「降低」、「靜默」、「下調」、「壓制」及其他類似術語交換使用，且包括任何抑制程度。某些實施例中，例如：本發明 RNAi 劑之抑制程度可以在細胞培養條件下分析，例如：其中細胞培養中之細胞經由 Lipofectamine™ 介導之轉染法，在 10 nM 或更低、1 nM 或更低之濃度下，在細胞附近進行轉染。指定 RNAi 劑之減弱效力可以藉由比較細胞培養物在處理前之程度相對於細胞培養物在處理後之程度來決定，視需要亦與平行使用隨機或其他對照 RNAi 劑型式處理的細胞比較。細胞培養物的減弱度為例如：至少 10%或更多、至少 20%或更多，等等，即可判別為已發生「抑制」及/或「降低」、「下調」、或「壓制」，等等之指標。明確地涵括分析所靶向 mRNA 與/

或所編碼蛋白質含量(因此指由本發明 RNAi 劑造成之「抑制」程度)，其亦可在相關技藝說明之適當控制條件下，於活體內系統分析本發明 RNAi 劑。

【0612】 本文所採用片語「抑制 APP 表現」包括抑制任何 APP 基因(如，例如：小鼠 APP 基因、大鼠 APP 基因、猴 APP 基因、或人類 APP 基因)之表現及編碼 APP 蛋白質之 APP 基因之變異體或突變體之表現。因此，在遺傳操作之細胞、細胞群、或生物體之背景下，APP 基因可能為野生型 APP 基因、突變體 APP 基因、或轉殖基因 APP 基因。

【0613】 「抑制 APP 基因表現」包括 APP 基因之任何抑制程度，例如：至少部份壓制 APP 基因表現，如：抑制至少約 20%。某些實施例中，抑制至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%,至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 91%、至少約 92%、至少約 93%、至少約 94%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、或至少約 99%。

【0614】 可依據與 APP 基因表現相關之任何變數程度，例如：APP mRNA 含量或 APP 蛋白質(包括 APP 裂解產物)含量，分析 APP 基因之表現。亦可依據本文所說明 APP-相關生物標記之含量，間接分析 APP 之表現。

【0615】 可由其中一或多種變數與對照組程度比較其絕對或相對下降程度，來分析抑制性。對照組程度可能為相關技藝上採用之任何型態之對照組程度，例如：投藥前之基線值、或由未處理或接受對照物處理(如，例如：僅含緩衝劑之對照物或含無活性劑之對照物)之類似個體、細胞或檢體所測得之程度。

【0616】 某些實施例中，可採用替代標記物來檢測 APP 之抑制性。APP-相關病變，例如：CNS 病變，如：EOFAD、CAA 或其他病變之有效預防或治療，

咸了解可以例如：使用降低 APP 表現之製劑，由可接受之診斷及監測標準，證實臨床上相關之 APP 下降。

【0617】 本發明方法之有些實施例中，APP 基因之表現受到抑制至少 20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、或 95%，或達分析檢測程度以下。某些實施例中，該方法包括臨床上相關性抑制 APP 表現，例如：在個體接受降低 APP 表現之製劑處理後，由臨床上相關結果所證實。

【0618】 APP 基因表現之抑制可由其中已轉錄 APP 基因且已接受處理(例如：由細胞或細胞群與本發明 RNAi 劑接觸，或對含有該細胞或細胞群之個體投與本發明 RNAi 劑)之第一細胞或細胞群(此等細胞可能存在於例如：源自個體之檢體)之 mRNA 表現程度之下降來顯示，因此當與實質上與該第一細胞或細胞群相同，但未曾接受處理之第二細胞或細胞群(未接受 RNAi 劑處理或未接受靶向所關注基因之 RNAi 劑處理之對照組細胞(群))比較時，APP 基因表現已受到抑制。採用下列公式表示抑制程度：

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

【0619】 其他實施例中，對 APP 基因表現之抑制性可藉由在功能上與 APP 基因表現相關之參數之下降程度來分析，例如：APP 蛋白質表現、APP 裂解產物之形成及/或含量、或 APP 訊號傳導途徑。可於來自表現構築體之任何表現 APP 之內因性或外源性細胞中，採用相關技藝上已知分析法測定 APP 基因靜默。

【0620】 對 APP 蛋白質表現之抑制性可由細胞或細胞群之 APP 蛋白質表現程度(例如：源自個體之檢體中之蛋白質表現程度)之下降來顯示。如上文中

mRNA 抑制性分析法之說明，處理組細胞或細胞群之蛋白質表現程度之抑制性同樣可由相對於對照組細胞或細胞群之蛋白質量之百分比表示。

【0621】 可用於分析 APP 基因表現之抑制性之對照組細胞或細胞群包括未曾與本發明 RNAi 劑接觸之細胞或細胞群。例如：對照組細胞或細胞群可能源於接受 RNAi 劑處理前之個體(例如：人類或動物個體)。

【0622】 細胞或細胞群之 APP mRNA 表現程度可採用相關技藝上已知用於分析 mRNA 表現之任何方法測定。一項實施例中，測定檢體中 APP 表現程度時，係檢測轉錄之聚核苷酸或其一部份，例如：APP 基因之 mRNA。可能採用 RNA 萃取技術，包括例如：使用酸酚/胍異硫氰酸酯萃取法(RNAzol B；Biogenesis)、Rneasy™ RNA 製備套組(Qiagen®)或 PAXgene(PreAnalytix，瑞士)，從細胞中萃取 RNA。利用核糖核酸雜交法之典型分析法包括核連綴分析法、RT-PCR、RNase 保護分析法、北方墨點法、原位雜交法、與微陣列分析法。循環中之 APP mRNA 可採用 PCT Publication WO2012/177906 說明之方法檢測，其等完整內容已以引用之方式併入本文中。

【0623】 有些實施例中，使用核酸探針測定 APP 表現程度。本文所採用術語「探針」係指可以選擇性結合特異性 APP 之任何分子。探針可由習此相關技藝者合成，或衍生自適當之生物製劑。探針可能特別設計帶有標記物。可用為探針之分子實例包括(但不限於)：RNA、DNA、蛋白質、抗體與有機分子。

【0624】 單離之 mRNA 可用於雜交或擴增分析法，其包括(但不限於)：南方或北方分析法、聚合酶鏈反應(PCR)分析法與探針陣列法。其中一種測定 mRNA 含量之方法涉及由單離之 mRNA 與可與 APP mRNA 雜交之核酸分子(探針)接觸。一項實施例中，mRNA 係固定在固態表面上，並與探針接觸，例如：

讓單離之 mRNA 流經瓊脂凝膠，讓 mRNA 從凝膠轉移至膜(如：硝基纖維素)上。另一項實施例中，由探針(群)固定在固態表面上，讓 mRNA 與探針(群)接觸，例如：使用 Affymetrix 基因晶片陣列。習此相關技藝者很容易擷用已知之 mRNA 檢測法來測定 APP mRNA 含量。

【0625】 另一種測定檢體中 APP 表現程度之方法涉及例如：檢體中 mRNA 之核酸擴增與/或反轉錄酶過程(製備 cDNA)，例如：RT-PCR(述於 Mullis 之 1987 年美國專利案案號 4,683,202 之實驗實施例)、連接酶鏈反應(Barany(1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88：189-193)、自主序列複製(Guatelli 等人(1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87：1874-1878)、轉錄擴增系統(Kwoh 等人(1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86：1173-1177)、Q-β 複製酶(Lizardi 等人(1988) *Bio/Technology* 6：1197)、滾環式複製(Lizardi 等人，美國專利案案號 5,854,033)或任何其他核酸擴增方法，然後採用習此相關技藝者習知之技術檢測擴增之分子。若核酸分子含量極低時，此等檢測程序特別適用於檢測此等核酸分子。本發明特別態樣中，由定量性產螢光式 RT-PCR(亦即 TaqMan™ 系統)、Dual-Glo®螢光素酶分析法、或相關技藝上已知量測 APP 表現與/或 mRNA 含量之其他方法來決定 APP 表現程度。

【0626】 可使用膜墨點(如：用於雜交分析之如：北方、南方、斑點，等等分析法)，或顯微分析孔、檢體試管、凝膠、珠粒或纖維(或任何包含已結合核酸之固態擔體)追蹤 APP mRNA 之表現程度。參見美國專利案案號 5,770,722、5,874,219、5,744,305、5,677,195 與 5,445,934，其等已以引用之方式併入本文中。亦包括於溶液中使用核酸探針測定 APP 表現程度。

【0627】 有些實施例中，採用分支 DNA(bDNA)分析法或實時 PCR(qPCR)分析 mRNA 表現程度。此 PCR 方法之使用已舉例說明於本文呈現之實例中。此

等方法亦可用於檢測 APP 核酸、SREBP 核酸、或 PNPLA3 核酸。

【0628】 可採用相關技藝上已知用於測定蛋白質含量之任何方法測定 APP 蛋白質表現程度。此等方法包括例如：電泳法、毛細管電泳法、高效液相層析法(HPLC)、薄層層析法(TLC)、高擴散性層析法、液相或凝膠沉澱反應、吸光光譜分析、比色分析法、光譜光度分析法、流式細胞計、免疫擴散法(單相或雙向)、免疫電泳、西方墨點、放射免疫分析法(RIA)、酵素-聯結免疫吸附分析法(ELISA)、免疫螢光分析法、電化學發光分析法，等等。此等分析法可用於檢測指示 APP 蛋白質、APP 裂解產物、或與 APP 相關之其他蛋白質(例如：PSEN1、PSEN2，等等)之存在或複製之蛋白質。

【0629】 有些實施例中，本發明方法於治療 APP-相關疾病上之效力係由 APP mRNA 含量(例如：藉由腦活體組織切片、或其他方法，分析 CSF 檢體之 Aβ 含量)之下降來分析。

【0630】 本發明方法之有些實施例中，對個體投與 RNAi 劑，使 RNAi 劑傳遞至個體內之特定部位。可在衍生自個體內特定部位之檢體(例如：CNS 細胞)中測定 APP mRNA 或 APP 蛋白質含量或含量變化，來分析 APP 表現之抑制性。某些實施例中，該方法包括臨床上相關性抑制 APP 表現，例如：在個體接受該降低 APP 表現之製劑處理後，由臨床上相關結果所證實。

【0631】 本文所採用術語檢測或測定分析物含量，咸了解係指測定材料中是否包含例如：蛋白質、RNA 之步驟。本文所採用檢測或測定之方法包括檢測或測定含量在所採用方法之檢測量以下之分析物含量。

X. 治療或預防 APP-相關疾病之方法

【0632】 本發明亦提供一種使用本發明 RNAi 劑與/或包含本發明 RNAi 劑

之組成物於降低及/或抑制細胞中 APP 表現之方法。該方法包括由細胞與本發明 dsRNA 接觸，並維持細胞一段足以降解 APP 基因之 mRNA 轉錄本的時間，藉以抑制細胞中之 APP 基因表現。可採用相關技藝中已知之任何方法分析基因表現之降低。例如：可採用相關技藝中已知之例行方法之一，例如：北方墨點法、qRT-PCR，測定 APP 之 mRNA 表現程度；採用相關技藝中已知之例行方法之一，例如：西方墨點法、免疫技術，測定 APP 之蛋白質量。亦可藉由視情況測定個體 CSF 檢體中 APP 之可溶性裂解產物量之降低，例如：可溶性 APPα、APPβ 與/或可溶性 Aβ 肽量之降低，而間接分析 APP 表現之降低。

【0633】 本發明方法中，細胞可於活體外或活體內接觸，亦即細胞可在個體內。

【0634】 適合使用本發明方法處理之細胞可為表現 APP 基因之任何細胞。適用於本發明方法之細胞可為哺乳動物細胞，例如：靈長類細胞(如：人類細胞或非人類靈長類細胞，例如：猴細胞或黑猩猩細胞)、非靈長類細胞(如：乳牛細胞、豬細胞、駱駝細胞、大羊駝細胞、馬細胞、山羊細胞、兔細胞、綿羊細胞、倉鼠、天竺鼠細胞、貓細胞、狗細胞、大鼠細胞、小鼠細胞、獅子細胞、老虎細胞、熊細胞、或水牛細胞)、鳥類細胞(例如：鴨細胞或鵝細胞)、或鯨魚細胞。一項實施例中，細胞為人類細胞，例如：人類 CNS 細胞。

【0635】 細胞中 APP 表現係受到抑制至少約 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、

86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、或約 100%。較佳實施例中， APP 表現係受到抑制至少 20%。

【0636】 本發明活體內方法包括對個體投與包含 RNAi 劑之組成物，其中該 RNAi 劑包括與接受治療之哺乳動物之 APP 基因之 RNA 轉錄本之至少一部份互補之核苷酸序列。當接受治療之生物體為哺乳動物(如：人類)時，該組成物可採用相關技藝上已知之任何方式投藥，包括(但不限於)：經口、經腹膜內、或非經腸式途徑，包括經顱內(例如：經腦室內、經實質內、及經鞘內)、經靜脈內、肌內、玻璃體內、皮下、穿皮式、呼吸道(氣霧劑)、鼻、直腸、及局部表面(包含頰內及舌下)投藥。某些實施例中，該組成物係經靜脈內輸注或注射。某些實施例中，該組成物係經皮下注射投藥。

【0637】 有些實施例中，係經由儲積式注射法投藥。儲積式注射可依一致方式長期釋放 RNAi 劑。因此儲積式注射法可減少為了達到所需效果(例如：需要抑制 APP，或醫療性或預防性效果)時之投藥頻率。儲積式注射法亦提供更一致之血清濃度。儲積式注射法可包括皮下注射或肌內注射。較佳實施例中，儲積式注射法為皮下注射。

【0638】 有些實施例中，係利用幫浦投藥。該幫浦可能為體外幫浦或手術植入之幫浦。某些實施例中，該幫浦為皮下植入之滲透式幫浦。其他實施例中，該幫浦為輸液幫浦。輸液幫浦可用於靜脈內、皮下、動脈內、或硬膜外輸注。較佳實施例中，輸注幫浦為皮下輸注幫浦。其他實施例中，該幫浦為手術植入之幫浦，可傳遞 RNAi 劑至 CNS。

【0639】 投藥模式可依據是否需要局部或全身性治療及依據所治療區域來選擇。可選擇投藥途徑與部位來加強靶向。

【0640】 一項態樣中，本發明亦提供在哺乳動物中抑制 APP 基因表現之方法。該方法包括對哺乳動物投與包含靶向哺乳動物細胞中 APP 基因之 dsRNA 之組成物，並維持該哺乳動物一段足以達到降解 APP 基因之 mRNA 轉錄本之時間，藉以抑制細胞中之 APP 基因表現。可採用相關技藝中已知之任何方法及本文說明之方法，例如：qRT-PCR，分析基因表現之降低。可採用相關技藝中已知之任何方法及本文說明之方法，例如：ELISA，分析蛋白質產量之降低。一項實施例中，以 CNS 活組織切片檢體或腦脊髓液(CSF)檢體作為作為追蹤 APP 基因或蛋白質表現(或其替代物，如本文所說明或相關技藝已知)降低之組織材料。

【0641】 本發明進一步提供為有此需要之個體治療之方法。本發明治療方法包括對個體投與本發明 RNAi 劑，例如：對可因降低及/或抑制 APP 表現而受益之個體投與醫療有效量之靶向 APP 基因之 RNAi 劑或包含靶向 APP 基因之 RNAi 劑之醫藥組成物。

【0642】 本發明亦提供一種降低個體之 Aβ40 與/或 Aβ42 含量之方法。該方法包括對個體投與本發明 RNAi 劑，例如：對可因降低及/或抑制 APP 表現而受益之個體投與醫療有效量之靶向 APP 基因之 RNAi 劑或包含靶向 APP 基因之 RNAi 劑之醫藥組成物。

【0643】 此外，本發明提供一種預防、治療與/或抑制個體之 APP-相關疾病或病變(例如：CAA 與/或 AD，視情況為 EOFAD)惡化之方法，如：患有 APP-相關疾病或病變之個體或處於發展出 APP-相關疾病或病變風險之個體之 APP-相關疾病或病變惡化成神經退化、類澱粉斑形成增加、及/或認知力下降。該方法包括對該個體投與醫療有效量之本文所提供任何 dsRNA 或醫藥組成物，藉以預防、治療及/或抑制個體之 APP-相關疾病或病變之惡化。

【0644】 本發明 RNAi 劑可呈「游離 iRNA」投藥。游離 RNAi 劑係在沒有醫藥組成物之存在下投藥。裸 RNAi 劑可含於合適緩衝溶液中。該緩衝溶液可能包含乙酸鹽、檸檬酸鹽、醇溶蛋白、碳酸鹽、或磷酸鹽、或其任何組合。一項實施例中，緩衝溶液為磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)。可以調整該包含 RNAi 劑之緩衝溶液之 pH 與滲透壓，以便適合投與個體。

【0645】 或者，本發明 RNAi 劑可呈醫藥組成物投藥，如：dsRNA 脂質體調配物。

【0646】 可因降低及/或抑制 APP 基因表現而受益之個體為彼等患有 APP-相關病變之個體。術語「APP-相關疾病」包括可因降低 APP 基因表現、複製、或蛋白質活性而受益之疾病、病變、或病症。APP-相關疾病之非限制性實例包括例如：CAA(包括 hCAA 與散發性 CAA)及 AD(包括 EOFAD、散發型與/或晚發型 AD，視需要患有 CAA)。

【0647】 本發明進一步提供一種使用 RNAi 劑或其醫藥組成物，例如：治療可因降低及/或抑制 APP 表現而受益之個體，例如：患有 APP-相關病變之個體之方法，其係與其他醫藥與/或其他醫療性方法組合，例如：組合已知醫藥及/或已知醫療性方法，如，例如：彼等目前常用於治療此等病變者。例如：某些實施例中，由靶向 APP 之 RNAi 劑與例如：本文中已說明或相關技藝已知之其他適用於治療 APP-相關病變之製劑組合。例如：適合治療可因降低 APP 表現而受益之個體(例如：患有 APP-相關病變之個體)之額外製劑可包括目前常用於治療 AD 症狀之製劑。此等製劑之非限制性實例可包括膽鹼酯酶抑制劑(如：多奈哌齊(donepezil)、重酒石酸卡巴拉汀(rivastigmate)、與加蘭他敏(galantamine))、美金剛胺(memantine)、BACE1i、免疫療法、及分泌酶抑制劑。RNAi 劑與額外醫療劑可

能同時及/或呈相同組合投藥，例如：經鞘內注射，或該額外醫療劑可成為分開組成物之一部份或依分開時間及/或採用相關技藝已知或本文說明之其他方法投藥。

【0648】 一項實施例中，該方法包括投與如本文所說明特徵之組成物，因此使標靶 APP 基因之表現降低，如：約 1、2、3、4、5、6、7、8、12、16、18、24 小時、28、32、或約 36 小時。一項實施例中，標靶 APP 基因之表現係長時間降低，例如：至少約 2、3、4 天或更多天，例如：約一週、兩週、三週、或四週或更久。

【0649】 較佳係由適用於本文所說明特徵之方法與組成物之 RNAi 劑特異性靶向標靶 APP 基因之 RNA(原生或已處理)。使用 RNAi 劑抑制此等基因表現之組成物與方法可依本文說明製備及執行。

【0650】 根據本發明方法投與 dsRNA 可能降低罹患 APP-相關病變之患者之此等疾病或病變之嚴重性、癥兆、症狀、與/或標記物。本文中「降低」意指在統計學上顯著降低此等程度。該降低程度可為例如：至少約 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或約 100%。

【0651】 治療或預防疾病之效力之評估法可為例如：測定疾病惡化、疾病消退、症狀嚴重性、疼痛減輕、生活品質、需要維持治療效果時之用藥劑量、適合該所治療疾病或預防目標之疾病標記物或任何其他可測量之參數值之程度。熟悉此相關技術者均有能力藉由測定其中任一種參數或任何參數組合，來追蹤治療或預防之效力。例如：可評估 APP-相關病變之治療效力，例如：定期追蹤個體之認知力、CSF Aβ 含量，等等。由後來之讀數與初始之讀數比較，即可指

示醫師該治療是否有效。熟悉此相關技術者均有能力藉由測定其中任一種參數或任何參數組合，來追蹤治療或預防之效力。在投與靶向 APP 之 RNAi 劑或其醫藥組成物之相關內容中，「有效對抗」APP-相關病變係指依臨床上適當方式投藥時，可以讓至少統計上顯著比例之患者得到有利效應，如：改善症狀、治癒、減輕疾病、延長壽命、改善生活品質或熟悉治療 APP-相關病變與相關病因之醫師通常認定為正向之其他效應。

【0652】 當疾病狀態之一或多種參數出現統計上顯著改善時，或不會再惡化或發展出原本預期之症狀時，即證實該治療或預防效果。例如：疾病之可測定參數之有利變化為至少 10%，較佳為至少 20%、30%、40%、50%或更高，表示為有效之治療。針對特定 RNAi 劑藥物或該藥物之調配物之效力亦可採用相關技藝上已知針對該疾病之實驗動物模式來判斷。當採用實驗動物模式時，當觀察到標記物或症狀在統計學上顯著下降時，即證實有治療效力。

【0653】 或者，可由熟悉此相關診斷技術者依據臨床上可接受之疾病嚴重性量表(一項實例為針對失智之心智能力試驗)決定疾病嚴重性之降低程度，來測定其效力。採用適當量表測定之任何正向變化結果(例如：疾病嚴重性減輕)均代表使用本文所說明 RNAi 劑或 RNAi 劑調配物之適當治療。

【0654】 個體可接受投與醫療量之 dsRNA，如：約 0.01 mg/kg 至約 200 mg/kg。

【0655】 RNAi 劑可經鞘內注射、經玻璃體內注射與/或經靜脈內輸注，依規律方式長期投藥。某些實施例中，在初次療程之後，可依降低之頻率投藥治療。投與 RNAi 劑可以使患者之例如：細胞、組織、血液、CSF 檢體或其他隔室之 APP 含量降低至少約 5%、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、

19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、39、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或至少約 99%或更多。較佳實施例中，投與 RNAi 劑可以使患者之例如：細胞、組織、血液、CSF 檢體或其他隔室之 APP 含量降低至少 20%。

【0656】 投與全劑量之 RNAi 劑之前，患者可先接受投與較小劑量，如：輸注 5%，並監測不良效應，如：過敏反應。另一項實例中，可監測患者之不期望之免疫刺激效應，如：細胞激素(例如：TNF-α 或 INF-α)含量增加。

【0657】 或者，RNAi 劑可以經皮下投藥，亦即皮下注射。可以注射一次或多次來傳遞所需之例如：月劑量 RNAi 劑給個體。可以長期重覆注射。可依規律方式重覆投藥。某些實施例中，在初次療程之後，可依較低之頻率投藥治療。重覆劑量療程可包括依規律方式投與醫療量之 RNAi 劑，如：每個月一次或延長至一年一次或每 2、3、4 與/或 5 年一次。某些實施例中，RNAi 劑係每個月一次至約每季一次(亦即約每三個月一次)。

【0658】 除非另有說明，否則本文中所採用之所有技術與科學術語均如熟悉本發明所屬相關技術者咸了解之相同定義。雖然可在操作或試驗如本發明所說明特徵之 RNAi 劑與方法時使用類似或等同如本文所說明之彼等方法與材料，但下文仍將說明合適之方法與材料。本文所述及所有公開文獻、專利申請案、專利案、及其他參考文獻之揭示內容已以引用之方式完全併入本文中。若有衝突時，將以本說明書(包括定義)為準。此外，該等材料、方法、及實例僅供舉例說

明，並未加以限制。

實例

實例 1. RNAi 劑設計、合成、選拔、及活體外評估法

【0659】 本實例說明設計、合成、選拔、及活體外評估 APP RNAi 劑之方法。

試劑來源

【0660】 若本文中未明確說明試劑來源時，此等試劑可以從任何分子生物學試劑供應商取得應用於分子生物學的品質/純度標準。

生物資訊

【0661】 採用訂製的 R and Python 程式碼設計一組靶向人類類澱粉 β 前驅蛋白基因之 siRNA 劑(APP；人類 NCBI refseq NM_201414；NCBI GeneID：351；SEQ ID NO：1)，及來自食蟹獼猴(*Macaca fascicularis*)之毒物學物種 APP 直系同源物(獼猴(Cynomolgus monkey)：XM_005548883.2；SEQ ID NO：12)。所有 siRNA 設計均完全匹配人類 APP 轉錄本及完全匹配或幾乎完全匹配獼猴直系同源物之子集。人類 NM_201414 REFSEQ mRNA，第 2 版之長度為 3423 個鹼基。siRNA 設計組之基本原理與方法如下：由靶向脊椎動物基因之多樣集合組之數千個獨立之 siRNA 設計直接測定 mRNA 減弱所推衍之隨機森林(Random Forest)模式來測定每一個有潛力之從位置 10 至末端的 23 聚體 siRNA 的預期效力。siRNA 的每一股均採用訂製之 Python 程式碼，以窮舉搜尋法(brute force search)來測定 siRNA 與人類轉錄本組中所有可能排比之間之錯配之數量與位置。在種子區(此時限定在反義寡核苷酸之位置 2-9)及 siRNA 之裂解位點(此時限定在反義寡核苷酸之位置 10-11)的錯配額外提供權重。種子錯配、裂解位點、及直到反義位置 19

之其他位置之錯配相對權重為 2.8、1.2、1。忽略第一個位置之錯配。加總各權重錯配之數值，來計算各股特異性分數。較佳 siRNA 係人類與猴之反義得分為 ≥ 3，預期效力為 ≥ 50%減弱(161 個序列)，或反義得分 ≥ 2，及預期減弱≥ 60% (118 個序列)。

【0662】採用訂製的 R and Python 程式碼設計第二組靶向毒物學物種 *Mus musculus*(小鼠)類澱粉 β 前驅蛋白(App，人類 APP 之直系同源物；小鼠 NCBI refseq NM_001198823；NCBI GeneID：11820；SEQ ID NO：13)及 *Rattus norvegicus*(大鼠)App 直系同源物：NM_019288.2 (SEQ ID NO：14)。所有 siRNA 設計均完全匹配小鼠 App 轉錄本及完全匹配或幾乎完全匹配大鼠直系同源物之子集。小鼠 NM_001198823 REFSEQ mRNA，第 1 版之長度為 3377 個鹼基。採用如上述人類序列之相同選拔過程，但採用下列選拔標準：較佳 siRNA 係小鼠與大鼠之反義得分為≥ 2.8，預期效力為 ≥ 50%減弱(85 個序列)，或反義得分為 ≥ 2，及預期減弱≥ 61% (8 個序列)。

APP序列之合成法

APP單股與雙螺旋之合成法

【0663】所有寡核苷酸均於 MerMade 192 合成儀上，依 1 μmole 規模，使用通用或訂製擔體合成。所有亞胺基磷酸酯之使用濃度均為 100 mM 之 100%乙腈或 9：1 乙腈：DMF 溶液，依據亞胺基磷酸 2-氰基乙酯之標準製程進行，但偶聯時間延長至 400 秒。新形成之鏈結之氧化法係使用 50 mM I_2 之 9：1 乙腈：水溶液，產生磷酸酯鏈結，及使用 100 mM DDTT 之 9：1 吡啶：乙腈溶液，產生硫代磷酸酯鏈結。經過已脫除三苯甲基之合成法(trityl-off synthesis)後，管柱與 150 μL 40%甲胺水溶液培養 45 分鐘，溶液利用真空滲濾至 96-孔盤中。使用一

份新鮮甲胺水溶液重覆培養與滲濾後，取包含粗製寡核苷酸溶液之分析盤密封，於室溫下再振盪 60 分鐘，以完全排除所有保護基。藉由在各孔中添加 1.2 mL 9：1 乙腈：EtOH 後，於-20℃下培養一夜，使粗製寡核苷酸沉澱。分析盤於 3000 RPM 下離心 45 分鐘，排出各孔之上清液，集結塊再懸浮於 950 μL 20 mM NaOAc 水溶液中。各粗製溶液最後經過 GE Hi-Trap 脫鹽管柱(Sephadex G25 Superfine)脫鹽，使用水溶離出最終寡核苷酸產物。所有判別與純度均分別採用 ESI-MS 與 IEX HPLC 證實。

【0664】 APP 單股之黏接係於 Tecan 液體自動操作儀中進行。由正義與反義單股依等莫耳比例，於 96 孔盤中合併，使用 10x PBS 緩衝，在 1x PBS 中製成最終雙螺旋濃度 10 μM。組合互補之單股後，緊緊密封該 96 孔盤，於 100℃烘箱中加熱 40 分鐘，再經過 2-3 小時慢慢回升至室溫，隨後即可依適當濃度直接用於活體外篩選分析法。

【0665】 經修飾 APP 正義股與反義股序列之詳細列表示於表 2A、2B、3、5A、5B、6、9、10-15、16A、16B、與 26，及未經修飾之 APP 正義股與反義股序列之詳細列表示於表 3、6、11、13、15、與 26。

活體外原生小鼠、原生獼猴肝細胞、Be(2)C與神經元2A篩選法：

細胞培養與轉染：

【0666】 人類 Be(2)C (ATCC)、小鼠 Neuro2A (ATCC)、原生小鼠肝細胞(BioreclamationIVT)與原生獼猴肝細胞(BioreclamationIVT)之轉染法為在 384 孔盤中，每孔添加 4.9 μl Opti-MEM 加 0.1 μl RNAiMAX(Invitrogen，Carlsbad CA. 目錄編號 13778-150)至 5 μl siRNA 雙螺旋中，各 siRNA 雙螺旋重覆 4 次，於室溫下培養 15 分鐘。然後添加 40 μl 包含~5 x10^3 個細胞之培養基至 siRNA 混合物

中。細胞先培養 24 小時後，進行 RNA 純化。在 10 nM 與 0.1 nM 下進行多重劑量實驗。

使用 DYNABEADS mRNA 單離套組(Invitrogen，部件編號：610-12)單離總 RNA

【0667】 RNA 係採用自動化程序，於 BioTek-EL406 平台上，使用 DYNABEADs (Invitrogen，目錄編號 61012)進行單離。簡言之，取包含 3uL 磁珠之 70 μL 溶胞/結合緩衝液與 10 μl 溶胞緩衝液加至分析盤之細胞中。分析盤於室溫下，在電磁式振盪器上培養 10 分鐘，然後捕捉磁珠，排出上清液。與磁珠結合之 RNA 隨後使用 150 μl 洗滌緩衝液 A 洗滌 2 次，使用洗滌緩衝液 B 洗滌一次，然後使用 150 μl 溶離緩衝液洗滌，再捕捉一次，及排出上清液。

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

【0668】 每個反應取 10 μl 含 1 μl 10X 緩衝液、0.4μl 25X dNTP、1μl 10x 隨機引子、0.5 μl 反轉錄酶、0.5 μl RNase 抑制劑與 6.6μl H_2O 之母混合物加至上述單離之 RNA 中。密封分析盤，於室溫下，在電磁式振盪器上培養 10 分鐘後，於 37℃下培養 2 小時。

實時 PCR

【0669】 在 384 孔盤(Roche，目錄編號 04887301001)中，每孔添加 2μl cDNA 至各包含 0.5μl 人類 GAPDH TaqMan 探針(4326317E)、與 0.5μl APP 人類探針(Hs00169098_m1)與 5μl Lightcycler 480 探針母混合物(Roche，目錄編號 04887301001)之母混合物中。或在 384 孔盤(Roche，目錄編號 04887301001)中，每孔添加 2μl cDNA 至各包含 0.5μl 小鼠 GAPDH TaqMan 探針(4352339E)、與 0.5 μl APP 小鼠探針(Mm01344172_m1)與 5 μl Lightcycler 探針母混合物(Roche，目

錄編號 04887301001)之母混合物中。或在 384 孔盤(Roche，目錄編號 04887301001)中，每孔添加 2μl cDNA 至各包含 0.5μl 獼猴 GAPDH TaqMan 探針(前向引子：5'-GCATCCTGGGCTACACTGA-3'，反向引子：5'-TGGGTGTCGCTGTTGAAGTC-3'，探針：5'HEX-CCAGGTGGTCTCCTCC-3'BHQ-1)與 0.5 μl APP 獼猴探針(Mf01552291_m1)與 5μl Lightcycler 480 探針母混合物(Roche，目錄編號 04887301001)之母混合物中。於 LightCycler480 實時 PCR 系統(Roche)中進行實時 PCR。每一個雙螺旋測試至少兩次，數據係採用經過非靶向對照 siRNA 轉染之細胞校正。

【0670】 計算相對倍數變化時，使用ΔΔCt 法分析數據並使用經過非靶向對照 siRNA 轉染之細胞校正。分析結果示於表 4 與 7。

表 1：所出示核酸序列中所使用核苷酸單體之縮寫

咸了解，當此等單體出現在寡核苷酸中時，係利用 5'-3'-磷酸二酯鍵相互連結。

縮寫	**核苷酸**
A	腺苷-3’-磷酸酯
Agn	(S)-二醇-腺苷
Ahd	2’-*O*-十六碳烷基腺苷-3’-磷酸酯
Af	2’-氟腺苷-3’-磷酸酯
Afs	2’-氟腺苷-3’-硫代磷酸酯
As	腺苷-3’-硫代磷酸酯
C	胞苷-3’-磷酸酯
Cgn	(S)-二醇-胞苷
Chd	2’-*O*-十六碳烷基胞苷-3’-磷酸酯
Cf	2’-氟胞苷-3’-磷酸酯
Cfs	2’-氟胞苷-3’-硫代磷酸酯
Cs	胞苷-3’-硫代磷酸酯
G	鳥苷-3’-磷酸酯
Ggn	(S)-二醇-鳥苷
Ghd	2’-*O*-十六碳烷基鳥苷-3’-磷酸酯
Gf	2’-氟鳥苷-3’-磷酸酯
Gfs	2’-氟鳥苷-3’-硫代磷酸酯
Gs	鳥苷-3’-硫代磷酸酯
T	5’-甲基尿苷-3’-磷酸酯

縮寫	核苷酸
Tgn	(S)-二醇-5’-甲基尿苷
Tf	2’-氟-5-甲基尿苷-3’-磷酸酯
Tfs	2’-氟-5-甲基尿苷-3’-硫代磷酸酯
Ts	5-甲基尿苷-3’-硫代磷酸酯
U	尿苷-3’-磷酸酯
Uhd	2’-*O*-十六碳烷基尿苷-3’-磷酸酯
Uf	2’-氟尿苷-3’-磷酸酯
Ufs	2’-氟尿苷-3’-硫代磷酸酯
Us	尿苷-3’-硫代磷酸酯
N	任何核苷酸(G、A、C、T或U)
a	2'-O-甲基腺苷-3’-磷酸酯
as	2'-O-甲基腺苷-3’-硫代磷酸酯
c	2'-O-甲基胞苷-3’-磷酸酯
cs	2'-O-甲基胞苷-3’-硫代磷酸酯
g	2'-O-甲基鳥苷-3’-磷酸酯
gs	2'-O-甲基鳥苷-3’-硫代磷酸酯
t	2’-O-甲基-5-甲基尿苷-3’-磷酸酯
ts	2’-O-甲基-5-甲基尿苷-3’-硫代磷酸酯
u	2'-O-甲基尿苷-3’-磷酸酯
us	2'-O-甲基尿苷-3’-硫代磷酸酯
s	硫代磷酸酯鏈結

縮寫	核苷酸
L96	N-[參(GalNAc-烷基)-醯胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇 Hyp-(GalNAc-烷基)3
dT	2`-去氧胸苷-3`-磷酸酯
dC	2`-去氧胞苷-3`-磷酸酯
P	磷酸酯
VP	乙烯基-膦酸酯

表2A. 人類APP經修飾序列

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-392699	gsasccc(Ahd)AfuUfAfAfguccuacuuuL96	33	asAfsagua(Ggn)gacuuaAfuUfgggucsasc	34	GUGACCCAAUUAAGUCCUACUUU	35
AD-392700	uscsucc(Uhd)GfaUfUfAfuuuaucacauL96	36	asUfsguga(Tgn)aaauaaUfcAfggagasgsa	37	UCUCUCCUGAUUAUUUAUCACAU	38
AD-392703	cscsuga(Ahd)CfuUfGfAfauuaauccauL96	39	asUfsggau(Tgn)aauucaAfgUfucaggscsa	40	UGCCUGAACUUGAAUUAAUCCAC	41
AD-392704	gsgsuuc(Ahd)AfaCfAfAfaggugcaauuL96	42	asAfsuugc(Agn)ccuuugUfuUfgaaccscsa	43	UGGGUUCAAACAAAGGUGCAAUC	44
AD-392705	ususuac(Uhd)CfaUfUfAfucgccuuuugL96	45	csAfsaaag(Ggn)cgauaaUfgAfguaaasusc	46	GAUUUACUCAUUAUCGCCUUUUG	47
AD-392707	asusuua(Ghd)CfuGfUfAfucaaacuaguL96	48	asCfsuagu(Tgn)ugauacAfgCfuaaaususc	49	GAAUUUAGCUGUAUCAAACUAGU	50
AD-392708	asgsuau(Uhd)CfcUfUfUfccugaucacuL96	51	asGfsugau(Cgn)aggaaaGfgAfauacususa	52	UAAGUAUUCCUUUCCUGAUCACU	53
AD-392709	gscsuua(Uhd)GfaCfAfUfgaucgcuuucL96	54	gsAfsaagc(Ggn)aucaugUfcAfuaagcsasa	55	UUGCUUAUGACAUGAUCGCUUUC	56
AD-392710	asasgau(Ghd)UfgUfCfUfucaauuuguaL96	57	usAfscaaa(Tgn)ugaagaCfaCfaucuusasa	58	UUAAGAUGUGUCUUCAAUUUGUA	59
AD-392711	gscsaaa(Ahd)CfcAfUfUfgcuucacuauL96	60	asUfsagug(Agn)agcaauGfgUfuuugcsusg	61	CAGCAAAACCAUUGCUUCACUAC	62
AD-392712	asusuua(Chd)UfcAfUfUfaucgccuuuuL96	63	asAfsaagg(Cgn)gauaauGfaGfuaaauscsa	64	UGAUUUACUCAUUAUCGCCUUUU	65
AD-392713	usascuc(Ahd)UfuAfUfCfgccuuuugauL96	66	asUfscaaa(Agn)ggcgauAfaUfgaguasasa	67	UUUACUCAUUAUCGCCUUUUGAC	68
AD-392714	usgsccu(Ghd)AfaCfUfUfgaauuaaucuL96	69	asGfsauua(Agn)uucaagUfuCfaggcasusc	70	GAUGCCUGAACUUGAAUUAAUCC	71
AD-392715	csusgaa(Chd)UfuGfAfAfuuaauccacaL96	72	usGfsugga(Tgn)uaauucAfaGfuucagsgsc	73	GCCUGAACUUGAAUUAAUCCACA	74
AD-392716	ususuag(Chd)UfgUfAfUfcaaacuaguuL96	75	asAfscuag(Tgn)uugauaCfaGfcuaaasusu	76	AAUUUAGCUGUAUCAAACUAGUG	77
AD-392717	gsasaua(Ghd)AfuUfCfUfcuccugauuaL96	78	usAfsauca(Ggn)gagagaAfuCfuauucsasu	79	AUGAAUAGAUUCUCUCCUGAUUA	80
AD-392718	uscscug(Ahd)UfuAfUfUfuaucacauauL96	81	asUfsaugu(Ggn)auaaauAfaUfcaggasgsa	82	UCUCCUGAUUAUUUAUCACAUAG	83
AD-392719	cscscaa(Uhd)UfaAfGfUfccuacuuuauL96	84	asUfsaaag(Tgn)aggacuUfaAfuugggsusc	85	GACCCAAUUAAGUCCUACUUUAC	86
AD-392720	csasuau(Ghd)CfuUfUfAfagaaucgauuL96	87	asAfsucga(Tgn)ucuuaaAfgCfauaugsusa	88	UACAUAUGCUUUAAGAAUCGAUG	89
AD-392721	csusucu(Chd)UfuGfCfCfuaaguauucuL96	90	asGfsaaua(Cgn)uuaggcAfaGfagaagscsa	91	UGCUUCUCUUGCCUAAGUAUUCC	92
AD-392722	csasuug(Chd)UfuAfUfGfacaugaucguL96	93	asCfsgauc(Agn)ugucauAfaGfcaaugsasu	94	AUCAUUGCUUAUGACAUGAUCGC	95
AD-392723	csusuau(Ghd)AfcAfUfGfaucgcuuucuL96	96	asGfsaaag(Cgn)gaucauGfuCfauaagscsa	97	UGCUUAUGACAUGAUCGCUUUCU	98
AD-392724	usasuga(Chd)AfuGfAfUfcgcuuucuauL96	99	asUfsagaa(Agn)gcgaucAfuGfucauasasg	100	CUUAUGACAUGAUCGCUUUCUAC	101

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-392725	usgsaca(Uhd)GfaUfCfGfcuuucuacauL96	102	asUfsguag(Agn)aagcgaUfcAfugucasusa	103	UAUGACAUGAUCGCUUUCUACAC	104
AD-392726	gsasucg(Chd)UfuUfCfUfacacuguauuL96	105	asAfsuaca(Ggn)uguagaAfaGfcgaucsasu	106	AUGAUCGCUUUCUACACUGUAUU	107
AD-392727	asasaac(Uhd)AfuUfCfAfgaugacgucuL96	108	asGfsacgu(Cgn)aucugaAfuAfguuuusgsc	109	GCAAAACUAUUCAGAUGACGUCU	110
AD-392728	asasacu(Ahd)UfuCfAfGfaugacgucuuL96	111	asAfsgacg(Tgn)caucugAfaUfaguuususg	112	CAAAACUAUUCAGAUGACGUCUU	113
AD-392729	ascsgaa(Ahd)AfuCfCfAfaccuacaaguL96	114	asCfsuugu(Agn)gguuggAfuUfuucgusasg	115	CUACGAAAAUCCAACCUACAAGU	116
AD-392730	usgscuu(Chd)UfcUfUfGfccuaaguauuL96	117	asAfsuacu(Tgn)aggcaaGfaGfaagcasgsc	118	GCUGCUUCUCUUGCCUAAGUAUU	119
AD-392731	usgscuu(Ahd)UfgAfCfAfugaucgcuuuL96	120	asAfsagcg(Agn)ucauguCfaUfaagcasasu	121	AUUGCUUAUGACAUGAUCGCUUU	122
AD-392732	usgsauc(Ghd)CfuUfUfCfuacacuguauL96	123	asUfsacag(Tgn)guagaaAfgCfgaucasusg	124	CAUGAUCGCUUUCUACACUGUAU	125
AD-392733	asuscgc(Uhd)UfuCfUfAfcacuguauuaL96	126	usAfsauac(Agn)guguagAfaAfgcgauscsa	127	UGAUCGCUUUCUACACUGUAUUA	128
AD-392734	uscsuuu(Ghd)AfcCfGfAfaacgaaaacuL96	129	asGfsuuuu(Cgn)guuucgGfuCfaaagasusg	130	CAUCUUUGACCGAAACGAAAACC	131
AD-392735	gsusucu(Ghd)GfgUfUfGfacaaauaucaL96	132	usGfsauau(Tgn)ugucaaCfcCfagaacscsu	133	AGGUUCUGGGUUGACAAAUAUCA	134
AD-392736	usgsggu(Uhd)GfaCfAfAfauaucaagauL96	135	asUfscuug(Agn)uauuugUfcAfacccasgsa	136	UCUGGGUUGACAAAUAUCAAGAC	137
AD-392737	gsasuuu(Ahd)CfuCfAfUfuaucgccuuuL96	138	asAfsaggc(Ggn)auaaugAfgUfaaaucsasu	139	AUGAUUUACUCAUUAUCGCCUUU	140
AD-392738	uscscuu(Uhd)CfcUfGfAfucacuaugcaL96	141	usGfscaua(Ggn)ugaucaGfgAfaaggasasu	142	AUUCCUUUCCUGAUCACUAUGCA	143
AD-392739	csusuuc(Chd)UfgAfUfCfacuaugcauuL96	144	asAfsugca(Tgn)agugauCfaGfgaaagsgsa	145	UCCUUUCCUGAUCACUAUGCAUU	146
AD-392740	asusugc(Uhd)UfaUfGfAfcaugaucgcuL96	147	asGfscgau(Cgn)augucaUfaAfgcaausgsa	148	UCAUUGCUUAUGACAUGAUCGCU	149
AD-392741	uscsuuu(Ahd)AfcCfAfGfucugaaguuuL96	150	asAfsacuu(Cgn)agacugGfuUfaaagasasa	151	UUUCUUUAACCAGUCUGAAGUUU	152
AD-392742	gsgsauc(Ahd)GfuUfAfCfggaaacgauuL96	153	asAfsucgu(Tgn)uccguaAfcUfgauccsusu	154	AAGGAUCAGUUACGGAAACGAUG	155
AD-392743	csusggg(Uhd)UfgAfCfAfaauaucaagaL96	156	usCfsuuga(Tgn)auuuguCfaAfcccagsasa	157	UUCUGGGUUGACAAAUAUCAAGA	158
AD-392744	asusgau(Uhd)UfaCfUfCfauuaucgccuL96	159	asGfsgcga(Tgn)aaugagUfaAfaucausasa	160	UUAUGAUUUACUCAUUAUCGCCU	161
AD-392745	csusugu(Ghd)GfuUfUfGfugacccaauuL96	162	asAfsuugg(Ggn)ucacaaAfcCfacaagsasa	163	UUCUUGUGGUUUGUGACCCAAUU	164
AD-392746	asusaug(Chd)UfuUfAfAfgaaucgauguL96	165	asCfsaucg(Agn)uucuuaAfaGfcauausgsu	166	ACAUAUGCUUUAAGAAUCGAUGG	167
AD-392747	ususugu(Chd)CfaCfGfUfaucuuuggguL96	168	asCfsccaa(Agn)gauacgUfgGfacaaasasa	169	UUUUUGUCCACGUAUCUUUGGGU	170
AD-392748	uscsauu(Ghd)UfaAfGfCfacuuuuacguL96	171	asCfsguaa(Agn)agugcuUfaCfaaugasasc	172	GUUCAUUGUAAGCACUUUUACGG	173
AD-392749	gsgscca(Ahd)CfaUfGfAfuuagugaacuL96	174	asGfsuuca(Cgn)uaaucaUfgUfuggccsasa	175	UUGGCCAACAUGAUUAGUGAACC	176

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-392750	gsasuca(Ghd)UfuAfCfGfgaaacgauguL96	177	asCfsaucg(Tgn)uuccguAfaCfugaucscsu	178	AGGAUCAGUUACGGAAACGAUGC	179
AD-392751	usascgg(Ahd)AfaCfGfAfugcucucauuL96	180	asAfsugag(Agn)gcaucgUfuUfccguasasc	181	GUUACGGAAACGAUGCUCUCAUG	182
AD-392752	usgsauu(Uhd)AfcUfCfAfuuaucgccuuL96	183	asAfsggcg(Agn)uaaugaGfuAfaaucasusa	184	UAUGAUUUACUCAUUAUCGCCUU	185
AD-392753	gsusaga(Uhd)GfcCfUfGfaacuugaauuL96	186	asAfsuuca(Agn)guucagGfcAfucuacsusu	187	AAGUAGAUGCCUGAACUUGAAUU	188
AD-392754	ususgua(Uhd)AfuUfAfUfucuugugguuL96	189	asAfsccac(Agn)agaauaAfuAfuacaascsu	190	AGUUGUAUAUUAUUCUUGUGGUU	191
AD-392755	asusugc(Uhd)GfcUfUfCfugcuauauuuL96	192	asAfsauau(Agn)gcagaaGfcAfgcaauscsu	193	AGAUUGCUGCUUCUGCUAUAUUU	194
AD-392756	usgscua(Uhd)AfuUfUfGfugauauaggaL96	195	usCfscuau(Agn)ucacaaAfuAfuagcasgsa	196	UCUGCUAUAUUUGUGAUAUAGGA	197
AD-392757	ascsaca(Uhd)UfaGfGfCfauugagacuuL96	198	asAfsgucu(Cgn)aaugccUfaAfugugusgsc	199	GCACACAUUAGGCAUUGAGACUU	200
AD-392758	asasgaa(Uhd)CfcCfUfGfuucauuguaaL96	201	usUfsacaa(Tgn)gaacagGfgAfuucuususu	202	AAAAGAAUCCCUGUUCAUUGUAA	203
AD-392759	csasuug(Uhd)AfaGfCfAfcuuuuacgguL96	204	asCfscgua(Agn)aagugcUfuAfcaaugsasa	205	UUCAUUGUAAGCACUUUUACGGG	206
AD-392760	ususgcu(Uhd)AfuGfAfCfaugaucgcuuL96	207	asAfsgcga(Tgn)caugucAfuAfagcaasusg	208	CAUUGCUUAUGACAUGAUCGCUU	209
AD-392761	csasagg(Ahd)UfcAfGfUfuacggaaacuL96	210	asGfsuuuc(Cgn)guaacuGfaUfccuugsgsu	211	ACCAAGGAUCAGUUACGGAAACG	212
AD-392762	asgsguu(Chd)UfgGfGfUfugacaaauauL96	213	asUfsauuu(Ggn)ucaaccCfaGfaaccusgsg	214	CCAGGUUCUGGGUUGACAAAUAU	215
AD-392763	asasgau(Ghd)UfgGfGfUfucaaacaaauL96	216	asUfsuugu(Tgn)ugaaccCfaCfaucuuscsu	217	AGAAGAUGUGGGUUCAAACAAAG	218
AD-392764	csusgaa(Ghd)AfaGfAfAfacaguacacaL96	219	usGfsugua(Cgn)uguuucUfuCfuucagscsa	220	UGCUGAAGAAGAAACAGUACACA	221
AD-392765	asasguu(Ghd)GfaCfAfGfcaaaaccauuL96	222	asAfsuggu(Tgn)uugcugUfcCfaacuuscsa	223	UGAAGUUGGACAGCAAAACCAUU	224
AD-392766	asuscgg(Uhd)GfuCfCfAfuuuauagaauL96	225	asUfsucua(Tgn)aaauggAfcAfccgausgsg	226	CCAUCGGUGUCCAUUUAUAGAAU	227
AD-392767	uscsggu(Ghd)UfcCfAfUfuuauagaauaL96	228	usAfsuucu(Agn)uaaaugGfaCfaccgasusg	229	CAUCGGUGUCCAUUUAUAGAAUA	230
AD-392768	gscsugu(Ahd)AfcAfCfAfaguagaugcuL96	231	asGfscauc(Tgn)acuuguGfuUfacagcsasc	232	GUGCUGUAACACAAGUAGAUGCC	233
AD-392769	asasgua(Ghd)AfuGfCfCfugaacuugaaL96	234	usUfscaag(Tgn)ucaggcAfuCfuacuusgsu	235	ACAAGUAGAUGCCUGAACUUGAA	236
AD-392770	ususgug(Ghd)UfuUfGfUfgacccaauuaL96	237	usAfsauug(Ggn)gucacaAfaCfcacaasgsa	238	UCUUGUGGUUUGUGACCCAAUUA	239
AD-392771	gsusuug(Uhd)GfaCfCfCfaauuaagucuL96	240	asGfsacuu(Agn)auugggUfcAfcaaacscsa	241	UGGUUUGUGACCCAAUUAAGUCC	242
AD-392772	gsusgac(Chd)CfaAfUfUfaaguccuacuL96	243	asGfsuagg(Agn)cuuaauUfgGfgucacsasa	244	UUGUGACCCAAUUAAGUCCUACU	245
AD-392773	usasugc(Uhd)UfuAfAfGfaaucgaugguL96	246	asCfscauc(Ggn)auucuuAfaAfgcauasusg	247	CAUAUGCUUUAAGAAUCGAUGGG	248
AD-392774	ususugu(Ghd)AfuAfUfAfggaauuaagaL96	249	usCfsuuaa(Tgn)uccuauAfuCfacaaasusa	250	UAUUUGUGAUAUAGGAAUUAAGA	251

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-392775	asasaga(Ahd)UfcCfCfUfguucauugua L96	252	usAfscaau(Ggn)aacaggGfaUfucuuususc	253	GAAAAGAAUCCCUGUUCAUUGUA	254
AD-392776	usgsauu(Ghd)UfaCfAfGfaaucauugcu L96	255	asGfscaau(Ggn)auucugUfaCfaaucasusc	256	GAUGAUUGUACAGAAUCAUUGCU	257
AD-392777	usgsccu(Ghd)GfaCfAfAfacccuucuuu L96	258	asAfsagaa(Ggn)gguuugUfcCfaggcasusg	259	CAUGCCUGGACAAACCCUUCUUU	260
AD-392778	gsasgca(Ahd)AfaCfUfAfuucagaugau L96	261	asUfscauc(Tgn)gaauagUfuUfugcucsusu	262	AAGAGCAAAACUAUUCAGAUGAC	263
AD-392779	asgsuga(Ahd)CfcAfAfGfgaucaguuau L96	264	asUfsaacu(Ggn)auccuuGfgUfucacusasa	265	UUAGUGAACCAAGGAUCAGUUAC	266
AD-392780	usgsaac(Chd)AfaGfGfAfucaguuacgu L96	267	asCfsguaa(Cgn)ugauccUfuGfguucascsu	268	AGUGAACCAAGGAUCAGUUACGG	269
AD-392781	csasguu(Ahd)CfgGfAfAfacgaugcucu L96	270	asGfsagca(Tgn)cguuucCfgUfaacugsasu	271	AUCAGUUACGGAAACGAUGCUCU	272
AD-392782	asgsaag(Ahd)UfgUfGfGfguucaaacaa L96	273	usUfsguuu(Ggn)aacccaCfaUfcuucusgsc	274	GCAGAAGAUGUGGGUUCAAACAA	275
AD-392783	cscsucu(Ghd)AfaGfUfUfggacagcaaa L96	276	usUfsugcu(Ggn)uccaacUfuCfagaggscsu	277	AGCCUCUGAAGUUGGACAGCAAA	278
AD-392784	ususaug(Ahd)UfuUfAfCfucauuaucgu L96	279	asCfsgaua(Agn)ugaguaAfaUfcauaasasa	280	UUUUAUGAUUUACUCAUUAUCGC	281
AD-392785	ascsagc(Uhd)GfuGfCfUfguaacacaau L96	282	asUfsugug(Tgn)uacagcAfcAfgcuguscsa	283	UGACAGCUGUGCUGUAACACAAG	284
AD-392786	usgsuga(Chd)CfcAfAfUfuaaguccuau L96	285	asUfsagga(Cgn)uuaauuGfgGfucacasasa	286	UUUGUGACCCAAUUAAGUCCUAC	287
AD-392787	usascau(Ahd)UfgCfUfUfuaagaaucga L96	288	usCfsgauu(Cgn)uuaaagCfaUfauguasasa	289	UUUACAUAUGCUUUAAGAAUCGA	290
AD-392788	gsusaaa(Uhd)AfaAfUfAfcauucuuggaL96	291	usCfscaag(Agn)auguauUfuAfuuuacsasu	292	AUGUAAAUAAAUACAUUCUUGGA	293
AD-392789	uscsagu(Uhd)AfcGfGfAfaacgaugcuu L96	294	asAfsgcau(Cgn)guuuccGfuAfacugasusc	295	GAUCAGUUACGGAAACGAUGCUC	296
AD-392790	csusucc(Chd)GfuGfAfAfuggagaguuu L96	297	asAfsacuc(Tgn)ccauucAfcGfggaagsgsa	298	UCCUUCCCGUGAAUGGAGAGUUC	299
AD-392791	asgsuug(Ghd)AfcAfGfCfaaaaccauuu L96	300	asAfsaugg(Tgn)uuugcuGfuCfcaacususc	301	GAAGUUGGACAGCAAAACCAUUG	302
AD-392792	cscscau(Chd)GfgUfGfUfccauuuauau L96	303	asUfsauaa(Agn)uggacaCfcGfaugggsusa	304	UACCCAUCGGUGUCCAUUUAUAG	305
AD-392793	usgscac(Ahd)CfaUfUfAfggcauugaga L96	306	usCfsucaa(Tgn)gccuaaUfgUfgugcascsa	307	UGUGCACACAUUAGGCAUUGAGA	308
AD-392794	cscsaac(Ahd)UfgAfUfUfagugaaccaa L96	309	usUfsgguu(Cgn)acuaauCfaUfguuggscsc	310	GGCCAACAUGAUUAGUGAACCAA	311
AD-392795	asusgau(Uhd)AfgUfGfAfaccaaggauu L96	312	asAfsuccu(Tgn)gguucaCfuAfaucausgsu	313	ACAUGAUUAGUGAACCAAGGAUC	314
AD-392796	ususagu(Ghd)AfaCfCfAfaggaucaguu L96	315	asAfscuga(Tgn)ccuuggUfuCfacuaasusc	316	GAUUAGUGAACCAAGGAUCAGUU	317
AD-392797	asascca(Ahd)GfgAfUfCfaguuacggaa L96	318	usUfsccgu(Agn)acugauCfcUfugguuscsa	319	UGAACCAAGGAUCAGUUACGGAA	320
AD-392798	gsusuac(Ghd)GfaAfAfCfgaugcucuca L96	321	usGfsagag(Cgn)aucguuUfcCfguaacsusg	322	CAGUUACGGAAACGAUGCUCUCA	323
AD-392799	gsasugc(Ahd)GfaAfUfUfccgacaugau L96	324	asUfscaug(Tgn)cggaauUfcUfgcaucscsa	325	UGGAUGCAGAAUUCCGACAUGAC	326

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-392800	ususgga(Chd)AfgCfAfAfaaccauugcuL96	327	asGfscaau(Ggn)guuuugCfuGfuccaascsu	328	AGUUGGACAGCAAAACCAUUGCU	329
AD-392801	asasacc(Ahd)UfuGfCfUfucacuacccaL96	330	usGfsggua(Ggn)ugaagcAfaUfgguuususg	331	CAAAACCAUUGCUUCACUACCCA	332
AD-392802	cscsauc(Ghd)GfuGfUfCfcauuuauagaL96	333	usCfsuaua(Agn)auggacAfcCfgauggsgsu	334	ACCCAUCGGUGUCCAUUUAUAGA	335
AD-392803	ususauc(Ghd)CfcUfUfUfugacagcuguL96	336	asCfsagcu(Ggn)ucaaaaGfgCfgauaasusg	337	CAUUAUCGCCUUUUGACAGCUGU	338
AD-392804	asuscgc(Chd)UfuUfUfGfacagcuguguL96	339	asCfsacag(Cgn)ugucaaAfaGfgcgausasa	340	UUAUCGCCUUUUGACAGCUGUGC	341
AD-392805	ascsaca(Ahd)GfuAfGfAfugccugaacuL96	342	asGfsuuca(Ggn)gcaucuAfcUfugugususa	343	UAACACAAGUAGAUGCCUGAACU	344
AD-392806	usgsugg(Uhd)UfuGfUfGfacccaauuaaL96	345	usUfsaauu(Ggn)ggucacAfaAfccacasasg	346	CUUGUGGUUUGUGACCCAAUUAA	347
AD-392807	gsgsgau(Ghd)CfuUfCfAfugugaacguuL96	348	asAfscguu(Cgn)acaugaAfgCfaucccscsc	349	GGGGGAUGCUUCAUGUGAACGUG	350
AD-392808	usgsugc(Ahd)CfaCfAfUfuaggcauugaL96	351	usCfsaaug(Cgn)cuaaugUfgUfgcacasusa	352	UAUGUGCACACAUUAGGCAUUGA	353
AD-392809	asasaug(Ghd)AfaGfUfGfgcaauauaauL96	354	asUfsuaua(Tgn)ugccacUfuCfcauuususc	355	GAAAAUGGAAGUGGCAAUAUAAG	356
AD-392810	asusgga(Ahd)GfuGfGfCfaauauaaggguL96	357	asCfscuua(Tgn)auugccAfcUfuccaususu	358	AAAUGGAAGUGGCAAUAUAAGGG	359
AD-392811	usgsccc(Ghd)AfgAfUfCfcuguuaaacuL96	360	asGfsuuua(Agn)caggauCfuCfgggcasasg	361	CUUGCCCGAGAUCCUGUUAAACU	362
AD-392812	asusuag(Uhd)GfaAfCfCfaaggaucaguL96	363	asCfsugau(Cgn)cuugguUfcAfcuaauscsa	364	UGAUUAGUGAACCAAGGAUCAGU	365
AD-392813	gsasacc(Ahd)AfgGfAfUfcaguuacggaL96	366	usCfscgua(Agn)cugaucCfuUfgguucsasc	367	GUGAACCAAGGAUCAGUUACGGA	368
AD-392814	asasgga(Uhd)CfaGfUfUfacggaaacgaL96	369	usCfsguuu(Cgn)cguaacUfgAfuccuusgsg	370	CCAAGGAUCAGUUACGGAAACGA	371
AD-392815	csasaca(Chd)AfgAfAfAfacgaaguugaL96	372	usCfsaacu(Tgn)cguuuuCfuGfuguugsgsc	373	GCCAACACAGAAAACGAAGUUGA	374
AD-392816	usgsggu(Uhd)CfaAfAfCfaaaggugcaaL96	375	usUfsgcac(Cgn)uuuguuUfgAfacccascsa	376	UGUGGGUUCAAACAAAGGUGCAA	377
AD-392817	csasgug(Ahd)UfcGfUfCfaucaccuuguL96	378	asCfsaagg(Tgn)gaugacGfaUfcacugsusc	379	GACAGUGAUCGUCAUCACCUUGG	380
AD-392818	ascscca(Uhd)CfgGfUfGfuccauuuauaL96	381	usAfsuaaa(Tgn)ggacacCfgAfugggusasg	382	CUACCCAUCGGUGUCCAUUUAUA	383
AD-392819	uscsuug(Uhd)GfgUfUfUfgugacccaauL96	384	asUfsuggg(Tgn)cacaaaCfcAfcaagasasu	385	AUUCUUGUGGUUUGUGACCCAAU	386
AD-392820	ususugu(Ghd)AfcCfCfAfauuaaguccuL96	387	asGfsgacu(Tgn)aauuggGfuCfacaaascsc	388	GGUUUGUGACCCAAUUAAGUCCU	389
AD-392821	ususgug(Ahd)CfcCfAfAfuuaaguccuaL96	390	usAfsggac(Tgn)uaauugGfgUfcacaasasc	391	GUUUGUGACCCAAUUAAGUCCUA	392
AD-392822	ususcag(Ahd)UfgAfCfGfucuuggccaaL96	393	usUfsggcc(Agn)agacguCfaUfcugaasusa	394	UAUUCAGAUGACGUCUUGGCCAA	395
AD-392823	asuscag(Uhd)UfaCfGfGfaaacgaugcuL96	396	asGfscauc(Ggn)uuuccgUfaAfcugauscsc	397	GGAUCAGUUACGGAAACGAUGCU	398
AD-392824	usgsgau(Ghd)CfaGfAfAfuuccgacauuL96	399	asAfsuguc(Ggn)gaauucUfgCfauccasusc	400	GAUGGAUGCAGAAUUCCGACAUG	401

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-392825	gsuscca(Ahd)GfaUfGfCfagcagaacguL96	402	asCfsguuc(Tgn)gcugcaUfcUfuggacsasg	403	CUGUCCAAGAUGCAGCAGAACGG	404
AD-392826	usascccc(Ahd)UfcGfGfUfguccauuuauL96	405	asUfsaaau(Ggn)gacaccGfaUfggguasgsu	406	ACUACCCAUCGGUGUCCAUUUAU	407
AD-392827	ususuug(Ahd)CfaGfCfUfgugcuguaauL96	408	asUfsuaca(Ggn)cacagcUfgUfcaaaasgsg	409	CCUUUUGACAGCUGUGCUGUAAC	410
AD-392828	ususgac(Ahd)GfcUfGfUfgcuguaacauL96	411	asUfsguua(Cgn)agcacaGfcUfgucaasasa	412	UUUUGACAGCUGUGCUGUAACAC	413
AD-392829	asgscug(Uhd)GfcUfGfUfaacacaaguaL96	414	usAfscuug(Tgn)guuacaGfcAfcagcusgsu	415	ACAGCUGUGCUGUAACACAAGUA	416
AD-392830	gsususuu(Ahd)UfgUfGfCfacacauuaguL96	417	asCfsuaau(Ggn)ugugcaCfaUfaaaacsasg	418	CUGUUUUAUGUGCACACAUUAGG	419
AD-392831	ususcaa(Uhd)UfaCfCfAfagaauucucuL96	420	asGfsagaa(Tgn)ucuuggUfaAfuugaasgsa	421	UCUUCAAUUACCAAGAAUUCUCC	422
AD-392832	csascac(Ahd)UfcAfGfUfaauguauucuL96	423	asGfsaaua(Cgn)auuacuGfaUfgugugsgsa	424	UCCACACAUCAGUAAUGUAUUCU	425
AD-392833	usgsguc(Uhd)CfuAfUfAfcuacauuauuL96	426	asAfsuaau(Ggn)uaguauAfgAfgaccasasa	427	UUUGGUCUCUAUACUACAUUAUU	428
AD-392834	ascsccg(Uhd)UfuUfAfUfgauuuacucaL96	429	usGfsagua(Agn)aucauaAfaAfcgggususu	430	AAACCCGUUUUAUGAUUUACUCA	431
AD-392835	usascga(Ahd)AfaUfCfCfaaccuacaauL96	432	asUfsugua(Ggn)guuggaUfuUfucguasgsc	433	GCUACGAAAAUCCAACCUACAAG	434
AD-392836	uscscac(Ahd)CfaUfCfAfguaauguauuL96	435	asAfsuaca(Tgn)uacugaUfgUfguggasusu	436	AAUCCACACAUCAGUAAUGUAUU	437
AD-392837	csusggu(Chd)UfuCfAfAfuuaccaagaaL96	438	usUfscuug(Ggn)uaauugAfaGfaccagscsa	439	UGCUGGUCUUCAAUUACCAAGAA	440
AD-392838	gscscau(Chd)UfuUfGfAfccgaaacgaaL96	441	usUfscguu(Tgn)cggucaAfaGfauggcsasu	442	AUGCCAUCUUUGACCGAAACGAA	443
AD-392839	cscsauc(Uhd)UfuGfAfCfcgaaacgaaaL96	444	usUfsucgu(Tgn)ucggucAfaAfgauggscsa	445	UGCCAUCUUUGACCGAAACGAAA	446
AD-392840	csusacg(Ahd)AfaAfUfCfcaaccuacaaL96	447	usUfsguag(Ggn)uuggauUfuUfcguagscsc	448	GGCUACGAAAAUCCAACCUACAA	449
AD-392841	asuscca(Chd)AfcAfUfCfaguaauguauL96	450	asUfsacau(Tgn)acugauGfuGfuggaususa	451	UAAUCCACACAUCAGUAAUGUAU	452
AD-392842	csasugc(Chd)AfuCfUfUfugaccgaaauL96	453	asUfsuucg(Ggn)ucaaagAfuGfgcaugsasg	454	CUCAUGCCAUCUUUGACCGAAAC	455
AD-392843	gsgscua(Chd)GfaAfAfAfuccaaccuauL96	456	asUfsaggu(Tgn)ggauuuUfcGfuagccsgsu	457	ACGGCUACGAAAAUCCAACCUAC	458
AD-392844	uscsaug(Chd)CfaUfCfUfuugaccgaaaL96	459	usUfsucgg(Tgn)caaagaUfgGfcaugasgsa	460	UCUCAUGCCAUCUUUGACCGAAA	461
AD-392845	csasgua(Chd)AfcAfUfCfcauucaucauL96	462	asUfsgaug(Agn)auggauGfuGfuacugsusu	463	AACAGUACACAUCCAUUCAUCAU	464
AD-392846	asascgg(Chd)UfaCfGfAfaaauccaacuL96	465	asGfsuugg(Agn)uuuucgUfaGfccguuscsu	466	AGAACGGCUACGAAAAUCCAACC	467
AD-392847	gsasagu(Uhd)UfcAfUfUfuaugauacaaL96	468	usUfsguau(Cgn)auaaauGfaAfacuucsasg	469	CUGAAGUUUCAUUUAUGAUACAA	470
AD-392848	asusgcc(Ahd)UfcUfUfUfgaccgaaacuL96	471	asGfsuuuc(Ggn)gucaaaGfaUfggcausgsa	472	UCAUGCCAUCUUUGACCGAAACG	473
AD-392849	gsasacg(Ghd)CfuAfCfGfaaaauccaauL96	474	asUfsugga(Tgn)uuucguAfgCfcguucsusg	475	CAGAACGGCUACGAAAAUCCAAC	476

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-392850	uscsuuc(Ghd)UfgCfCfUfguuuuauguuL96	477	asAfscaua(Agn)aacaggCfaCfgaagasasa	478	UUUCUUCGUGCCUGUUUUAUGUG	479
AD-392851	ususgcc(Chd)GfaGfAfUfccuguuaaauL96	480	asUfsuuaa(Cgn)aggaucUfcGfggcaasgsa	481	UCUUGCCCGAGAUCCUGUUAAAC	482
AD-392852	csusucg(Uhd)GfcCfUfGfuuuuauguguL96	483	asCfsacau(Agn)aaacagGfcAfcgaagsasa	484	UUCUUCGUGCCUGUUUUAUGUGC	485
AD-392853	gscsgcc(Ahd)UfgUfCfCfcaaaguuuauL96	486	asUfsaaac(Tgn)uugggaCfaUfggcgcsusg	487	CAGCGCCAUGUCCCAAAGUUUAC	488
AD-392854	gsuscau(Ahd)GfcGfAfCfagugaucguuL96	489	asAfscgau(Cgn)acugucGfcUfaugacsasa	490	UUGUCAUAGCGACAGUGAUCGUC	491
AD-392855	gscsuac(Ghd)AfaAfAfUfccaaccuacaL96	492	usGfsuagg(Tgn)uggauuUfuCfguagcscsg	493	CGGCUACGAAAAUCCAACCUACA	494
AD-392856	asusagc(Ghd)AfcAfGfUfgaucgucauuL96	495	asAfsugac(Ggn)aucacuGfuCfgcuausgsa	496	UCAUAGCGACAGUGAUCGUCAUC	497
AD-392857	csusugc(Chd)CfgAfGfAfuccuguuaaaL96	498	usUfsuaac(Agn)ggaucuCfgGfgcaagsasg	499	CUCUUGCCCGAGAUCCUGUUAAA	500
AD-392858	csuscau(Ghd)CfcAfUfCfuuugaccgaaL96	501	usUfscggu(Cgn)aaagauGfgCfaugagsasg	502	CUCUCAUGCCAUCUUUGACCGAA	503
AD-392859	ascsggc(Uhd)AfcGfAfAfaauccaaccuL96	504	asGfsguug(Ggn)auuuucGfuAfgccgususc	505	GAACGGCUACGAAAAUCCAACCU	506
AD-392860	csasuca(Ahd)AfaAfUfUfgguguucuuuL96	507	asAfsagaa(Cgn)accaauUfuUfugaugsasu	508	AUCAUCAAAAAUUGGUGUUCUUU	509
AD-392861	asuscca(Ahd)CfcUfAfCfaaguucuuugL96	510	csAfsaaga(Agn)cuuguaGfgUfuggaususu	511	AAAUCCAACCUACAAGUUCUUUG	512
AD-392862	csgscuu(Uhd)CfuAfCfAfcuguauuacaL96	513	usGfsuaau(Agn)caguguAfgAfaagcgsasu	514	AUCGCUUUCUACACUGUAUUACA	515
AD-392863	uscscaa(Chd)CfuAfCfAfaguucuuugaL96	516	usCfsaaag(Agn)acuuguAfgGfuuggasusu	517	AAUCCAACCUACAAGUUCUUUGA	518
AD-392864	uscsucu(Chd)UfuUfAfCfauuuuggucuL96	519	asGfsacca(Agn)aauguaAfaGfagagasusa	520	UAUCUCUCUUUACAUUUUGGUCU	521
AD-392865	csuscuc(Uhd)UfuAfCfAfuuuuggucuuL96	522	asAfsgacc(Agn)aaauguAfaAfgagagsasu	523	AUCUCUCUUUACAUUUUGGUCUC	524
AD-392866	ususugu(Ghd)UfaCfUfGfuaaagaauuuL96	525	asAfsauuc(Tgn)uuacagUfaCfacaaasasc	526	GUUUUGUGUACUGUAAAGAAUUU	527
AD-392867	gsusgua(Chd)UfgUfAfAfagaauuuaguL96	528	asCfsuaaa(Tgn)ucuuuaCfaGfuacacsasa	529	UUGUGUACUGUAAAGAAUUUAGC	530
AD-392868	ascscca(Ahd)UfuAfAfGfuccuacuuuaL96	531	usAfsaagu(Agn)ggacuuAfaUfugggcscsa	532	UGACCCAAUUAAGUCCUACUUUA	533
AD-392869	uscscua(Chd)UfuUfAfCfauaugcuuuaL96	534	usAfsaagc(Agn)uauguaAfaGfuaggascsu	535	AGUCCUACUUUACAUAUGCUUUA	536
AD-392870	cscsuac(Uhd)UfuAfCfAfuaugcuuuaaL96	537	usUfsaaag(Cgn)auauguAfaAfguaggsasc	538	GUCCUACUUUACAUAUGCUUUAA	539
AD-392871	ususcua(Chd)AfcUfGfUfauuacauaaaL96	540	usUfsuaug(Tgn)aauacaGfuGfuagaasasg	541	CUUUCUACACUGUAUUACAUAAA	542
AD-392872	uscsuac(Ahd)CfuGfUfAfuuacauaaauL96	543	asUfsuuau(Ggn)uaauacAfgUfguagasasa	544	UUUCUACACUGUAUUACAUAAAU	545
AD-392873	csusuuu(Ahd)AfgAfUfGfugucuucaauL96	546	asUfsugaa(Ggn)acacauCfuUfaaaagsasa	547	UUCUUUUAAGAUGUGUCUUCAAU	548
AD-392874	asusgug(Uhd)CfuUfCfAfauuuguauaaL96	549	usUfsauac(Agn)aauugaAfgAfcacauscsu	550	AGAUGUGUCUUCAAUUUGUAUAA	551

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-392875	asuscaa(Ahd)AfaUfUfGfguguucuuugL96	552	csAfsaaga(Agn)caccaaUfuUfuugausgsa	553	UCAUCAAAAAUUGGUGUUCUUUG	554
AD-392876	asasauc(Chd)AfaCfCfUfacaaguucuuL96	555	asAfsgaac(Tgn)uguaggUfuGfgauuususc	556	GAAAAUCCAACCUACAAGUUCUU	557
AD-392877	gsusacu(Ghd)UfaAfAfGfaauuuagcuuL96	558	asAfsgcua(Agn)auucuuUfaCfaguacsasc	559	GUGUACUGUAAAGAAUUUAGCUG	560
AD-392878	csusccu(Ghd)AfuUfAfUfuuaucacauaL96	561	usAfsugug(Agn)uaaauaAfuCfaggagsasg	562	CUCUCCUGAUUAUUUAUCACAUA	563
AD-392879	gscscag(Uhd)UfgUfAfUfauuauucuuuL96	564	asAfsagaa(Tgn)aauauaCfaAfcuggcsusa	565	UAGCCAGUUGUAUAUUAUUCUUG	566
AD-392880	asasuua(Ahd)GfuCfCfUfacuuuacauaL96	567	usAfsugua(Agn)aguaggAfcUfuaauusgsg	568	CCAAUUAAGUCCUACUUUACAUA	569
AD-392881	csusugc(Chd)UfaAfGfUfauuccuuucuL96	570	asGfsaaag(Ggn)aauacuUfaGfgcaagsasg	571	CUCUUGCCUAAGUAUUCCUUUCC	572
AD-392882	asusucc(Uhd)UfuCfCfUfgaucacuauuL96	573	asAfsuagu(Ggn)aucaggAfaAfggaausasc	574	GUAUUCCUUUCCUGAUCACUAUG	575
AD-392883	ascsuau(Ghd)CfaUfUfUfuaaaguuaaaL96	576	usUfsuaac(Tgn)uuaaaaUfgCfauagusgsa	577	UCACUAUGCAUUUUAAAGUUAAA	578
AD-392884	usgsuuc(Ahd)UfuGfUfAfagcacuuuuaL96	579	usAfsaaag(Tgn)gcuuacAfaUfgaacasgsg	580	CCUGUUCAUUGUAAGCACUUUUA	581
AD-392885	asasuua(Chd)CfaAfGfAfauucuccaaaL96	582	usUfsugga(Ggn)aauucuUfgGfuaauusgsa	583	UCAAUUACCAAGAAUUCUCCAAA	584
AD-392886	ususacc(Ahd)AfgAfAfUfucuccaaaauL96	585	asUfsuuug(Ggn)agaauuCfuUfgguaasusu	586	AAUUACCAAGAAUUCUCCAAAAC	587
AD-392887	uscsauu(Ghd)CfuUfAfUfgacaugaucuL96	588	asGfsauca(Tgn)gucauaAfgCfaaugasusu	589	AAUCAUUGCUUAUGACAUGAUCG	590
AD-392889	ususuua(Ahd)GfaUfGfUfgucuucaauuL96	591	asAfsuuga(Agn)gacacaUfcUfuaaaasgsa	592	UCUUUUAAGAUGUGUCUUCAAUU	593
AD-392890	asusccu(Ghd)UfuAfAfAfcuuccuacaaL96	594	usUfsguag(Ggn)aaguuuAfaCfaggauscsu	595	AGAUCCUGUUAAACUUCCUACAA	596
AD-392891	ascsuau(Uhd)CfaGfAfUfgacgucuuguL96	597	asCfsaaga(Cgn)gucaucUfgAfauagususu	598	AAACUAUUCAGAUGACGUCUUGG	599
AD-392892	gsusuca(Uhd)CfaUfCfAfaaaauugguuL96	600	asAfsccaa(Tgn)uuuugaUfgAfugaacsusu	601	AAGUUCAUCAUCAAAAAUUGGUG	602
AD-392893	usasucu(Chd)UfcUfUfUfacauuuugguL96	603	asCfscaaa(Agn)uguaaaGfaGfagauasgsa	604	UCUAUCUCUCUUUACAUUUUGGU	605
AD-392894	asuscuc(Uhd)CfuUfUfAfcauuuugguuL96	606	asAfsccaa(Agn)auguaaAfgAfgagausasg	607	CUAUCUCUCUUUACAUUUUGGUC	608
AD-392895	usgsugu(Ahd)CfuGfUfAfaagaauuuauL96	609	asUfsaaau(Tgn)cuuuacAfgUfacacasasa	610	UUUGUGUACUGUAAAGAAUUUAG	611
AD-392896	csusacu(Uhd)UfaCfAfUfaugcuuuaauL96	612	asUfsuaaa(Ggn)cauaugUfaAfaguagsgsa	613	UCCUACUUUACAUAUGCUUUAAG	614
AD-392897	usgsccu(Ahd)AfgUfAfUfuccuuuccuuL96	615	asAfsggaa(Agn)ggaauaCfuUfaggcasasg	616	CUUGCCUAAGUAUUCCUUUCCUG	617
AD-392898	asasgua(Uhd)UfcCfUfUfuccugaucauL96	618	asUfsgauc(Agn)ggaaagGfaAfuacuusasg	619	CUAAGUAUUCCUUUCCUGAUCAC	620
AD-392899	gsusauu(Chd)CfuUfUfCfcugaucacuaL96	621	usAfsguga(Tgn)caggaaAfgGfaauacsusu	622	AAGUAUUCCUUUCCUGAUCACUA	623
AD-392900	ususccu(Ghd)AfuCfAfCfuaugcauuuuL96	624	asAfsaaug(Cgn)auagugAfuCfaggaasasg	625	CUUUCCUGAUCACUAUGCAUUUU	626

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-392901	csusgau(Chd)AfcUfAfUfgcauuuuaaaL96	627	usUfsuaaa(Agn)ugcauaGfuGfaucagsgsa	628	UCCUGAUCACUAUGCAUUUUAAA	629
AD-392902	csascgu(Ahd)UfcUfUfUfgggucuuugaL96	630	usCfsaaag(Agn)cccaaaGfaUfacgugsgsa	631	UCCACGUAUCUUUGGGUCUUUGA	632
AD-392903	usgsggu(Chd)UfuUfGfAfuaaagaaaauL96	633	asUfsuuuc(Tgn)uuaucaAfaGfacccasasa	634	UUUGGGUCUUUGAUAAAGAAAAG	635
AD-392904	uscsaau(Uhd)AfcCfAfAfgaauucuccaL96	636	usGfsgaga(Agn)uucuugGfuAfauugasasg	637	CUUCAAUUACCAAGAAUUCUCCA	638
AD-392906	uscsgcu(Uhd)UfcUfAfCfacuguauuauL96	639	asUfsaaua(Cgn)aguguaGfaAfagcgasusc	640	GAUCGCUUUCUACACUGUAUUAC	641
AD-392907	asususu(Chd)UfuUfAfAfccagucugaaL96	642	usUfscaga(Cgn)ugguuaAfaGfaaaaususg	643	CAAUUUUCUUUAACCAGUCUGAA	644
AD-392908	csusuua(Ahd)CfcAfGfUfcugaaguuucL96	645	gsAfsaacu(Tgn)cagacuGfgUfuaaagsasa	646	UUCUUUAACCAGUCUGAAGUUUC	647
AD-392909	usasaga(Uhd)GfuGfUfCfuucaauuuguL96	648	asCfsaaau(Tgn)gaagacAfcAfucuuasasa	649	UUUAAGAUGUGUCUUCAAUUUGU	650
AD-392910	gsasucc(Uhd)GfuUfAfAfacuuccuacaL96	651	usGfsuagg(Agn)aguuuaAfcAfggaucsusc	652	GAGAUCCUGUUAAACUUCCUACA	653
AD-392911	csusgcu(Uhd)CfaGfAfAfagagcaaaauL96	654	asUfsuuug(Cgn)ucuuucUfgAfagcagscsu	655	AGCUGCUUCAGAAAGAGCAAAAC	656
AD-392912	csasgaa(Ahd)GfaGfCfAfaaacuauucaL96	657	usGfsaaua(Ggn)uuuugcUfcUfuucugsasa	658	UUCAGAAAGAGCAAAACUAUUCA	659
AD-392913	usasuga(Ahd)GfuUfCfAfucaucaaaaaL96	660	usUfsuuug(Agn)ugaugaAfcUfucauasusc	661	GAUAUGAAGUUCAUCAUCAAAAA	662
AD-392914	csasuca(Uhd)CfaAfAfAfauugguguuuL96	663	asAfsacac(Cgn)aauuuuUfgAfugaugsasa	664	UUCAUCAUCAAAAAUUGGUGUUC	665
AD-392915	uscsaaa(Ahd)AfuUfGfGfuguucuuuguL96	666	asCfsaaag(Agn)acaccaAfuUfuuugasusg	667	CAUCAAAAAUUGGUGUUCUUUGC	668
AD-392916	asasaau(Chd)CfaAfCfCfuacaaguucuL96	669	asGfsaacu(Tgn)guagguUfgGfauuuuscsg	670	CGAAAAUCCAACCUACAAGUUCU	671
AD-392917	cscsaac(Chd)UfaCfAfAfguucuuugauL96	672	asUfscaaa(Ggn)aacuugUfaGfguuggsasu	673	AUCCAACCUACAAGUUCUUUGAG	674
AD-392918	ascsuca(Uhd)UfaUfCfGfccuuuugacaL96	675	usGfsucaa(Agn)aggcgaUfaAfugagusasa	676	UUACUCAUUAUCGCCUUUUGACA	677
AD-392919	csuscau(Uhd)AfuCfGfCfcuuuugacauL96	678	asUfsguca(Agn)aaggcgAfuAfaugagsusa	679	UACUCAUUAUCGCCUUUUGACAG	680
AD-392920	usgsugc(Uhd)GfuAfAfCfacaaguagauL96	681	asUfscuac(Tgn)uguguuAfcAfgcacasgsc	682	GCUGUGCUGUAACACAAGUAGAU	683
AD-392921	gsusgcu(Ghd)UfaAfCfAfcaaguagauuL96	684	asAfsucua(Cgn)uuguguUfaCfagcacsasg	685	CUGUGCUGUAACACAAGUAGAUG	686
AD-392922	uscsuuu(Ahd)CfaUfUfUfuggucucuauL96	687	asUfsagag(Agn)ccaaaaUfgUfaaagasgsa	688	UCUCUUUACAUUUUGGUCUCUAU	689
AD-392923	asusggg(Uhd)UfuUfGfUfguacuguaaaL96	690	usUfsuaca(Ggn)uacacaAfaAfcccaususa	691	UAAUGGGUUUUGUGUACUGUAAA	692
AD-392924	ususgug(Uhd)AfcUfGfUfaaagaauuuaL96	693	usAfsaauu(Cgn)uuuacaGfuAfcacaasasa	694	UUUUGUGUACUGUAAAGAAUUUA	695
AD-392925	gscsugu(Ahd)UfcAfAfAfcuagugcauuL96	696	asAfsugca(Cgn)uaguuuGfaUfacagcsusa	697	UAGCUGUAUCAAACUAGUGCAUG	698
AD-392926	csusagu(Ghd)CfaUfGfAfauagauucuuL96	699	asAfsgaau(Cgn)uauucaUfgCfacuagsusu	700	AACUAGUGCAUGAAUAGAUUCUC	701

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-392927	usasgug(Chd)AfuGfAfAfuagauucucuL96	702	asGfsagaa(Tgn)cuauucAfuGfcacuasgsu	703	ACUAGUGCAUGAAUAGAUUCUCU	704
AD-392928	csuscuc(Chd)UfgAfUfUfauuuaucacaL96	705	usGfsugau(Agn)aauaauCfaGfgagagsasa	706	UUCUCUCCUGAUUAUUUAUCACA	707
AD-392929	cscsuga(Uhd)UfaUfUfUfaucacauaguL96	708	asCfsuaug(Tgn)gauaaaUfaAfucaggsasg	709	CUCCUGAUUAUUUAUCACAUAGC	710
AD-392930	usasagu(Chd)CfuAfCfUfuuacauauguL96	711	asCfsauau(Ggn)uaaaguAfgGfacuuasasu	712	AUUAAGUCCUACUUUACAUAUGC	713
AD-392931	asgsucc(Uhd)AfcUfUfUfacauaugcuuL96	714	asAfsgcau(Agn)uguaaaGfuAfggacususa	715	UAAGUCCUACUUUACAUAUGCUU	716
AD-392932	gsusccu(Ahd)CfuUfUfAfcauaugcuuuL96	717	asAfsagca(Tgn)auguaaAfgUfaggacsusu	718	AAGUCCUACUUUACAUAUGCUUU	719
AD-392933	ususcuc(Uhd)UfgCfCfUfaaguauuccuL96	720	asGfsgaau(Agn)cuuaggCfaAfgagaasgsc	721	GCUUCUCUUGCCUAAGUAUUCCU	722
AD-392934	csuscuu(Ghd)CfcUfAfAfguauuccuuuL96	723	asAfsagga(Agn)uacuuaGfgCfaagagsasa	724	UUCUCUUGCCUAAGUAUUCCUUU	725
AD-392935	usasuuc(Chd)UfuUfCfCfugaucacuauL96	726	asUfsagug(Agn)ucaggaAfaGfgaauascsu	727	AGUAUUCCUUUCCUGAUCACUAU	728
AD-392936	ususucc(Uhd)GfaUfCfAfcuaugcauuuL96	729	asAfsaugc(Agn)uagugaUfcAfggaaasgsg	730	CCUUUCCUGAUCACUAUGCAUUU	731
AD-392937	csascua(Uhd)GfcAfUfUfuuaaaguuaaL96	732	usUfsaacu(Tgn)uaaaauGfcAfuagugsasu	733	AUCACUAUGCAUUUUAAAGUUAA	734
AD-392938	csusgca(Uhd)UfuUfAfCfuguacagauuL96	735	asAfsucug(Tgn)acaguaAfaAfugcagsusc	736	GACUGCAUUUUACUGUACAGAUU	737
AD-392939	ususcug(Chd)UfaUfAfUfuugugauauaL96	738	usAfsuauc(Agn)caaauaUfaGfcagaasgsc	739	GCUUCUGCUAUAUUUGUGAUAUA	740
AD-392940	uscsugc(Uhd)AfuAfUfUfugugauauauL96	741	asUfsauau(Cgn)acaaauAfuAfgcagasasg	742	CUUCUGCUAUAUUUGUGAUAUAG	743
AD-392941	ascsgua(Uhd)CfuUfUfGfggucuuugauL96	744	asUfscaaa(Ggn)acccaaAfgAfuacgusgsg	745	CCACGUAUCUUUGGGUCUUUGAU	746
AD-392942	uscsuuu(Ghd)GfgUfCfUfuugauaaagaL96	747	usCfsuuua(Tgn)caaagaCfcCfaaagasusa	748	UAUCUUUGGGUCUUUGAUAAAGA	749
AD-392943	csusuug(Ghd)GfuCfUfUfugauaaagaaL96	750	usUfscuuu(Agn)ucaaagAfcCfcaaagsasu	751	AUCUUUGGGUCUUUGAUAAAGAA	752
AD-392944	ususggg(Uhd)CfuUfUfGfauaaagaaaaL96	753	usUfsuucu(Tgn)uaucaaAfgAfcccaasasg	754	CUUUGGGUCUUUGAUAAAGAAAA	755
AD-392945	asgsaau(Chd)CfcUfGfUfucauuguaauL96	756	asUfsuaca(Agn)ugaacaGfgGfauucususu	757	AAAGAAUCCCUGUUCAUUGUAAG	758
AD-392946	gsasauc(Chd)CfuGfUfUfcauuguaaguL96	759	asCfsuuac(Agn)augaacAfgGfgauucsusu	760	AAGAAUCCCUGUUCAUUGUAAGC	761
AD-392947	gsusuca(Uhd)UfgUfAfAfgcacuuuuauL96	762	asUfsaaaa(Ggn)ugcuuaCfaAfugaacsasg	763	CUGUUCAUUGUAAGCACUUUUAC	764
AD-392948	ususaug(Ahd)CfaUfGfAfucgcuuucuaL96	765	usAfsgaaa(Ggn)cgaucaUfgUfcauaasgsc	766	GCUUAUGACAUGAUCGCUUUCUA	767
AD-392949	asusgac(Ahd)UfgAfUfCfgcuuucuacaL96	768	usGfsuaga(Agn)agcgauCfaUfgucausasa	769	UUAUGACAUGAUCGCUUUCUACA	770
AD-392950	csasuga(Uhd)CfgCfUfUfucuacacuguL96	771	asCfsagug(Tgn)agaaagCfgAfucaugsusc	772	GACAUGAUCGCUUUCUACACUGU	773
AD-392951	csusuuc(Uhd)AfcAfCfUfguauuacauaL96	774	usAfsugua(Agn)uacaguGfuAfgaaagscsg	775	CGCUUUCUACACUGUAUUACAUA	776

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-392952	gsasuuc(Ahd)AfuUfUfUfcuuuaaccauL96	777	asUfsgguu(Agn)aagaaaAfuUfgaaucsusg	778	CAGAUUCAAUUUUCUUUAACCAG	779
AD-392953	ususucu(Uhd)UfaAfCfCfagucugaaguL96	780	asCfsuuca(Ggn)acugguUfaAfagaaasasu	781	AUUUUCUUUAACCAGUCUGAAGU	782
AD-392954	ususuaa(Ghd)AfuGfUfGfucuucaauuuL96	783	asAfsauug(Agn)agacacAfuCfuuaaasasg	784	CUUUUAAGAUGUGUCUUCAAUUU	785
AD-392955	ususaag(Ahd)UfgUfGfUfcuucaauuugL96	786	csAfsaauu(Ggn)aagacaCfaUfcuuaasasa	787	UUUUAAGAUGUGUCUUCAAUUUG	788
AD-392956	asgsaug(Uhd)GfuCfUfUfcaauuuguauL96	789	asUfsacaa(Agn)uugaagAfcAfcaucususa	790	UAAGAUGUGUCUUCAAUUUGUAU	791
AD-392957	usgsucu(Uhd)CfaAfUfUfuguauaaaauL96	792	asUfsuuua(Tgn)acaaauUfgAfagacascsa	793	UGUGUCUUCAAUUUGUAUAAAAU	794
AD-392958	csusuca(Ahd)UfuUfGfUfauaaaaugguL96	795	asCfscauu(Tgn)uauacaAfaUfugaagsasc	796	GUCUUCAAUUUGUAUAAAAUGGU	797
AD-392959	asusggu(Ghd)UfuUfUfCfauguaaauaaL96	798	usUfsauuu(Agn)caugaaAfaCfaccaususu	799	AAAUGGUGUUUUCAUGUAAAUAA	800
AD-392960	ususcuu(Uhd)UfaAfGfAfugugucuucaL96	801	usGfsaaga(Cgn)acaucuUfaAfaagaasgsg	802	CCUUCUUUUAAGAUGUGUCUUCA	803
AD-392961	usgsuau(Uhd)CfuAfUfCfucucuuuacaL96	804	usGfsuaaa(Ggn)agagauAfgAfauacasusu	805	AAUGUAUUCUAUCUCUCUUUACA	806
AD-392962	gsuscuc(Uhd)AfuAfCfUfacauuauuaaL96	807	usUfsaaua(Agn)uguaguAfuAfgagacscsa	808	UGGUCUCUAUACUACAUUAUUAA	809
AD-392963	uscsucu(Ahd)UfaCfUfAfcauuauuaauL96	810	asUfsuaau(Agn)auguagUfaUfagagascsc	811	GGUCUCUAUACUACAUUAUUAAU	812
AD-392964	csuscua(Uhd)AfcUfAfCfauuauuaauuL96	813	asAfsuuaa(Tgn)aauguaGfuAfuagagsasc	814	GUCUCUAUACUACAUUAUUAAUG	815
AD-392965	csusuca(Ahd)UfuAfCfCfaagaauucuuL96	816	asAfsgaau(Tgn)cuugguAfaUfugaagsasc	817	GUCUUCAAUUACCAAGAAUUCUC	818
AD-392966	cscsaca(Chd)AfuCfAfGfuaauguauuuL96	819	asAfsauac(Agn)uuacugAfuGfuguggsasu	820	AUCCACACAUCAGUAAUGUAUUC	821
AD-392967	csusauc(Uhd)CfuCfUfUfuacauuuuguL96	822	asCfsaaaa(Tgn)guaaagAfgAfgauagsasa	823	UUCUAUCUCUCUUUACAUUUUGG	824
AD-392968	gsgsucu(Chd)UfaUfAfCfuacauuauuaL96	825	usAfsauaa(Tgn)guaguaUfaGfagaccsasa	826	UUGGUCUCUAUACUACAUUAUUA	827
AD-392969	uscsuau(Ahd)CfuAfCfAfuuauuaauguL96	828	asCfsauua(Agn)uaauguAfgUfauagasgsa	829	UCUCUAUACUACAUUAUUAAUGG	830
AD-392970	gsgsucu(Uhd)CfaAfUfUfuaccaagaauuL96	831	asAfsuucu(Tgn)gguaauUfgAfagaccsasg	832	CUGGUCUUCAAUUACCAAGAAUU	833
AD-392971	csasgga(Uhd)AfuGfAfAfguucaucauuL96	834	asAfsugau(Ggn)aacuucAfuAfuccugsasg	835	CUCAGGAUAUGAAGUUCAUCAUC	836
AD-392972	ascsaca(Uhd)CfaGfUfAfauguauucuaL96	837	usAfsgaau(Agn)cauuacUfgAfugugusgsg	838	CCACACAUCAGUAAUGUAUUCUA	839
AD-392973	csusaua(Chd)UfaCfAfUfuauuaaugguL96	840	asCfscauu(Agn)auaaugUfaGfuauagsasg	841	CUCUAUACUACAUUAUUAAUGGG	842
AD-392974	cscscgu(Uhd)UfuAfUfGfauuuacucauL96	843	asUfsgagu(Agn)aaucauAfaAfacgggsusu	844	AACCCGUUUUAUGAUUUACUCAU	845
AD-392975	ususcca(Uhd)GfaCfUfGfcauuuuacuuL96	846	asAfsguaa(Agn)augcagUfcAfuggaasasa	847	UUUUCCAUGACUGCAUUUUACUG	848
AD-392976	uscsuuc(Ahd)AfuUfAfCfcaagaauucuL96	849	asGfsaauu(Cgn)uugguaAfuUfgaagascsc	850	GGUCUUCAAUUACCAAGAAUUCU	851

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-392977	csusgaa(Ghd)UfuUfCfAfuuuaugauauL96	852	asUfsauca(Tgn)aaaugaAfaCfuucagsasc	853	GUCUGAAGUUUCAUUUAUGAUAC	854

表2B. 人類APP經修飾序列，沒有「L96」鏈結基

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-392699	gsasccc(Ahd)AfuUfAfAfguccuacuuu	33	asAfsagua(Ggn)gacuuaAfuUfgggucsasc	34	GUGACCCAAUUAAGUCCUACUUU	35
AD-392700	uscsucc(Uhd)GfaUfUfAfuuuaucacau	36	asUfsguga(Tgn)aaauaaUfcAfggagasgsa	37	UCUCUCCUGAUUAUUUAUCACAU	38
AD-392703	cscsuga(Ahd)CfuUfGfAfauuaauccau	39	asUfsggau(Tgn)aauucaAfgUfucaggscsa	40	UGCCUGAACUUGAAUUAAUCCAC	41
AD-392704	gsgsuuc(Ahd)AfaCfAfAfaggugcaauu	42	asAfsuugc(Agn)ccuuugUfuUfgaaccscsa	43	UGGGUUCAAACAAAGGUGCAAUC	44
AD-392705	ususuac(Uhd)CfaUfUfAfucgccuuuug	45	csAfsaaag(Ggn)cgauaaUfgAfguaaasusc	46	GAUUUACUCAUUAUCGCCUUUUG	47
AD-392707	asusuua(Ghd)CfuGfUfAfucaaacuagu	48	asCfsuagu(Tgn)ugauacAfgCfuaaaususc	49	GAAUUUAGCUGUAUCAAACUAGU	50
AD-392708	asgsuau(Uhd)CfcUfUfUfccugaucacu	51	asGfsugau(Cgn)aggaaaGfgAfauacususa	52	UAAGUAUUCCUUUCCUGAUCACU	53
AD-392709	gscsuua(Uhd)GfaCfAfUfgaucgcuuuc	54	gsAfsaagc(Ggn)aucaugUfcAfuaagcsasa	55	UUGCUUAUGACAUGAUCGCUUUC	56
AD-392710	asasgau(Ghd)UfgUfCfUfucaauuugua	57	usAfscaaa(Tgn)ugaagaCfaCfaucuusasa	58	UUAAGAUGUGUCUUCAAUUUGUA	59
AD-392711	gscsaaa(Ahd)CfcAfUfUfgcuucacuau	60	asUfsagug(Agn)agcaauGfgUfuuugcsusg	61	CAGCAAAACCAUUGCUUCACUAC	62
AD-392712	asusuua(Chd)UfcAfUfUfaucgccuuuu	63	asAfsaagg(Cgn)gauaauGfaGfuaaauscsa	64	UGAUUUACUCAUUAUCGCCUUUU	65
AD-392713	usascuc(Ahd)UfuAfUfCfgccuuuugau	66	asUfscaaa(Agn)ggcgauAfaUfgaguasasa	67	UUUACUCAUUAUCGCCUUUUGAC	68
AD-392714	usgsccu(Ghd)AfaCfUfUfgaauuaaucu	69	asGfsauua(Agn)uucaagUfuCfaggcasusc	70	GAUGCCUGAACUUGAAUUAAUCC	71
AD-392715	csusgaa(Chd)UfuGfAfAfuuaauccaca	72	usGfsugga(Tgn)uaauucAfaGfuucagsgsc	73	GCCUGAACUUGAAUUAAUCCACA	74
AD-392716	ususuag(Chd)UfgUfAfUfcaaacuaguu	75	asAfscuag(Tgn)uugauaCfaGfcuaaasusu	76	AAUUUAGCUGUAUCAAACUAGUG	77
AD-392717	gsasaua(Ghd)AfuUfCfUfcuccugauua	78	usAfsauca(Ggn)gagagaAfuCfuauucsasu	79	AUGAAUAGAUUCUCUCCUGAUUA	80
AD-392718	uscscug(Ahd)UfuAfUfUfuaucacauau	81	asUfsaugu(Ggn)auaaauAfaUfcaggasgsa	82	UCUCCUGAUUAUUUAUCACAUAG	83
AD-392719	cscscaa(Uhd)UfaAfGfUfccuacuuuau	84	asUfsaaag(Tgn)aggacuUfaAfuugggsusc	85	GACCCAAUUAAGUCCUACUUUAC	86

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-392720	csasuau(Ghd)CfuUfUfAfagaaucgauu	87	asAfsucga(Tgn)ucuuaaAfgCfauaugsusa	88	UACAUAUGCUUUAAGAAUCGAUG	89
AD-392721	csusucu(Chd)UfuGfCfCfuaaguauucu	90	asGfsaaua(Cgn)uuaggcAfaGfagaagscsa	91	UGCUUCUCUUGCCUAAGUAUUCC	92
AD-392722	csasuug(Chd)UfuAfUfGfacaugaucgu	93	asCfsgauc(Agn)ugucauAfaGfcaaugsasu	94	AUCAUUGCUUAUGACAUGAUCGC	95
AD-392723	csusuau(Ghd)AfcAfUfGfaucgcuuucu	96	asGfsaaag(Cgn)gaucauGfuCfauaagscsa	97	UGCUUAUGACAUGAUCGCUUUCU	98
AD-392724	usasuga(Chd)AfuGfAfUfcgcuuucuau	99	asUfsagaa(Agn)gcgaucAfuGfucauasasg	100	CUUAUGACAUGAUCGCUUUCUAC	101
AD-392725	usgsaca(Uhd)GfaUfCfGfcuuucuacau	102	asUfsguag(Agn)aagcgaUfcAfugucasusa	103	UAUGACAUGAUCGCUUUCUACAC	104
AD-392726	gsasucg(Chd)UfuUfCfUfacacuguauu	105	asAfsuaca(Ggn)uguagaAfaGfcgaucsasu	106	AUGAUCGCUUUCUACACUGUAUU	107
AD-392727	asasaac(Uhd)AfuUfCfAfgaugacgucu	108	asGfsacgu(Cgn)aucugaAfuAfguuuusgsc	109	GCAAAACUAUUCAGAUGACGUCU	110
AD-392728	asasacu(Ahd)UfuCfAfGfaugacgucuu	111	asAfsgacg(Tgn)caucugAfaUfaguuususg	112	CAAAACUAUUCAGAUGACGUCUU	113
AD-392729	ascsgaa(Ahd)AfuCfCfAfaccuacaagu	114	asCfsuugu(Agn)gguuggAfuUfuucgusasg	115	CUACGAAAAUCCAACCUACAAGU	116
AD-392730	usgscuu(Chd)UfcUfUfGfccuaaguauu	117	asAfsuacu(Tgn)aggcaaGfaGfaagcasgsc	118	GCUGCUUCUCUUGCCUAAGUAUU	119
AD-392731	usgscuu(Ahd)UfgAfCfAfugaucgcuuu	120	asAfsagcg(Agn)ucauguCfaUfaagcasasu	121	AUUGCUUAUGACAUGAUCGCUUU	122
AD-392732	usgsauc(Ghd)CfuUfUfCfuacacuguau	123	asUfsacag(Tgn)guagaaAfgCfgaucasusg	124	CAUGAUCGCUUUCUACACUGUAU	125
AD-392733	asuscgc(Uhd)UfuCfUfAfcacuguauua	126	usAfsauac(Agn)guguagAfaAfgcgauscsa	127	UGAUCGCUUUCUACACUGUAUUA	128
AD-392734	uscsuuu(Ghd)AfcCfGfAfaacgaaaacu	129	asGfsuuuu(Cgn)guuucgGfuCfaaagasusg	130	CAUCUUUGACCGAAACGAAAACC	131
AD-392735	gsusucu(Ghd)GfgUfUfGfacaaauauca	132	usGfsauau(Tgn)ugucaaCfcCfagaacscsu	133	AGGUUCUGGGUUGACAAAUAUCA	134
AD-392736	usgsggu(Uhd)GfaCfAfAfauaucaagau	135	asUfscuug(Agn)uauuugUfcAfacccasgsa	136	UCUGGGUUGACAAAUAUCAAGAC	137
AD-392737	gsasuuu(Ahd)CfuCfAfUfuaucgccuuu	138	asAfsaggc(Ggn)auaaugAfgUfaaaucsasu	139	AUGAUUUACUCAUUAUCGCCUUU	140
AD-392738	uscscuu(Uhd)CfcUfGfAfucacuaugca	141	usGfscaua(Ggn)ugaucaGfgAfaaggasasu	142	AUUCCUUUCCUGAUCACUAUGCA	143
AD-392739	csusuuc(Chd)UfgAfUfCfacuaugcauu	144	asAfsugca(Tgn)agugauCfaGfgaaagsgsa	145	UCCUUUCCUGAUCACUAUGCAUU	146
AD-392740	asusugc(Uhd)UfaUfGfAfcaugaucgcu	147	asGfscgau(Cgn)augucaUfaAfgcaausgsa	148	UCAUUGCUUAUGACAUGAUCGCU	149
AD-392741	uscsuuu(Ahd)AfcCfAfGfucugaaguuu	150	asAfsacuu(Cgn)agacugGfuUfaaagasasa	151	UUUCUUUAACCAGUCUGAAGUUU	152
AD-392742	gsgsauc(Ahd)GfuUfAfCfggaaacgauu	153	asAfsucgu(Tgn)uccguaAfcUfgauccsusu	154	AAGGAUCAGUUACGGAAACGAUG	155
AD-392743	csusggg(Uhd)UfgAfCfAfaauaucaaga	156	usCfsuuga(Tgn)auuuguCfaAfcccagsasa	157	UUCUGGGUUGACAAAUAUCAAGA	158
AD-392744	asusgau(Uhd)UfaCfUfCfauuaucgccu	159	asGfsgcga(Tgn)aaugagUfaAfaucausasa	160	UUAUGAUUUACUCAUUAUCGCCU	161

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-392745	csusugu(Ghd)GfuUfUfGfugacccaauu	162	asAfsuugg(Ggn)ucacaaAfcCfacaagsasa	163	UUCUUGUGGUUUGUGACCCAAUU	164
AD-392746	asusaug(Chd)UfuUfAfAfgaaucgaugu	165	asCfsaucg(Agn)uucuuaAfaGfcauausgsu	166	ACAUAUGCUUUAAGAAUCGAUGG	167
AD-392747	ususugu(Chd)CfaCfGfUfaucuuuggguu	168	asCfsccaa(Agn)gauacgUfgGfacaaasasa	169	UUUUUGUCCACGUAUCUUUGGGU	170
AD-392748	uscsauu(Ghd)UfaAfGfCfacuuuuacgu	171	asCfsguaa(Agn)agugcuUfaCfaaugasasc	172	GUUCAUUGUAAGCACUUUUACGG	173
AD-392749	gsgscca(Ahd)CfaUfGfAfuuagugaacu	174	asGfsuuca(Cgn)uaaucaUfgUfuggccsasa	175	UUGGCCAACAUGAUUAGUGAACC	176
AD-392750	gsasuca(Ghd)UfuAfCfGfgaaacgaugu	177	asCfsaucg(Tgn)uuccguAfaCfugaucscsu	178	AGGAUCAGUUACGGAAACGAUGC	179
AD-392751	usascgg(Ahd)AfaCfGfAfugcucucauu	180	asAfsugag(Agn)gcaucgUfuUfccguasasc	181	GUUACGGAAACGAUGCUCUCAUG	182
AD-392752	usgsauu(Uhd)AfcUfCfAfuuaucgccuu	183	asAfsggcg(Agn)uaaugaGfuAfaaucasusa	184	UAUGAUUUACUCAUUAUCGCCUU	185
AD-392753	gsusaga(Uhd)GfcCfUfGfaacuugaauu	186	asAfsuuca(Agn)guucagGfcAfucuacsusu	187	AAGUAGAUGCCUGAACUUGAAUU	188
AD-392754	ususgua(Uhd)AfuUfAfUfucuugugguu	189	asAfsccac(Agn)agaauaAfuAfuacaascsu	190	AGUUGUAUAUUAUUCUUGUGGUU	191
AD-392755	asusugc(Uhd)GfcUfUfCfugcuauauuu	192	asAfsauau(Agn)gcagaaGfcAfgcaauscsu	193	AGAUUGCUGCUUCUGCUAUAUUU	194
AD-392756	usgscua(Uhd)AfuUfUfGfugauauagga	195	usCfscuau(Agn)ucacaaAfuAfuagcasgsa	196	UCUGCUAUAUUUGUGAUAUAGGA	197
AD-392757	ascsaca(Uhd)UfaGfGfCfauugagacuu	198	asAfsgucu(Cgn)aaugccUfaAfugugusgsc	199	GCACACAUUAGGCAUUGAGACUU	200
AD-392758	asasgaa(Uhd)CfcCfUfGfuucauuguaa	201	usUfsacaa(Tgn)gaacagGfgAfuucuususu	202	AAAAGAAUCCCUGUUCAUUGUAA	203
AD-392759	csasuug(Uhd)AfaGfCfAfcuuuuacggu	204	asCfscgua(Agn)aagugcUfuAfcaaugsasa	205	UUCAUUGUAAGCACUUUUACGGG	206
AD-392760	ususgcu(Uhd)AfuGfAfCfaugaucgcuu	207	asAfsgcga(Tgn)caugucAfuAfagcaasusg	208	CAUUGCUUAUGACAUGAUCGCUU	209
AD-392761	csasagg(Ahd)UfcAfGfUfuacggaaacu	210	asGfsuuuc(Cgn)guaacuGfaUfccuugsgsu	211	ACCAAGGAUCAGUUACGGAAACG	212
AD-392762	asgsguu(Chd)UfgGfGfUfugacaaauau	213	asUfsauuu(Ggn)ucaaccCfaGfaaccusgsg	214	CCAGGUUCUGGGUUGACAAAUAU	215
AD-392763	asasgau(Ghd)UfgGfGfUfucaaacaaau	216	asUfsuugu(Tgn)ugaaccCfaCfaucuuscsu	217	AGAAGAUGUGGGUUCAAACAAAG	218
AD-392764	csusgaa(Ghd)AfaGfAfAfacaguacaca	219	usGfsugua(Cgn)uguuucUfuCfuucagscsa	220	UGCUGAAGAAGAAACAGUACACA	221
AD-392765	asasguu(Ghd)GfaCfAfGfcaaaaccauu	222	asAfsuggu(Tgn)uugcugUfcCfaacuuscsa	223	UGAAGUUGGACAGCAAAACCAUU	224
AD-392766	asuscgg(Uhd)GfuCfCfAfuuuauagaau	225	asUfsucua(Tgn)aaauggAfcAfccgausgsg	226	CCAUCGGUGUCCAUUUAUAGAAU	227
AD-392767	uscsggu(Ghd)UfcCfAfUfuuauagaaua	228	usAfsuucu(Agn)uaaaugGfaCfaccgasusg	229	CAUCGGUGUCCAUUUAUAGAAUA	230
AD-392768	gscsugu(Ahd)AfcAfCfAfaguagaugcu	231	asGfscauc(Tgn)acuuguGfuUfacagcsasc	232	GUGCUGUAACACAAGUAGAUGCC	233
AD-392769	asasgua(Ghd)AfuGfCfCfugaacuugaa	234	usUfscaag(Tgn)ucaggcAfuCfuacuusgsu	235	ACAAGUAGAUGCCUGAACUUGAA	236

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-392770	ususgug(Ghd)UfuUfGfUfgacccaauua	237	usAfsauug(Ggn)gucacaAfaCfcacaasgsa	238	UCUUGUGGUUUGUGACCCAAUUA	239
AD-392771	gsususug(Uhd)GfaCfCfCfaauuaagucu	240	asGfsacuu(Agn)auugggUfcAfcaaacscsa	241	UGGUUUGUGACCCAAUUAAGUCC	242
AD-392772	gsusgac(Chd)CfaAfUfUfaaguccuacu	243	asGfsuagg(Agn)cuuaauUfgGfgucacsasa	244	UUGUGACCCAAUUAAGUCCUACU	245
AD-392773	usasugc(Uhd)UfuAfAfGfaaucgauggu	246	asCfscauc(Ggn)auucuuAfaAfgcauasusg	247	CAUAUGCUUUAAGAAUCGAUGGG	248
AD-392774	ususugu(Ghd)AfuAfUfAfggaauuaaga	249	usCfsuuaa(Tgn)uccuauAfuCfacaaasusa	250	UAUUUGUGAUAUAGGAAUUAAGA	251
AD-392775	asasaga(Ahd)UfcCfCfUfguucauugua	252	usAfscaau(Ggn)aacaggGfaUfucuuususc	253	GAAAAGAAUCCCUGUUCAUUGUA	254
AD-392776	usgsauu(Ghd)UfaCfAfGfaaucauugcu	255	asGfscaau(Ggn)auucugUfaCfaaucasusc	256	GAUGAUUGUACAGAAUCAUUGCU	257
AD-392777	usgsccu(Ghd)GfaCfAfAfacccuucuuu	258	asAfsagaa(Ggn)gguuugUfcCfaggcasusg	259	CAUGCCUGGACAAACCCUUCUUU	260
AD-392778	gsasgca(Ahd)AfaCfUfAfuucagaugau	261	asUfscauc(Tgn)gaauagUfuUfugcucsusu	262	AAGAGCAAAACUAUUCAGAUGAC	263
AD-392779	asgsuga(Ahd)CfcAfAfGfgaucaguuau	264	asUfsaacu(Ggn)auccuuGfgUfucacusasa	265	UUAGUGAACCAAGGAUCAGUUAC	266
AD-392780	usgsaac(Chd)AfaGfGfAfucaguuacgu	267	asCfsguaa(Cgn)ugauccUfuGfguucascsu	268	AGUGAACCAAGGAUCAGUUACGG	269
AD-392781	csasguu(Ahd)CfgGfAfAfacgaugcucu	270	asGfsagca(Tgn)cguuucCfgUfaacugsasu	271	AUCAGUUACGGAAACGAUGCUCU	272
AD-392782	asgsaag(Ahd)UfgUfGfGfguucaaacaa	273	usUfsguuu(Ggn)aacccaCfaUfcuucusgsc	274	GCAGAAGAUGUGGGUUCAAACAA	275
AD-392783	cscsucu(Ghd)AfaGfUfUfggacagcaaa	276	usUfsugcu(Ggn)uccaacUfuCfagaggscsu	277	AGCCUCUGAAGUUGGACAGCAAA	278
AD-392784	ususaug(Ahd)UfuUfAfCfucauuaucgu	279	asCfsgaua(Agn)ugaguaAfaUfcauaasasa	280	UUUUAUGAUUUACUCAUUAUCGC	281
AD-392785	ascsagc(Uhd)GfuGfCfUfguaacacaau	282	asUfsugug(Tgn)uacagcAfcAfgcuguscsa	283	UGACAGCUGUGCUGUAACACAAG	284
AD-392786	usgsuga(Chd)CfcAfAfUfuaaguccuau	285	asUfsagga(Cgn)uuaauuGfgGfucacasasa	286	UUUGUGACCCAAUUAAGUCCUAC	287
AD-392787	usascau(Ahd)UfgCfUfUfuaagaaucga	288	usCfsgauu(Cgn)uuaaagCfaUfauguasasa	289	UUUACAUAUGCUUUAAGAAUCGA	290
AD-392788	gsusaaa(Uhd)AfaAfUfAfcauucuugga	291	usCfscaag(Agn)auguauUfuAfuuuacsasu	292	AUGUAAAUAAAUACAUUCUUGGA	293
AD-392789	uscsagu(Uhd)AfcGfGfAfaacgaugcuu	294	asAfsgcau(Cgn)guuuccGfuAfacugasusc	295	GAUCAGUUACGGAAACGAUGCUC	296
AD-392790	csusucc(Chd)GfuGfAfAfuggagaguuu	297	asAfsacuc(Tgn)ccauucAfcGfggaagsgsa	298	UCCUUCCCGUGAAUGGAGAGUUC	299
AD-392791	asgsuug(Ghd)AfcAfGfCfaaaaccauuu	300	asAfsaugg(Tgn)uuugcuGfuCfcaacususc	301	GAAGUUGGACAGCAAAACCAUUG	302
AD-392792	cscscau(Chd)GfgUfGfUfccauuuauau	303	asUfsauaa(Agn)uggacaCfcGfaugggsusa	304	UACCCAUCGGUGUCCAUUUAUAG	305
AD-392793	usgscac(Ahd)CfaUfUfAfggcauugaga	306	usCfsucaa(Tgn)gccuaaUfgUfgugcascsa	307	UGUGCACACAUUAGGCAUUGAGA	308
AD-392794	cscsaac(Ahd)UfgAfUfUfagugaaccaa	309	usUfsgguu(Cgn)acuaauCfaUfguuggscsc	310	GGCCAACAUGAUUAGUGAACCAA	311

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-392795	asusgau(Uhd)AfgUfGfAfaccaaggauu	312	asAfsuccu(Tgn)gguucaCfuAfaucausgsu	313	ACAUGAUUAGUGAACCAAGGAUC	314
AD-392796	ususagu(Ghd)AfaCfCfAfaggaucaguu	315	asAfscuga(Tgn)ccuuggUfuCfacuaasusc	316	GAUUAGUGAACCAAGGAUCAGUU	317
AD-392797	asascca(Ahd)GfgAfUfCfaguuacggaa	318	usUfsccgu(Agn)acugauCfcUfugguuscsa	319	UGAACCAAGGAUCAGUUACGGAA	320
AD-392798	gsusuac(Ghd)GfaAfAfCfgaugcucuca	321	usGfsagag(Cgn)aucguuUfcCfguaacsusg	322	CAGUUACGGAAACGAUGCUCUCA	323
AD-392799	gsasugc(Ahd)GfaAfUfUfccgacaugau	324	asUfscaug(Tgn)cggaauUfcUfgcaucscsa	325	UGGAUGCAGAAUUCCGACAUGAC	326
AD-392800	ususgga(Chd)AfgCfAfAfaaccauugcu	327	asGfscaau(Ggn)guuuugCfuGfuccaascsu	328	AGUUGGACAGCAAAACCAUUGCU	329
AD-392801	asasacc(Ahd)UfuGfCfUfucacuaccca	330	usGfsggua(Ggn)ugaagcAfaUfgguuususg	331	CAAAACCAUUGCUUCACUACCCA	332
AD-392802	cscsauc(Ghd)GfuGfUfCfcauuuauaga	333	usCfsuaua(Agn)auggacAfcCfgauggsgsu	334	ACCCAUCGGUGUCCAUUUAUAGA	335
AD-392803	ususauc(Ghd)CfcUfUfUfugacagcugu	336	asCfsagcu(Ggn)ucaaaaGfgCfgauaasusg	337	CAUUAUCGCCUUUUGACAGCUGU	338
AD-392804	asuscgc(Chd)UfuUfUfGfacagcugugu	339	asCfsacag(Cgn)ugucaaAfaGfgcgausasa	340	UUAUCGCCUUUUGACAGCUGUGC	341
AD-392805	ascsaca(Ahd)GfuAfGfAfugccugaacu	342	asGfsuuca(Ggn)gcaucuAfcUfugugususa	343	UAACACAAGUAGAUGCCUGAACU	344
AD-392806	usgsugg(Uhd)UfuGfUfGfacccaauuaa	345	usUfsaauu(Ggn)ggucacAfaAfccacasasg	346	CUUGUGGUUUGUGACCCAAUUAA	347
AD-392807	gsgsgau(Ghd)CfuUfCfAfugugaacguu	348	asAfscguu(Cgn)acaugaAfgCfaucccscsc	349	GGGGGAUGCUUCAUGUGAACGUG	350
AD-392808	usgsugc(Ahd)CfaCfAfUfuaggcauuga	351	usCfsaaug(Cgn)cuaaugUfgUfgcacasusa	352	UAUGUGCACACAUUAGGCAUUGA	353
AD-392809	asasaug(Ghd)AfaGfUfGfgcaauauaau	354	asUfsuaua(Tgn)ugccacUfuCfcauuususc	355	GAAAAUGGAAGUGGCAAUAUAAG	356
AD-392810	asusgga(Ahd)GfuGfGfCfaauauaaggu	357	asCfscuua(Tgn)auugccAfcUfuccaususu	358	AAAUGGAAGUGGCAAUAUAAGGG	359
AD-392811	usgsccc(Ghd)AfgAfUfCfcuguuaaacu	360	asGfsuuua(Agn)caggauCfuCfgggcasasg	361	CUUGCCCGAGAUCCUGUUAAACU	362
AD-392812	asusuag(Uhd)GfaAfCfCfaaggaucagu	363	asCfsugau(Cgn)cuugguUfcAfcuaauscsa	364	UGAUUAGUGAACCAAGGAUCAGU	365
AD-392813	gsasacc(Ahd)AfgGfAfUfcaguuacgga	366	usCfscgua(Agn)cugaucCfuUfgguucsasc	367	GUGAACCAAGGAUCAGUUACGGA	368
AD-392814	asasgga(Uhd)CfaGfUfUfacggaaacga	369	usCfsguuu(Cgn)cguaacUfgAfuccuusgsg	370	CCAAGGAUCAGUUACGGAAACGA	371
AD-392815	csasaca(Chd)AfgAfAfAfacgaaguuga	372	usCfsaacu(Tgn)cguuuuCfuGfuguugsgsc	373	GCCAACACAGAAAACGAAGUUGA	374
AD-392816	usgsggu(Uhd)CfaAfAfCfaaaggugcaa	375	usUfsgcac(Cgn)uuuguuUfgAfacccascsa	376	UGUGGGUUCAAACAAAGGUGCAA	377
AD-392817	csasgug(Ahd)UfcGfUfCfaucaccuugu	378	asCfsaagg(Tgn)gaugacGfaUfcacugsusc	379	GACAGUGAUCGUCAUCACCUUGG	380
AD-392818	ascscca(Uhd)CfgGfUfGfuccauuuaua	381	usAfsuaaa(Tgn)ggacacCfgAfugggusasg	382	CUACCCAUCGGUGUCCAUUUAUA	383
AD-392819	uscsuug(Uhd)GfgUfUfUfgugacccaau	384	asUfsuggg(Tgn)cacaaaCfcAfcaagasasu	385	AUUCUUGUGGUUUGUGACCCAAU	386

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-392820	ususugu(Ghd)AfcCfCfAfauuaaguccu	387	asGfsgacu(Tgn)aauuggGfuCfacaaascsc	388	GGUUUGUGACCCAAUUAAGUCCU	389
AD-392821	ususgug(Ahd)CfcCfAfAfuuaaguccua	390	usAfsggac(Tgn)uaauugGfgUfcacaasasc	391	GUUUGUGACCCAAUUAAGUCCUA	392
AD-392822	ususcag(Ahd)UfgAfCfGfucuuggccaa	393	usUfsggcc(Agn)agacguCfaUfcugaasusa	394	UAUUCAGAUGACGUCUUGGCCAA	395
AD-392823	asuscag(Uhd)UfaCfGfGfaaacgaugcu	396	asGfscauc(Ggn)uuuccgUfaAfcugauscsc	397	GGAUCAGUUACGGAAACGAUGCU	398
AD-392824	usgsgau(Ghd)CfaGfAfAfuuccgacauu	399	asAfsuguc(Ggn)gaauucUfgCfauccasusc	400	GAUGGAUGCAGAAUUCCGACAUG	401
AD-392825	gsuscca(Ahd)GfaUfGfCfagcagaacgu	402	asCfsguuc(Tgn)gcugcaUfcUfuggacsasg	403	CUGUCCAAGAUGCAGCAGAACGG	404
AD-392826	usascce(Ahd)UfcGfGfUfguccauuuau	405	asUfsaaau(Ggn)gacaccGfaUfggguasgsu	406	ACUACCCAUCGGUGUCCAUUUAU	407
AD-392827	ususuug(Ahd)CfaGfCfUfgugcuguaau	408	asUfsuaca(Ggn)cacagcUfgUfcaaaasgsg	409	CCUUUUGACAGCUGUGCUGUAAC	410
AD-392828	ususgac(Ahd)GfcUfGfUfgcuguaacau	411	asUfsguua(Cgn)agcacaGfcUfgucaasasa	412	UUUUGACAGCUGUGCUGUAACAC	413
AD-392829	asgscug(Uhd)GfcUfGfUfaacacaagua	414	usAfscuug(Tgn)guuacaGfcAfcagcusgsu	415	ACAGCUGUGCUGUAACACAAGUA	416
AD-392830	gsususuu(Ahd)UfgUfGfCfacacauuagu	417	asCfsuaau(Ggn)ugugcaCfaUfaaaacsasg	418	CUGUUUUAUGUGCACACAUUAGG	419
AD-392831	ususcaa(Uhd)UfaCfCfAfagaauucucu	420	asGfsagaa(Tgn)ucuuggUfaAfuugaasgsa	421	UCUUCAAUUACCAAGAAUUCUCC	422
AD-392832	csascac(Ahd)UfcAfGfUfaauguauucu	423	asGfsaaua(Cgn)auuacuGfaUfgugugsgsa	424	UCCACACAUCAGUAAUGUAUUCU	425
AD-392833	usgsguc(Uhd)CfuAfUfAfcuacauuauu	426	asAfsuaau(Ggn)uaguauAfgAfgaccasasa	427	UUUGGUCUCUAUACUACAUUAUU	428
AD-392834	ascsccg(Uhd)UfuUfAfUfgauuuacuca	429	usGfsagua(Agn)aucauaAfaAfcgggususu	430	AAACCCGUUUUAUGAUUUACUCA	431
AD-392835	usascga(Ahd)AfaUfCfCfaaccuacaau	432	asUfsugua(Ggn)guuggaUfuUfucguasgsc	433	GCUACGAAAAUCCAACCUACAAG	434
AD-392836	uscscac(Ahd)CfaUfCfAfguaauguauu	435	asAfsuaca(Tgn)uacugaUfgUfguggasusu	436	AAUCCACACAUCAGUAAUGUAUU	437
AD-392837	csusggu(Chd)UfuCfAfAfuuaccaagaa	438	usUfscuug(Ggn)uaauugAfaGfaccagscsa	439	UGCUGGUCUUCAAUUACCAAGAA	440
AD-392838	gscscau(Chd)UfuUfGfAfccgaaacgaa	441	usUfscguu(Tgn)cggucaAfaGfauggcsasu	442	AUGCCAUCUUUGACCGAAACGAA	443
AD-392839	cscsauc(Uhd)UfuGfAfCfcgaaacgaaa	444	usUfsucgu(Tgn)ucggucAfaAfgauggscsa	445	UGCCAUCUUUGACCGAAACGAAA	446
AD-392840	csusacg(Ahd)AfaAfUfCfcaaccuacaa	447	usUfsguag(Ggn)uuggauUfuUfcguagscsc	448	GGCUACGAAAAUCCAACCUACAA	449
AD-392841	asuscca(Chd)AfcAfUfCfaguaauguau	450	asUfsacau(Tgn)acugauGfuGfuggaususa	451	UAAUCCACACAUCAGUAAUGUAU	452
AD-392842	csasugc(Chd)AfuCfUfUfugaccgaaau	453	asUfsuucg(Ggn)ucaaagAfuGfgcaugsasg	454	CUCAUGCCAUCUUUGACCGAAAC	455
AD-392843	gsgscua(Chd)GfaAfAfAfuccaaccuau	456	asUfsaggu(Tgn)ggauuuUfcGfuagccsgsu	457	ACGGCUACGAAAAUCCAACCUAC	458
AD-392844	uscsaug(Chd)CfaUfCfUfuugaccgaaa	459	usUfsucgg(Tgn)caaagaUfgGfcaugasgsa	460	UCUCAUGCCAUCUUUGACCGAAA	461

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA標靶序列	SEQ ID NO
AD-392845	csasgua(Chd)AfcAfUfCfcauucaucau	462	asUfsgaug(Agn)auggauGfuGfuacugsusu	463	AACAGUACACAUCCAUUCAUCAU	464
AD-392846	asascgg(Chd)UfaCfGfAfaaauccaacu	465	asGfsuugg(Agn)uuuucgUfaGfccguuscsu	466	AGAACGGCUACGAAAAUCCAACC	467
AD-392847	gsasagu(Uhd)UfcAfUfUfuaugauacaa	468	usUfsguau(Cgn)auaaauGfaAfacuucsasg	469	CUGAAGUUUCAUUUAUGAUACAA	470
AD-392848	asusgcc(Ahd)UfcUfUfUfgaccgaaacu	471	asGfsuuuc(Ggn)gucaaaGfaUfggcausgsa	472	UCAUGCCAUCUUUGACCGAAACG	473
AD-392849	gsasacg(Ghd)CfuAfCfGfaaaauccaau	474	asUfsugga(Tgn)uuucguAfgCfcguucsusg	475	CAGAACGGCUACGAAAAUCCAAC	476
AD-392850	uscsuuc(Ghd)UfgCfCfUfguuuuauguu	477	asAfscaua(Agn)aacaggCfaCfgaagasasa	478	UUUCUUCGUGCCUGUUUUAUGUG	479
AD-392851	ususgcc(Chd)GfaGfAfUfccuguuaaau	480	asUfsuuaa(Cgn)aggaucUfcGfggcaasgsa	481	UCUUGCCCGAGAUCCUGUUAAAC	482
AD-392852	csusucg(Uhd)GfcCfUfGfuuuuaugugu	483	asCfsacau(Agn)aaacagGfcAfcgaagsasa	484	UUCUUCGUGCCUGUUUUAUGUGC	485
AD-392853	gscsgcc(Ahd)UfgUfCfCfcaaaguuuau	486	asUfsaaac(Tgn)uugggaCfaUfggcgcsusg	487	CAGCGCCAUGUCCCAAAGUUUAC	488
AD-392854	gsuscau(Ahd)GfcGfAfCfagugaucguu	489	asAfscgau(Cgn)acugucGfcUfaugacsasa	490	UUGUCAUAGCGACAGUGAUCGUC	491
AD-392855	gscsuac(Ghd)AfaAfAfUfccaaccuaca	492	usGfsuagg(Tgn)uggauuUfuCfguagcscsg	493	CGGCUACGAAAAUCCAACCUACA	494
AD-392856	asusagc(Ghd)AfcAfGfUfgaucgucauu	495	asAfsugac(Ggn)aucacuGfuCfgcuausgsa	496	UCAUAGCGACAGUGAUCGUCAUC	497
AD-392857	csusugc(Chd)CfgAfGfAfuccuguuaaa	498	usUfsuaac(Agn)ggaucuCfgGfgcaagsasg	499	CUCUUGCCCGAGAUCCUGUUAAA	500
AD-392858	csuscau(Ghd)CfcAfUfCfuuugaccgaa	501	usUfscggu(Cgn)aaagauGfgCfaugagsasg	502	CUCUCAUGCCAUCUUUGACCGAA	503
AD-392859	ascsggc(Uhd)AfcGfAfAfaauccaaccu	504	asGfsguug(Ggn)auuuucGfuAfgccgususc	505	GAACGGCUACGAAAAUCCAACCU	506
AD-392860	csasuca(Ahd)AfaAfUfUfgguguucuuu	507	asAfsagaa(Cgn)accaauUfuUfugaugsasu	508	AUCAUCAAAAAUUGGUGUUCUUU	509
AD-392861	asuscca(Ahd)CfcUfAfCfaaguucuuug	510	csAfsaaga(Agn)cuuguaGfgUfuggaususu	511	AAAUCCAACCUACAAGUUCUUUG	512
AD-392862	csgscuu(Uhd)CfuAfCfAfcuguauuaca	513	usGfsuaau(Agn)caguguAfgAfaagcgsasu	514	AUCGCUUUCUACACUGUAUUACA	515
AD-392863	uscscaa(Chd)CfuAfCfAfaguucuuuga	516	usCfsaaag(Agn)acuuguAfgGfuuggasusu	517	AAUCCAACCUACAAGUUCUUUGA	518
AD-392864	uscsucu(Chd)UfuUfAfCfauuuuggucu	519	asGfsacca(Agn)aauguaAfaGfagagasusa	520	UAUCUCUCUUUACAUUUUGGUCU	521
AD-392865	csuscuc(Uhd)UfuAfCfAfuuuuggucuu	522	asAfsgacc(Agn)aaauguAfaAfgagagsasu	523	AUCUCUCUUUACAUUUUGGUCUC	524
AD-392866	ususugu(Ghd)UfaCfUfGfuaaagaauuu	525	asAfsauuc(Tgn)uuacagUfaCfacaaasasc	526	GUUUUGUGUACUGUAAAGAAUUU	527
AD-392867	gsusgua(Chd)UfgUfAfAfagaauuuagu	528	asCfsuaaa(Tgn)ucuuuaCfaGfuacacsasa	529	UUGUGUACUGUAAAGAAUUUAGC	530
AD-392868	ascscca(Ahd)UfuAfAfGfuccuacuuua	531	usAfsaagu(Agn)ggacuuAfaUfuggguscsa	532	UGACCCAAUUAAGUCCUACUUUA	533
AD-392869	uscscua(Chd)UfuUfAfCfauaugcuuua	534	usAfsaagc(Agn)uauguaAfaGfuaggascsu	535	AGUCCUACUUUACAUAUGCUUUA	536

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-392870	cscsuac(Uhd)UfuAfCfAfuaugcuuuaa	537	usUfsaaag(Cgn)auauguAfaAfguaggsasc	538	GUCCUACUUUACAUAUGCUUUAA	539
AD-392871	ususcua(Chd)AfcUfGfUfauuacauaaa	540	usUfsuaug(Tgn)aauacaGfuGfuagaasasg	541	CUUUCUACACUGUAUUACAUAAA	542
AD-392872	uscsuac(Ahd)CfuGfUfAfuuacauaaau	543	asUfsuuau(Ggn)uaauacAfgUfguagasasa	544	UUUCUACACUGUAUUACAUAAAU	545
AD-392873	csusuuu(Ahd)AfgAfUfGfugucuucaau	546	asUfsugaa(Ggn)acacauCfuUfaaaagsasa	547	UUCUUUUAAGAUGUGUCUUCAAU	548
AD-392874	asusgug(Uhd)CfuUfCfAfauuuguauaa	549	usUfsauac(Agn)aauugaAfgAfcacauscsu	550	AGAUGUGUCUUCAAUUUGUAUAA	551
AD-392875	asuscaa(Ahd)AfaUfUfGfguguucuuug	552	csAfsaaga(Agn)caccaaUfuUfuugausgsa	553	UCAUCAAAAAUUGGUGUUCUUUG	554
AD-392876	asasauc(Chd)AfaCfCfUfacaaguucuu	555	asAfsgaac(Tgn)uguaggUfuGfgauuususc	556	GAAAAUCCAACCUACAAGUUCUU	557
AD-392877	gsusacu(Ghd)UfaAfAfGfaauuuagcuu	558	asAfsgcua(Agn)auucuuUfaCfaguacsasc	559	GUGUACUGUAAAGAAUUUAGCUG	560
AD-392878	csusccu(Ghd)AfuUfAfUfuuaucacaua	561	usAfsugug(Agn)uaaauaAfuCfaggagsasg	562	CUCUCCUGAUUAUUUAUCACAUA	563
AD-392879	gscscag(Uhd)UfgUfAfUfauuauucuuu	564	asAfsagaa(Tgn)aauauaCfaAfcuggcsusa	565	UAGCCAGUUGUAUAUUAUUCUUG	566
AD-392880	asasuua(Ahd)GfuCfCfUfacuuuacaua	567	usAfsugua(Agn)aguaggAfcUfuaauusgsg	568	CCAAUUAAGUCCUACUUUACAUA	569
AD-392881	csusugc(Chd)UfaAfGfUfauuccuuucu	570	asGfsaaag(Ggn)aauacuUfaGfgcaagsasg	571	CUCUUGCCUAAGUAUUCCUUUCC	572
AD-392882	asususcc(Uhd)UfuCfCfUfgaucacuauu	573	asAfsuagu(Ggn)aucaggAfaAfggaausasc	574	GUAUUCCUUUCCUGAUCACUAUG	575
AD-392883	ascsuau(Ghd)CfaUfUfUfuaaaguuaaa	576	usUfsuaac(Tgn)uuaaaaUfgCfauagusgsa	577	UCACUAUGCAUUUUAAAGUUAAA	578
AD-392884	usgsuuc(Ahd)UfuGfUfAfagcacuuuua	579	usAfsaaag(Tgn)gcuuacAfaUfgaacasgsg	580	CCUGUUCAUUGUAAGCACUUUUA	581
AD-392885	asasuua(Chd)CfaAfGfAfauucuccaaa	582	usUfsugga(Ggn)aauucuUfgGfuaauusgsa	583	UCAAUUACCAAGAAUUCUCCAAA	584
AD-392886	ususacc(Ahd)AfgAfAfUfucuccaaaau	585	asUfsuuug(Ggn)agaauuCfuUfgguaasusu	586	AAUUACCAAGAAUUCUCCAAAAC	587
AD-392887	uscsauu(Ghd)CfuUfAfUfgacaugaucu	588	asGfsauca(Tgn)gucauaAfgCfaaugasusu	589	AAUCAUUGCUUAUGACAUGAUCG	590
AD-392889	ususuua(Ahd)GfaUfGfUfgucuucaauu	591	asAfsuuga(Agn)gacacaUfcUfuaaaasgsa	592	UCUUUUAAGAUGUGUCUUCAAUU	593
AD-392890	asusccu(Ghd)UfuAfAfAfcuuccuacaa	594	usUfsguag(Ggn)aaguuuAfaCfaggauscsu	595	AGAUCCUGUUAAACUUCCUACAA	596
AD-392891	ascsuau(Uhd)CfaGfAfUfgacgucuugu	597	asCfsaaga(Cgn)gucaucUfgAfauagususu	598	AAACUAUUCAGAUGACGUCUUGG	599
AD-392892	gsusuca(Uhd)CfaUfCfAfaaaauugguu	600	asAfsccaa(Tgn)uuuugaUfgAfugaacsusu	601	AAGUUCAUCAUCAAAAAUUGGUG	602
AD-392893	usasucu(Chd)UfcUfUfUfacauuuuggu	603	asCfscaaa(Agn)uguaaaGfaGfagauasgsa	604	UCUAUCUCUCUUUACAUUUUGGU	605
AD-392894	asuscuc(Uhd)CfuUfUfAfcauuuugguu	606	asAfsccaa(Agn)auguaaAfgAfgagausasg	607	CUAUCUCUCUUUACAUUUUGGUC	608
AD-392895	usgsugu(Ahd)CfuGfUfAfaagaauuuau	609	asUfsaaau(Tgn)cuuuacAfgUfacacasasa	610	UUUGUGUACUGUAAAGAAUUUAG	611

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-392896	csusacu(Uhd)UfaCfAfUfaugcuuuaau	612	asUfsuaaa(Ggn)cauaugUfaAfaguagsgsa	613	UCCUACUUUACAUAUGCUUUAAG	614
AD-392897	usgsccu(Ahd)AfgUfAfUfuccuuuccuu	615	asAfsggaa(Agn)ggaauaCfuUfaggcasasg	616	CUUGCCUAAGUAUUCCUUUCCUG	617
AD-392898	asasgua(Uhd)UfcCfUfUfuccugaucau	618	asUfsgauc(Agn)ggaaagGfaAfuacuusasg	619	CUAAGUAUUCCUUUCCUGAUCAC	620
AD-392899	gsusauu(Chd)CfuUfUfCfcugaucacua	621	usAfsguga(Tgn)caggaaAfgGfaauacsusu	622	AAGUAUUCCUUUCCUGAUCACUA	623
AD-392900	ususccu(Ghd)AfuCfAfCfuaugcauuuu	624	asAfsaaug(Cgn)auagugAfuCfaggaasasg	625	CUUUCCUGAUCACUAUGCAUUUU	626
AD-392901	csusgau(Chd)AfcUfAfUfgcauuuuaaa	627	usUfsuaaa(Agn)ugcauaGfuGfaucagsgsa	628	UCCUGAUCACUAUGCAUUUUAAA	629
AD-392902	csascgu(Ahd)UfcUfUfUfgggucuuuga	630	usCfsaaag(Agn)cccaaaGfaUfacgugsgsa	631	UCCACGUAUCUUUGGGUCUUUGA	632
AD-392903	usgsggu(Chd)UfuUfGfAfuaaagaaaau	633	asUfsuuuc(Tgn)uuaucaAfaGfacccasasa	634	UUUGGGUCUUUGAUAAAGAAAAG	635
AD-392904	uscsaau(Uhd)AfcCfAfAfgaauucucca	636	usGfsgaga(Agn)uucuugGfuAfauugasasg	637	CUUCAAUUACCAAGAAUUCUCCA	638
AD-392906	uscsgcu(Uhd)UfcUfAfCfacuguauuau	639	asUfsaaua(Cgn)aguguaGfaAfagcgasusc	640	GAUCGCUUUCUACACUGUAUUAC	641
AD-392907	asusuuu(Chd)UfuUfAfAfccagucugaa	642	usUfscaga(Cgn)ugguuaAfaGfaaaaususg	643	CAAUUUUCUUUAACCAGUCUGAA	644
AD-392908	csusuua(Ahd)CfcAfGfUfcugaaguuuc	645	gsAfsaacu(Tgn)cagacuGfgUfuaaagsasa	646	UUCUUUAACCAGUCUGAAGUUUC	647
AD-392909	usasaga(Uhd)GfuGfUfCfuucaauuugu	648	asCfsaaau(Tgn)gaagacAfcAfucuuasasa	649	UUUAAGAUGUGUCUUCAAUUUGU	650
AD-392910	gsasucc(Uhd)GfuUfAfAfacuuccuaca	651	usGfsuagg(Agn)aguuuaAfcAfggaucsusc	652	GAGAUCCUGUUAAACUUCCUACA	653
AD-392911	csusgcu(Uhd)CfaGfAfAfagagcaaaau	654	asUfsuuug(Cgn)ucuuucUfgAfagcagscsu	655	AGCUGCUUCAGAAAGAGCAAAAC	656
AD-392912	csasgaa(Ahd)GfaGfCfAfaaacuauuca	657	usGfsaaua(Ggn)uuuugcUfcUfuucugsasa	658	UUCAGAAAGAGCAAAACUAUUCA	659
AD-392913	usasuga(Ahd)GfuUfCfAfucaucaaaaa	660	usUfsuuug(Agn)ugaugaAfcUfucauasusc	661	GAUAUGAAGUUCAUCAUCAAAAA	662
AD-392914	csasuca(Uhd)CfaAfAfAfauugguguuu	663	asAfsacac(Cgn)aauuuuUfgAfugaugsasa	664	UUCAUCAUCAAAAAUUGGUGUUC	665
AD-392915	uscsaaa(Ahd)AfuUfGfGfuguucuuugu	666	asCfsaaag(Agn)acaccaAfuUfuuugasusg	667	CAUCAAAAAUUGGUGUUCUUUGC	668
AD-392916	asasaau(Chd)CfaAfCfCfuacaaguucu	669	asGfsaacu(Tgn)guagguUfgGfauuuuscsg	670	CGAAAAUCCAACCUACAAGUUCU	671
AD-392917	cscsaac(Chd)UfaCfAfAfguucuuugau	672	asUfscaaa(Ggn)aacuugUfaGfguuggsasu	673	AUCCAACCUACAAGUUCUUUGAG	674
AD-392918	ascsuca(Uhd)UfaUfCfGfccuuuugaca	675	usGfsucaa(Agn)aggcgaUfaAfugagusasa	676	UUACUCAUUAUCGCCUUUUGACA	677
AD-392919	csuscau(Uhd)AfuCfGfCfcuuuugacau	678	asUfsguca(Agn)aaggcgAfuAfaugagsusa	679	UACUCAUUAUCGCCUUUUGACAG	680
AD-392920	usgsugc(Uhd)GfuAfAfCfacaaguagau	681	asUfscuac(Tgn)uguguuAfcAfgcacasgsc	682	GCUGUGCUGUAACACAAGUAGAU	683
AD-392921	gsusgcu(Ghd)UfaAfCfAfcaaguagauu	684	asAfsucua(Cgn)uuguguUfaCfagcacsasg	685	CUGUGCUGUAACACAAGUAGAUG	686

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-392922	uscsuuu(Ahd)CfaUfUfUfuggucucuau	687	asUfsagag(Agn)ccaaaaUfgUfaaagasgsa	688	UCUCUUUACAUUUUGGUCUCUAU	689
AD-392923	asusggg(Uhd)UfuUfGfUfguacuguaaa	690	usUfsuaca(Ggn)uacacaAfaAfcccaususa	691	UAAUGGGUUUUGUGUACUGUAAA	692
AD-392924	ususgug(Uhd)AfcUfGfUfaaagaauuua	693	usAfsaauu(Cgn)uuuacaGfuAfcacaasasa	694	UUUUGUGUACUGUAAAGAAUUUA	695
AD-392925	gscsugu(Ahd)UfcAfAfAfcuagugcauu	696	asAfsugca(Cgn)uaguuuGfaUfacagcsusa	697	UAGCUGUAUCAAACUAGUGCAUG	698
AD-392926	csusagu(Ghd)CfaUfGfAfauagauucuu	699	asAfsgaau(Cgn)uauucaUfgCfacuagsusu	700	AACUAGUGCAUGAAUAGAUUCUC	701
AD-392927	usasgug(Chd)AfuGfAfAfuagauucucu	702	asGfsagaa(Tgn)cuauucAfuGfcacuasgsu	703	ACUAGUGCAUGAAUAGAUUCUCU	704
AD-392928	csuscuc(Chd)UfgAfUfUfauuuaucaca	705	usGfsugau(Agn)aauaauCfaGfgagagsasa	706	UUCUCUCCUGAUUAUUUAUCACA	707
AD-392929	cscsuga(Uhd)UfaUfUfUfaucacauagu	708	asCfsuaug(Tgn)gauaaaUfaAfucaggsasg	709	CUCCUGAUUAUUUAUCACAUAGC	710
AD-392930	usasagu(Chd)CfuAfCfUfuuacauaugu	711	asCfsauau(Ggn)uaaaguAfgGfacuuasasu	712	AUUAAGUCCUACUUUACAUAUGC	713
AD-392931	asgsucc(Uhd)AfcUfUfUfacauaugcuu	714	asAfsgcau(Agn)uguaaaGfuAfggacususa	715	UAAGUCCUACUUUACAUAUGCUU	716
AD-392932	gsusccu(Ahd)CfuUfUfAfcauaugcuuu	717	asAfsagca(Tgn)auguaaAfgUfaggacsusu	718	AAGUCCUACUUUACAUAUGCUUU	719
AD-392933	ususcuc(Uhd)UfgCfCfUfaaguauuccu	720	asGfsgaau(Agn)cuuaggCfaAfgagaasgsc	721	GCUUCUCUUGCCUAAGUAUUCCU	722
AD-392934	csuscuu(Ghd)CfcUfAfAfguauuccuuu	723	asAfsagga(Agn)uacuuaGfgCfaagagsasa	724	UUCUCUUGCCUAAGUAUUCCUUU	725
AD-392935	usasuuc(Chd)UfuUfCfCfugaucacuau	726	asUfsagug(Agn)ucaggaAfaGfgaauascsu	727	AGUAUUCCUUUCCUGAUCACUAU	728
AD-392936	ususucc(Uhd)GfaUfCfAfcuaugcauuu	729	asAfsaugc(Agn)uagugaUfcAfggaaasgsg	730	CCUUUCCUGAUCACUAUGCAUUU	731
AD-392937	csascua(Uhd)GfcAfUfUfuuaaaguuaa	732	usUfsaacu(Tgn)uaaaauGfcAfuagugsasu	733	AUCACUAUGCAUUUUAAAGUUAA	734
AD-392938	csusgca(Uhd)UfuUfAfCfuguacagauu	735	asAfsucug(Tgn)acaguaAfaAfugcagsusc	736	GACUGCAUUUUACUGUACAGAUU	737
AD-392939	ususcug(Chd)UfaUfAfUfuugugauaua	738	usAfsuauc(Agn)caaauaUfaGfcagaasgsc	739	GCUUCUGCUAUAUUUGUGAUAUA	740
AD-392940	uscsugc(Uhd)AfuAfUfUfugugauauau	741	asUfsauau(Cgn)acaaauAfuAfgcagasasg	742	CUUCUGCUAUAUUUGUGAUAUAG	743
AD-392941	ascsgua(Uhd)CfuUfUfGfggucuuugau	744	asUfscaaa(Ggn)acccaaAfgAfuacgusgsg	745	CCACGUAUCUUUGGGUCUUUGAU	746
AD-392942	uscsuuu(Ghd)GfgUfCfUfuugauaaaga	747	usCfsuuua(Tgn)caaagaCfcCfaaagasusa	748	UAUCUUUGGGUCUUUGAUAAAGA	749
AD-392943	csusuug(Ghd)GfuCfUfUfugauaaagaa	750	usUfscuuu(Agn)ucaaagAfcCfcaaagsasu	751	AUCUUUGGGUCUUUGAUAAAGAA	752
AD-392944	ususggg(Uhd)CfuUfUfGfauaaagaaaa	753	usUfsuucu(Tgn)uaucaaAfgAfcccaasasg	754	CUUUGGGUCUUUGAUAAAGAAAA	755
AD-392945	asgsaau(Chd)CfcUfGfUfucauuguaau	756	asUfsuaca(Agn)ugaacaGfgGfauucususu	757	AAAGAAUCCCUGUUCAUUGUAAG	758
AD-392946	gsasauc(Chd)CfuGfUfUfcauuguaagu	759	asCfsuuac(Agn)augaacAfgGfgauucsusu	760	AAGAAUCCCUGUUCAUUGUAAGC	761

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-392947	gsusuca(Uhd)UfgUfAfAfgcacuuuuau	762	asUfsaaaa(Ggn)ugcuuaCfaAfugaacsasg	763	CUGUUCAUUGUAAGCACUUUUAC	764
AD-392948	ususaug(Ahd)CfaUfGfAfucgcuuucua	765	usAfsgaaa(Ggn)cgaucaUfgUfcauaasgsc	766	GCUUAUGACAUGAUCGCUUUCUA	767
AD-392949	asusgac(Ahd)UfgAfUfCfgcuuucuaca	768	usGfsuaga(Agn)agcgauCfaUfgucausasa	769	UUAUGACAUGAUCGCUUUCUACA	770
AD-392950	csasuga(Uhd)CfgCfUfUfucuacacugu	771	asCfsagug(Tgn)agaaagCfgAfucaugsusc	772	GACAUGAUCGCUUUCUACACUGU	773
AD-392951	csususc(Uhd)AfcAfCfUfguauuacaua	774	usAfsugua(Agn)uacaguGfuAfgaaagscsg	775	CGCUUUCUACACUGUAUUACAUA	776
AD-392952	gsasuuc(Ahd)AfuUfUfUfcuuuaaccau	777	asUfsgguu(Agn)aagaaaAfuUfgaaucsusg	778	CAGAUUCAAUUUUCUUUAACCAG	779
AD-392953	ususucu(Uhd)UfaAfCfCfagucugaagu	780	asCfsuuca(Ggn)acugguUfaAfagaaasasu	781	AUUUUCUUUAACCAGUCUGAAGU	782
AD-392954	ususuaa(Ghd)AfuGfUfGfucuucaauuu	783	asAfsauug(Agn)agacacAfuCfuuaaasasg	784	CUUUUAAGAUGUGUCUUCAAUUU	785
AD-392955	ususaag(Ahd)UfgUfGfUfcuucaauuug	786	csAfsaauu(Ggn)aagacaCfaUfcuuaasasa	787	UUUUAAGAUGUGUCUUCAAUUUG	788
AD-392956	asgsaug(Uhd)GfuCfUfUfcaauuuguau	789	asUfsacaa(Agn)uugaagAfcAfcaucususa	790	UAAGAUGUGUCUUCAAUUUGUAU	791
AD-392957	usgsucu(Uhd)CfaAfUfUfuguauaaaau	792	asUfsuuua(Tgn)acaaauUfgAfagacascsa	793	UGUGUCUUCAAUUUGUAUAAAAU	794
AD-392958	csususca(Ahd)UfuUfGfUfauaaaauggu	795	asCfscauu(Tgn)uauacaAfaUfugaagsasc	796	GUCUUCAAUUUGUAUAAAAUGGU	797
AD-392959	asusggu(Ghd)UfuUfUfCfauguaaauaa	798	usUfsauuu(Agn)caugaaAfaCfaccaususu	799	AAAUGGUGUUUUCAUGUAAAUAA	800
AD-392960	ususcuu(Uhd)UfaAfGfAfugugucuuca	801	usGfsaaga(Cgn)acaucuUfaAfaagaasgsg	802	CCUUCUUUUAAGAUGUGUCUUCA	803
AD-392961	usgsuau(Uhd)CfuAfUfCfucucuuuaca	804	usGfsuaaa(Ggn)agagauAfgAfauacasusu	805	AAUGUAUUCUAUCUCUCUUUACA	806
AD-392962	gsuscuc(Uhd)AfuAfCfUfacauuauuaa	807	usUfsaaua(Agn)uguaguAfuAfgagacscsa	808	UGGUCUCUAUACUACAUUAUUAA	809
AD-392963	uscsucu(Ahd)UfaCfUfAfcauuauuaau	810	asUfsuaau(Agn)auguagUfaUfagagascsc	811	GGUCUCUAUACUACAUUAUUAAU	812
AD-392964	csuscua(Uhd)AfcUfAfCfauuauuaauu	813	asAfsuuaa(Tgn)aauguaGfuAfuagagsasc	814	GUCUCUAUACUACAUUAUUAAUG	815
AD-392965	csusuca(Ahd)UfuAfCfCfaagaauucuu	816	asAfsgaau(Tgn)cuugguAfaUfugaagsasc	817	GUCUUCAAUUACCAAGAAUUCUC	818
AD-392966	cscsaca(Chd)AfuCfAfGfuaauguauuu	819	asAfsauac(Agn)uuacugAfuGfuguggsasu	820	AUCCACACAUCAGUAAUGUAUUC	821
AD-392967	csusauc(Uhd)CfuCfUfUfuacauuuugu	822	asCfsaaaa(Tgn)guaaagAfgAfgauagsasa	823	UUCUAUCUCUCUUUACAUUUUGG	824
AD-392968	gsgsucu(Chd)UfaUfAfCfuacauuauua	825	usAfsauaa(Tgn)guaguaUfaGfagaccsasa	826	UUGGUCUCUAUACUACAUUAUUA	827
AD-392969	uscsuau(Ahd)CfuAfCfAfuuauuaaugu	828	asCfsauua(Agn)uaauguAfgUfauagasgsa	829	UCUCUAUACUACAUUAUUAAUGG	830
AD-392970	gsgsucu(Uhd)CfaAfUfUfaccaagaauu	831	asAfsuucu(Tgn)gguaauUfgAfagaccsasg	832	CUGGUCUUCAAUUACCAAGAAUU	833
AD-392971	csasgga(Uhd)AfuGfAfAfguucaucauu	834	asAfsugau(Ggn)aacuucAfuAfuccugsasg	835	CUCAGGAUAUGAAGUUCAUCAUC	836

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-392972	ascsaca(Uhd)CfaGfUfAfauguauucua	837	usAfsgaau(Agn)cauuacUfgAfugugusgsg	838	CCACACAUCAGUAAUGUAUUCUA	839
AD-392973	csusaua(Chd)UfaCfAfUfuauuaauggu	840	asCfscauu(Agn)auaaugUfaGfuauagsasg	841	CUCUAUACUACAUUAUUAAUGGG	842
AD-392974	cscscgu(Uhd)UfuAfUfGfauuuacucau	843	asUfsgagu(Agn)aaucauAfaAfacgggsusu	844	AACCCGUUUUAUGAUUUACUCAU	845
AD-392975	ususcca(Uhd)GfaCfUfGfcauuuuacuu	846	asAfsguaa(Agn)augcagUfcAfuggaasasa	847	UUUUCCAUGACUGCAUUUUACUG	848
AD-392976	uscsuuc(Ahd)AfuUfAfCfcaagaauucu	849	asGfsaauu(Cgn)uugguaAfuUfgaagascsc	850	GGUCUUCAAUUACCAAGAAUUCU	851
AD-392977	csusgaa(Ghd)UfuUfCfAfuuuaugauau	852	asUfsauca(Tgn)aaaugaAfaCfuucagsasc	853	GUCUGAAGUUUCAUUUAUGAUAC	854

表3. APP未經修飾序列，靶向人類 NM_000484

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	在NM_000484中之位置	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	在NM_000484中之位置
AD-392853	GCGCCAUGUCCCAAAGUUUAU	855	1228-1248	AUAAACTUUGGGACAUGGCGCUG	856	1226-1248
AD-392857	CUUGCCCGAGAUCCUGUUAAA	857	1269-1289	UUUAACAGGAUCUCGGGCAAGAG	858	1267-1289
AD-392851	UUGCCCGAGAUCCUGUUAAAU	859	1270-1290	AUUUAACAGGAUCUCGGGCAAGA	860	1268-1290
AD-392811	UGCCCGAGAUCCUGUUAAACU	861	1271-1291	AGUUUAACAGGAUCUCGGGCAAG	862	1269-1291
AD-392910	GAUCCUGUUAAACUUCCUACA	863	1278-1298	UGUAGGAAGUUUAACAGGAUCUC	864	1276-1298
AD-392890	AUCCUGUUAAACUUCCUACAA	865	1279-1299	UUGUAGGAAGUUUAACAGGAUCU	866	1277-1299
AD-392911	CUGCUUCAGAAAGAGCAAAAU	867	1893-1913	AUUUUGCUCUUUCUGAAGCAGCU	868	1891-1913
AD-392912	CAGAAAGAGCAAAACUAUUCA	869	1899-1919	UGAAUAGUUUUGCUCUUUCUGAA	870	1897-1919
AD-392778	GAGCAAAACUAUUCAGAUGAU	871	1905-1925	AUCAUCTGAAUAGUUUUGCUCUU	872	1903-1925
AD-392727	AAAACUAUUCAGAUGACGUCU	873	1909-1929	AGACGUCAUCUGAAUAGUUUUGC	874	1907-1929
AD-392728	AAACUAUUCAGAUGACGUCUU	875	1910-1930	AAGACGTCAUCUGAAUAGUUUUG	876	1908-1930
AD-392891	ACUAUUCAGAUGACGUCUUGU	877	1912-1932	ACAAGACGUCAUCUGAAUAGUUU	878	1910-1932
AD-392822	UUCAGAUGACGUCUUGGCCAA	879	1916-1936	UUGGCCAAGACGUCAUCUGAAUA	880	1914-1936
AD-392749	GGCCAACAUGAUUAGUGAACU	881	1931-1951	AGUUCACUAAUCAUGUUGGCCAA	882	1929-1951
AD-392794	CCAACAUGAUUAGUGAACCAA	883	1933-1953	UUGGUUCACUAAUCAUGUUGGCC	884	1931-1953

AD-392795	AUGAUUAGUGAACCAAGGAUU	885	1938-1958	AAUCCUTGGUUCACUAAUCAUGU	886	1936-1958
AD-392812	AUUAGUGAACCAAGGAUCAGU	887	1941-1961	ACUGAUCCUUGGUUCACUAAUCA	888	1939-1961
AD-392796	UUAGUGAACCAAGGAUCAGUU	889	1942-1962	AACUGATCCUUGGUUCACUAAUC	890	1940-1962
AD-392779	AGUGAACCAAGGAUCAGUUAU	891	1944-1964	AUAACUGAUCCUUGGUUCACUAA	892	1942-1964
AD-392780	UGAACCAAGGAUCAGUUACGU	893	1946-1966	ACGUAACUGAUCCUUGGUUCACU	894	1944-1966
AD-392813	GAACCAAGGAUCAGUUACGGA	895	1947-1967	UCCGUAACUGAUCCUUGGUUCAC	896	1945-1967
AD-392797	AACCAAGGAUCAGUUACGGAA	897	1948-1968	UUCCGUAACUGAUCCUUGGUUCA	898	1946-1968
AD-392761	CAAGGAUCAGUUACGGAAACU	899	1951-1971	AGUUUCCGUAACUGAUCCUUGGU	900	1949-1971
AD-392814	AAGGAUCAGUUACGGAAACGA	901	1952-1972	UCGUUUCCGUAACUGAUCCUUGG	902	1950-1972
AD-392742	GGAUCAGUUACGGAAACGAUU	903	1954-1974	AAUCGUTUCCGUAACUGAUCCUU	904	1952-1974
AD-392750	GAUCAGUUACGGAAACGAUGU	905	1955-1975	ACAUCGTUUCCGUAACUGAUCCU	906	1953-1975
AD-392823	AUCAGUUACGGAAACGAUGCU	907	1956-1976	AGCAUCGUUUCCGUAACUGAUCC	908	1954-1976
AD-392789	UCAGUUACGGAAACGAUGCUU	909	1957-1977	AAGCAUCGUUUCCGUAACUGAUC	910	1955-1977
AD-392781	CAGUUACGGAAACGAUGCUCU	911	1958-1978	AGAGCATCGUUUCCGUAACUGAU	912	1956-1978
AD-392798	GUUACGGAAACGAUGCUCUCA	913	1960-1980	UGAGAGCAUCGUUUCCGUAACUG	914	1958-1980
AD-392751	UACGGAAACGAUGCUCUCAUU	915	1962-1982	AAUGAGAGCAUCGUUUCCGUAAC	916	1960-1982
AD-392858	CUCAUGCCAUCUUUGACCGAA	917	1977-1997	UUCGGUCAAAGAUGGCAUGAGAG	918	1975-1997
AD-392844	UCAUGCCAUCUUUGACCGAAA	919	1978-1998	UUUCGGTCAAAGAUGGCAUGAGA	920	1976-1998
AD-392842	CAUGCCAUCUUUGACCGAAAU	921	1979-1999	AUUUCGGUCAAAGAUGGCAUGAG	922	1977-1999
AD-392848	AUGCCAUCUUUGACCGAAACU	923	1980-2000	AGUUUCGGUCAAAGAUGGCAUGA	924	1978-2000
AD-392838	GCCAUCUUUGACCGAAACGAA	925	1982-2002	UUCGUUTCGGUCAAAGAUGGCAU	926	1980-2002
AD-392839	CCAUCUUUGACCGAAACGAAA	927	1983-2003	UUUCGUTUCGGUCAAAGAUGGCA	928	1981-2003
AD-392734	UCUUUGACCGAAACGAAAACU	929	1986-2006	AGUUUUCGUUUCGGUCAAAGAUG	930	1984-2006
AD-392790	CUUCCCGUGAAUGGAGAGUUU	931	2019-2039	AAACUCTCCAUUCACGGGAAGGA	932	2017-2039
AD-392815	CAACACAGAAAACGAAGUUGA	933	2093-2113	UCAACUTCGUUUUCUGUGUUGGC	934	2091-2113
AD-392762	AGGUUCUGGGUUGACAAAUAU	935	2162-2182	AUAUUUGUCAACCCAGAACCUGG	936	2160-2182
AD-392735	GUUCUGGGUUGACAAAUAUCA	937	2164-2184	UGAUAUTUGUCAACCCAGAACCU	938	2162-2184
AD-392743	CUGGGUUGACAAAUAUCAAGA	939	2167-2187	UCUUGATAUUUGUCAACCCAGAA	940	2165-2187
AD-392736	UGGGUUGACAAAUAUCAAGAU	941	2168-2188	AUCUUGAUAUUUGUCAACCCAGA	942	2166-2188
AD-392824	UGGAUGCAGAAUUCCGACAUU	943	2212-2232	AAUGUCGGAAUUCUGCAUCCAUC	944	2210-2232
AD-392799	GAUGCAGAAUUCCGACAUGAU	945	2214-2234	AUCAUGTCGGAAUUCUGCAUCCA	946	2212-2234
AD-392971	CAGGAUAUGAAGUUCAUCAUU	947	2236-2256	AAUGAUGAACUUCAUAUCCUGAG	948	2234-2256

AD-392913	UAUGAAGUUCAUCAUCAAAAA	949	2241-2261	UUUUUGAUGAUGAACUUCAUAUC	950	2239-2261
AD-392892	GUUCAUCAUCAAAAAUUGGUU	951	2247-2267	AACCAATUUUUGAUGAUGAACUU	952	2245-2267
AD-392914	CAUCAUCAAAAAUUGGUGUUU	953	2250-2270	AAACACCAAUUUUUGAUGAUGAA	954	2248-2270
AD-392860	CAUCAAAAAUUGGUGUUCUUU	955	2253-2273	AAAGAACACCAAUUUUUGAUGAU	956	2251-2273
AD-392875	AUCAAAAAUUGGUGUUCUUUG	957	2254-2274	CAAAGAACACCAAUUUUUGAUGA	958	2252-2274
AD-392915	UCAAAAAUUGGUGUUCUUUGU	959	2255-2275	ACAAAGAACACCAAUUUUUGAUG	960	2253-2275
AD-392782	AGAAGAUGUGGGUUCAAACAA	961	2276-2296	UUGUUUGAACCCACAUCUUCUGC	962	2274-2296
AD-392763	AAGAUGUGGGUUCAAACAAAU	963	2278-2298	AUUUGUTUGAACCCACAUCUUCU	964	2276-2298
AD-392816	UGGGUUCAAACAAAGGUGCAA	965	2284-2304	UUGCACCUUUGUUUGAACCCACA	966	2282-2304
AD-392704	GGUUCAAACAAAGGUGCAAUU	967	2286-2306	AAUUGCACCUUUGUUUGAACCCA	968	2284-2306
AD-392854	GUCAUAGCGACAGUGAUCGUU	969	2331-2351	AACGAUCACUGUCGCUAUGACAA	970	2329-2351
AD-392856	AUAGCGACAGUGAUCGUCAUU	971	2334-2354	AAUGACGAUCACUGUCGCUAUGA	972	2332-2354
AD-392817	CAGUGAUCGUCAUCACCUUGU	973	2341-2361	ACAAGGTGAUGACGAUCACUGUC	974	2339-2361
AD-392764	CUGAAGAAGAAACAGUACACA	975	2367-2387	UGUGUACUGUUUCUUCUUCAGCA	976	2365-2387
AD-392845	CAGUACACAUCCAUUCAUCAU	977	2379-2399	AUGAUGAAUGGAUGUGUACUGUU	978	2377-2399
AD-392825	GUCCAAGAUGCAGCAGAACGU	979	2447-2467	ACGUUCTGCUGCAUCUUGGACAG	980	2445-2467
AD-392849	GAACGGCUACGAAAAUCCAAU	981	2462-2482	AUUGGATUUUCGUAGCCGUUCUG	982	2460-2482
AD-392846	AACGGCUACGAAAAUCCAACU	983	2463-2483	AGUUGGAUUUUCGUAGCCGUUCU	984	2461-2483
AD-392859	ACGGCUACGAAAAUCCAACCU	985	2464-2484	AGGUUGGAUUUUCGUAGCCGUUC	986	2462-2484
AD-392843	GGCUACGAAAAUCCAACCUAU	987	2466-2486	AUAGGUTGGAUUUUCGUAGCCGU	988	2464-2486
AD-392855	GCUACGAAAAUCCAACCUACA	989	2467-2487	UGUAGGTUGGAUUUUCGUAGCCG	990	2465-2487
AD-392840	CUACGAAAAUCCAACCUACAA	991	2468-2488	UUGUAGGUUGGAUUUUCGUAGCC	992	2466-2488
AD-392835	UACGAAAAUCCAACCUACAAU	993	2469-2489	AUUGUAGGUUGGAUUUUCGUAGC	994	2467-2489
AD-392729	ACGAAAAUCCAACCUACAAGU	995	2470-2490	ACUUGUAGGUUGGAUUUUCGUAG	996	2468-2490
AD-392916	AAAAUCCAACCUACAAGUUCU	997	2473-2493	AGAACUTGUAGGUUGGAUUUUCG	998	2471-2493
AD-392876	AAAUCCAACCUACAAGUUCUU	999	2474-2494	AAGAACTUGUAGGUUGGAUUUUC	1000	2472-2494
AD-392861	AUCCAACCUACAAGUUCUUUG	1001	2476-2496	CAAAGAACUUGUAGGUUGGAUUU	1002	2474-2496
AD-392863	UCCAACCUACAAGUUCUUUGA	1003	2477-2497	UCAAAGAACUUGUAGGUUGGAUU	1004	2475-2497
AD-392917	CCAACCUACAAGUUCUUUGAU	1005	2478-2498	AUCAAAGAACUUGUAGGUUGGAU	1006	2476-2498
AD-392783	CCUCUGAAGUUGGACAGCAAA	1007	2530-2550	UUUGCUGUCCAACUUCAGAGGCU	1008	2528-2550
AD-392765	AAGUUGGACAGCAAAACCAUU	1009	2536-2556	AAUGGUTUUGCUGUCCAACUUCA	1010	2534-2556
AD-392791	AGUUGGACAGCAAAACCAUUU	1011	2537-2557	AAAUGGTUUUGCUGUCCAACUUC	1012	2535-2557

AD-392800	UUGGACAGCAAAACCAUUGCU	1013	2539-2559	AGCAAUGGUUUUGCUGUCCAACU	1014	2537-2559
AD-392711	GCAAAACCAUUGCUUCACUAU	1015	2546-2566	AUAGUGAAGCAAUGGUUUUGCUG	1016	2544-2566
AD-392801	AAACCAUUGCUUCACUACCCA	1017	2549-2569	UGGGUAGUGAAGCAAUGGUUUUG	1018	2547-2569
AD-392826	UACCCAUCGGUGUCCAUUUAU	1019	2564-2584	AUAAAUGGACACCGAUGGGUAGU	1020	2562-2584
AD-392818	ACCCAUCGGUGUCCAUUUAUA	1021	2565-2585	UAUAAATGGACACCGAUGGGUAG	1022	2563-2585
AD-392792	CCCAUCGGUGUCCAUUUAUAU	1023	2566-2586	AUAUAAAUGGACACCGAUGGGUA	1024	2564-2586
AD-392802	CCAUCGGUGUCCAUUUAUAGA	1025	2567-2587	UCUAUAAAUGGACACCGAUGGGU	1026	2565-2587
AD-392766	AUCGGUGUCCAUUUAUAGAAU	1027	2569-2589	AUUCUATAAAUGGACACCGAUGG	1028	2567-2589
AD-392767	UCGGUGUCCAUUUAUAGAAUA	1029	2570-2590	UAUUCUAUAAAUGGACACCGAUG	1030	2568-2590
AD-392834	ACCCGUUUUAUGAUUUACUCA	1031	2607-2627	UGAGUAAAUCAUAAAACGGGUUU	1032	2605-2627
AD-392974	CCCGUUUUAUGAUUUACUCAU	1033	2608-2628	AUGAGUAAAUCAUAAAACGGGUU	1034	2606-2628
AD-392784	UUAUGAUUUACUCAUUAUCGU	1035	2614-2634	ACGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAA	1036	2612-2634
AD-392744	AUGAUUUACUCAUUAUCGCCU	1037	2616-2636	AGGCGATAAUGAGUAAAUCAUAA	1038	2614-2636
AD-392752	UGAUUUACUCAUUAUCGCCUU	1039	2617-2637	AAGGCGAUAAUGAGUAAAUCAUA	1040	2615-2637
AD-392737	GAUUUACUCAUUAUCGCCUUU	1041	2618-2638	AAAGGCGAUAAUGAGUAAAUCAU	1042	2616-2638
AD-392712	AUUUACUCAUUAUCGCCUUUU	1043	2619-2639	AAAAGGCGAUAAUGAGUAAAUCA	1044	2617-2639
AD-392705	UUUACUCAUUAUCGCCUUUUG	1045	2620-2640	CAAAAGGCGAUAAUGAGUAAAUC	1046	2618-2640
AD-392713	UACUCAUUAUCGCCUUUUGAU	1047	2622-2642	AUCAAAAGGCGAUAAUGAGUAAA	1048	2620-2642
AD-392918	ACUCAUUAUCGCCUUUUGACA	1049	2623-2643	UGUCAAAAGGCGAUAAUGAGUAA	1050	2621-2643
AD-392919	CUCAUUAUCGCCUUUUGACAU	1051	2624-2644	AUGUCAAAAGGCGAUAAUGAGUA	1052	2622-2644
AD-392803	UUAUCGCCUUUUGACAGCUGU	1053	2628-2648	ACAGCUGUCAAAAGGCGAUAAUG	1054	2626-2648
AD-392804	AUCGCCUUUUGACAGCUGUGU	1055	2630-2650	ACACAGCUGUCAAAAGGCGAUAA	1056	2628-2650
AD-392827	UUUUGACAGCUGUGCUGUAAU	1057	2636-2656	AUUACAGCACAGCUGUCAAAAGG	1058	2634-2656
AD-392828	UUGACAGCUGUGCUGUAACAU	1059	2638-2658	AUGUUACAGCACAGCUGUCAAAA	1060	2636-2658
AD-392785	ACAGCUGUGCUGUAACACAAU	1061	2641-2661	AUUGUGTUACAGCACAGCUGUCA	1062	2639-2661
AD-392829	AGCUGUGCUGUAACACAAGUA	1063	2643-2663	UACUUGTGUUACAGCACAGCUGU	1064	2641-2663
AD-392920	UGUGCUGUAACACAAGUAGAU	1065	2646-2666	AUCUACTUGUGUUACAGCACAGC	1066	2644-2666
AD-392921	GUGCUGUAACACAAGUAGAUU	1067	2647-2667	AAUCUACUUGUGUUACAGCACAG	1068	2645-2667
AD-392768	GCUGUAACACAAGUAGAUGCU	1069	2649-2669	AGCAUCTACUUGUGUUACAGCAC	1070	2647-2669
AD-392805	ACACAAGUAGAUGCCUGAACU	1071	2655-2675	AGUUCAGGCAUCUACUUGUGUUA	1072	2653-2675
AD-392769	AAGUAGAUGCCUGAACUUGAA	1073	2659-2679	UUCAAGTUCAGGCAUCUACUUGU	1074	2657-2679
AD-392753	GUAGAUGCCUGAACUUGAAUU	1075	2661-2681	AAUUCAAGUUCAGGCAUCUACUU	1076	2659-2681

AD-392714	UGCCUGAACUUGAAUUAAUCU	1077	2666-2686	AGAUUAAUUCAAGUUCAGGCAUC	1078	2664-2686
AD-392703	CCUGAACUUGAAUUAAUCCAU	1079	2668-2688	AUGGAUTAAUUCAAGUUCAGGCA	1080	2666-2688
AD-392715	CUGAACUUGAAUUAAUCCACA	1081	2669-2689	UGUGGATUAAUUCAAGUUCAGGC	1082	2667-2689
AD-392841	AUCCACACAUCAGUAAUGUAU	1083	2683-2703	AUACAUTACUGAUGUGUGGAUUA	1084	2681-2703
AD-392836	UCCACACAUCAGUAAUGUAUU	1085	2684-2704	AAUACATUACUGAUGUGUGGAUU	1086	2682-2704
AD-392966	CCACACAUCAGUAAUGUAUUU	1087	2685-2705	AAAUACAUUACUGAUGUGUGGAU	1088	2683-2705
AD-392832	CACACAUCAGUAAUGUAUUCU	1089	2686-2706	AGAAUACAUUACUGAUGUGUGGA	1090	2684-2706
AD-392972	ACACAUCAGUAAUGUAUUCUA	1091	2687-2707	UAGAAUACAUUACUGAUGUGUGG	1092	2685-2707
AD-392961	UGUAUUCUAUCUCUCUUUACA	1093	2699-2719	UGUAAAGAGAGAUAGAAUACAUU	1094	2697-2719
AD-392967	CUAUCUCUCUUUACAUUUUGU	1095	2705-2725	ACAAAATGUAAAGAGAGAUAGAA	1096	2703-2725
AD-392893	UAUCUCUCUUUACAUUUUGGU	1097	2706-2726	ACCAAAAUGUAAAGAGAGAUAGA	1098	2704-2726
AD-392894	AUCUCUCUUUACAUUUUGGUU	1099	2707-2727	AACCAAAAUGUAAAGAGAGAUAG	1100	2705-2727
AD-392864	UCUCUCUUUACAUUUUGGUCU	1101	2708-2728	AGACCAAAAUGUAAAGAGAGAUA	1102	2706-2728
AD-392865	CUCUCUUUACAUUUUGGUCUU	1103	2709-2729	AAGACCAAAAUGUAAAGAGAGAU	1104	2707-2729
AD-392922	UCUUUACAUUUUGGUCUCUAU	1105	2712-2732	AUAGAGACCAAAAUGUAAAGAGA	1106	2710-2732
AD-392833	UGGUCUCUAUACUACAUUAUU	1107	2723-2743	AAUAAUGUAGUAUAGAGACCAAA	1108	2721-2743
AD-392968	GGUCUCUAUACUACAUUAUUA	1109	2724-2744	UAAUAATGUAGUAUAGAGACCAA	1110	2722-2744
AD-392962	GUCUCUAUACUACAUUAUUAA	1111	2725-2745	UUAAUAAUGUAGUAUAGAGACCA	1112	2723-2745
AD-392963	UCUCUAUACUACAUUAUUAAU	1113	2726-2746	AUUAAUAAUGUAGUAUAGAGACC	1114	2724-2746
AD-392964	CUCUAUACUACAUUAUUAAUU	1115	2727-2747	AAUUAATAAUGUAGUAUAGAGAC	1116	2725-2747
AD-392969	UCUAUACUACAUUAUUAAUGU	1117	2728-2748	ACAUUAAUAAUGUAGUAUAGAGA	1118	2726-2748
AD-392973	CUAUACUACAUUAUUAAUGGU	1119	2729-2749	ACCAUUAAUAAUGUAGUAUAGAG	1120	2727-2749
AD-392923	AUGGGUUUUGUGUACUGUAAA	1121	2745-2765	UUUACAGUACACAAAACCCAUUA	1122	2743-2765
AD-392866	UUUGUGUACUGUAAAGAAUUU	1123	2751-2771	AAAUUCTUUACAGUACACAAAAC	1124	2749-2771
AD-392924	UUGUGUACUGUAAAGAAUUUA	1125	2752-2772	UAAAUUCUUUACAGUACACAAAA	1126	2750-2772
AD-392895	UGUGUACUGUAAAGAAUUUAU	1127	2753-2773	AUAAAUTCUUUACAGUACACAAA	1128	2751-2773
AD-392867	GUGUACUGUAAAGAAUUUAGU	1129	2754-2774	ACUAAATUCUUUACAGUACACAA	1130	2752-2774
AD-392877	GUACUGUAAAGAAUUUAGCUU	1131	2756-2776	AAGCUAAAUUCUUUACAGUACAC	1132	2754-2776
AD-392707	AUUUAGCUGUAUCAAACUAGU	1133	2768-2788	ACUAGUTUGAUACAGCUAAAUUC	1134	2766-2788
AD-392716	UUUAGCUGUAUCAAACUAGUU	1135	2769-2789	AACUAGTUUGAUACAGCUAAAUU	1136	2767-2789
AD-392925	GCUGUAUCAAACUAGUGCAUU	1137	2773-2793	AAUGCACUAGUUUGAUACAGCUA	1138	2771-2793
AD-392926	CUAGUGCAUGAAUAGAUUCUU	1139	2784-2804	AAGAAUCUAUUCAUGCACUAGUU	1140	2782-2804

AD-392927	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCU	1141	2785-2805	AGAGAATCUAUUCAUGCACUAGU	1142	2783-2805
AD-392717	GAAUAGAUUCUCUCCUGAUUA	1143	2793-2813	UAAUCAGGAGAGAAUCUAUUCAU	1144	2791-2813
AD-392928	CUCUCCUGAUUAUUUAUCACA	1145	2802-2822	UGUGAUAAAUAAUCAGGAGAGAA	1146	2800-2822
AD-392700	UCUCCUGAUUAUUUAUCACAU	1147	2803-2823	AUGUGATAAAUAAUCAGGAGAGA	1148	2801-2823
AD-392878	CUCCUGAUUAUUUAUCACAUA	1149	2804-2824	UAUGUGAUAAAUAAUCAGGAGAG	1150	2802-2824
AD-392718	UCCUGAUUAUUUAUCACAUAU	1151	2805-2825	AUAUGUGAUAAAUAAUCAGGAGA	1152	2803-2825
AD-392929	CCUGAUUAUUUAUCACAUAGU	1153	2806-2826	ACUAUGTGAUAAAUAAUCAGGAG	1154	2804-2826
AD-392879	GCCAGUUGUAUAUUAUUCUUU	1155	2833-2853	AAAGAATAAUAUACAACUGGCUA	1156	2831-2853
AD-392754	UUGUAUAUUAUUCUUGUGGUU	1157	2838-2858	AACCACAAGAAUAAUAUACAACU	1158	2836-2858
AD-392819	UCUUGUGGUUUGUGACCCAAU	1159	2849-2869	AUUGGGTCACAAACCACAAGAAU	1160	2847-2869
AD-392745	CUUGUGGUUUGUGACCCAAUU	1161	2850-2870	AAUUGGGUCACAAACCACAAGAA	1162	2848-2870
AD-392770	UUGUGGUUUGUGACCCAAUUA	1163	2851-2871	UAAUUGGGUCACAAACCACAAGA	1164	2849-2871
AD-392806	UGUGGUUUGUGACCCAAUUAA	1165	2852-2872	UUAAUUGGGUCACAAACCACAAG	1166	2850-2872
AD-392771	GUUUGUGACCCAAUUAAGUCU	1167	2856-2876	AGACUUAAUUGGGUCACAAACCA	1168	2854-2876
AD-392820	UUUGUGACCCAAUUAAGUCCU	1169	2857-2877	AGGACUTAAUUGGGUCACAAACC	1170	2855-2877
AD-392821	UUGUGACCCAAUUAAGUCCUA	1171	2858-2878	UAGGACTUAAUUGGGUCACAAAC	1172	2856-2878
AD-392786	UGUGACCCAAUUAAGUCCUAU	1173	2859-2879	AUAGGACUUAAUUGGGUCACAAA	1174	2857-2879
AD-392772	GUGACCCAAUUAAGUCCUACU	1175	2860-2880	AGUAGGACUUAAUUGGGUCACAA	1176	2858-2880
AD-392699	GACCCAAUUAAGUCCUACUUU	1177	2862-2882	AAAGUAGGACUUAAUUGGGUCAC	1178	2860-2882
AD-392868	ACCCAAUUAAGUCCUACUUUA	1179	2863-2883	UAAAGUAGGACUUAAUUGGGUCA	1180	2861-2883
AD-392719	CCCAAUUAAGUCCUACUUUAU	1181	2864-2884	AUAAAGTAGGACUUAAUUGGGUC	1182	2862-2884
AD-392880	AAUUAAGUCCUACUUUACAUA	1183	2867-2887	UAUGUAAAGUAGGACUUAAUUGG	1184	2865-2887
AD-392930	UAAGUCCUACUUUACAUAUGU	1185	2870-2890	ACAUAUGUAAAGUAGGACUUAAU	1186	2868-2890
AD-392931	AGUCCUACUUUACAUAUGCUU	1187	2872-2892	AAGCAUAUGUAAAGUAGGACUUA	1188	2870-2892
AD-392932	GUCCUACUUUACAUAUGCUUU	1189	2873-2893	AAAGCATAUGUAAAGUAGGACUU	1190	2871-2893
AD-392869	UCCUACUUUACAUAUGCUUUA	1191	2874-2894	UAAAGCAUAUGUAAAGUAGGACU	1192	2872-2894
AD-392870	CCUACUUUACAUAUGCUUUAA	1193	2875-2895	UUAAAGCAUAUGUAAAGUAGGAC	1194	2873-2895
AD-392896	CUACUUUACAUAUGCUUUAAU	1195	2876-2896	AUUAAAGCAUAUGUAAAGUAGGA	1196	2874-2896
AD-392787	UACAUAUGCUUUAAGAAUCGA	1197	2882-2902	UCGAUUCUUAAAGCAUAUGUAAA	1198	2880-2902
AD-392720	CAUAUGCUUUAAGAAUCGAUU	1199	2884-2904	AAUCGATUCUUAAAGCAUAUGUA	1200	2882-2904
AD-392746	AUAUGCUUUAAGAAUCGAUGU	1201	2885-2905	ACAUCGAUUCUUAAAGCAUAUGU	1202	2883-2905
AD-392773	UAUGCUUUAAGAAUCGAUGGU	1203	2886-2906	ACCAUCGAUUCUUAAAGCAUAUG	1204	2884-2906

AD-392807	GGGAUGCUUCAUGUGAACGUU	1205	2906-2926	AACGUUCACAUGAAGCAUCCCCC	1206	2904-2926
AD-392730	UGCUUCUCUUGCCUAAGUAUU	1207	2937-2957	AAUACUTAGGCAAGAGAAGCAGC	1208	2935-2957
AD-392721	CUUCUCUUGCCUAAGUAUUCU	1209	2939-2959	AGAAUACUUAGGCAAGAGAAGCA	1210	2937-2959
AD-392933	UUCUCUUGCCUAAGUAUUCCU	1211	2940-2960	AGGAAUACUUAGGCAAGAGAAGC	1212	2938-2960
AD-392934	CUCUUGCCUAAGUAUUCCUUU	1213	2942-2962	AAAGGAAUACUUAGGCAAGAGAA	1214	2940-2962
AD-392881	CUUGCCUAAGUAUUCCUUUCU	1215	2944-2964	AGAAAGGAAUACUUAGGCAAGAG	1216	2942-2964
AD-392897	UGCCUAAGUAUUCCUUUCCUU	1217	2946-2966	AAGGAAAGGAAUACUUAGGCAAG	1218	2944-2966
AD-392898	AAGUAUUCCUUUCCUGAUCAU	1219	2951-2971	AUGAUCAGGAAAGGAAUACUUAG	1220	2949-2971
AD-392708	AGUAUUCCUUUCCUGAUCACU	1221	2952-2972	AGUGAUCAGGAAAGGAAUACUUA	1222	2950-2972
AD-392899	GUAUUCCUUUCCUGAUCACUA	1223	2953-2973	UAGUGATCAGGAAAGGAAUACUU	1224	2951-2973
AD-392935	UAUUCCUUUCCUGAUCACUAU	1225	2954-2974	AUAGUGAUCAGGAAAGGAAUACU	1226	2952-2974
AD-392882	AUUCCUUUCCUGAUCACUAUU	1227	2955-2975	AAUAGUGAUCAGGAAAGGAAUAC	1228	2953-2975
AD-392738	UCCUUUCCUGAUCACUAUGCA	1229	2957-2977	UGCAUAGUGAUCAGGAAAGGAAU	1230	2955-2977
AD-392739	CUUUCCUGAUCACUAUGCAUU	1231	2959-2979	AAUGCATAGUGAUCAGGAAAGGA	1232	2957-2979
AD-392936	UUUCCUGAUCACUAUGCAUUU	1233	2960-2980	AAAUGCAUAGUGAUCAGGAAAGG	1234	2958-2980
AD-392900	UUCCUGAUCACUAUGCAUUUU	1235	2961-2981	AAAAUGCAUAGUGAUCAGGAAAG	1236	2959-2981
AD-392901	CUGAUCACUAUGCAUUUUAAA	1237	2964-2984	UUUAAAAUGCAUAGUGAUCAGGA	1238	2962-2984
AD-392937	CACUAUGCAUUUUAAAGUUAA	1239	2969-2989	UUAACUTUAAAAUGCAUAGUGAU	1240	2967-2989
AD-392883	ACUAUGCAUUUUAAAGUUAAA	1241	2970-2990	UUUAACTUUAAAAUGCAUAGUGA	1242	2968-2990
AD-392975	UUCCAUGACUGCAUUUUACUU	1243	3029-3049	AAGUAAAAUGCAGUCAUGGAAAA	1244	3027-3049
AD-392938	CUGCAUUUUACUGUACAGAUU	1245	3037-3057	AAUCUGTACAGUAAAAUGCAGUC	1246	3035-3057
AD-392755	AUUGCUGCUUCUGCUAUAUUU	1247	3055-3075	AAAUAUAGCAGAAGCAGCAAUCU	1248	3053-3075
AD-392939	UUCUGCUAUAUUUGUGAUAUA	1249	3063-3083	UAUAUCACAAAUAUAGCAGAAGC	1250	3061-3083
AD-392940	UCUGCUAUAUUUGUGAUAUAU	1251	3064-3084	AUAUAUCACAAAUAUAGCAGAAG	1252	3062-3084
AD-392756	UGCUAUAUUUGUGAUAUAGGA	1253	3066-3086	UCCUAUAUCACAAAUAUAGCAGA	1254	3064-3086
AD-392774	UUUGUGAUAUAGGAAUUAAGA	1255	3073-3093	UCUUAATUCCUAUAUCACAAAUA	1256	3071-3093
AD-392850	UCUUCGUGCCUGUUUUAUGUU	1257	3111-3131	AACAUAAAAACAGGCACGAAGAAA	1258	3109-3131
AD-392852	CUUCGUGCCUGUUUUAUGUGU	1259	3112-3132	ACACAUAAAACAGGCACGAAGAA	1260	3110-3132
AD-392830	GUUUUAUGUGCACACAUUAGU	1261	3122-3142	ACUAAUGUGUGCACAUAAAACAG	1262	3120-3142
AD-392808	UGUGCACACAUUAGGCAUUGA	1263	3128-3148	UCAAUGCCUAAUGUGUGCACAUA	1264	3126-3148
AD-392793	UGCACACAUUAGGCAUUGAGA	1265	3130-3150	UCUCAATGCCUAAUGUGUGCACA	1266	3128-3150
AD-392757	ACACAUUAGGCAUUGAGACUU	1267	3133-3153	AAGUCUCAAUGCCUAAUGUGUGC	1268	3131-3153

AD-392747	UUUGUCCACGUAUCUUUGGGU	1269	3168-3188	ACCCAAAGAUACGUGGACAAAAA	1270	3166-3188
AD-392902	CACGUAUCUUUGGGUCUUUGA	1271	3174-3194	UCAAAGACCCAAAGAUACGUGGA	1272	3172-3194
AD-392941	ACGUAUCUUUGGGUCUUUGAU	1273	3175-3195	AUCAAAGACCCAAAGAUACGUGG	1274	3173-3195
AD-392942	UCUUUGGGUCUUUGAUAAAGA	1275	3180-3200	UCUUUATCAAAGACCCAAAGAUA	1276	3178-3200
AD-392943	CUUUGGGUCUUUGAUAAAGAA	1277	3181-3201	UUCUUUAUCAAAGACCCAAAGAU	1278	3179-3201
AD-392944	UUGGGUCUUUGAUAAAGAAAA	1279	3183-3203	UUUUCUTUAUCAAAGACCCAAAG	1280	3181-3203
AD-392903	UGGGUCUUUGAUAAAGAAAAU	1281	3184-3204	AUUUUCTUUAUCAAAGACCCAAA	1282	3182-3204
AD-392775	AAAGAAUCCCUGUUCAUUGUA	1283	3201-3221	UACAAUGAACAGGGAUUCUUUUC	1284	3199-3221
AD-392758	AAGAAUCCCUGUUCAUUGUAA	1285	3202-3222	UUACAATGAACAGGGAUUCUUUU	1286	3200-3222
AD-392945	AGAAUCCCUGUUCAUUGUAAU	1287	3203-3223	AUUACAAUGAACAGGGAUUCUUU	1288	3201-3223
AD-392946	GAAUCCCUGUUCAUUGUAAGU	1289	3204-3224	ACUUACAAUGAACAGGGAUUCUU	1290	3202-3224
AD-392884	UGUUCAUUGUAAGCACUUUUA	1291	3211-3231	UAAAAGTGCUUACAAUGAACAGG	1292	3209-3231
AD-392947	GUUCAUUGUAAGCACUUUUAU	1293	3212-3232	AUAAAAGUGCUUACAAUGAACAG	1294	3210-3232
AD-392748	UCAUUGUAAGCACUUUUACGU	1295	3214-3234	ACGUAAAAGUGCUUACAAUGAAC	1296	3212-3234
AD-392759	CAUUGUAAGCACUUUUACGGU	1297	3215-3235	ACCGUAAAAGUGCUUACAAUGAA	1298	3213-3235
AD-392837	CUGGUCUUCAAUUACCAAGAA	1299	3258-3278	UUCUUGGUAAUUGAAGACCAGCA	1300	3256-3278
AD-392970	GGUCUUCAAUUACCAAGAAUU	1301	3260-3280	AAUUCUTGGUAAUUGAAGACCAG	1302	3258-3280
AD-392976	UCUUCAAUUACCAAGAAUUCU	1303	3262-3282	AGAAUUCUUGGUAAUUGAAGACC	1304	3260-3282
AD-392965	CUUCAAUUACCAAGAAUUCUU	1305	3263-3283	AAGAAUTCUUGGUAAUUGAAGAC	1306	3261-3283
AD-392831	UUCAAUUACCAAGAAUUCUCU	1307	3264-3284	AGAGAATUCUUGGUAAUUGAAGA	1308	3262-3284
AD-392904	UCAAUUACCAAGAAUUCUCCA	1309	3265-3285	UGGAGAAUUCUUGGUAAUUGAAG	1310	3263-3285
AD-392885	AAUUACCAAGAAUUCUCCAAA	1311	3267-3287	UUUGGAGAAUUCUUGGUAAUUGA	1312	3265-3287
AD-392886	UUACCAAGAAUUCUCCAAAAU	1313	3269-3289	AUUUUGGAGAAUUCUUGGUAAUU	1314	3267-3289
AD-392776	UGAUUGUACAGAAUCAUUGCU	1315	3304-3324	AGCAAUGAUUCUGUACAAUCAUC	1316	3302-3324
AD-392887	UCAUUGCUUAUGACAUGAUCU	1317	3317-3337	AGAUCATGUCAUAAGCAAUGAUU	1318	3315-3337
AD-392722	CAUUGCUUAUGACAUGAUCGU	1319	3318-3338	ACGAUCAUGUCAUAAGCAAUGAU	1320	3316-3338
AD-392740	AUUGCUUAUGACAUGAUCGCU	1321	3319-3339	AGCGAUCAUGUCAUAAGCAAUGA	1322	3317-3339
AD-392760	UUGCUUAUGACAUGAUCGCUU	1323	3320-3340	AAGCGATCAUGUCAUAAGCAAUG	1324	3318-3340
AD-392731	UGCUUAUGACAUGAUCGCUUU	1325	3321-3341	AAAGCGAUCAUGUCAUAAGCAAU	1326	3319-3341
AD-392709	GCUUAUGACAUGAUCGCUUUC	1327	3322-3342	GAAAGCGAUCAUGUCAUAAGCAA	1328	3320-3342
AD-392723	CUUAUGACAUGAUCGCUUUCU	1329	3323-3343	AGAAAGCGAUCAUGUCAUAAGCA	1330	3321-3343
AD-392948	UUAUGACAUGAUCGCUUUCUA	1331	3324-3344	UAGAAAGCGAUCAUGUCAUAAGC	1332	3322-3344

AD-392724	UAUGACAUGAUCGCUUUCUAU	1333	3325-3345	AUAGAAAGCGAUCAUGUCAUAAG	1334	3323-3345
AD-392949	AUGACAUGAUCGCUUUCUACA	1335	3326-3346	UGUAGAAAGCGAUCAUGUCAUAA	1336	3324-3346
AD-392725	UGACAUGAUCGCUUUCUACAU	1337	3327-3347	AUGUAGAAAGCGAUCAUGUCAUA	1338	3325-3347
AD-392950	CAUGAUCGCUUUCUACACUGU	1339	3330-3350	ACAGUGTAGAAAGCGAUCAUGUC	1340	3328-3350
AD-392732	UGAUCGCUUUCUACACUGUAU	1341	3332-3352	AUACAGTGUAGAAAGCGAUCAUG	1342	3330-3352
AD-392726	GAUCGCUUUCUACACUGUAUU	1343	3333-3353	AAUACAGUGUAGAAAGCGAUCAU	1344	3331-3353
AD-392733	AUCGCUUUCUACACUGUAUUA	1345	3334-3354	UAAUACAGUGUAGAAAGCGAUCA	1346	3332-3354
AD-392906	UCGCUUUCUACACUGUAUUAU	1347	3335-3355	AUAAUACAGUGUAGAAAGCGAUC	1348	3333-3355
AD-392862	CGCUUUCUACACUGUAUUACA	1349	3336-3356	UGUAAUACAGUGUAGAAAGCGAU	1350	3334-3356
AD-392951	CUUUCUACACUGUAUUACAUA	1351	3338-3358	UAUGUAAUACAGUGUAGAAAGCG	1352	3336-3358
AD-392871	UUCUACACUGUAUUACAUAAA	1353	3340-3360	UUUAUGTAAUACAGUGUAGAAAG	1354	3338-3360
AD-392872	UCUACACUGUAUUACAUAAAU	1355	3341-3361	AUUUAUGUAAUACAGUGUAGAAA	1356	3339-3361
AD-392952	GAUUCAAUUUUCUUUAACCAU	1357	3456-3476	AUGGUUAAAGAAAAUUGAAUCUG	1358	3454-3476
AD-392907	AUUUUCUUUAACCAGUCUGAA	1359	3462-3482	UUCAGACUGGUUAAAGAAAAUUG	1360	3460-3482
AD-392953	UUUCUUUAACCAGUCUGAAGU	1361	3464-3484	ACUUCAGACUGGUUAAAGAAAAU	1362	3462-3484
AD-392741	UCUUUAACCAGUCUGAAGUUU	1363	3466-3486	AAACUUCAGACUGGUUAAAGAAA	1364	3464-3486
AD-392908	CUUUAACCAGUCUGAAGUUUC	1365	3467-3487	GAAACUTCAGACUGGUUAAAGAA	1366	3465-3487
AD-392977	CUGAAGUUUCAUUUAUGAUAU	1367	3478-3498	AUAUCATAAAUGAAACUUCAGAC	1368	3476-3498
AD-392847	GAAGUUUCAUUUAUGAUACAA	1369	3480-3500	UUGUAUCAUAAAUGAAACUUCAG	1370	3478-3500
AD-392809	AAAUGGAAGUGGCAAUAUAAU	1371	3511-3531	AUUAUATUGCCACUUCCAUUUUC	1372	3509-3531
AD-392810	AUGGAAGUGGCAAUAUAAGGU	1373	3513-3533	ACCUUATAUUGCCACUUCCAUUU	1374	3511-3533
AD-392777	UGCCUGGACAAACCCUUCUUU	1375	3547-3567	AAAGAAGGGUUUGUCCAGGCAUG	1376	3545-3567
AD-392960	UUCUUUUAAGAUGUGUCUUCA	1377	3562-3582	UGAAGACACAUCUUAAAAGAAGG	1378	3560-3582
AD-392873	CUUUUAAGAUGUGUCUUCAAU	1379	3564-3584	AUUGAAGACACAUCUUAAAAGAA	1380	3562-3584
AD-392889	UUUUAAGAUGUGUCUUCAAUU	1381	3565-3585	AAUUGAAGACACAUCUUAAAAGA	1382	3563-3585
AD-392954	UUUAAGAUGUGUCUUCAAUUU	1383	3566-3586	AAAUUGAAGACACAUCUUAAAAG	1384	3564-3586
AD-392955	UUAAGAUGUGUCUUCAAUUUG	1385	3567-3587	CAAAUUGAAGACACAUCUUAAAA	1386	3565-3587
AD-392909	UAAGAUGUGUCUUCAAUUUGU	1387	3568-3588	ACAAAUTGAAGACACAUCUUAAA	1388	3566-3588
AD-392710	AAGAUGUGUCUUCAAUUUGUA	1389	3569-3589	UACAAATUGAAGACACAUCUUAA	1390	3567-3589
AD-392956	AGAUGUGUCUUCAAUUUGUAU	1391	3570-3590	AUACAAAUUGAAGACACAUCUUA	1392	3568-3590
AD-392874	AUGUGUCUUCAAUUUGUAUAA	1393	3572-3592	UUAUACAAAUUGAAGACACAUCU	1394	3570-3592
AD-392957	UGUCUUCAAUUUGUAUAAAAU	1395	3575-3595	AUUUUATACAAAUUGAAGACACA	1396	3573-3595

AD-392958	CUUCAAUUUGUAUAAAAUGGU	1397	3578-3598	ACCAUUTUAUACAAAUUGAAGAC	1398	3576-3598
AD-392959	AUGGUGUUUUCAUGUAAAUAA	1399	3594-3614	UUAUUUACAUGAAAACACCAUUU	1400	3592-3614
AD-392788	GUAAAUAAAUACAUUCUUGGA	1401	3607-3627	UCCAAGAAUGUAUUUAUUUACAU	1402	3605-3627

表 4. 在原生獼猴肝細胞與 Be(2)C 細胞株中之 APP 單一劑量篩選

數據係以相對於 AD-1955 非靶向對照組之訊息殘留百分比表示。

	原生獼猴肝細胞				Be(2)C 細胞株			
雙螺旋名稱	10nM Avg	10nM SD	0.1nM Avg	0.1nM SD	10nM Avg	10nM SD	0.1nM Avg	0.1nM SD
AD-392853	92	5	89.9	1.5	97	2.5	99.3	8.8
AD-392857	86.7	3.3	98.9	6.1	85.1	4.4	103.8	5.9
AD-392851	90.5	1.5	97.9	10.1	100.1	4	103.9	7.8
AD-392811	90.5	10.5	87.8	2.5	89.1	6.8	98	5.1
AD-392910	52.3	3	99.2	32.4	66.1	6.1	101.3	9.7
AD-392890	57.4	4.8	108.5	23.1	63.9	1.5	100.3	10.6
AD-392911	16.4	3.4	85.7	4	10.6	3.5	71.2	10.3
AD-392912	16.7	2.7	84.8	4.5	9.7	1.7	57.7	4.1
AD-392778	46.1	19.2	96	23.4	7.9	0.9	82.4	7.4
AD-392727	52.9	5.8	98.9	11.4	48.3	4.5	94	5.7
AD-392728	43.8	20.3	91.5	10.2	17.6	2.2	86.2	6.5
AD-392891	52	7	142.2	35.1	34.8	1.7	93.5	5.8
AD-392822	53.9	3.8	75.2	2.9	30.1	3.2	83.7	5.8
AD-392749	46.3	11.7	97.6	2.6	14.9	1.7	95.7	5.3
AD-392794	108.8	17.9	86.9	2.7	92.9	7.9	87.4	6.7
AD-392795	39.5	13.2	78.1	11.8	15.5	1.8	79.9	7.9
AD-392812	87.2	4.3	90.4	2.5	79.8	3.3	78.5	13.8
AD-392796	48	17.6	82.6	2.8	17.1	2.5	80.2	3.5
AD-392779	100	30.9	95.9	4.8	99.6	4	98.6	3.3
AD-392780	80.7	29.5	93.2	4.5	47.4	4.4	101.6	5.2
AD-392813	91.6	2.9	85.1	4	84.8	4.7	88.9	7
AD-392797	98	6.6	88.7	11.1	79	3.3	84	12
AD-392761	73.9	18.4	94.2	4.3	77.9	4.4	101	6.4
AD-392814	56.9	2.9	84.4	5.4	47.5	2.6	83.8	6.6
AD-392742	89	21.9	99.4	8.2	48.1	5.8	96.6	3.7
AD-392750	110.7	44.7	99.9	13.2	25.4	1.2	95	4.7
AD-392823	65.5	3	73.7	2.9	38.8	4.1	84.9	3.8
AD-392789	103.7	4	105	3.8	88.1	7	79.5	4
AD-392781	81	39.1	94.9	5.8	21.2	3.1	95	8.9
AD-392798	119.2	16.3	85.3	10.9	73.1	6.3	83.2	7.4
AD-392751	48.5	12.9	93.9	7.9	15.6	3	87.2	2.5
AD-392858	90	1.5	95	2.6	90.7	4.7	103	7.7
AD-392844	21.8	0.4	93	3.6	6.2	0.6	51.8	5.3
AD-392842	88.9	0.5	98.2	1.6	67.7	4.1	102	2.7
AD-392848	91.7	9.1	90.1	2.6	70.9	7.5	96.5	16.7
AD-392838	68	3.6	90.2	3.3	20.2	2	84.3	6.2
AD-392839	69	2.6	84.8	3.9	62.7	3.1	85.8	7.6
AD-392734	103	32.4	112.8	23.5	86.6	6.6	98.6	3.1
AD-392790	34	4.8	99.2	1.2	10.9	1.4	72.6	2.5
AD-392815	37.4	1.7	82.5	2.9	21.5	1.9	79.8	0.9
AD-392762	72.2	21.3	95	12.3	91.2	4.6	102.6	7.7

AD-392735	47	9.7	101.5	9.2	29.6	4.4	94	7.4
AD-392743	73.6	23.4	105.5	16.6	58.5	2.6	100.1	11.3
AD-392736	50.5	9	97.3	8.2	19.6	2.4	91.7	7
AD-392824	22.6	6.7	65.8	4.9	6.4	1.6	54.9	5
AD-392799	90.1	23.6	75.8	4.5	35.7	5.4	78.2	7.5
AD-392971	89.2	13.4	92.1	0.3	57.1	3.6	91.8	5.8
AD-392913	18.4	2.7	78.1	8	7.4	0.2	45.7	2.1
AD-392892	61	12.4	113.2	8.6	57.4	5.4	89.7	13.2
AD-392914	80.3	6.3	103.2	5.9	86.5	3.4	111.4	19.7
AD-392860	91.8	4.8	89.4	6.1	106.1	6.2	98.6	5.6
AD-392875	96.2	4.8	107.9	2.5	66.1	2.9	83.5	8.4
AD-392915	48.1	1.8	101.9	4.8	38.3	3.4	103	5.4
AD-392782	109.4	4.8	95.4	5.3	72.2	4.3	101.6	2.7
AD-392763	60	17.6	93	6.3	26.7	2.2	91.6	3.8
AD-392816	40.2	1.5	74.6	2.2	15.6	1.2	78.9	2.4
AD-392704	28.7	12.1	94.1	6.8	15.8	1.5	65.7	9.7
AD-392854	89	3.5	84.9	2.9	99	7	97.9	5.8
AD-392856	93.7	2.5	88.4	2.8	101	7.8	94.2	3.5
AD-392817	101.6	3	85	5.2	77.5	11.4	98.6	11.6
AD-392764	69.5	12.1	87.2	5.9	10.6	1.4	79.4	5.7
AD-392845	89.5	2	99	8.2	50.4	5	90.5	2.9
AD-392825	38.1	2.5	98	8.4	14.7	4.7	91.4	4
AD-392849	89.4	4.1	92.3	11.4	30.3	2.3	103.4	7.4
AD-392846	83.1	1.9	99.7	6.3	17.6	3.2	77.7	4.2
AD-392859	82	2.5	91.4	5.5	69.7	1.5	98.6	2.1
AD-392843	18.8	2.1	88.9	5.4	7.4	2.5	37.2	2.2
AD-392855	64	5.2	85.9	12.4	23.4	2.6	85.6	9.1
AD-392840	74.3	2.3	91.2	6.4	27.7	2.5	94.3	15.6
AD-392835	18.2	2.3	84.3	5.4	12.7	3.1	53.5	4.5
AD-392729	46.9	13.7	100.9	20.5	13.3	2.3	82.4	4.2
AD-392916	20	1.6	63.7	3.6	7.5	2	44.4	2.1
AD-392876	45.8	4.6	100.8	2.6	16.4	3.6	67.4	7.2
AD-392861	91.9	3.9	89.3	2.6	89.9	10.9	91.5	4.3
AD-392863	22.8	0.6	90.1	9.3	9.9	1.9	72.2	8
AD-392917	30.6	1.8	99.7	2.1	21.7	3.5	82.5	7.5
AD-392783	22.8	1.7	90.4	11.1	13.1	1.4	69.8	5.7
AD-392765	79	22	83.3	6.4	22.4	2.8	68.1	5.7
AD-392791	31.9	7.6	84.1	4.8	11.2	1.2	52.3	2.4
AD-392800	38.2	3.6	72.3	7.6	8	1.5	65.4	7.2
AD-392711	38.1	24.1	115.1	21	18.8	0.6	67.2	2.2
AD-392801	18.7	0.6	87	6.3	11.7	3	66.3	17.5
AD-392826	69	4.6	95.1	10	31.9	3.3	88.4	8
AD-392818	31.5	2.2	77.8	6.6	18.6	3	80.7	6.2
AD-392792	35.8	6.7	87.7	4.1	10.7	1.1	58.3	4.7
AD-392802	43.8	4.1	81.8	7.5	26.5	3.7	90.3	2.6
AD-392766	32.8	11.5	75.2	4.1	8.4	2	38.1	3.5
AD-392767	64	23.5	87.5	5.2	10.7	1.5	66.1	5.8
AD-392834	84.6	2.8	85.1	6.9	7.8	0.8	68.1	4.7
AD-392974	118.3	5.4	105.4	6.3	9.3	0.9	53.1	4.5
AD-392784	63.6	14.9	92.8	0.8	28.1	3.4	96.7	6.5
AD-392744	59.6	17.2	96.6	7.4	18.3	1	92.7	7.7
AD-392752	38.2	11.6	92.8	4.9	7.7	1.2	57.6	2.3

AD-392737	44.8	38.6	103.9	27.2	9.7	0.7	57.3	3.4
AD-392712	73	38.4	102.8	6.1	37.2	1.9	67.4	16
AD-392705	25.2	9.4	88.7	4.3	6.6	0.9	47.7	6.3
AD-392713	81.8	33.4	101.1	7.3	61.7	5.8	92.7	9.8
AD-392918	25.1	1.8	93.5	5.3	18.5	1	95	11.2
AD-392919	24.3	3.3	95	8.6	13.8	4	78	9.1
AD-392803	51.5	3.1	89.5	9.4	19.8	2	72	3
AD-392804	72	3.3	97.2	11.3	22.9	1.2	83.1	3.2
AD-392827	24.1	1.5	87	9.2	11.7	1.7	72.7	5.9
AD-392828	67.5	3.7	102.4	13.8	33.7	3.2	81.9	3.9
AD-392785	39.5	14.4	70.2	15	5.6	1.2	37.4	3.9
AD-392829	26.5	2.8	87.5	7.5	16.1	1.6	73	7.4
AD-392920	35.8	3.5	108.1	4.7	19.9	4.3	94.4	6.7
AD-392921	30	3.8	100.7	9.1	11.9	2.8	75	7.6
AD-392768	66.5	21.9	94.1	6.6	13.1	2.7	84.9	5.8
AD-392805	20.5	0.9	88.7	13.4	7.9	2.2	43.5	3.9
AD-392769	41.9	21.5	74.6	4.6	4.9	2.1	32.5	3.9
AD-392753	40.4	7.6	113.9	21.9	12.5	0.9	72.5	7.6
AD-392714	21.7	8.1	99.5	7.2	6.9	0.8	40.8	3.2
AD-392703	17.6	1.5	90.5	6.9	6.2	1.4	37.7	3.9
AD-392715	25.5	10.3	78.8	4.8	6.4	1.7	38.9	2.7
AD-392841	89.6	3.9	93.6	9	36.8	4.1	96.6	6.9
AD-392836	88.5	1.6	97.7	8.6	7.6	2	51.5	2
AD-392966	71.5	4.6	92.4	3.4	6.4	1	47.6	4.2
AD-392832	94.7	7.9	85.4	14.4	23.8	3.2	76.2	2.6
AD-392972	84.1	10.8	89.8	7.1	8.3	2	57.1	3.5
AD-392961	82.6	7.5	111.3	9.9	8	0.4	51.7	5.1
AD-392967	81.6	7.1	93.2	6.8	20.2	1.6	89.4	4.9
AD-392893	64.8	11.7	118.8	19.7	59.9	2.6	80.7	5.1
AD-392894	68.4	10.3	111.4	10.8	21.9	1.5	88.4	15.6
AD-392864	62.7	15.4	88.4	6.2	8.2	0.8	55.9	4.5
AD-392865	45.8	2.4	103.8	12.6	13.6	3.1	35.8	5.4
AD-392922	43.3	5	106.5	2.2	11.1	5.2	53.1	4.9
AD-392833	95.1	5.1	93.9	4.1	21.2	0.7	86.2	0.8
AD-392968	54.3	3.1	94.8	9.3	8.2	0.7	51.9	2.5
AD-392962	82.3	10.9	103	10	8.5	0.5	55	3.8
AD-392963	63.9	8.9	99.6	10.3	19.5	0.5	71.2	1.1
AD-392964	94.4	8.6	97.5	9.2	52.4	3.7	87.1	2.8
AD-392969	73.3	6.6	99	6.2	11.7	1.1	69.4	2.5
AD-392973	69	12.8	87.7	8	7.6	0.7	67.3	1.7
AD-392923	28.6	3.3	106	8.2	13.2	3.5	69.6	12.7
AD-392866	18	4.3	86.5	14.1	9.1	0.8	29.1	8.6
AD-392924	79.7	3.1	108.3	5.2	89	3.1	94.8	7.7
AD-392895	63.4	13.8	109	4.4	31.6	2.9	86.7	8.9
AD-392867	95.2	11.6	99.8	15.8	45.3	1.7	77.1	6.6
AD-392877	74.8	23.6	102.2	7.6	14.3	2	54.1	1.7
AD-392707	27.1	7.6	87.9	5.5	6	1.4	68.8	1.9
AD-392716	107.6	19.9	100.9	7.9	45.4	4	94.6	3.6
AD-392925	47	5.6	106.8	5.1	23.1	2.4	80.7	9.3
AD-392926	22.1	2.5	93.7	8.7	7.7	0.7	67	9.8
AD-392927	18.2	5.4	80.1	8.7	9.7	2	44.2	6.4
AD-392717	57.4	16	84.6	9.4	8.7	0.9	52.2	3.7

AD-392928	71.3	4	95.4	4.1	35.3	2.7	103	8.5
AD-392700	23	7.6	88.4	4.8	6.3	0.6	45.3	10.7
AD-392878	29.9	18.4	89	4.4	8.4	1.6	34.5	4
AD-392718	40.3	14.5	105.4	25.7	10.8	0.6	68.5	2.3
AD-392929	42.4	3.7	99.5	1.2	15	4.9	88.8	14.1
AD-392879	102.2	14.5	97.7	3.5	59.6	3	67.3	8.1
AD-392754	97.1	14.7	102.1	17.6	27.3	2.5	108.6	5.7
AD-392819	22.3	2.2	79.6	4.9	11	2.5	58.4	4.9
AD-392745	13.8	2.2	74	13.1	7.1	1.9	28.2	4
AD-392770	36.9	18	80.3	8.1	6.7	1	34.1	4.1
AD-392806	44.9	3.3	84.2	3.9	17.7	2.6	54.3	1.9
AD-392771	49.4	18.6	89.4	1.6	9.5	0.4	60.1	2.9
AD-392820	54.4	3.3	88.1	3.9	19.6	1.1	78.1	6.4
AD-392821	61.1	2.2	79.8	3.1	15.5	1.6	80.1	5.3
AD-392786	72.2	9.8	109.4	4	19.8	1.9	65.3	2.2
AD-392772	58.9	11.7	88.9	2.6	11	0.6	62.2	3.1
AD-392699	37.9	9.1	102.9	8.7	8.1	3.4	55.6	4.4
AD-392868	52.9	1.4	95.8	11.1	18	1.8	61.5	4.3
AD-392719	37.4	20.3	94.7	12.4	7.3	1	38.9	2.4
AD-392880	21.9	2	83.2	3	10.9	1.5	32.7	3.3
AD-392930	31.4	2.5	95.8	2	9.9	2.4	42.2	6
AD-392931	75.2	7.7	98.4	4.5	44.3	4.1	108.6	12.5
AD-392932	34.7	5.5	99.6	4.9	12.2	0.8	54.5	5.1
AD-392869	21.4	1.8	92.5	12.4	6.9	1.6	29	2
AD-392870	22.1	3.8	86	13.5	9	1.2	20.7	1.6
AD-392896	50.7	6.7	112.8	8.3	21.9	3	75.9	9.4
AD-392787	100.4	6.1	114.6	11.3	54.7	3.4	61.6	28.7
AD-392720	61.7	30	87.6	4.6	6.6	0.2	34.6	4
AD-392746	54.4	23.1	102.1	22.9	5.7	0.7	59	6.3
AD-392773	101.8	22	97.6	6.3	30.3	1.5	97.4	6
AD-392807	56	3.3	76	4.9	11.2	1.4	64.2	4.3
AD-392730	53.3	8.2	102.8	22.2	28.4	1.9	91.9	5.4
AD-392721	43.9	21.8	93.3	6.7	7.4	0.1	58.1	1.5
AD-392933	51.7	6.2	88.8	3.3	22	4.4	86.3	7.8
AD-392934	71.4	7.1	100.9	5.6	53.7	3.7	100.1	14
AD-392881	34.6	2	104.5	1.5	11	3.9	55	11
AD-392897	47.9	5	103.3	2.7	19.2	1.9	91.7	7.3
AD-392898	24.7	4.3	98.9	6.7	11.6	2.4	76.1	11.5
AD-392708	79.7	6.2	99.5	3.8	57.8	2.5	95.7	6.3
AD-392899	20.7	3.4	75	4.2	12.6	3	57.9	5.9
AD-392935	25.8	2.6	85.8	2.4	9.5	1.6	44	8
AD-392882	47.9	2	101.9	4.4	15.9	2.3	77.6	9.3
AD-392738	43.3	10.3	98.8	7.3	9.7	1.4	88	4
AD-392739	42.8	13.3	124.4	28	16.6	0.8	82.1	4.9
AD-392936	26.9	3.9	91.3	2.5	11.7	0.6	45.7	11.4
AD-392900	36.6	1.9	96.1	5.9	11.7	1.5	64.5	4.1
AD-392901	49	0.9	106.8	6.4	46.2	4.3	81.8	7.1
AD-392937	36.7	2.7	89.6	3	12.4	1.4	53	7.9
AD-392883	30.8	2.2	96.6	4.4	8.5	1.2	55.2	3.5
AD-392975	112.8	2.1	106.9	2.2	27.9	1.3	95.3	5.5
AD-392938	33	7.9	88.1	3.2	13.2	2.9	61.6	6.9
AD-392755	100.8	38	105.8	17.6	38.6	2.2	93.2	5.9

AD-392939	36.8	8	96.2	4.8	9.8	3	59.1	9.1
AD-392940	81.3	12.4	97	3.1	84.6	8.1	93.8	7.5
AD-392756	101.7	14.9	94.9	5.7	43.2	4.2	98.9	11.3
AD-392774	99.6	34.8	97.3	2.2	87.9	3.8	98.6	7.7
AD-392850	89.3	3.3	95.3	4.2	37.4	3.2	102.2	11.6
AD-392852	91.8	4.8	88.2	5.9	59.9	5.6	103.8	8.7
AD-392830	89.2	1.9	83.6	9.6	68.2	2.5	89.6	3.7
AD-392808	44.2	17.6	76.1	6.5	9.1	1.1	67.3	3.3
AD-392793	72	2.1	84.9	2	33	3.4	68	19.8
AD-392757	71.3	28.8	98.5	1.7	24.4	1	87.5	5.9
AD-392747	86.8	27.4	99.9	7.2	33.1	0.9	97.6	4.3
AD-392902	29.3	3.3	134.2	36.1	17.9	1.7	87	6.6
AD-392941	36.9	13.1	82.5	5.4	13.3	1.4	70.6	13.1
AD-392942	22	3.6	89.2	5.2	6.5	0.8	56.2	4.4
AD-392943	28	4.2	95.1	4.5	11.3	1.5	57	6.2
AD-392944	27.9	3.5	85.8	4.4	12.9	0.6	53.4	4.1
AD-392903	16.4	1	76.8	2.7	7.9	1.1	29	9.1
AD-392775	61.4	30.1	91.8	4.8	15	0.7	85.1	5.4
AD-392758	53.8	35.1	83.4	8	11.1	0.9	51.6	6.6
AD-392945	33.3	4.7	101.9	4.9	10.6	1	76.2	3.7
AD-392946	71	6.7	99.6	3.1	39.7	2	90.3	4.5
AD-392884	30.2	1.9	90.5	8	10.8	2.3	53.3	2.9
AD-392947	51.8	6	95.8	1.8	12.4	0.7	68.4	3
AD-392748	84.5	29.8	114	35.3	27.9	1.8	92.7	18.9
AD-392759	87.4	36.2	96.7	8.4	22.7	2.7	97	7.7
AD-392837	37.8	0.6	91.9	4.6	7.9	2.4	36.9	1.6
AD-392970	84.2	7.5	93.4	4.1	7.5	1	41.3	4.2
AD-392976	112.8	16.8	112.7	5.3	19.8	1.4	84.1	1.7
AD-392965	82.2	14.1	96.1	5.9	8.2	1	54.3	1.8
AD-392831	87.9	4.2	82	12.3	12.6	2.8	55.5	5.9
AD-392904	74.2	2.8	105.9	7.1	26	3	102.4	14.2
AD-392885	30.3	3.2	82.9	6	5.5	1.6	29.9	3.8
AD-392886	26.6	3.3	87.3	2.6	9.7	2.2	40.1	4.5
AD-392776	60.2	17	95.7	8.6	9.4	1.5	69.4	6.5
AD-392887	20.8	3.3	102.3	11.9	8.1	2	34.5	4.7
AD-392722	68.7	26.2	95.3	4.1	12.3	2.1	73.8	2.3
AD-392740	93.3	22.3	94.2	5.3	50.7	2.6	100.4	8.3
AD-392760	68.1	23	96.7	5.6	8.5	0.5	57.3	5.9
AD-392731	39.8	10.9	99.6	12.7	4.5	2.5	41.1	11.1
AD-392709	74.4	24.7	107.4	13.6	11.8	0.7	78.2	5.3
AD-392723	58.8	23.6	119.7	22.1	14.2	3.1	72.1	3.9
AD-392948	32.8	7.4	84.3	2.3	6.5	0.5	33	2.3
AD-392724	59.7	13.5	93.8	7.2	13	1.6	58.3	5.5
AD-392949	49	2.8	92.9	2	15.8	1.7	70.8	2.6
AD-392725	40.2	6.5	95.7	5.9	10	2.8	54.4	2.5
AD-392950	25.1	4.1	83.7	5.5	8.2	0.9	50.2	3.9
AD-392732	27.6	5.2	92.4	16.7	7.4	1.1	30.6	1.5
AD-392726	57.8	9.3	96	4.8	9	0.6	70	5.9
AD-392733	79.3	18	92.3	5	40.3	1.9	96.6	7.5
AD-392906	75.4	3.6	104.5	2.1	37.2	4	107	18.3
AD-392862	33.1	2.3	84.5	4.2	10.7	2	54	5.2
AD-392951	41	6.5	94.1	8	13.4	0.5	70.5	4.1

AD-392871	46.6	11.3	95.8	14.3	12.2	1.8	35.7	5.2
AD-392872	69.6	11	92	7.4	17.5	3	55.4	6.7
AD-392952	74.8	6.9	101.1	5.8	73	4.1	94.5	4.3
AD-392907	74.8	4.4	99.4	4.5	71.4	6.2	102.2	16.2
AD-392953	79.5	5.3	101.7	4.3	72.4	3.5	90.6	3.7
AD-392741	85	16.2	93.1	4.3	90.3	5.6	97	5.7
AD-392908	71.7	5	105.4	2.3	72.2	1.6	95	9
AD-392977	93.7	7.9	111.3	3.2	68	2.7	80.1	2.5
AD-392847	92.1	1.9	97.9	1.8	82.4	5	85.7	8.1
AD-392809	93.5	7	93.9	10	81.9	7.5	83.3	5.7
AD-392810	93	6.1	88.8	5.9	76.9	5.4	90.6	2.9
AD-392777	88.2	20.1	92.7	7.2	86	5	101.9	13
AD-392960	85	8.7	103.7	8.7	73	3.8	87	6
AD-392873	95.5	2.9	95.5	5.6	76.4	3.7	49.1	15.4
AD-392889	64.1	5.5	126.2	36.5	71.1	4.8	85.6	7.4
AD-392954	68.9	7.2	98.1	6	66.7	3.5	75.1	4.3
AD-392955	83	3.1	98.6	5.7	73.6	1.3	88.6	2.9
AD-392909	61.4	4.4	101.1	5.8	67.3	4.7	85.8	10.4
AD-392710	110	29.8	165.2	53.6	66.7	3.8	86	9.1
AD-392956	71.5	9.3	93.1	3.8	63.5	4.5	78.9	2.7
AD-392874	77.2	2.9	98.8	4.1	67.5	9.5	64.9	15.1
AD-392957	59.5	10.6	98.9	19	60.5	4.8	72.4	2
AD-392958	80.4	5.5	95.9	8.2	83.3	5	102.9	6.3
AD-392959	67.6	6.5	99	6.1	75.9	3.1	89.4	3.3
AD-392788	106.7	6	111.9	9.1	92.1	4	87.4	6.6

【0671】 在某些製劑群中判別其中特別有效靶向減弱 APP 之區域。如上述結果所示，有些 APP 轉錄本區域相對於其他區，似乎更能感受本發明 RNAi 劑之靶向 – 例如：靶向 NM_000484 序列中 APP 位置 2639 至 2689 之製劑(亦即 RNAi 劑 AD-392785、AD-392829、AD-392920、AD-392921、AD-392768、AD-392805、AD-392769、AD-392753、AD-392714、AD-392703 與 AD-392715)在 Be(2)C 細胞株中具有特別穩健之減弱結果，表示其係可能的「熱點」，同樣具有類似靶向 APP 轉錄本之此等位置之其他重疊 RNAi 劑的活性。因此明確地涵括任何具有完全處於下列 NM_000484 位置窗口中之標靶序列之 RNAi 劑同樣具有穩健 APP 抑制效力：APP NM_00484 位置 1891-1919；APP NM_00484 位置 2282-2306；APP NM_00484 位置 2464-2494；APP NM_00484 位置 2475-2638；APP NM_00484 位置 2621-2689；APP NM_00484 位置 2682-2725；APP NM_00484 位

置 2705-2746；APP NM_00484 位置 2726-2771；APP NM_00484 位置 2754-2788；APP NM_00484 位置 2782-2813；APP NM_00484 位置 2801-2826；APP NM_00484 位置 2847-2890；APP NM_00484 位置 2871-2896；APP NM_00484 位置 2882-2960；APP NM_00484 位置 2942-2971；APP NM_00484 位置 2951-3057；APP NM_00484 位置 3172-3223；APP NM_00484 位置 3209-3235；NM_00484 位置 3256-3289；NM_00484 位置 3302-3338；APP NM_00484 位置 3318-3353；及 APP NM_00484 位置 3334-3361。

表5A. 小鼠APP經修飾序列

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-397175	csasugu(Uhd)CfuGfUfGfguaaacucaaL96	1403	VPusUfsgagUfuUfAfccacAfgAfacaugsgsc	1404	GCCAUGUUCUGUGGUAAACUCAA	1405
AD-397176	usgsuuc(Uhd)GfuGfGfUfaaacucaacaL96	1406	VPusGfsuugAfgUfUfuaccAfcAfgaacasusg	1407	CAUGUUCUGUGGUAAACUCAACA	1408
AD-397177	asusguu(Chd)UfgUfGfGfuaaacucaaaL96	1409	VPusUfsugaGfuUfUfaccaCfaGfaacausgsg	1410	CCAUGUUCUGUGGUAAACUCAAC	1411
AD-397178	csusgug(Ghd)UfaAfAfCfucaacaugcaL96	1412	VPusGfscauGfuUfGfaguuUfaCfcacagsasa	1413	UUCUGUGGUAAACUCAACAUGCA	1414
AD-397179	gsgsuaa(Ahd)CfuCfAfAfcaugcacauaL96	1415	VPusAfsuguGfcAfUfguugAfgUfuuaccsasc	1416	GUGGUAAACUCAACAUGCACAUG	1417
AD-397180	usgsugg(Uhd)AfaAfCfUfcaacaugcaaL96	1418	VPusUfsgcaUfgUfUfgaguUfuAfccacasgsa	1419	UCUGUGGUAAACUCAACAUGCAC	1420
AD-397181	gsasaga(Ghd)CfaCfUfAfacuugcacgaL96	1421	VPusCfsgugCfaAfGfuuagUfgCfucuucsusc	1422	GAGAAGAGCACUAACUUGCACGA	1423
AD-397182	cscsgcu(Ghd)GfuAfCfUfuugaugucaaL96	1424	VPusUfsgacAfuCfAfaaguAfcCfagcggsgsa	1425	UCCCGCUGGUACUUUGAUGUCAC	1426
AD-397183	cscsaug(Uhd)UfcUfGfUfgguaaacucaL96	1427	VPusGfsaguUfuAfCfcacaGfaAfcauggscsg	1428	CGCCAUGUUCUGUGGUAAACUCA	1429
AD-397184	gsusggu(Ahd)AfaCfUfCfaacaugcacaL96	1430	VPusGfsugcAfuGfUfugagUfuUfaccacsasg	1431	CUGUGGUAAACUCAACAUGCACA	1432
AD-397185	gsasacu(Ghd)CfaGfAfUfcacaaacguaL96	1433	VPusAfscguUfuGfUfgaucUfgCfaguucsasg	1434	CUGAACUGCAGAUCACAAACGUG	1435
AD-397186	asasgag(Chd)AfcUfAfAfcuugcacgaaL96	1436	VPusUfscguGfcAfAfguuaGfuGfcucuuscsu	1437	AGAAGAGCACUAACUUGCACGAC	1438
AD-397187	asgscac(Uhd)AfaCfUfUfgcacgacuaaL96	1439	VPusUfsaguCfgUfGfcaagUfuAfgugcuscsu	1440	AGAGCACUAACUUGCACGACUAU	1441
AD-397188	gscsacu(Ahd)AfcUfUfUfgcacgacuauaL96	1442	VPusAfsuagUfcGfUfgcaaGfuUfagugcsusc	1443	GAGCACUAACUUGCACGACUAUG	1444
AD-397189	asasagu(Uhd)UfaCfUfCfaagacuaccaL96	1445	VPusGfsguaGfuCfUfugagUfaAfacuuusgsg	1446	CCAAAGUUUACUCAAGACUACCA	1447
AD-397190	csgscau(Ghd)AfaCfCfAfgucucugucaL96	1448	VPusGfsacaGfaGfAfcuggUfuCfaugcgscsu	1449	AGCGCAUGAACCAGUCUCUGUCC	1450
AD-397191	csascau(Chd)GfuGfAfUfuccuuaccgaL96	1451	VPusCfsgguAfaGfGfaaucAfcGfaugugsgsg	1452	CCCACAUCGUGAUUCCUUACCGU	1453
AD-397192	asusgcu(Ghd)AfaGfAfAfguacguccgaL96	1454	VPusCfsggaCfgUfAfcuucUfuCfagcausgsu	1455	ACAUGCUGAAGAAGUACGUCCGU	1456
AD-397193	gsasgcg(Chd)AfuGfAfAfccagucucuaL96	1457	VPusAfsgagAfcUfGfguucAfuGfcgcucsgsu	1458	ACGAGCGCAUGAACCAGUCUCUG	1459
AD-397194	gsasgca(Ghd)AfaCfUfAfcuccgacgaaL96	1460	VPusUfscguCfgGfAfguagUfuCfugcucscsu	1461	AGGAGCAGAACUACUCCGACGAU	1462
AD-397195	csascccc(Ahd)CfaUfCfGfugauuccuuaL96	1463	VPusAfsaggAfaUfCfacgaUfgUfgggugsusg	1464	CACACCCACAUCGUGAUUCCUUA	1465
AD-397196	asgsagc(Ahd)CfuAfAfCfuugcacgacaL96	1466	VPusGfsucgUfgCfAfaguuAfgUfgcucususc	1467	GAAGAGCACUAACUUGCACGACU	1468
AD-397197	csascua(Ahd)CfuUfGfCfacgacuaugaL96	1469	VPusCfsauaGfuCfGfugcaAfgUfuagugscsu	1470	AGCACUAACUUGCACGACUAUGG	1471

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-397198	csuscaa(Ghd)AfcUfAfCfcagugaaccaL96	1472	VPusGfsguuCfaCfUfgguaGfuCfuugagsusa	1473	UACUCAAGACUACCAGUGAACCU	1474
AD-397199	asgscac(Ahd)CfcCfUfAfaagcauuuuaL96	1475	VPusAfsaaaUfgCfUfuuagGfgUfgugcusgsu	1476	ACAGCACACCCUAAAGCAUUUUG	1477
AD-397200	asasgga(Ghd)CfaGfAfAfcuacuccgaaL96	1478	VPusUfscggAfgUfAfguucUfgCfuccuuscsu	1479	AGAAGGAGCAGAACUACUCCGAC	1480
AD-397201	gsgsagc(Ahd)GfaAfCfUfacuccgacgaL96	1481	VPusCfsgucGfgAfGfuaguUfcUfgcuccsusu	1482	AAGGAGCAGAACUACUCCGACGA	1483
AD-397202	gsasaac(Ahd)GfuAfCfAfcauccauccaL96	1484	VPusGfsgauGfgAfUfguguAfcUfguuucsusu	1485	AAGAAACAGUACACAUCCAUCCA	1486
AD-397203	csusgaa(Chd)UfgCfAfGfaucacaaacaL96	1487	VPusGfsuuuGfuGfAfucugCfaGfuucagsgsg	1488	CCCUGAACUGCAGAUCACAAACG	1489
AD-397204	cscsaca(Uhd)CfgUfGfAfuuccuuaccaL96	1490	VPusGfsguaAfgGfAfaucaCfgAfuguggsgsu	1491	ACCCACAUCGUGAUUCCUUACCG	1492
AD-397205	gsusgcc(Chd)GfaCfAfAfgugcaaguuaL96	1493	VPusAfsacuUfgCfAfcuugUfcGfggcacsgsa	1494	UCGUGCCCGACAAGUGCAAGUUC	1495
AD-397206	gsascua(Chd)CfaGfUfGfaaccucuucaL96	1496	VPusGfsaagAfgGfUfucacUfgGfuagucsusu	1497	AAGACUACCAGUGAACCUCUUCC	1498
AD-397207	gsusccg(Chd)CfaUfCfAfaaaacugguaL96	1499	VPusAfsccaGfuUfUfuugaUfgGfcggacsusu	1500	AAGUCCGCCAUCAAAAACUGGUG	1501
AD-397208	gsgsccc(Uhd)CfgAfGfAfauuacaucaaL96	1502	VPusUfsgauGfuAfAfuucuCfgAfgggccsasg	1503	CUGGCCCUCGAGAAUUACAUCAC	1504
AD-397209	csasugc(Uhd)GfaAfGfAfaguacguccaL96	1505	VPusGfsgacGfuAfCfuucuUfcAfgcaugsusu	1506	AACAUGCUGAAGAAGUACGUCCG	1507
AD-397210	usgscug(Ahd)AfgAfAfGfuacguccguaL96	1508	VPusAfscggAfcGfUfacuuCfuUfcagcasusg	1509	CAUGCUGAAGAAGUACGUCCGUG	1510
AD-397211	uscscgc(Chd)AfuCfAfAfaaacuggugaL96	1511	VPusCfsaccAfgUfUfuuugAfuGfgcggascsu	1512	AGUCCGCCAUCAAAAACUGGUGU	1513
AD-397212	ususgca(Chd)GfaCfUfAfuggcaugcuaL96	1514	VPusAfsgcaUfgCfCfauagUfcGfugcaasgsu	1515	ACUUGCACGACUAUGGCAUGCUG	1516
AD-397213	uscscca(Ghd)GfuCfAfUfgagagaaugaL96	1517	VPusCfsauuCfuCfUfcaugAfcCfugggascsa	1518	UGUCCCAGGUCAUGAGAGAAUGG	1519
AD-397214	csusgaa(Ghd)AfaGfUfAfcguccgugcaL96	1520	VPusGfscacGfgAfCfguacUfuCfuucagscsa	1521	UGCUGAAGAAGUACGUCCGUGCG	1522
AD-397215	csgsugu(Ghd)AfuCfUfAfcgagcgcauaL96	1523	VPusAfsugcGfcUfCfguagAfuCfacacgsgsa	1524	UCCGUGUGAUCUACGAGCGCAUG	1525
AD-397216	usascug(Chd)CfaAfGfAfggucuacccaL96	1526	VPusGfsgguAfgAfCfcucuUfgGfcaguascsu	1527	AGUACUGCCAAGAGGUCUACCCU	1528
AD-397217	csasccg(Ahd)GfaGfAfGfaaugucccaaL96	1529	VPusUfsgggAfcAfUfucucUfcUfcggugscsu	1530	AGCACCGAGAGAGAAUGUCCCAG	1531
AD-397218	csasagg(Chd)CfuCfAfUfcauguguucaL96	1532	VPusGfsaacAfcAfUfgaugAfgGfccuugsgsg	1533	CCCAAGGCCUCAUCAUGUGUUCA	1534
AD-397219	gscsuga(Ahd)GfaAfGfUfacguccgugaL96	1535	VPusCfsacgGfaCfGfuacuUfcUfucagcsasu	1536	AUGCUGAAGAAGUACGUCCGUGC	1537
AD-397220	asasgca(Uhd)UfuUfGfAfacaugugcgaL96	1538	VPusCfsgcaCfaUfGfuucaAfaAfugcuususa	1539	UAAAGCAUUUUGAACAUGUGCGC	1540
AD-397221	csasccu(Chd)CfgUfGfUfgaucuacgaaL96	1541	VPusUfscguAfgAfUfcacaCfgGfaggugsusg	1542	CACACCUCCGUGUGAUCUACGAG	1543
AD-397222	gsasagg(Ahd)GfcAfGfAfacuacuccgaL96	1544	VPusCfsggaGfuAfGfuucuGfcUfccuucsusg	1545	CAGAAGGAGCAGAACUACUCCGA	1546

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-397223	gsasaga(Ahd)AfcAfGfUfacacauccaaL96	1547	VPusUfsggaUfgUfGfuacuGfuUfucuucsusu	1548	AAGAAGAAACAGUACACAUCCAU	1549
AD-397224	gsusacu(Ghd)CfcAfAfGfaggucuaccaL96	1550	VPusGfsguaGfaCfCfucuuGfgCfaguacsusg	1551	CAGUACUGCCAAGAGGUCUACCC	1552
AD-397225	ascsugc(Chd)AfaGfAfGfgucuacccuaL96	1553	VPusAfsgggUfaGfAfccucUfuGfgcagusasc	1554	GUACUGCCAAGAGGUCUACCCUG	1555
AD-397226	ascsuaa(Chd)UfuGfCfAfcgacuauggaL96	1556	VPusCfscauAfgUfCfgugcAfaGfuuagusgsc	1557	GCACUAACUUGCACGACUAUGGC	1558
AD-397227	gsusccc(Ahd)UfuCfUfUfuuacggcggaL96	1559	VPusCfscgcCfgUfAfaaagAfaUfgggacsasc	1560	GUGUCCCAUUCUUUUACGGCGGA	1561
AD-397228	asasgcu(Ghd)AfcAfAfGfaaggccguuaL96	1562	VPusAfsacgGfcCfUfucuuGfuCfagcuususg	1563	CAAAGCUGACAAGAAGGCCGUUA	1564
AD-397229	usgsaca(Ahd)GfaAfGfGfccguuauccaL96	1565	VPusGfsgauAfaCfGfgccuUfcUfugucasgsc	1566	GCUGACAAGAAGGCCGUUAUCCA	1567
AD-397230	asgscau(Uhd)UfuGfAfAfcaugugcgcaL96	1568	VPusGfscgcAfcAfUfguucAfaAfaugcususu	1569	AAAGCAUUUUGAACAUGUGCGCA	1570
AD-397231	usgsuga(Uhd)CfuAfCfGfagcgcaugaaL96	1571	VPusUfscauGfcGfCfucguAfgAfucacascsg	1572	CGUGUGAUCUACGAGCGCAUGAA	1573
AD-397233	csasgcg(Ahd)GfaAfGfAfgcacuaacuaL96	1574	VPusAfsguuAfgUfGfcucuUfcUfcgcugscsa	1575	UGCAGCGAGAAGAGCACUAACUU	1576
AD-397234	asgscgu(Ghd)UfcAfAfCfccaaaguuuaL96	1577	VPusAfsaacUfuUfGfgguuGfaCfacgcusgsc	1578	GCAGCGUGUCAACCCAAAGUUUA	1579
AD-397235	usgsuca(Ahd)CfcCfAfAfaguuuacucaL96	1580	VPusGfsaguAfaAfCfuuugGfgUfugacascsg	1581	CGUGUCAACCCAAAGUUUACUCA	1582
AD-397236	usgsucc(Chd)AfuUfCfUfuuuacggcgaL96	1583	VPusCfsgccGfuAfAfaagaAfuGfggacascsa	1584	UGUGUCCCAUUCUUUUACGGCGG	1585
AD-397237	gsusguc(Ahd)AfcCfCfAfaaguuuacuaL96	1586	VPusAfsguaAfaCfUfuuggGfuUfgacacsgsc	1587	GCGUGUCAACCCAAAGUUUACUC	1588
AD-397238	asasgau(Chd)CfuGfAfUfaaacuucccaL96	1589	VPusGfsggaAfgUfUfuaucAfgGfaucuusgsg	1590	CCAAGAUCCUGAUAAACUUCCCA	1591
AD-397239	asgsauc(Chd)UfgAfUfAfaacuucccaaL96	1592	VPusUfsgggAfaGfUfuuauCfaGfgaucususg	1593	CAAGAUCCUGAUAAACUUCCCAC	1594
AD-397240	csusuac(Chd)GfuUfGfCfcuaguugguaL96	1595	VPusAfsccaAfcUfAfggcaAfcGfguaagsgsa	1596	UCCUUACCGUUGCCUAGUUGGUG	1597
AD-397241	gsusgug(Uhd)CfcCfAfUfucuuuuacgaL96	1598	VPusCfsguaAfaAfGfaaugGfgAfcacacsusu	1599	AAGUGUGUCCCAUUCUUUUACGG	1600
AD-397242	gsusguc(Chd)CfaUfUfCfuuuuacggcaL96	1601	VPusGfsccgUfaAfAfagaaUfgGfgacacsasc	1602	GUGUGUCCCAUUCUUUUACGGCG	1603
AD-397243	csasuag(Chd)AfaCfCfGfugauugucaaL96	1604	VPusUfsgacAfaUfCfacggUfuGfcuaugsasc	1605	GUCAUAGCAACCGUGAUUGUCAU	1606
AD-397244	gsasacg(Ghd)AfuAfUfGfagaauccaaaL96	1607	VPusUfsuggAfuUfCfucauAfuCfcguucsusg	1608	CAGAACGGAUAUGAGAAUCCAAC	1609
AD-397245	usgsugu(Chd)CfcAfUfUfcuuuuacggaL96	1610	VPusCfscguAfaAfAfgaauGfgGfacacascsu	1611	AGUGUGUCCCAUUCUUUUACGGC	1612
AD-397246	gscsaac(Chd)GfuGfAfUfugucaucacaL96	1613	VPusGfsugaUfgAfCfaaucAfcGfguugcsusa	1614	UAGCAACCGUGAUUGUCAUCACC	1615
AD-397247	gscsagc(Ghd)AfgAfAfGfagcacuaacaL96	1616	VPusGfsuuaGfuGfCfucuuCfuCfgcugcsasu	1617	AUGCAGCGAGAAGAGCACUAACU	1618
AD-397248	csasgaa(Uhd)UfcGfGfAfcaugauucaaL96	1619	VPusUfsgaaUfcAfUfguccGfaAfuucugscsa	1620	UGCAGAAUUCGGACAUGAUUCAG	1621

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-397249	uscscug(Ahd)UfaAfAfCfuucccacgaaL96	1622	VPusUfscguGfgGfAfaguuUfaUfcaggasusc	1623	GAUCCUGAUAAACUUCCCACGAC	1624
AD-397250	asgsaac(Ghd)GfaUfAfUfgagaauccaaL96	1625	VPusUfsggaUfuCfUfcauaUfcCfguucusgsc	1626	GCAGAACGGAUAUGAGAAUCCAA	1627
AD-397251	cscsuua(Chd)CfgUfUfGfccuaguuggaL96	1628	VPusCfscaaCfuAfGfgcaaCfgGfuaaggsasa	1629	UUCCUUACCGUUGCCUAGUUGGU	1630
AD-397252	asuscccu(Ghd)AfuAfAfAfcuucccacgaL96	1631	VPusCfsgugGfgAfAfguuuAfuCfaggauscsu	1632	AGAUCCUGAUAAACUUCCCACGA	1633
AD-397253	cscsuga(Uhd)AfaAfCfUfucccacgacaL96	1634	VPusGfsucgUfgGfGfaaguUfuAfucaggsasu	1635	AUCCUGAUAAACUUCCCACGACA	1636
AD-397254	csgsgau(Ghd)GfaUfGfUfuugugagacaL96	1637	VPusGfsucuCfaCfAfaacaUfcCfauccgscsu	1638	AGCGGAUGGAUGUUUGUGAGACC	1639
AD-397255	gsascac(Ghd)GfaAfGfAfguacugcauaL96	1640	VPusAfsugcAfgUfAfcucuUfcCfgugucsasa	1641	UUGACACGGAAGAGUACUGCAUG	1642
AD-397256	gscsagc(Ahd)GfaAfCfGfgauaugagaaL96	1643	VPusUfscucAfuAfUfccguUfcUfgcugcsasu	1644	AUGCAGCAGAACGGAUAUGAGAA	1645
AD-397257	gscsaga(Ahd)CfgGfAfUfaugagaaucaL96	1646	VPusGfsauuCfuCfAfuaucCfgUfucugcsusg	1647	CAGCAGAACGGAUAUGAGAAUCC	1648
AD-397258	csasgaa(Chd)GfgAfUfAfugagaauccaL96	1649	VPusGfsgauUfcUfCfauauCfcGfuucugscsu	1650	AGCAGAACGGAUAUGAGAAUCCA	1651
AD-397259	ascscgu(Chd)GfcCfAfAfagagacaugaL96	1652	VPusCfsaugUfcUfCfuuugGfcGfacggusgsu	1653	ACACCGUCGCCAAAGAGACAUGC	1654
AD-397260	gsusucu(Ghd)UfgGfUfAfaacucaacaaL96	1655	VPusUfsguuGfaGfUfuuacCfaCfagaacsasu	1656	AUGUUCUGUGGUAAACUCAACAU	1657
AD-397261	gsgsuac(Uhd)UfuGfAfUfgucacugaaaL96	1658	VPusUfsucaGfuGfAfcaucAfaAfguaccsasg	1659	CUGGUACUUUGAUGUCACUGAAG	1660
AD-397262	cscscaa(Ahd)GfuUfUfAfcucaagacuaL96	1661	VPusAfsgucUfuGfAfguaaAfcUfuugggsusu	1662	AACCCAAAGUUUACUCAAGACUA	1663
AD-397263	cscsaaa(Ghd)UfuUfAfCfucaagacuaaL96	1664	VPusUfsaguCfuUfGfaguaAfaCfuuuggsgsu	1665	ACCCAAAGUUUACUCAAGACUAC	1666
AD-397264	csasuca(Uhd)GfuGfUfUfcaacaugcuaL96	1667	VPusAfsgcaUfgUfUfgaacAfcAfugaugsasg	1668	CUCAUCAUGUGUUCAACAUGCUG	1669
AD-397265	asascau(Ghd)CfuGfAfAfgaaguacguaL96	1670	VPusAfscguAfcUfUfcuucAfgCfauguusgsa	1671	UCAACAUGCUGAAGAAGUACGUC	1672
AD-397266	ususcug(Uhd)GfgUfAfAfacucaacauaL96	1673	VPusAfsuguUfgAfGfuuuaCfcAfcagaascsa	1674	UGUUCUGUGGUAAACUCAACAUG	1675
AD-397267	uscsugu(Ghd)GfuAfAfAfcucaacaugaL96	1676	VPusCfsaugUfuGfAfguuuAfcCfacagasasc	1677	GUUCUGUGGUAAACUCAACAUGC	1678

表**5B.** 小鼠**APP**經修飾序列，沒有「**L96**」鏈結基，沒有乙烯基-磷酸酯

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA標靶序列	SEQ ID NO
AD-397175	csasugu(Uhd)CfuGfUfGfguaaacucaa	1403	usUfsgagUfuUfAfccacAfgAfacaugsgsc	1404	GCCAUGUUCUGUGGUAAACUCAA	1405

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-397176	usgsuuc(Uhd)GfuGfGfUfaaacucaaca	1406	usGfsuugAfgUfUfuaccAfcAfgaacasusg	1407	CAUGUUCUGUGGUAAACUCAACA	1408
AD-397177	asusguu(Chd)UfgUfGfGfuaaacucaaa	1409	usUfsugaGfuUfUfaccaCfaGfaacausgsg	1410	CCAUGUUCUGUGGUAAACUCAAC	1411
AD-397178	csusgug(Ghd)UfaAfAfCfucaacaugca	1412	usGfscauGfuUfGfaguuUfaCfcacagsasa	1413	UUCUGUGGUAAACUCAACAUGCA	1414
AD-397179	gsgsuaa(Ahd)CfuCfAfAfcaugcacaua	1415	usAfsuguGfcAfUfguugAfgUfuuaccsasc	1416	GUGGUAAACUCAACAUGCACAUG	1417
AD-397180	usgsugg(Uhd)AfaAfCfUfcaacaugcaa	1418	usUfsgcaUfgUfUfgaguUfuAfccacasgsa	1419	UCUGUGGUAAACUCAACAUGCAC	1420
AD-397181	gsasaga(Ghd)CfaCfUfAfacuugcacga	1421	usCfsgugCfaAfGfuuagUfgCfucuucsusc	1422	GAGAAGAGCACUAACUUGCACGA	1423
AD-397182	cscsgcu(Ghd)GfuAfCfUfuugaugucaa	1424	usUfsgacAfuCfAfaaguAfcCfagcggsgsa	1425	UCCCGCUGGUACUUUGAUGUCAC	1426
AD-397183	cscsaug(Uhd)UfcUfGfUfgguaaacuca	1427	usGfsaguUfuAfCfcacaGfaAfcauggscsg	1428	CGCCAUGUUCUGUGGUAAACUCA	1429
AD-397184	gsusggu(Ahd)AfaCfUfCfaacaugcaca	1430	usGfsugcAfuGfUfugagUfuUfaccacsasg	1431	CUGUGGUAAACUCAACAUGCACA	1432
AD-397185	gsasacu(Ghd)CfaGfAfUfcacaaacgua	1433	usAfscguUfuGfUfgaucUfgCfaguucsasg	1434	CUGAACUGCAGAUCACAAACGUG	1435
AD-397186	asasgag(Chd)AfcUfAfAfcuugcacgaa	1436	usUfscguGfcAfAfguuaGfuGfcucuuscsu	1437	AGAAGAGCACUAACUUGCACGAC	1438
AD-397187	asgscac(Uhd)AfaCfUfUfgcacgacuaa	1439	usUfsaguCfgUfGfcaagUfuAfgugcuscsu	1440	AGAGCACUAACUUGCACGACUAU	1441
AD-397188	gscsacu(Ahd)AfcUfUfGfcacgacuaua	1442	usAfsuagUfcGfUfgcaaGfuUfagugcsusc	1443	GAGCACUAACUUGCACGACUAUG	1444
AD-397189	asasagu(Uhd)UfaCfUfCfaagacuacca	1445	usGfsguaGfuCfUfugagUfaAfacuuusgsg	1446	CCAAAGUUUACUCAAGACUACCA	1447
AD-397190	csgscau(Ghd)AfaCfCfAfgucucuguca	1448	usGfsacaGfaGfAfcuggUfuCfaugcgscsu	1449	AGCGCAUGAACCAGUCUCUGUCC	1450
AD-397191	csascau(Chd)GfuGfAfUfuccuuaccga	1451	usCfsgguAfaGfGfaaucAfcGfaugugsgsg	1452	CCCACAUCGUGAUUCCUUACCGU	1453
AD-397192	asusgcu(Ghd)AfaGfAfAfguacguccga	1454	usCfsggaCfgUfAfcuucUfuCfagcausgsu	1455	ACAUGCUGAAGAAGUACGUCCGU	1456
AD-397193	gsasgcg(Chd)AfuGfAfAfccagucucua	1457	usAfsgagAfcUfGfguucAfuGfcgcucsgsu	1458	ACGAGCGCAUGAACCAGUCUCUG	1459
AD-397194	gsasgca(Ghd)AfaCfUfAfcuccgacgaa	1460	usUfscguCfgGfAfguagUfuCfugcucscsu	1461	AGGAGCAGAACUACUCCGACGAU	1462
AD-397195	csasccc(Ahd)CfaUfCfGfugauuccuua	1463	usAfsaggAfaUfCfacgaUfgUfgggugsusg	1464	CACACCCACAUCGUGAUUCCUUA	1465
AD-397196	asgsagc(Ahd)CfuAfAfCfuugcacgaca	1466	usGfsucgUfgCfAfaguuAfgUfgcucususc	1467	GAAGAGCACUAACUUGCACGACU	1468
AD-397197	csascua(Ahd)CfuUfGfCfacgacuauga	1469	usCfsauaGfuCfGfugcaAfgUfuagugcsusu	1470	AGCACUAACUUGCACGACUAUGG	1471
AD-397198	csuscaa(Ghd)AfcUfAfCfcagugaacca	1472	usGfsguuCfaCfUfgguaGfuCfuugagsusa	1473	UACUCAAGACUACCAGUGAACCU	1474
AD-397199	asgscac(Ahd)CfcCfUfAfaagcauuuua	1475	usAfsaaaUfgCfUfuuagGfgUfgugcusgsu	1476	ACAGCACACCCUAAAGCAUUUUG	1477
AD-397200	asasgga(Ghd)CfaGfAfAfcuacuccgaa	1478	usUfscggAfgUfAfguucUfgCfuccuuscsu	1479	AGAAGGAGCAGAACUACUCCGAC	1480

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-397201	gsgsagc(Ahd)GfaAfCfUfacuccgacga	1481	usCfsgucGfgAfGfuaguUfcUfgcuccsusu	1482	AAGGAGCAGAACUACUCCGACGA	1483
AD-397202	gsasaac(Ahd)GfuAfCfAfcauccaucca	1484	usGfsgauGfgAfUfguguAfcUfguuucsusu	1485	AAGAAACAGUACACAUCCAUCCA	1486
AD-397203	csusgaa(Chd)UfgCfAfGfaucacaaaca	1487	usGfsuuuGfuGfAfucugCfaGfuucagsgsg	1488	CCCUGAACUGCAGAUCACAAACG	1489
AD-397204	cscsaca(Uhd)CfgUfGfAfuuccuuacca	1490	usGfsguaAfgGfAfaucaCfgAfuguggsgsu	1491	ACCCACAUCGUGAUUCCUUACCG	1492
AD-397205	gsusgcc(Chd)GfaCfAfAfgugcaaguua	1493	usAfsacuUfgCfAfcuugUfcGfggcacsgsa	1494	UCGUGCCCGACAAGUGCAAGUUC	1495
AD-397206	gsascua(Chd)CfaGfUfGfaaccucuuca	1496	usGfsaagAfgGfUfucacUfgGfuagucsusu	1497	AAGACUACCAGUGAACCUCUUCC	1498
AD-397207	gsusccg(Chd)CfaUfCfAfaaaacuggua	1499	usAfsccaGfuUfUfuugaUfgGfcggacsusu	1500	AAGUCCGCCAUCAAAAACUGGUG	1501
AD-397208	gsgsccc(Uhd)CfgAfGfAfauuacaucaa	1502	usUfsgauGfuAfAfuucuCfgAfgggccsasg	1503	CUGGCCCUCGAGAAUUACAUCAC	1504
AD-397209	csasugc(Uhd)GfaAfGfAfaguacgucca	1505	usGfsgacGfuAfCfuucuUfcAfgcaugsusu	1506	AACAUGCUGAAGAAGUACGUCCG	1507
AD-397210	usgscug(Ahd)AfgAfAfGfuacguccgua	1508	usAfscggAfcGfUfacuuCfuUfcagcasusg	1509	CAUGCUGAAGAAGUACGUCCGUG	1510
AD-397211	uscscgc(Chd)AfuCfAfAfaaacugguga	1511	usCfsaccAfgUfUfuuugAfuGfgcggascsu	1512	AGUCCGCCAUCAAAAACUGGUGU	1513
AD-397212	ususgca(Chd)GfaCfUfAfuggcaugcua	1514	usAfsgcaUfgCfCfauagUfcGfugcaasgsu	1515	ACUUGCACGACUAUGGCAUGCUG	1516
AD-397213	uscscca(Ghd)GfuCfAfUfgagagaauga	1517	usCfsauuCfuCfUfcaugAfcCfugggascsa	1518	UGUCCCAGGUCAUGAGAGAAUGG	1519
AD-397214	csusgaa(Ghd)AfaGfUfAfcguccgugca	1520	usGfscacGfgAfCfguacUfuCfuucagscsa	1521	UGCUGAAGAAGUACGUCCGUGCG	1522
AD-397215	csgsugu(Ghd)AfuCfUfAfcgagcgcaua	1523	usAfsugcGfcUfCfguagAfuCfacacgsgsa	1524	UCCGUGUGAUCUACGAGCGCAUG	1525
AD-397216	usascug(Chd)CfaAfGfAfggucuaccca	1526	usGfsgguAfgAfCfcucuUfgGfcaguascsu	1527	AGUACUGCCAAGAGGUCUACCCU	1528
AD-397217	csasccg(Ahd)GfaGfAfGfaaugucccaa	1529	usUfsgggAfcAfUfucucUfcUfcggugscsu	1530	AGCACCGAGAGAGAAUGUCCCAG	1531
AD-397218	csasagg(Chd)CfuCfAfUfcauguguuca	1532	usGfsaacAfcAfUfgaugAfgGfccuugsgsg	1533	CCCAAGGCCUCAUCAUGUGUUCA	1534
AD-397219	gscsuga(Ahd)GfaAfGfUfacguccguga	1535	usCfsacgGfaCfGfuacuUfcUfucagcsasu	1536	AUGCUGAAGAAGUACGUCCGUGC	1537
AD-397220	asasgca(Uhd)UfuUfGfAfacaugugcga	1538	usCfsgcaCfaUfGfuucaAfaAfugcuususa	1539	UAAAGCAUUUUGAACAUGUGCGC	1540
AD-397221	csasccu(Chd)CfgUfGfUfgaucuacgaa	1541	usUfscguAfgAfUfcacaCfgGfaggugsusg	1542	CACACCUCCGUGUGAUCUACGAG	1543
AD-397222	gsasagg(Ahd)GfcAfGfAfacuacuccga	1544	usCfsggaGfuAfGfuucuGfcUfccuucsusg	1545	CAGAAGGAGCAGAACUACUCCGA	1546
AD-397223	gsasaga(Ahd)AfcAfGfUfacacauccaa	1547	usUfsggaUfgUfGfuacuGfuUfucuucsusu	1548	AAGAAGAAACAGUACACAUCCAU	1549
AD-397224	gsusacu(Ghd)CfcAfAfGfaggucuacca	1550	usGfsguaGfaCfCfucuuGfgCfaguacsusg	1551	CAGUACUGCCAAGAGGUCUACCC	1552
AD-397225	ascsugc(Chd)AfaGfAfGfgucuacccua	1553	usAfsgggUfaGfAfccucUfuGfgcagusasc	1554	GUACUGCCAAGAGGUCUACCCUG	1555

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-397226	ascsuaa(Chd)UfuGfCfAfcgacuaugga	1556	usCfscauAfgUfCfgugcAfaGfuuagusgsc	1557	GCACUAACUUGCACGACUAUGGC	1558
AD-397227	gsusccc(Ahd)UfuCfUfUfuuacggcgga	1559	usCfscgcCfgUfAfaaagAfaUfgggacsasc	1560	GUGUCCCAUUCUUUUACGGCGGA	1561
AD-397228	asasgcu(Ghd)AfcAfAfGfaaggccguua	1562	usAfsacgGfcCfUfucuuGfuCfagcuususg	1563	CAAAGCUGACAAGAAGGCCGUUA	1564
AD-397229	usgsaca(Ahd)GfaAfGfGfccguuaucca	1565	usGfsgauAfaCfGfgccuUfcUfugucasgsc	1566	GCUGACAAGAAGGCCGUUAUCCA	1567
AD-397230	asgscau(Uhd)UfuGfAfAfcaugugcgca	1568	usGfscgcAfcAfUfguucAfaAfaugcususu	1569	AAAGCAUUUUGAACAUGUGCGCA	1570
AD-397231	usgsuga(Uhd)CfuAfCfGfagcgcaugaa	1571	usUfscauGfcGfCfucguAfgAfucacascsg	1572	CGUGUGAUCUACGAGCGCAUGAA	1573
AD-397233	csasgcg(Ahd)GfaAfGfAfgcacuaacua	1574	usAfsguuAfgUfGfcucuUfcUfcgcugscsa	1575	UGCAGCGAGAAGAGCACUAACUU	1576
AD-397234	asgscgu(Ghd)UfcAfAfCfccaaaguuua	1577	usAfsaacUfuUfGfgguuGfaCfacgcusgsc	1578	GCAGCGUGUCAACCCAAAGUUUA	1579
AD-397235	usgsuca(Ahd)CfcCfAfAfaguuuacuca	1580	usGfsaguAfaAfCfuuugGfgUfugacascsg	1581	CGUGUCAACCCAAAGUUUACUCA	1582
AD-397236	usgsucc(Chd)AfuUfCfUfuuuacggcga	1583	usCfsgccGfuAfAfaagaAfuGfggacascsa	1584	UGUGUCCCAUUCUUUUACGGCGG	1585
AD-397237	gsusguc(Ahd)AfcCfCfAfaaguuuacua	1586	usAfsguaAfaCfUfuuggGfuUfgacacsgsc	1587	GCGUGUCAACCCAAAGUUUACUC	1588
AD-397238	asasgau(Chd)CfuGfAfUfaaacuuccca	1589	usGfsggaAfgUfUfuaucAfgGfaucuusgsg	1590	CCAAGAUCCUGAUAAACUUCCCA	1591
AD-397239	asgsauc(Chd)UfgAfUfAfaacuucccaa	1592	usUfsgggAfaGfUfuuauCfaGfgaucususg	1593	CAAGAUCCUGAUAAACUUCCCAC	1594
AD-397240	csusuac(Chd)GfuUfGfCfcuaguuggua	1595	usAfsccaAfcUfAfggcaAfcGfguaagsgsa	1596	UCCUUACCGUUGCCUAGUUGGUG	1597
AD-397241	gsusgug(Uhd)CfcCfAfUfucuuuuacga	1598	usCfsguaAfaAfGfaaugGfgAfcacacsusu	1599	AAGUGUGUCCCAUUCUUUUACGG	1600
AD-397242	gsusguc(Chd)CfaUfUfCfuuuuacggca	1601	usGfsccgUfaAfAfagaaUfgGfgacacsasc	1602	GUGUGUCCCAUUCUUUUACGGCG	1603
AD-397243	csasuag(Chd)AfaCfCfGfugauugucaa	1604	usUfsgacAfaUfCfacggUfuGfcuaugsasc	1605	GUCAUAGCAACCGUGAUUGUCAU	1606
AD-397244	gsasacg(Ghd)AfuAfUfGfagaauccaaa	1607	usUfsuggAfuUfCfucauAfuCfcguucsusg	1608	CAGAACGGAUAUGAGAAUCCAAC	1609
AD-397245	usgsugu(Chd)CfcAfUfUfcuuuuacgga	1610	usCfscguAfaAfAfgaauGfgGfacacascsu	1611	AGUGUGUCCCAUUCUUUUACGGC	1612
AD-397246	gscsaac(Chd)GfuGfAfUfugucaucaca	1613	usGfsugaUfgAfCfaaucAfcGfguugcsusa	1614	UAGCAACCGUGAUUGUCAUCACC	1615
AD-397247	gscsagc(Ghd)AfgAfAfGfagcacuaaca	1616	usGfsuuaGfuGfCfucuuCfuCfgcugcsasu	1617	AUGCAGCGAGAAGAGCACUAACU	1618
AD-397248	csasgaa(Uhd)UfcGfGfAfcaugauucaa	1619	usUfsgaaUfcAfUfguccGfaAfuucugscsa	1620	UGCAGAAUUCGGACAUGAUUCAG	1621
AD-397249	uscscug(Ahd)UfaAfAfCfuucccacgaa	1622	usUfscguGfgGfAfaguuUfaUfcaggasusc	1623	GAUCCUGAUAAACUUCCCACGAC	1624
AD-397250	asgsaac(Ghd)GfaUfAfUfgagaauccaa	1625	usUfsggaUfuCfUfcauaUfcCfguucusgsc	1626	GCAGAACGGAUAUGAGAAUCCAA	1627
AD-397251	cscsuua(Chd)CfgUfUfGfccuaguugga	1628	usCfscaaCfuAfGfgcaaCfgGfuaaggsasa	1629	UUCCUUACCGUUGCCUAGUUGGU	1630

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-397252	asusccu(Ghd)AfuAfAfAfcuucccacga	1631	usCfsgugGfgAfAfguuuAfuCfaggauscsu	1632	AGAUCCUGAUAAACUUCCCACGA	1633
AD-397253	cscsuga(Uhd)AfaAfCfUfucccacgaca	1634	usGfsucgUfgGfGfaaguUfuAfucaggsasu	1635	AUCCUGAUAAACUUCCCACGACA	1636
AD-397254	csgsgau(Ghd)GfaUfGfUfuugugagaca	1637	usGfsucuCfaCfAfaacaUfcCfauccgscsu	1638	AGCGGAUGGAUGUUUGUGAGACC	1639
AD-397255	gsascac(Ghd)GfaAfGfAfguacugcaua	1640	usAfsugcAfgUfAfcucuUfcCfgugucsasa	1641	UUGACACGGAAGAGUACUGCAUG	1642
AD-397256	gscsagc(Ahd)GfaAfCfGfgauaugagaa	1643	usUfscucAfuAfUfccguUfcUfgcugcsasu	1644	AUGCAGCAGAACGGAUAUGAGAA	1645
AD-397257	gscsaga(Ahd)CfgGfAfUfaugagaauca	1646	usGfsauuCfuCfAfuaucCfgUfucugcsusg	1647	CAGCAGAACGGAUAUGAGAAUCC	1648
AD-397258	csasgaa(Chd)GfgAfUfAfugagaaucca	1649	usGfsgauUfcUfCfauauCfcGfuucugscsu	1650	AGCAGAACGGAUAUGAGAAUCCA	1651
AD-397259	ascscgu(Chd)GfcCfAfAfagagacauga	1652	usCfsaugUfcUfCfuuugGfcGfacggusgsu	1653	ACACCGUCGCCAAAGAGACAUGC	1654
AD-397260	gsusucu(Ghd)UfgGfUfAfaacucaacaa	1655	usUfsguuGfaGfUfuuacCfaCfagaacsasu	1656	AUGUUCUGUGGUAAACUCAACAU	1657
AD-397261	gsgsuac(Uhd)UfuGfAfUfgucacugaaa	1658	usUfsucaGfuGfAfcaucAfaAfguaccsasg	1659	CUGGUACUUUGAUGUCACUGAAG	1660
AD-397262	cscscaa(Ahd)GfuUfUfAfcucaagacua	1661	usAfsgucUfuGfAfguaaAfcUfuugggsusu	1662	AACCCAAAGUUUACUCAAGACUA	1663
AD-397263	cscsaaa(Ghd)UfuUfAfCfucaagacuaa	1664	usUfsaguCfuUfGfaguaAfaCfuuuggsgsu	1665	ACCCAAAGUUUACUCAAGACUAC	1666
AD-397264	csasuca(Uhd)GfuGfUfUfcaacaugcua	1667	usAfsgcaUfgUfUfgaacAfcAfugaugsasg	1668	CUCAUCAUGUGUUCAACAUGCUG	1669
AD-397265	asascau(Ghd)CfuGfAfAfgaaguacgua	1670	usAfscguAfcUfUfcuucAfgCfauguusgsa	1671	UCAACAUGCUGAAGAAGUACGUC	1672
AD-397266	ususcug(Uhd)GfgUfAfAfacucaacaua	1673	usAfsuguUfgAfGfuuuaCfcAfcagaascsa	1674	UGUUCUGUGGUAAACUCAACAUG	1675
AD-397267	uscsugu(Ghd)GfuAfAfAfcucaacauga	1676	usCfsaugUfuGfAfguuuAfcCfacagasasc	1677	GUUCUGUGGUAAACUCAACAUGC	1678

表6. APP 未經修飾序列，靶向小鼠NM_001198823.1

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	NM_001198823.1 中之位置	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	NM_001198823.1 中之位置
AD-397183	CCAUGUUCUGUGGUAAACUCA	1679	253-273	UGAGUUUACCACAGAACAUGGCG	1680	251-273
AD-397175	CAUGUUCUGUGGUAAACUCAA	1681	254-274	UUGAGUUUACCACAGAACAUGGC	1682	252-274
AD-397177	AUGUUCUGUGGUAAACUCAAA	1683	255-275	UUUGAGUUUACCACAGAACAUGG	1684	253-275
AD-397176	UGUUCUGUGGUAAACUCAACA	1685	256-276	UGUUGAGUUUACCACAGAACAUG	1686	254-276

AD-397260	GUUCUGUGGUAAACUCAACAA	1687	257-277	UUGUUGAGUUUACCACAGAACAU	1688	255-277
AD-397266	UUCUGUGGUAAACUCAACAUA	1689	258-278	UAUGUUGAGUUUACCACAGAACA	1690	256-278
AD-397267	UCUGUGGUAAACUCAACAUGA	1691	259-279	UCAUGUUGAGUUUACCACAGAAC	1692	257-279
AD-397178	CUGUGGUAAACUCAACAUGCA	1693	260-280	UGCAUGUUGAGUUUACCACAGAA	1694	258-280
AD-397180	UGUGGUAAACUCAACAUGCAA	1695	261-281	UUGCAUGUUGAGUUUACCACAGA	1696	259-281
AD-397184	GUGGUAAACUCAACAUGCACA	1697	262-282	UGUGCAUGUUGAGUUUACCACAG	1698	260-282
AD-397179	GGUAAACUCAACAUGCACAUA	1699	264-284	UAUGUGCAUGUUGAGUUUACCAC	1700	262-284
AD-397224	GUACUGCCAAGAGGUCUACCA	1701	362-382	UGGUAGACCUCUUGGCAGUACUG	1702	360-382
AD-397216	UACUGCCAAGAGGUCUACCCA	1703	363-383	UGGGUAGACCUCUUGGCAGUACU	1704	361-383
AD-397225	ACUGCCAAGAGGUCUACCCUA	1705	364-384	UAGGGUAGACCUCUUGGCAGUAC	1706	362-384
AD-397203	CUGAACUGCAGAUCACAAACA	1707	382-402	UGUUUGUGAUCUGCAGUUCAGGG	1708	380-402
AD-397185	GAACUGCAGAUCACAAACGUA	1709	384-404	UACGUUUGUGAUCUGCAGUUCAG	1710	382-404
AD-397195	CACCCACAUCGUGAUUCCUUA	1711	473-493	UAAGGAAUCACGAUGUGGGUGUG	1712	471-493
AD-397204	CCACAUCGUGAUUCCUUACCA	1713	476-496	UGGUAAGGAAUCACGAUGUGGGU	1714	474-496
AD-397191	CACAUCGUGAUUCCUUACCGA	1715	477-497	UCGGUAAGGAAUCACGAUGUGGG	1716	475-497
AD-397251	CCUUACCGUUGCCUAGUUGGA	1717	489-509	UCCAACUAGGCAACGGUAAGGAA	1718	487-509
AD-397240	CUUACCGUUGCCUAGUUGGUA	1719	490-510	UACCAACUAGGCAACGGUAAGGA	1720	488-510
AD-397205	GUGCCCGACAAGUGCAAGUUA	1721	534-554	UAACUUGCACUUGUCGGGCACGA	1722	532-554
AD-397254	CGGAUGGAUGUUUGUGAGACA	1723	567-587	UGUCUCACAAACAUCCAUCCGCU	1724	565-587
AD-397259	ACCGUCGCCAAAGAGACAUGA	1725	603-623	UCAUGUCUCUUUGGCGACGGUGU	1726	601-623
AD-397247	GCAGCGAGAAGAGCACUAACA	1727	622-642	UGUUAGUGCUCUUCUCGCUGCAU	1728	620-642
AD-397233	CAGCGAGAAGAGCACUAACUA	1729	623-643	UAGUUAGUGCUCUUCUCGCUGCA	1730	621-643
AD-397181	GAAGAGCACUAACUUGCACGA	1731	629-649	UCGUGCAAGUUAGUGCUCUUCUC	1732	627-649
AD-397186	AAGAGCACUAACUUGCACGAA	1733	630-650	UUCGUGCAAGUUAGUGCUCUUCU	1734	628-650
AD-397196	AGAGCACUAACUUGCACGACA	1735	631-651	UGUCGUGCAAGUUAGUGCUCUUC	1736	629-651
AD-397187	AGCACUAACUUGCACGACUAA	1737	633-653	UUAGUCGUGCAAGUUAGUGCUCU	1738	631-653
AD-397188	GCACUAACUUGCACGACUAUA	1739	634-654	UAUAGUCGUGCAAGUUAGUGCUC	1740	632-654
AD-397197	CACUAACUUGCACGACUAUGA	1741	635-655	UCAUAGUCGUGCAAGUUAGUGCU	1742	633-655
AD-397226	ACUAACUUGCACGACUAUGGA	1743	636-656	UCCAUAGUCGUGCAAGUUAGUGC	1744	634-656
AD-397212	UUGCACGACUAUGGCAUGCUA	1745	642-662	UAGCAUGCCAUAGUCGUGCAAGU	1746	640-662
AD-397182	CCGCUGGUACUUUGAUGUCAA	1747	1064-1084	UUGACAUCAAAGUACCAGCGGGA	1748	1062-1084
AD-397261	GGUACUUUGAUGUCACUGAAA	1749	1069-1089	UUUCAGUGACAUCAAAGUACCAG	1750	1067-1089

AD-397241	GUGUGUCCCAUUCUUUUACGA	1751	1094-1114	UCGUAAAAGAAUGGGACACACUU	1752	1092-1114
AD-397245	UGUGUCCCAUUCUUUUACGGA	1753	1095-1115	UCCGUAAAAGAAUGGGACACACU	1754	1093-1115
AD-397242	GUGUCCCAUUCUUUUACGGCA	1755	1096-1116	UGCCGUAAAAGAAUGGGACACAC	1756	1094-1116
AD-397236	UGUCCCAUUCUUUUACGGCGA	1757	1097-1117	UCGCCGUAAAAGAAUGGGACACA	1758	1095-1117
AD-397227	GUCCCAUUCUUUUACGGCGGA	1759	1098-1118	UCCGCCGUAAAAGAAUGGGACAC	1760	1096-1118
AD-397255	GACACGGAAGAGUACUGCAUA	1761	1143-1163	UAUGCAGUACUCUUCCGUGUCAA	1762	1141-1163
AD-397234	AGCGUGUCAACCCAAAGUUUA	1763	1176-1196	UAAACUUUGGGUUGACACGCUGC	1764	1174-1196
AD-397237	GUGUCAACCCAAAGUUUACUA	1765	1179-1199	UAGUAAACUUUGGGUUGACACGC	1766	1177-1199
AD-397235	UGUCAACCCAAAGUUUACUCA	1767	1180-1200	UGAGUAAACUUUGGGUUGACACG	1768	1178-1200
AD-397262	CCCAAAGUUUACUCAAGACUA	1769	1186-1206	UAGUCUUGAGUAAACUUUGGGUU	1770	1184-1206
AD-397263	CCAAAGUUUACUCAAGACUAA	1771	1187-1207	UUAGUCUUGAGUAAACUUUGGGU	1772	1185-1207
AD-397189	AAAGUUUACUCAAGACUACCA	1773	1189-1209	UGGUAGUCUUGAGUAAACUUUGG	1774	1187-1209
AD-397198	CUCAAGACUACCAGUGAACCA	1775	1197-1217	UGGUUCACUGGUAGUCUUGAGUA	1776	1195-1217
AD-397206	GACUACCAGUGAACCUCUUCA	1777	1202-1222	UGAAGAGGUUCACUGGUAGUCUU	1778	1200-1222
AD-397238	AAGAUCCUGAUAAACUUCCCA	1779	1225-1245	UGGGAAGUUUAUCAGGAUCUUGG	1780	1223-1245
AD-397239	AGAUCCUGAUAAACUUCCCAA	1781	1226-1246	UUGGGAAGUUUAUCAGGAUCUUG	1782	1224-1246
AD-397252	AUCCUGAUAAACUUCCCACGA	1783	1228-1248	UCGUGGGAAGUUUAUCAGGAUCU	1784	1226-1248
AD-397249	UCCUGAUAAACUUCCCACGAA	1785	1229-1249	UUCGUGGGAAGUUUAUCAGGAUC	1786	1227-1249
AD-397253	CCUGAUAAACUUCCCACGACA	1787	1230-1250	UGUCGUGGGAAGUUUAUCAGGAU	1788	1228-1250
AD-397217	CACCGAGAGAGAAUGUCCCAA	1789	1353-1373	UUGGGACAUUCUCUCUCGGUGCU	1790	1351-1373
AD-397213	UCCCAGGUCAUGAGAGAAUGA	1791	1368-1388	UCAUUCUCUCAUGACCUGGGACA	1792	1366-1388
AD-397228	AAGCUGACAAGAAGGCCGUUA	1793	1423-1443	UAACGGCCUUCUUGUCAGCUUUG	1794	1421-1443
AD-397229	UGACAAGAAGGCCGUUAUCCA	1795	1427-1447	UGGAUAACGGCCUUCUUGUCAGC	1796	1425-1447
AD-397208	GGCCCUCGAGAAUUACAUCAA	1797	1562-1582	UUGAUGUAAUUCUCGAGGGCCAG	1798	1560-1582
AD-397218	CAAGGCCUCAUCAUGUGUUCA	1799	1603-1623	UGAACACAUGAUGAGGCCUUGGG	1800	1601-1623
AD-397264	CAUCAUGUGUUCAACAUGCUA	1801	1611-1631	UAGCAUGUUGAACACAUGAUGAG	1802	1609-1631
AD-397265	AACAUGCUGAAGAAGUACGUA	1803	1623-1643	UACGUACUUCUUCAGCAUGUUGA	1804	1621-1643
AD-397209	CAUGCUGAAGAAGUACGUCCA	1805	1625-1645	UGGACGUACUUCUUCAGCAUGUU	1806	1623-1645
AD-397192	AUGCUGAAGAAGUACGUCCGA	1807	1626-1646	UCGGACGUACUUCUUCAGCAUGU	1808	1624-1646
AD-397210	UGCUGAAGAAGUACGUCCGUA	1809	1627-1647	UACGGACGUACUUCUUCAGCAUG	1810	1625-1647
AD-397219	GCUGAAGAAGUACGUCCGUGA	1811	1628-1648	UCACGGACGUACUUCUUCAGCAU	1812	1626-1648
AD-397214	CUGAAGAAGUACGUCCGUGCA	1813	1629-1649	UGCACGGACGUACUUCUUCAGCA	1814	1627-1649

AD-397199	AGCACACCCUAAAGCAUUUUA	1815	1666-1686	UAAAAUGCUUUAGGGUGUGCUGU	1816	1664-1686
AD-397220	AAGCAUUUUGAACAUGUGCGA	1817	1677-1697	UCGCACAUGUUCAAAAUGCUUUA	1818	1675-1697
AD-397230	AGCAUUUUGAACAUGUGCGCA	1819	1678-1698	UGCGCACAUGUUCAAAAUGCUUU	1820	1676-1698
AD-397221	CACCUCCGUGUGAUCUACGAA	1821	1746-1766	UUCGUAGAUCACACGGAGGUGUG	1822	1744-1766
AD-397215	CGUGUGAUCUACGAGCGCAUA	1823	1752-1772	UAUGCGCUCGUAGAUCACACGGA	1824	1750-1772
AD-397231	UGUGAUCUACGAGCGCAUGAA	1825	1754-1774	UUCAUGCGCUCGUAGAUCACACG	1826	1752-1774
AD-397193	GAGCGCAUGAACCAGUCUCUA	1827	1764-1784	UAGAGACUGGUUCAUGCGCUCGU	1828	1762-1784
AD-397190	CGCAUGAACCAGUCUCUGUCA	1829	1767-1787	UGACAGAGACUGGUUCAUGCGCU	1830	1765-1787
AD-397222	GAAGGAGCAGAACUACUCCGA	1831	1850-1870	UCGGAGUAGUUCUGCUCCUUCUG	1832	1848-1870
AD-397200	AAGGAGCAGAACUACUCCGAA	1833	1851-1871	UUCGGAGUAGUUCUGCUCCUUCU	1834	1849-1871
AD-397201	GGAGCAGAACUACUCCGACGA	1835	1853-1873	UCGUCGGAGUAGUUCUGCUCCUU	1836	1851-1873
AD-397194	GAGCAGAACUACUCCGACGAA	1837	1854-1874	UUCGUCGGAGUAGUUCUGCUCCU	1838	1852-1874
AD-397248	CAGAAUUCGGACAUGAUUCAA	1839	2167-2187	UUGAAUCAUGUCCGAAUUCUGCA	1840	2165-2187
AD-397207	GUCCGCCAUCAAAAACUGGUA	1841	2196-2216	UACCAGUUUUUGAUGGCGGACUU	1842	2194-2216
AD-397211	UCCGCCAUCAAAAACUGGUGA	1843	2197-2217	UCACCAGUUUUUGAUGGCGGACU	1844	2195-2217
AD-397243	CAUAGCAACCGUGAUUGUCAA	1845	2282-2302	UUGACAAUCACGGUUGCUAUGAC	1846	2280-2302
AD-397246	GCAACCGUGAUUGUCAUCACA	1847	2286-2306	UGUGAUGACAAUCACGGUUGCUA	1848	2284-2306
AD-397223	GAAGAAACAGUACACAUCCAA	1849	2321-2341	UUGGAUGUGUACUGUUUCUUCUU	1850	2319-2341
AD-397202	GAAACAGUACACAUCCAUCCA	1851	2324-2344	UGGAUGGAUGUGUACUGUUUCUU	1852	2322-2344
AD-397256	GCAGCAGAACGGAUAUGAGAA	1853	2405-2425	UUCUCAUAUCCGUUCUGCUGCAU	1854	2403-2425
AD-397257	GCAGAACGGAUAUGAGAAUCA	1855	2408-2428	UGAUUCUCAUAUCCGUUCUGCUG	1856	2406-2428
AD-397258	CAGAACGGAUAUGAGAAUCCA	1857	2409-2429	UGGAUUCUCAUAUCCGUUCUGCU	1858	2407-2429
AD-397250	AGAACGGAUAUGAGAAUCCAA	1859	2410-2430	UUGGAUUCUCAUAUCCGUUCUGC	1860	2408-2430
AD-397244	GAACGGAUAUGAGAAUCCAAA	1861	2411-2431	UUUGGAUUCUCAUAUCCGUUCUG	1862	2409-2431

表 7. 於原生小鼠肝細胞與 Neuro2A 細胞株中之 APP 單一劑量篩選

數據係以相對於 AD-1955 非靶向對照組之訊息殘留百分比表示。

	原生小鼠肝細胞				Neuro2A 細胞株			
雙螺旋名稱	10nM Avg	10nM SD	0.1nM Avg	0.1nM SD	10nM Avg	10nM SD	0.1nM Avg	0.1nM SD
AD-397183	4.2	1.4	37.3	24.3	7.94	2.86	52.66	5.87
AD-397175	1.6	0.7	4.7	1.3	0.75	0.32	29.72	6.47
AD-397177	1.3	1.1	3.9	2.6	0.4	0.13	18.06	3.73
AD-397176	1.5	0.5	35.1	11.3	4.7	1.45	69.36	7.89
AD-397260	11.2	1.5	73.4	23.1	20.53	3.62	81.33	2.21
AD-397266	2.8	2	65.1	4.5	4.35	0.58	73.16	8.45
AD-397267	0.8	0.3	23.6	4.2	1.18	0.28	37.78	3.45
AD-397178	5.1	4.1	33.3	6.1	1.8	0.38	54.61	3.11
AD-397180	1.3	0.4	28	13.9	0.47	0.06	37.8	3.96
AD-397184	15.7	8.9	67.8	13.5	8.86	2.55	87.82	5.6
AD-397179	5.7	1.6	45.1	26	3.12	0.86	57.24	5.19
AD-397224	52.9	18.5	63.8	10.6	17.15	2.47	67.99	7.6
AD-397216	25.6	17.9	104.2	21.6	34.91	7.44	98.89	4.08
AD-397225	45.1	21.9	60.8	13.7	9.72	5.52	63.44	7.19
AD-397203	3.3	1.6	71.9	8.2	5.1	0.98	75.87	3.29
AD-397185	4.9	2.1	40.3	8.1	2.7	0.35	61.49	8.12
AD-397195	2.5	1.3	49.8	21.8	1.64	0.08	63.95	5.83
AD-397204	8.3	2	68	10.7	4.37	0.89	50.83	7.41
AD-397191	1.5	0.5	39.9	14.8	1.5	1.06	55.07	10.78
AD-397251	7.8	1.7	91.7	5.7	3.86	2.5	84.36	6.5
AD-397240	4.2	1.9	61.9	6.8	2.48	0.7	62.39	1.48
AD-397205	13.5	10.5	86	11.4	13.06	7.61	76.77	2.64
AD-397254	1.9	1.1	27.6	24.3	3.77	2.77	57.26	14.42
AD-397259	3.5	0.7	79	22.8	9.43	1.12	82.49	3.19
AD-397247	5.5	1	90.4	16.9	10.95	2.85	94.95	4.55
AD-397233	6.7	6.2	84.4	10.3	3.4	1.14	76.36	4.66
AD-397181	4.7	0.9	60.5	25.2	6.28	2.17	62.62	3.59
AD-397186	53	17	82	14.7	42.07	9.63	95.63	6.67
AD-397196	1.9	0.4	40.9	11.3	4.66	4.19	56.2	1.82
AD-397187	28.4	11.2	77.5	13.3	25.64	8.56	86.64	5.99
AD-397188	65.1	15.9	76.2	20	43.32	13.51	84.69	5.63
AD-397197	2	1	41.9	10.7	2.11	0.41	55.63	2.15
AD-397226	10.3	4.3	30	5	0.69	0.43	47.42	5.33
AD-397212	1.8	0.1	65.4	9.3	1.94	0.48	63	29.9
AD-397182	2.1	0.6	11.3	5.3	12.2	3.42	35.13	6.78
AD-397261	2.3	0.6	32.6	10	29.93	2.71	48.28	24.73
AD-397241	23	3.5	102.7	13.3	41.16	4.58	92.7	5.11

AD-397245	60.9	8.6	60.9	14.3	55.71	4.45	68.27	6.83
AD-397242	5.6	1.1	90.5	16.2	30.83	2.94	85.43	4.05
AD-397236	16.9	6.2	71.9	5.7	32.58	2.93	67.13	3.06
AD-397227	48.7	29.8	50.5	19.4	19.55	9.28	59.59	3.24
AD-397255	6.1	0.8	73.8	33	24.01	5	86.3	9.24
AD-397234	100.3	39.9	93.7	7.8	51.88	13.54	80.77	2.1
AD-397237	36.2	28.6	49.5	14	32.83	17.93	51.76	10.71
AD-397235	58	20.9	76.2	8	41.15	19.69	73.72	6
AD-397262	22.1	6.9	51.8	16.2	61.74	5.34	65.6	14.12
AD-397263	19.9	8	57.9	6.1	59.09	7.38	82.09	11.31
AD-397189	17	5.1	56.2	9.5	49.48	18.93	73.89	5.4
AD-397198	19.8	2.4	38.8	9.1	50.52	28.37	62.16	9.56
AD-397206	18.8	1.7	41	12.6	62.65	21.77	61.59	8.42
AD-397238	16.3	2	61.5	27.8	71.66	9.3	86.52	7.97
AD-397239	34.6	11.4	101	22.8	74.11	7.37	91.24	4.34
AD-397252	23.1	7.5	93.8	3.1	55.54	4.89	75.74	5.31
AD-397249	35.6	4	104.9	10.9	70.19	3.96	97.86	6.43
AD-397253	29.6	5.5	44.6	19.2	66.41	8.65	66.4	6.46
AD-397217	11.5	6.3	102.4	20.9	18.85	3.87	98.69	3.04
AD-397213	7.3	1.9	79.4	21.9	10.91	2.81	87.03	4.86
AD-397228	68.7	66.7	43.2	9.3	23.79	8.45	53.36	3.55
AD-397229	3.9	0.3	15.8	9.4	1.67	1.35	31.6	5.21
AD-397208	18.2	3.9	96.2	27.2	37.55	9.28	97.91	5.09
AD-397218	35	14.6	106	20.7	30.88	7.34	101.82	3.13
AD-397264	4.2	2.2	98	12.9	19.97	2.06	104.79	4.61
AD-397265	3	2.3	81.2	7.8	5.98	4.03	84.1	8.97
AD-397209	10.9	9.3	90.5	22.2	17.18	3.16	81.66	5.17
AD-397192	4.7	1.8	80.6	13	6.51	1.99	95.04	4.22
AD-397210	22.6	6.4	83.6	24.7	6.55	1.38	82.6	3.83
AD-397219	10.2	3.6	101.8	21.8	16.76	3.62	87.34	4.87
AD-397214	5.8	0.9	34.4	14.3	12.78	5.24	54.95	18.66
AD-397199	62.2	14.3	63.4	35	87.69	22.23	85.84	4.93
AD-397220	5.2	0.5	99.2	18.2	5.91	1.12	91.13	2.97
AD-397230	6.3	3.9	61.5	23.1	5.51	3.99	77.38	3.26
AD-397221	10.5	3.4	111.2	42.5	24.53	4.87	93.86	3.22
AD-397215	14.3	2.9	80.7	40	44.04	14.01	91.83	10.03
AD-397231	17.1	3.2	108.7	19.6	21.54	1.56	79.31	4.22
AD-397193	3.3	0.3	93.1	21.6	12.76	1.97	93.03	6.46
AD-397190	2.7	0.5	27.8	13.5	3.63	2.79	45.56	7.21
AD-397222	62.9	9.1	57.2	17	25.04	11.48	80.41	4.04
AD-397200	8.6	8.2	89.6	18.6	9.63	1.79	88.31	6.27
AD-397201	85.2	40.7	106	17.5	41.76	9.95	105.41	3.36
AD-397194	35.4	12.2	92	8.3	51.26	11.38	107.07	3.23
AD-397248	7.8	1.1	97.5	17.7	17.64	1.67	103.37	4.94
AD-397207	6.9	4	59.5	39.1	6.28	2.65	82.18	8.76
AD-397211	18.2	8.6	101.1	20.6	14.71	4.06	96.99	2.56

AD-397243	2.2	1.5	63.1	11.2	0.6	0.32	55.57	2.17
AD-397246	1.5	0.6	46.6	22.5	0.86	0.64	63.09	3.39
AD-397223	46.8	15.8	63.3	17.2	9.73	2.48	73.44	2.51
AD-397202	32.5	7.6	103.4	25.9	20.68	4.37	95.57	5.11
AD-397256	2.1	0.7	71.4	8	1.77	1.21	79.93	1.89
AD-397257	2.4	0.7	76.1	23.3	5.45	2.7	84.43	7.45
AD-397258	0.9	0.2	45.4	8.3	0.63	0.4	55.81	5.17
AD-397250	0.8	0.1	54.9	11.3	0.52	0.23	46.87	3.19
AD-397244	2.2	1.2	74.2	12	1.87	1.87	67.15	3.5

【0672】如上表 4 所示，明確地涵括任何具有完全處於下列 NM_001198823.1 位置窗口內之標靶序列之 RNAi 劑同樣具有穩健之 APP 抑制效力：APP NM_001198823.1 位置 251-284；APP NM_001198823.1 位置 362-404；APP NM_001198823.1 位置 471-510；APP NM_001198823.1 位置 532-587；APP NM_001198823.1 位置 601-649；APP NM_001198823.1 位置 633-662；APP NM_001198823.1 位置 1351-1388；APP NM_001198823.1 位置 1609-1649；APP NM_001198823.1 位置 1675-1698；APP NM_001198823.1 位置 1752-1787；APP NM_001198823.1 位置 2165-2217；APP NM_001198823.1 位置 2280-2344；及 APP NM_001198823.1 位置 2403-2431。

實例 2. RNAi 劑之活體內分析法

【0673】分析所選擇之靶向 APP 之 RNAi 劑之活體內效力，以在觀念及前導判別篩選法中證明在 AAV 小鼠中減弱人類 APP。選擇用於此等試驗之 RNAi 劑包括 AD-392911、AD-392912、AD-392911、AD-392912、AD-392913、AD-392843、AD-392844、AD-392824、AD-392704、AD-392790、AD-392703、AD-392866、AD-392927、AD-392916、AD-392714 與 AD-392926，其序列係如上表 2A 所示，相當於上表 3 所示之未經修飾序列，並以圖解示於第 1A 圖與第 1B 圖，本實例測試之各 RNAi 劑進一步呈現三價型(triantennary)GalNAc 部份體附接在

正義股之 3’殘基，當經皮下投與小鼠時，有助於此等 RNAi 劑靶向肝臟(明確涵括缺少接合之 GalNAc 部份體之鞘內投藥法)。

【0674】 此等試驗中，帶有智人(Homo sapiens)APP 之 AAV 載體係經靜脈內注射至 6-8 週齡 C57BL/6 雌性小鼠，在 AAV 投藥後 14 天，對小鼠經皮下注射所選擇之 RNAi 劑或對照製劑，3 mg/kg(每組 n=3)，在皮下注射 RNAi 劑或對照製劑後 14 天，殺死小鼠，分析肝臟之 APP mRNA 含量。相較於 PBS 組及原始空白(僅 AAV)之對照組，所有測試之 RNAi 劑均在肝臟中觀察到顯著減弱之活體內人類 APP mRNA 含量，在例如：AD-392911、AD-392912、AD-392911、AD-392912、AD-392913、AD-392843、AD-392844、AD-392824、AD-392866、AD-392927、AD-392916、AD-392714 與 AD-392926 中，特別觀察到穩健之減弱程度(第 2A 圖與第 2B 圖)。用於製作第 2A 圖與第 2B 圖之結果已列於下表 8 中。

表 8. hsAPP 活體內減弱性篩選結果(3 mg/kg，第 14 天，肝)

處理法	訊息殘留%	stdev
PBS	100.00	15.77
原始空白組 (僅 AAV)	104.17	1.89
AD-392911	53.75	8.76
AD-392912	46.47	14.18
AD-392913	42.34	7.95
AD-392843	27.25	0.46
AD-392844	44.25	9.04
AD-392824	42.64	0.87
AD-392704	72.99	8.76
AD-392790	72.71	11.66
AD-392703	69.60	4.70
AD-392866	35.94	23.08
AD-392927	38.91	10.60
AD-392916	43.27	7.17
AD-392714	58.08	9.55
AD-392926	50.26	10.29

實例 3：判別對抗遺傳性腦部類澱粉血管病變(hCAA)之強力人類 APP siRNA

【0675】遺傳性腦部類澱粉血管病變(hCAA)係由編碼類澱粉前驅蛋白(APP)之基因中常染色體顯性突變所致(Van Etten 等人，2016 *Neurology*)。該疾病中，神經元衍生之 β 類澱粉會沉積在血管中，造成顯著結構變化及獨特之血管雙

重鼓脹。hCAA 似乎為相當單純的血管病變，出現最小量的實質組織斑或 tau 纏結(Natte 等人，2012 *Annals of Neurology*)。最後，類澱粉 β 沉積增加，造成微出血、失智與中風。hCAA 為快速惡化的疾病，在症狀發作後的預期壽命為 7-10 年(Charidimou A 等人，*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 124-137)。如本文所述，目前沒有可以利用的疾病處理療法。本發明中，由穩定之 siRNA 設計與替代的接合策略的組合，在經鞘內投與一劑後，在 CNS 中提供強效且持久的靜默，觀察達三個月後，可減弱 95%標靶。

Be(2)C 細胞篩選及基於活體內肝之篩選法

【0676】 為了判別強力 hAPP siRNA，首先於活體外 Be(2)C 細胞中篩選 siRNA。如第 3A 圖與第 3B 圖所示，由 300 個 siRNA 在 10 nM (第 3B 圖)與 0.1 nM (未出示數據)濃度下轉染至 Be(2)C 細胞中，並利用 qPCR 分析 mRNA 殘留百分比。然後於小鼠中進行基於活體內肝之 AAV-hAPP 篩選法，以判別可以減弱人類 APP 之化合物。所設計對抗 hAPP ORF 或 hAPP 3' UTR 之 GalNAc APP siRNA 係經皮下投與 3mg/kg (分別如第 2A 圖與 2B 所示)。然後選定一子群化合物轉化成 CNS 接合物，採用鞘內(IT)投藥法，同時用於疾病之非人類靈長類之前導探索試驗及嚙齒類模式。如上述，在例如：AD-392911、AD-392912、AD-392911、AD-392912、AD-392913、AD-392843、AD-392844、AD-392824、AD-392866、AD-392927、AD-392916、AD-392714 與 AD-392926 中特別觀察到穩健的減弱程度(第 2A 圖與第 2B 圖)。

【0677】 由在 10 nM、1 nM、與 0.1 nM 下轉染至 Be(2)C 神經元細胞中之 APP siRNA 在轉染後 24 與 48 小時，分析減弱之 APP mRNA，及可溶性 AAP α/β 含量(參見例如：第 4A 圖、第 4B 圖、與第 4C 圖)。在這兩種關注之 siRNA 實例

(例如：示於第 4A 圖-4C 之 siRNA 1 與 siRNA 2)中均觀察到隨濃度變化之減弱 APP mRNA。此外，於 Be(2)C 神經元細胞中，在 48 小時內，所減少之細胞 APP 相當於減弱可溶性 AAPα/β 高達 99%。

實例 4：經鞘內(IT)投藥傳遞之 APP siRNA 遍及非人類靈長類之脊柱與腦部

非人類靈長類試驗

投藥調配物與製法

試驗寡核苷酸與媒劑資訊

試驗寡核苷酸： AD-454972

AD-454973

AD-454842

AD-454843

AD-454844

【0678】 目前的科學知識及本方法過去曾採用之適用原則均未提供可以接受替代活體動物的活體外或其他方式來完成本試驗目的。為了改善人類及其他動物之健康及福祉所必要發展的知識需要利用許多各種不同動物品種進行活體內實驗。在研究及測試時需要完整的動物，因為這樣才能最佳反映人體所包含各種不同細胞、組織、與器官之間的動力交互作用。小獵犬為最常用於分析各種不同試驗物質毒性的非嚙齒類模式，因此保有很大的歷史資料庫。然而，猴子亦為用於分析毒性的動物模式。本研究中特別選擇猴子，因為其係藥理學上相關物種。試驗寡核苷酸中之 siRNA 係導向對抗猴與人類之類澱粉前驅蛋白(APP) mRNA 標靶序列。

試驗設計

組別	處理法	劑量 (mg/隻動物 固定劑量)	劑量體積 (mL)	劑量濃度 (mg/mL)	動物數量 (總數)	驗屍(第 29 天)	驗屍(第 85 天)
1	AD-454972	72	2.4	30	5	3	2
2	AD-454973	72	2.4	30	5	3	2
3	AD-454842	72	2.4	30	5	3	2
4	AD-454843	72	2.4	30	5	3	2
5	AD-454844	72	2.4	30	5	3	2
6*	無處理 Treatment	0	0	0	2	2	0
*用於收集組織，以提供獼猴靈長類之正常組織、CSF、與血漿中 APP 濃度。若尚未給予寡核苷酸時，第 1 至 5 組中沒有成功完成鞘內插管的動物可被換成彼等被分配至第 6 組的動物。動物在第 29 或第 29 天前進行驗屍。							

上述非人類靈長類試驗所採用寡核苷酸之序列與結構更詳細說明於下表9。

表9.

製劑	股(標靶)	oligoSeq	SEQ ID NO:	transSeq	SEQ ID NO:
AD-454972	正義(APP)	usasuga(Ahd)GfuUfCfAfucaucaaasasa	1863	UAUGAAGUUCAUCAUCAAAAA	1864
	反義(APP)	VPusUfsuuug(Agn)ugaugaAfcUfucauasusc	1865	UUUUUGAUGAUGAACUUCAUAUC	1866
AD-454973	正義(APP)	gsgscua(Chd)GfaAfAfAfuccaaccusasa	1867	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	1868
	反義(APP)	VPusUfsaggu(Tgn)ggauuuUfcGfuagccsgsu	1869	UUAGGUTGGAUUUUCGUAGCCGU	1870
AD-454842	正義(APP)	ususugu(Ghd)UfaCfUfGfuaaagaaususa	1871	UUUGUGUACUGUAAAGAAUUA	1872
	反義(APP)	VPusAfsauuc(Tgn)uuacagUfaCfacaaasasc	1873	UAAUUCTUUACAGUACACAAAAC	1874
AD-454843	正義(APP)	usasgug(Chd)AfuGfAfAfuagauucuscsa	1875	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	1876
	反義(APP)	VPusGfsagaa(Tgn)cuauucAfuGfcacuasgsu	1877	UGAGAATCUAUUCAUGCACUAGU	1878
AD-454844	正義(APP)	asasaau(Chd)CfaAfCfCfuacaaguuscsa	1879	AAAAUCCAACCUACAAGUUCA	1880

	反義 (APP)	VPusGfsaacu(Tgn)guagguUfgGfauuuuscsg	1881	UGAACUTGUAGGUUGGAUUUUCG	1882

表 9 註解：U=尿苷-3`-磷酸酯，u=2`-O-甲基尿苷-3`-磷酸酯，us=2`-O-甲基尿苷-3`-硫代磷酸酯，a=2`-O-甲基腺苷-3`-磷酸酯，A=腺苷-3`-磷酸酯，as=2`-O-甲基腺苷-3`-硫代磷酸酯，(Ahd)=2'-O-十六碳烷基-腺苷-3'-磷酸酯，Gf=2`-氟鳥苷-3`-磷酸酯，Uf=2`-氟尿苷-3`-磷酸酯，Cf=2`-氟胞苷-3`-磷酸酯，Af=2`-氟腺苷-3`-磷酸酯，cs=2`-O-甲基胞苷-3`-磷酸酯，VP=乙烯基磷酸酯 5'，(Agn)=腺苷-二醇核酸(GNA)，gs=2`-O-甲基鳥苷-3`-硫代磷酸酯，(Chd)=2'-O-十六碳烷基-胞苷-3'-磷酸酯，(Tgn)=胸苷-二醇核酸(GNA) S-異構物，(Ghd)=2'-O-十六碳烷基-鳥苷-3'-磷酸酯，與 cs=2`-O-甲基胞苷-3`-硫代磷酸酯。

【0679】 下列為經鞘內(IT)注射 72 mg 藥物至獼猴之 CNS 組織以減弱 CSF 生物標記與組織 mRNA 之非限制性實例。利用皮下針頭單次 IT 注射 72 mg 所關注之 APP siRNA，投藥至獼猴之腰椎槽 L2/L3 或 L4/L5 之間(參見下文方法與材料)。如圖 5A 所示，分析 5 種化合物，每項實驗使用 5 隻動物。收集之組織為脊椎(腰椎、胸椎、與頸椎)與腦(前額葉皮質、顳葉皮質、小腦、腦幹、海馬迴、與

紋狀體)。此外，所收集的流體包括腦脊髓液(CSF)與血漿。在投藥後第 29 天分析藥物含量與 mRNA 減弱程度。如第 5B 圖所示，在投藥後第 8、15、與 29 天，分析 APPα/β 及類澱粉 β 38、40、與 42，作為與 CSF 中循環標靶相關之生物標記。早自投藥後第 7 天，組織中之減弱即相當於 CSF 中與標靶相關之生物標記之靜默。如第 5C 圖所示，IT 投藥造成充份 siRNA 傳遞分佈脊柱與腦，造成減弱組織中 APP mRNA 含量。採用質譜儀分析試驗藥物含量，並示於第 5D 圖。總言之，圖 5A-5D 出示 CSF 生物標記含量、mRNA 減弱、與 APP siRNA AD-454972 之 CNS 藥物傳遞之間之相關性。因此，已發現 CSF 生物標記含量與組織 mRNA 之減弱會隨 CNS 中 siRNA 接合物藥物含量快速、穩健、且持續降低。第 6 圖證實，在投與 AD-454972 後 2-3 個月，在 CSF 中觀察到標靶相關之生物標記出現持續之藥效學效力。

【0680】 第 7A 圖出示 AD-454842 對 CSF 中 sAPPα/β 之結果，而第 7B 圖出示採用質譜儀分析組織中 AD-454842 之試驗藥物含量。總言之，第 7A-7B 圖出示 CSF 生物標記含量係與 CNS 中 AD-454842 之藥物含量呈相關性，並在組織藥物含量較高的動物中造成 APP 顯著下降。

【0681】 第 8A 圖出示 AD-454843 分別對 CSF 中 sAPPα/β 與類澱粉 β 物質之結果。如第 8B 圖所示，IT 投藥造成 siRNA 傳遞充份分佈脊柱、海馬迴、與皮質區，造成減弱組織中 APP mRNA 含量。採用質譜儀分析試驗藥物含量，並示於第 8C 圖。因此，第 8A-8C 圖出示 CSF 生物標記含量、mRNA 減弱、與 AD-454843 之 CNS 藥物傳遞之間具有顯著相關性。

【0682】 第 9A-9B 圖證實，在 AD-454843 投藥 2-3 個月後，在 CSF 中觀察到標靶相關之生物標記出現持續之藥效學效力。對獼猴投藥後第 85 天，在 CSF

中觀察到減弱 mRNA 含量高達 80%。

【0683】第 10A-10C 圖出示 CSF 生物標記含量、mRNA 減弱、與 AD-454844 之 CNS 藥物傳遞之間之相關性。採用質譜儀分析試驗藥物含量，並示於第 10C 圖。

【0684】第 11A-11C 圖出示 APP 前導性 siRNA 之最佳傳遞，證實其穩健活性。例如：高藥物含量對減弱 mRNA 及靜默標靶相關之生物標記之結果顯示，組織中高的 μg/g 藥物含量係與 CNS 組織(如：皮質與脊柱)中減弱 75-90%具相關性。驚人地發現，最佳傳遞亦在紋狀體中顯示顯著減弱。

【0685】第 12A 圖出示 5 種雙螺旋之平均值；總言之，IT 投藥造成充份傳遞 siRNA，以致在第 29 天時，減弱組織中 APP mRNA 含量 60-75%。此外，如第 12B 圖所示，在第 29 天時，CSF 中之可溶性 APPα/β 及類澱粉 β 38、40 與 42 下降 75%。

在非人類靈長類紋狀體中投藥後第 29 天減弱 APP mRNA

【0686】利用皮下針頭單次鞘內(IT)注射 72 mg 所關注之 APP siRNA，投藥至獼猴之腰椎槽 L2/L3 或 L4/L5 之間。本發明中，顯著發現 siRNA 接合化合物傳遞造成減弱紋狀體中之 APP mRNA。觀察到下列 siRNA 在投藥後第 29 天減弱非人類靈長類紋狀體中之 APP mRNA：AD-454972、AD-454973、AD-454842、AD-454843、與 AD-454844 (如第 13A-13E 圖所示)。

材料與方法

可溶性 APPα/可溶性 APPβ

【0687】CSF 之 sAPPα與 sAPPβ 含量係利用夾心式免疫分析法 MSD® 96-孔 MULTI-SPOT sAPPα/sAPPβ 分析法(目錄編號 K15120E；Meso Scale Discovery,

Rockville, MD, USA)，依據製造商的製程經過一些修飾後進行測定。標準物、空白物、與非人類靈長類 CSF 檢體(稀釋 8x)係使用 1% 阻斷劑-A/TBST (在套組中提供)製備。於室溫下，與 150 μL/孔之 3% 阻斷劑 A/TBST 溶液振盪 1 小時，封阻已預先塗佈之分析盤(在套組中提供)。使用 1xTBST 洗滌 3 次後，取已製備之標準物、空白物與 CSF 檢體，依 25 μL/孔之二重覆加至分析盤中，於室溫下振盪培養 1 小時。洗滌分析盤後，添加 50 μL/孔之於 1% 阻斷劑 A/TBST 中製備之檢測抗體(稀釋 50x)，於室溫下振盪培養 1 小時。洗滌分析盤後，添加 1X 讀取緩衝液(Read Buffer)T 至分析盤中，於室溫下培養 10 分鐘(不振盪)後，於 MSD QuickPlex Imager 中造影及分析。

【0688】 原始數據採用 SoftMax Pro，第 7.1 版(Molecular Devices)分析。採用 5-參數之邏輯曲線，代入 $1/Y^2$ 加權函數，建立個別校正曲線，並計算檢體中分析物之濃度。

β-類澱粉組(Aβ40、Aβ38、Aβ42)

【0689】 CSF 之 β-類澱粉(Aβ40、Aβ38、Aβ42)含量係利用夾心式免疫分析法多元檢測套組 MSD® 96-孔 MULTI-SPOT AB Peptide Panel 1 V-Plex (目錄編號 K15200E，Meso Scale Discovery, Rockville, MD, USA)，依據製造商的製程經過一些修飾後進行測定。標準物、空白物、與非人類靈長類 CSF 檢體(稀釋 8x)係使用稀釋劑 35(在套組中提供)製備。檢測抗體(以 50X 提供)係於稀釋劑 100(在套組中提供)與 30 μL Aβ40 阻斷劑之組合中製成 1X 操作濃度。於室溫下，與 150 μL/孔之稀釋劑 35 振盪 1 小時，封阻已預先塗佈之分析盤(在套組中提供)。使用 1x PBST 洗滌 3 次後，在分析盤中添加 25 μl/孔之已製備檢測抗體溶液。然後取已製備之標準物、空白物與檢體，依 25 μL/孔之二重覆加至分析盤中，於室溫下

振盪培養 2 小時。洗滌分析盤後，添加 150 μL/孔之 2X 讀取緩衝液 T 至分析盤中，立即於 MSD QuickPlex Imager 中造影及分析。

【0690】 原始數據採用 SoftMax Pro，第 7.1 版(Molecular Devices)分析。採用 4-參數之邏輯曲線，代入 $1/Y^2$ 加權函數，建立個別校正曲線，並計算檢體中分析物之濃度。

質譜儀方法

【0691】 血漿、CSF 與 CNS 組織檢體中之藥物濃度係採用認可的 LC-MS/MS 方法定量。簡言之，取組織檢體於溶胞緩衝液中均質化，然後藉由固相萃取法萃取血漿、CSF 或組織溶胞液中之寡核苷酸，並利用離子配對逆相液相層析法偶聯質譜儀，在負電離化模式下分析。測定所投與雙螺旋全長度反義股之濃度。藥物濃度係以基於反義之雙螺旋濃度表示。血漿與 CSF 檢體之校正範圍為 10-5000 ng/mL，及 CNS 組織檢體為 100-50000 ng/g。計算低於 LLOQ 之濃度則以<LLOQ 表示。使用具有不同分子量之雙螺旋類似物作為內標準物。

採用 qPCR 法測定減弱之 mRNA

【0692】 採用 miRNeasy 迷你套組(來自 Qiagen，目錄編號 217004)，依據製造商之說明，從大鼠腦與脊柱組織檢體中單離總 RNA。單離後之 RNA 利用 SuperScript™ IV VILO™ 反轉錄酶(Thermo Fisher Scientific)進行反轉錄。使用 ViiA7 實時 PCR 系統(來自 Thermo Fisher Scientific of Waltham MA 02451 (目錄編號 4453537))，使用 Taqman Fast Universal PCR Master Mix 母混合物(Applied Biosystems，目錄編號 4352042)、預先驗證之類澱粉 β 前驅蛋白(APP) (Mf01552291_m1)及肽基脯胺醯基異構酶 B(PPIB) (Mf02802985_m1) Taqman 基因表現分析法(Thermo Fisher Scientific)進行定量式 PCR 分析。

【0693】 採用比較循環閥值(comparative cycle threshold)(Ct)方法計算 APP mRNA 之相對降低量。在 qPCR 期間，由儀器在擴增曲線之指數期中設定基線，並依據基線與擴增曲線之交叉點設定 Ct 值。各組使用 Ct 值，依據下列計算法，APP mRNA 下降量依無處理實驗對照組標準化，以百分比表示：

$$\Delta Ct_{App} = Ct_{App} - Ct_{Ppib}$$

$$\Delta\Delta Ct_{App} = \Delta Ct_{App} - \Delta Ct_{\text{無處理對照組平均值}}$$

$$\text{相對 mRNA 含量} = 2^{-\Delta\Delta Ct}$$

實例 5：於 Cos-7、Be(2)-C、與 Neuro-2a 細胞株中之其他 RNAi 劑設計、合成、及活體外篩選

【0694】 本實例說明其他 APP RNAi 劑於 Cos-7(雙重螢光酶(Dual-Luciferase) psiCHECK2 載體)、Be(2)-C、與 Neuro-2a 細胞中之設計、合成、選拔、及活體外篩選之方法。

試劑來源

【0695】 若本文中未明確說明試劑來源時，則此等試劑可得自任何分子生物學試劑供應商，具有應用於分子生物學的品質/純度標準。

細胞培養與轉染：

【0696】 Cos-7 細胞(ATCC)之轉染法為在 384-孔盤中，每孔添加 5μl 之 1 ng/μl(於 Opti-MEM 中稀釋) C9orf72 內含子 1 psiCHECK2 載體(Blue Heron Biotechnology)、4.9μl Opti-MEM 加 0.1μl 脂染胺(Lipofectamine)2000(Invitrogen, Carlsbad CA.目錄編號 11668-019)至 5μl siRNA 雙螺旋中，每種 siRNA 雙螺旋有 4 重覆，於室溫下培養 15 分鐘。然後添加 35μl 包含~5 x10^3 個細胞之杜氏改良依格氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium (ThermoFisher))至 siRNA 混合物

中。細胞培養 48 小時後，測定螢火蟲(Firefly)(轉染對照組)與海腎(Renilla)(與標靶序列融合)螢光素酶。在 10nM、1nM、與 0.1nM 下進行三種劑量實驗。

【0697】 Be(2)-C 細胞(ATCC)之轉染法為在 384-孔分析盤中，每孔添加 4.9μl Opti-MEM 加 0.1μl RNAiMAX(Invitrogen, Carlsbad CA.目錄編號 13778-150)至 5μl siRNA 雙螺旋中，每種 siRNA 雙螺旋有 4 重覆，於室溫下培養 15 分鐘。然後添加 40μl 包含~5 x10^3 個細胞之最基本培養基(Minimum Essential Medium)與 F12 培養基(ThermoFisher)之 1：1 混合物至 siRNA 混合物中。細胞培養 48 小時後，進行 RNA 純化。在 10nM 與 0.1nM 下進行兩種劑量實驗。

【0698】 Neuro-2a 細胞(ATCC)之轉染法為在 384-孔分析盤中，每孔添加 4.9μl Opti-MEM 加 0.1μl RNAiMAX(Invitrogen, Carlsbad CA.目錄編號 13778-150)至 5μl siRNA 雙螺旋中，每種 siRNA 雙螺旋有 4 重覆，於室溫下培養 15 分鐘。然後添加 40μl 包含~5 x10^3 個細胞之最基本培養基(ThermoFisher)至 siRNA 混合物中。細胞培養 48 小時後，進行 RNA 純化。在 10nM 與 0.1nM 下進行兩種劑量實驗。

使用 DYNABEADS mRNA 單離套組單離總 RNA：

【0699】 RNA 係採用自動化程序，於 BioTek-EL406 平台上，使用 DYNABEADs (Invitrogen，目錄編號 61012)進行單離。簡言之，取包含 3uL 磁珠之 70 μL 溶胞/結合緩衝液與 10 μl 溶胞緩衝液加至含細胞之分析盤中。分析盤於室溫下，在電磁式振盪器上培養 10 分鐘，然後捕捉磁珠，排出上清液。與磁珠結合之 RNA 隨後使用 150 μl 洗滌緩衝液 A 洗滌 2 次，使用洗滌緩衝液 B 洗滌一次。然後使用 150 μl 溶離緩衝液洗滌磁珠，再捕捉一次，及排出上清液。

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

【0700】 每個反應取 10 μl 含 1 μl 10X 緩衝液、0.4μl 25X dNTP、1μl 10x 隨機引子、0.5 μl 反轉錄酶、0.5 μl RNase 抑制劑與 6.6μl H_2O 之母混合物加至上述單離之 RNA 中。密封分析盤，混合，於室溫下，在電磁式振盪器上培養 10 分鐘後，於 37℃下培養 2 小時。

實時 PCR：

【0701】 在 384 孔分析盤(Roche 目錄編號 04887301001)中，每孔添加 2μl cDNA 與 5μl Lightcycler 480 探針母混合物(Roche 目錄編號 04887301001)至 0.5μl 人類 GAPDH TaqMan 探針(4326317E)與 0.5μl C9orf72 人類探針(Hs00376619_m1, Thermo)中或至 0.5μl 小鼠 GAPDH TaqMan 探針(4352339E)與 0.5μl C9orf72 小鼠探針(Mm01216837_m1, Thermo)中。於 LightCycler480 Real Time PCR 系統(Roche)中進行實時 PCR。每種雙螺旋測試至少兩次，並依據接受非靶向對照 siRNA 轉染之細胞進行校正。採用 ΔΔCt 方法分析實時數據，計算相對倍數變化，並依據接受非靶向對照 siRNA 轉染之細胞進行校正。

其他 APP 寡核苷酸序列：

【0702】 表 10 至表 16B 列出其他經修飾及標靶 APP 序列。

表10. 其他人類 APP經修飾序列

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-506935.2	asasagagCfaAfAfAfcuauucagauL96	1883	asUfscugAfaUfAfguuuUfgCfucuuuscsu	1884	AGAAAGAGCAAAACUAUUCAGAU	1885
AD-507065.2	ususggccAfaCfAfUfgauuagugauL96	1886	asUfscacUfaAfUfcaugUfuGfgccaasgsa	1887	UCUUGGCCAACAUGAUUAGUGAA	1888
AD-507159.2	uscsugggUfuGfAfCfaaauaucaauL96	1889	asUfsugaUfaUfUfugucAfaCfccagasasc	1890	GUUCUGGGUUGACAAAUAUCAAG	1891
AD-507538.2	ususuaugAfuUfUfAfcucauuaucuL96	1892	asGfsauaAfuGfAfguaaAfuCfauaaasasc	1893	GUUUUAUGAUUUACUCAUUAUCG	1894
AD-507624.2	asusgccuGfaAfCfUfugaauuaauuL96	1895	asAfsuuaAfuUfCfaaguUfcAfggcauscsu	1896	AGAUGCCUGAACUUGAAUUAAUC	1897
AD-507724.2	asgsaugcCfuGfAfAfcuugaauuauL96	1898	asUfsaauUfcAfAfguucAfgGfcaucusasc	1899	GUAGAUGCCUGAACUUGAAUUAA	1900
AD-507725.2	gscscugaAfcUfUfGfaauuaauccuL96	1901	asGfsgauUfaAfUfucaaGfuUfcaggcsasu	1902	AUGCCUGAACUUGAAUUAAUCCA	1903
AD-507789.2	gsusgguuUfgUfGfAfcccaauuaauL96	1904	asUfsuaaUfuGfGfgucaCfaAfaccacsasa	1905	UUGUGGUUUGUGACCCAAUUAAG	1906
AD-507874.2	csasgaugCfuUfUfAfgagagauuuuL96	1907	asAfsaauCfuCfUfcuaaAfgCfaucugsasa	1908	UUCAGAUGCUUUAGAGAGAUUUU	1909
AD-507928.2	uscsuugcCfuAfAfGfuauuccuuuuL96	1910	asAfsaagGfaAfUfacuuAfgGfcaagasgsa	1911	UCUCUUGCCUAAGUAUUCCUUUC	1912
AD-507949.2	ususgcugCfuUfCfUfgcuauauuuuL96	1913	asAfsaauAfuAfGfcagaAfgCfagcaasusc	1914	GAUUGCUGCUUCUGCUAUAUUUG	1915

表10註解：U=尿苷-3`-磷酸酯，u=2`-O-甲基尿苷-3`-磷酸酯，us=2`-O-甲基尿苷-3`-硫代磷酸酯，a=2`-O-甲基腺苷-3`-磷酸酯，A=腺苷-3`-磷酸酯，as=2`-O-甲基腺苷-3`-硫代磷酸酯，(Ahd)=2'-O-十六碳烷基-腺苷-3'-磷酸酯，Gf=2`-氟鳥苷-3`-磷酸酯，Uf=2`-氟尿苷-3`-磷酸酯，Cf=2`-氟胞苷-3`-磷酸酯，Af=2`-氟腺苷-3`-磷酸酯，cs=2`-O-甲基胞苷-3`-磷酸酯，VP=乙烯基磷酸酯 5'，(Agn)=腺苷-二醇核酸(GNA)，gs=2`-O-甲基鳥苷-3`-硫代磷酸酯，(Chd) =2'-O-十六碳烷基-胞苷-3'-磷酸酯，(Tgn)=胸苷-二醇核酸(GNA) S-異構物，(Ghd)=2'-O-十六碳烷基-鳥苷-3'-磷酸酯，與cs=2`-O-甲基胞苷-3`-硫代磷酸酯。

表11. 其他人類 APP 未經修飾序列；靶向NM_000484.3與NM_201414.2

雙螺旋	正義序列(5'至3')	SEQ	來源名稱	反義序列(5'至3')	SEQ	來源名稱	交叉

名稱		ID NO	(範圍)		ID NO	(範圍)	物種
AD-506935.2	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAU	1916	NM_000484.3_1902-1922_s (1902-1922)	AUCUGAAUAGUUUUGCUCUUUCU	1917	NM_201414.2_1675-1697_as (1900-1922)	UNK
AD-507065.2	UUGGCCAACAUGAUUAGUGAU	1918	NM_201414.2_1704-1724_A21U_s (1704-1724)	AUCACUAAUCAUGUUGGCCAAGA	1919	NM_201414.2_1702-1724_U1A_as (1702-1724)	UNK
AD-507159.2	UCUGGGUUGACAAAUAUCAAU	1920	NM_000484.3_2166-2186_G21U_s (2166-2186)	AUUGAUAUUUGUCAACCCAGAAC	1921	NM_201414.2_1939-1961_C1A_as (2164-2186)	UNK
AD-507538.2	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCU	1922	NM_000484.3_2613-2633_G21U_s (2613-2633)	AGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAAC	1923	NM_201414.2_2386-2408_C1A_as (2611-2633)	UNK
AD-507624.2	AUGCCUGAACUUGAAUUAAUU	1924	NM_000484.3_2665-2685_C21U_s (2665-2685)	AAUUAAUUCAAGUUCAGGCAUCU	1925	NM_201414.2_2438-2460_G1A_as (2663-2685)	UNK
AD-507724.2	AGAUGCCUGAACUUGAAUUAU	1926	NM_201414.2_2438-2458_A21U_s (2438-2458)	AUAAUUCAAGUUCAGGCAUCUAC	1927	NM_201414.2_2436-2458_U1A_as (2436-2458)	UNK
AD-507725.2	GCCUGAACUUGAAUUAAUCCU	1928	NM_201414.2_2442-2462_A21U_s (2442-2462)	AGGAUUAAUUCAAGUUCAGGCAU	1929	NM_201414.2_2440-2462_U1A_as (2440-2462)	UNK
AD-507789.2	GUGGUUUGUGACCCAAUUAAU	1930	NM_000484.3_2853-2873_G21U_s (2853-2873)	AUUAAUUGGGUCACAAACCACAA	1931	NM_201414.2_2626-2648_C1A_as (2851-2873)	UNK
AD-507874.2	CAGAUGCUUUAGAGAGAUUUU	1932	NM_000484.3_3006-3026_s (3006-3026)	AAAAUCUCUCUAAAGCAUCUGAA	1933	NM_201414.2_2779-2801_as (3004-3026)	UNK
AD-507928.2	UCUUGCCUAAGUAUUCCUUUU	1934	NM_201414.2_2718-2738_C21U_s (2718-2738)	AAAAGGAAUACUUAGGCAAGAGA	1935	NM_201414.2_2716-2738_G1A_as (2716-2738)	UNK
AD-507949.2	UUGCUGCUUCUGCUAUAUUUU	1936	NM_201414.2_2831-2851_G21U_s (2831-2851)	AAAAUAUAGCAGAAGCAGCAAUC	1937	NM_201414.2_2829-2851_C1A_as (2829-2851)	UNK

表12. 其他人類**APP**經修飾序列

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO
AD-738012.1	csgscuu(Uhd)CfuAfCfAfcuguauuacaL96	1938	VPusGfsuaaUfaCfAfguguAfgAfaagcgsasu	1939
AD-738013.1	gscsuuu(Chd)UfaCfAfCfuguauuacaaL96	1940	VPusUfsguaAfuAfCfagugUfaGfaaagcsgsa	1941
AD-738014.1	ususcua(Chd)AfcUfGfUfauuacauaaaL96	1942	VPusUfsuauGfuAfAfuacaGfuGfuagaasasg	1943
AD-738015.1	ususucu(Ahd)CfaCfUfGfuauuacauaaL96	1944	VPusUfsaugUfaAfUfacagUfgUfagaaasgsc	1945
AD-738016.1	asusuua(Ghd)CfuGfUfAfucaaacuagaL96	1946	VPusCfsuagUfuUfGfauacAfgCfuaaaususc	1947
AD-738017.1	ususccu(Ghd)AfuCfAfCfuaugcauuuaL96	1948	VPusAfsaauGfcAfUfagugAfuCfaggaasasg	1949
AD-738018.1	gsusgcu(Ghd)UfaAfCfAfcaaguagauaL96	1950	VPusAfsucuAfcUfUfguguUfaCfagcacsasg	1951
AD-738019.1	ususuag(Chd)UfgUfAfUfcaaacuaguaL96	1952	VPusAfscuaGfuUfUfgauaCfaGfcuaaasusu	1953
AD-738020.1	ususucc(Uhd)GfaUfCfAfcuaugcauuaL96	1954	VPusAfsaugCfaUfAfgugaUfcAfggaaasgsg	1955
AD-738021.1	asasugg(Ghd)UfuUfUfGfuguacuguaaL96	1956	VPusUfsacaGfuAfCfacaaAfaCfccauusasa	1957
AD-738022.1	asusugu(Ahd)CfaGfAfAfucauugcuuaL96	1958	VPusAfsagcAfaUfGfauucUfgUfacaauscsa	1959
AD-738023.1	ususgua(Chd)AfgAfAfUfcauugcuuaaL96	1960	VPusUfsaagCfaAfUfgauuCfuGfuacaasusc	1961
AD-738024.1	ususacu(Ghd)UfaCfAfGfauugcugcuaL96	1962	VPusAfsgcaGfcAfAfucugUfaCfaguaasasa	1963
AD-738025.1	asusaug(Chd)UfgAfAfGfaaguacgucaL96	1964	VPusGfsacgUfaCfUfucuuCfaGfcauaususg	1965
AD-738026.1	ascscau(Uhd)GfcUfUfCfacuacccauaL96	1966	VPusAfsuggGfuAfGfugaaGfcAfauggususu	1967
AD-738027.1	csusgug(Chd)UfgUfAfAfcacaaguagaL96	1968	VPusCfsuacUfuGfUfguuaCfaGfcacagscsu	1969
AD-738028.1	usgscug(Uhd)AfaCfAfCfaaguagaugaL96	1970	VPusCfsaucUfaCfUfugugUfuAfcagcascsa	1971

AD-738029.1	ascsagc(Uhd)GfuGfCfUfguaacacaaaL96	1972	VPusUfsuguGfuUfAfcagcAfcAfgcuguscsa	1973
AD-738030.1	gscsugu(Ahd)AfcAfCfAfaguagaugcaL96	1974	VPusGfscauCfuAfCfuuguGfuUfacagcsasc	1975
AD-738031.1	uscsaaa(Chd)UfaGfUfGfcaugaauagaL96	1976	VPusCfsuauUfcAfUfgcacUfaGfuuugasusa	1977
AD-738032.1	csasaac(Uhd)AfgUfGfCfaugaauagaaL96	1978	VPusUfscuaUfuCfAfugcaCfuAfguuugsasu	1979
AD-738033.1	usgscag(Ghd)AfuGfAfUfuguacagaaaL96	1980	VPusUfsucuGfuAfCfaaucAfuCfcugcasgsa	1981
AD-738034.1	gscsagg(Ahd)UfgAfUfUfguacagaauaL96	1982	VPusAfsuucUfgUfAfcaauCfaUfccugcsasg	1983
AD-738035.1	csasgga(Uhd)GfaUfUfGfuacagaaucaL96	1984	VPusGfsauuCfuGfUfacaaUfcAfuccugscsa	1985
AD-738036.1	usasuca(Ahd)AfcUfAfGfugcaugaauaL96	1986	VPusAfsuucAfuGfCfacuaGfuUfugauascsa	1987
AD-738037.1	ususugu(Ghd)CfcUfGfUfuuuaugugcaL96	1988	VPusGfscacAfuAfAfaacaGfgCfacaaasgsa	1989
AD-738038.1	ususgug(Chd)CfuGfUfUfuuaugugcaaL96	1990	VPusUfsgcaCfaUfAfaaacAfgGfcacaasasg	1991
AD-738039.1	csusgca(Ghd)GfaUfGfAfuuguacagaaL96	1992	VPusUfscugUfaCfAfaucaUfcCfugcagsasa	1993
AD-738040.1	csasggu(Chd)AfuGfAfGfagaaugggaaL96	1994	VPusUfscccAfuUfCfucucAfuGfaccugsgsg	1995
AD-738041.1	usasugu(Ghd)CfaCfAfCfauuaggcauaL96	1996	VPusAfsugcCfuAfAfugugUfgCfacauasasa	1997
AD-738042.1	usgsugc(Ahd)CfaCfAfUfuaggcauugaL96	1998	VPusCfsaauGfcCfUfaaugUfgUfgcacasusa	1999
AD-738043.1	gsgsaug(Ahd)UfuGfUfAfcagaaucauaL96	2000	VPusAfsugaUfuCfUfguacAfaUfcauccsusg	2001
AD-738044.1	ascscau(Chd)CfaGfAfAfcuggugcaaaL96	2002	VPusUfsugcAfcCfAfguucUfgGfaugguscsa	2003
AD-738045.1	usasugc(Uhd)GfaAfGfAfaguacguccaL96	2004	VPusGfsgacGfuAfCfuucuUfcAfgcauasusu	2005
AD-738046.1	asusgcu(Ghd)AfaGfAfAfguacguccgaL96	2006	VPusCfsggaCfgUfAfcuucUfuCfagcausasu	2007
AD-738047.1	asasacc(Ahd)UfuGfCfUfucacuacccaL96	2008	VPusGfsgguAfgUfGfaagcAfaUfgguuususg	2009

AD-738048.1	asascca(Uhd)UfgCfUfUfcacuacccaaL96	2010	VPusUfsgggUfaGfUfgaagCfaAfugguususu	2011
AD-397217.2	csasccg(Ahd)GfaGfAfGfaaugucccaaL96	2012	VPusUfsgggAfcAfUfucucUfcUfcggugscsu	2013
AD-738049.1	gsusugu(Ahd)UfaUfUfAfuucuuguggaL96	2014	VPusCfscacAfaGfAfauaaUfaUfacaacsusg	2015
AD-738050.1	ususaug(Uhd)GfcAfCfAfcauuaggcaaL96	2016	VPusUfsgccUfaAfUfguguGfcAfcauaasasa	2017
AD-738051.1	asusgug(Chd)AfcAfCfAfuuaggcauuaL96	2018	VPusAfsaugCfcUfAfauguGfuGfcacausasa	2019
AD-738052.1	gsusgca(Chd)AfcAfUfUfaggcauugaaL96	2020	VPusUfscaaUfgCfCfuaauGfuGfugcacsasu	2021
AD-738053.1	usgsauu(Ghd)UfaCfAfGfaaucauugcaL96	2022	VPusGfscaaUfgAfUfucugUfaCfaaucasusc	2023
AD-738054.1	gscsuuc(Ahd)CfuAfCfCfcaucgguguaL96	2024	VPusAfscacCfgAfUfggguAfgUfgaagcsasa	2025
AD-738055.1	ususuua(Uhd)GfuGfCfAfcacauuaggaL96	2026	VPusCfscuaAfuGfUfgugcAfcAfuaaaascsa	2027
AD-738056.1	csgscuu(Uhd)CfuAfCfAfcuguauuacaL96	2028	VPusGfsuaau(Agn)caguguAfgAfaagcgsasu	2029
AD-738057.1	gscsuuu(Chd)UfaCfAfCfuguauuacaaL96	2030	VPusUfsguaa(Tgn)acagugUfaGfaaagcsgsa	2031
AD-738058.1	ususcua(Chd)AfcUfGfUfauuacauaaaL96	2032	VPusUfsuaug(Tgn)aauacaGfuGfuagaasasg	2033
AD-738059.1	ususucu(Ahd)CfaCfUfGfuauuacauaaL96	2034	VPusUfsaugu(Agn)auacagUfgUfagaaasgsc	2035
AD-738060.1	asusuua(Ghd)CfuGfUfAfucaaacuagaL96	2036	VPusCfsuagu(Tgn)ugauacAfgCfuaaaususc	2037
AD-738061.1	ususccu(Ghd)AfuCfAfCfuaugcauuuaL96	2038	VPusAfsaaug(Cgn)auagugAfuCfaggaasasg	2039
AD-738062.1	gsusgcu(Ghd)UfaAfCfAfcaaguagauaL96	2040	VPusAfsucua(Cgn)uuguguUfaCfagcacsasg	2041
AD-738063.1	ususuag(Chd)UfgUfAfUfcaaacuaguaL96	2042	VPusAfscuag(Tgn)uugauaCfaGfcuaaasusu	2043
AD-738064.1	ususucc(Uhd)GfaUfCfAfcuaugcauuaL96	2044	VPusAfsaugc(Agn)uagugaUfcAfggaaasgsg	2045
AD-738065.1	asasugg(Ghd)UfuUfUfGfuguacuguaaL96	2046	VPusUfsacag(Tgn)acacaaAfaCfccauusasa	2047

AD-738066.1	ususacu(Ghd)UfaCfAfGfauugcugcuaL96	2048	VPusAfsgcag(Cgn)aaucugUfaCfaguaasasa	2049
AD-738067.1	asusugu(Ahd)CfaGfAfAfucauugcuuaL96	2050	VPusAfsagca(Agn)ugauucUfgUfacaauscsa	2051
AD-738068.1	ususgua(Chd)AfgAfAfUfcauugcuuaaL96	2052	VPusUfsaagc(Agn)augauuCfuGfuacaasusc	2053
AD-738069.1	asusaug(Chd)UfgAfAfGfaaguacgucaL96	2054	VPusGfsacgu(Agn)cuucuuCfaGfcauaususg	2055
AD-738070.1	ascscau(Uhd)GfcUfUfCfacuacccauaL96	2056	VPusAfsuggg(Tgn)agugaaGfcAfauggususu	2057
AD-738071.1	csusgug(Chd)UfgUfAfAfcacaaguagaL96	2058	VPusCfsuacu(Tgn)guguuaCfaGfcacagscsu	2059
AD-738072.1	usgscug(Uhd)AfaCfAfCfaaguagaugaL96	2060	VPusCfsaucu(Agn)cuugugUfuAfcagcascsa	2061
AD-738073.1	ascsagc(Uhd)GfuGfCfUfguaacacaaaL96	2062	VPusUfsugug(Tgn)uacagcAfcAfgcuguscsa	2063
AD-738074.1	gscsugu(Ahd)AfcAfCfAfaguagaugcaL96	2064	VPusGfscauc(Tgn)acuuguGfuUfacagcsasc	2065
AD-738075.1	uscsaaa(Chd)UfaGfUfGfcaugaauagaL96	2066	VPusCfsuauu(Cgn)augcacUfaGfuuugasusa	2067
AD-738076.1	csasaac(Uhd)AfgUfGfCfaugaauagaaL96	2068	VPusUfscuau(Tgn)caugcaCfuAfguuugsasu	2069
AD-738077.1	usgscag(Ghd)AfuGfAfUfuguacagaaaL96	2070	VPusUfsucug(Tgn)acaaucAfuCfcugcasgsa	2071
AD-738078.1	gscsagg(Ahd)UfgAfUfUfguacagaauaL96	2072	VPusAfsuucu(Ggn)uacaauCfaUfccugcsasg	2073
AD-738079.1	csasgga(Uhd)GfaUfUfGfuacagaaucaL96	2074	VPusGfsauuc(Tgn)guacaaUfcAfuccugscsa	2075
AD-738080.1	usasuca(Ahd)AfcUfAfGfugcaugaauaL96	2076	VPusAfsuuca(Tgn)gcacuaGfuUfugauascsa	2077
AD-738081.1	ususugu(Ghd)CfcUfGfUfuuuaugugcaL96	2078	VPusGfscaca(Tgn)aaaacaGfgCfacaaasgsa	2079
AD-738082.1	ususgug(Chd)CfuGfUfUfuuaugugcaaL96	2080	VPusUfsgcac(Agn)uaaaacAfgGfcacaasasg	2081
AD-738083.1	csusgca(Ghd)GfaUfGfAfuuguacagaaL96	2082	VPusUfscugu(Agn)caaucaUfcCfugcagsasa	2083
AD-738084.1	csasggu(Chd)AfuGfAfGfagaaugggaaL96	2084	VPusUfsccca(Tgn)ucucucAfuGfaccugsgsg	2085

AD-738085.1	usasugc(Uhd)GfaAfGfAfaguacguccaL96	2086	VPusGfsgacg(Tgn)acuucuUfcAfgcauasusu	2087
AD-738086.1	asusgcu(Ghd)AfaGfAfAfguacguccgaL96	2088	VPusCfsggac(Ggn)uacuucUfuCfagcausasu	2089
AD-738087.1	asasacc(Ahd)UfuGfCfUfucacuacccaL96	2090	VPusGfsggua(Ggn)ugaagcAfaUfgguususg	2091
AD-738088.1	asascca(Uhd)UfgCfUfUfcacuacccaaL96	2092	VPusUfsgggu(Agn)gugaagCfaAfugguususu	2093
AD-738089.1	usasugu(Ghd)CfaCfAfCfauuaggcauaL96	2094	VPusAfsugcc(Tgn)aaugugUfgCfacauasasa	2095
AD-738090.1	usgsugc(Ahd)CfaCfAfUfuaggcauugaL96	2096	VPusCfsaaug(Cgn)cuaaugUfgUfgcacasusa	2097
AD-738091.1	gsgsaug(Ahd)UfuGfUfAfcagaaucauaL96	2098	VPusAfsugau(Tgn)cuguacAfaUfcauccsusg	2099
AD-738092.1	ascscau(Chd)CfaGfAfAfcuggugcaaaL96	2100	VPusUfsugca(Cgn)caguucUfgGfaugguscsa	2101
AD-738093.1	csascog(Ahd)GfaGfAfGfaaugucccaaL96	2102	VPusUfsggga(Cgn)auucucUfcUfcggugscsu	2103
AD-738094.1	gsusugu(Ahd)UfaUfUfAfuucuuguggaL96	2104	VPusCfscaca(Agn)gaauaaUfaUfacaacsusg	2105
AD-738095.1	ususaug(Uhd)GfcAfCfAfcauuaggcaaL96	2106	VPusUfsgccu(Agn)auguguGfcAfcauaasasa	2107
AD-738096.1	asusgug(Chd)AfcAfCfAfuuaggcauuaL96	2108	VPusAfsaugc(Cgn)uaauguGfuGfcacausasa	2109
AD-738097.1	gsusgca(Chd)AfcAfUfUfaggcauugaaL96	2110	VPusUfscaau(Ggn)ccuaauGfuGfugcacsasu	2111
AD-738098.1	usgsauu(Ghd)UfaCfAfGfaaucauugcaL96	2112	VPusGfscaau(Ggn)auucugUfaCfaaucasusc	2113
AD-738099.1	gscsuuc(Ahd)CfuAfCfCfcaucgguguaL96	2114	VPusAfscacc(Ggn)auggguAfgUfgaagcsasa	2115
AD-738100.1	ususuua(Uhd)GfuGfCfAfcacauuaggaL96	2116	VPusCfscuaa(Tgn)gugugcAfcAfuaaaascsa	2117

表12註解：U=尿苷-3`-磷酸酯，u=2`-O-甲基尿苷-3`-磷酸酯，us=2`-O-甲基尿苷-3`-硫代磷酸酯，a=2`-O-甲基腺苷-3`-磷酸酯，A=腺苷-3`-磷酸酯，as=2`-O-甲基腺苷-3`-硫代磷酸酯，(Ahd)=2'-O-十六碳烷基-腺苷-3'-磷酸酯，Gf=2`-氟鳥苷-3`-磷酸酯，Uf=2`-氟尿苷-3`-磷酸酯，Cf=2`-氟胞苷-3`-磷酸酯，Af=2`-氟腺苷-3`-磷酸酯，cs=2`-O-甲基胞苷-3`-磷酸酯，VP=乙烯基磷酸酯 5'，(Agn)=腺苷-二醇核酸(GNA)，gs=2`-O-甲基鳥苷-3`-硫代磷酸酯，(Chd)=2'-O-十六碳烷基-胞苷-3'-磷酸酯，(Tgn)=胸苷-二醇核酸(GNA) S-異構物，(Ghd)=2'-O-十六碳烷基-鳥苷-3'-磷酸酯，與 cs=2`-O-甲基胞苷-3`-硫代磷酸酯。

表13. 其他人類APP未經修飾序列；靶向XM_005548887.2與NM_001198823.1

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	來源名稱
AD-738012.1	CGCUUUCUACACUGUAUUACA	2118	UGUAAUACAGUGUAGAAAGCGAU	2119	XM_005548887.2_3401-3423_as
AD-738013.1	GCUUUCUACACUGUAUUACAA	2120	UUGUAAUACAGUGUAGAAAGCGA	2121	XM_005548887.2_3402-3424_as
AD-738014.1	UUCUACACUGUAUUACAUAAA	2122	UUUAUGUAAUACAGUGUAGAAAG	2123	NM_001198823.1_3306-3328_as
AD-738015.1	UUUCUACACUGUAUUACAUAA	2124	UUAUGUAAUACAGUGUAGAAAGC	2125	NM_001198823.1_3305-3327_as
AD-738016.1	AUUUAGCUGUAUCAAACUAGA	2126	UCUAGUUUGAUACAGCUAAAUUC	2127	XM_005548887.2_2837-2859_as
AD-738017.1	UUCCUGAUCACUAUGCAUUUA	2128	UAAAUGCAUAGUGAUCAGGAAAG	2129	XM_005548887.2_3030-3052_as
AD-738018.1	GUGCUGUAACACAAGUAGAUA	2130	UAUCUACUUGUGUUACAGCACAG	2131	NM_001198823.1_2602-2624_C1A_as
AD-738019.1	UUUAGCUGUAUCAAACUAGUA	2132	UACUAGUUUGAUACAGCUAAAUU	2133	XM_005548887.2_2838-2860_as
AD-738020.1	UUUCCUGAUCACUAUGCAUUA	2134	UAAUGCAUAGUGAUCAGGAAAGG	2135	XM_005548887.2_3029-3051_as
AD-	AAUGGGUUUUGUGUACUGUAA	2136	UUACAGUACACAAAACCCAUUAA	2137	XM_005548887.2_2813-

738021.1					2835_as
AD-738022.1	AUUGUACAGAAUCAUUGCUUA	2138	UAAGCAAUGAUUCUGUACAAUCA	2139	NM_001198823.1_3272-3294_as
AD-738023.1	UUGUACAGAAUCAUUGCUUAA	2140	UUAAGCAAUGAUUCUGUACAAUC	2141	NM_001198823.1_3273-3295_as
AD-738024.1	UUACUGUACAGAUUGCUGCUA	2142	UAGCAGCAAUCUGUACAGUAAAA	2143	XM_005548887.2_3113-3135_as
AD-738025.1	AUAUGCUGAAGAAGUACGUCA	2144	UGACGUACUUCUUCAGCAUAUUG	2145	XM_005548887.2_1740-1762_as
AD-738026.1	ACCAUUGCUUCACUACCCAUA	2146	UAUGGGUAGUGAAGCAAUGGUUU	2147	NM_001198823.1_2506-2528_G1A_as
AD-738027.1	CUGUGCUGUAACACAAGUAGA	2148	UCUACUUGUGUUACAGCACAGCU	2149	NM_001198823.1_2600-2622_as
AD-738028.1	UGCUGUAACACAAGUAGAUGA	2150	UCAUCUACUUGUGUUACAGCACA	2151	NM_001198823.1_2603-2625_G1A_as
AD-738029.1	ACAGCUGUGCUGUAACACAAA	2152	UUUGUGUUACAGCACAGCUGUCA	2153	NM_001198823.1_2596-2618_C1A_as
AD-738030.1	GCUGUAACACAAGUAGAUGCA	2154	UGCAUCUACUUGUGUUACAGCAC	2155	NM_001198823.1_2604-2626_G1A_as
AD-738031.1	UCAAACUAGUGCAUGAAUAGA	2156	UCUAUUCAUGCACUAGUUUGAUA	2157	NM_001198823.1_2742-2764_as
AD-738032.1	CAAACUAGUGCAUGAAUAGAA	2158	UUCUAUUCAUGCACUAGUUUGAU	2159	NM_001198823.1_2743-2765_as
AD-738033.1	UGCAGGAUGAUUGUACAGAAA	2160	UUUCUGUACAAUCAUCCUGCAGA	2161	NM_001198823.1_3263-3285_as

AD-738034.1	GCAGGAUGAUUGUACAGAAUA	2162	UAUUCUGUACAAUCAUCCUGCAG	2163	NM_001198823.1_3264-3286_G1A_as
AD-738035.1	CAGGAUGAUUGUACAGAAUCA	2164	UGAUUCUGUACAAUCAUCCUGCA	2165	NM_001198823.1_3265-3287_as
AD-738036.1	UAUCAAACUAGUGCAUGAAUA	2166	UAUUCAUGCACUAGUUUGAUACA	2167	NM_001198823.1_2740-2762_as
AD-738037.1	UUUGUGCCUGUUUUAUGUGCA	2168	UGCACAUAAAACAGGCACAAAGA	2169	NM_001198823.1_3070-3092_as
AD-738038.1	UUGUGCCUGUUUUAUGUGCAA	2170	UUGCACAUAAAACAGGCACAAAG	2171	NM_001198823.1_3071-3093_G1A_as
AD-738039.1	CUGCAGGAUGAUUGUACAGAA	2172	UUCUGUACAAUCAUCCUGCAGAA	2173	NM_001198823.1_3262-3284_as
AD-738040.1	CAGGUCAUGAGAGAAUGGGAA	2174	UUCCCAUUCUCUCAUGACCUGGG	2175	NM_001198823.1_1369-1391_as
AD-738041.1	UAUGUGCACACAUUAGGCAUA	2176	UAUGCCUAAUGUGUGCACAUAAA	2177	NM_001198823.1_3083-3105_as
AD-738042.1	UGUGCACACAUUAGGCAUUGA	2178	UCAAUGCCUAAUGUGUGCACAUA	2179	NM_001198823.1_3085-3107_as
AD-738043.1	GGAUGAUUGUACAGAAUCAUA	2180	UAUGAUUCUGUACAAUCAUCCUG	2181	NM_001198823.1_3267-3289_as
AD-738044.1	ACCAUCCAGAACUGGUGCAAA	2182	UUUGCACCAGUUCUGGAUGGUCA	2183	NM_001198823.1_424-446_C1A_as
AD-738045.1	UAUGCUGAAGAAGUACGUCCA	2184	UGGACGUACUUCUUCAGCAUAUU	2185	XM_005548887.2_1741-1763_as
AD-738046.1	AUGCUGAAGAAGUACGUCCGA	2186	UCGGACGUACUUCUUCAGCAUAU	2187	XM_005548887.2_1742-1764_as

AD-738047.1	AAACCAUUGCUUCACUACCCA	2188	UGGGUAGUGAAGCAAUGGUUUUG	2189	XM_005548887.2_2614-2636_as
AD-738048.1	AACCAUUGCUUCACUACCCAA	2190	UUGGGUAGUGAAGCAAUGGUUUU	2191	XM_005548887.2_2615-2637_as
AD-397217.2	CACCGAGAGAGAAUGUCCCAA	2192	UUGGGACAUUCUCUCUCGGUGCU	2193	NM_001198823.1_1351-1373_C1A_as
AD-738049.1	GUUGUAUAUUAUUCUUGUGGA	2194	UCCACAAGAAUAAUAUACAACUG	2195	XM_005548887.2_2906-2928_as
AD-738050.1	UUAUGUGCACACAUUAGGCAA	2196	UUGCCUAAUGUGUGCACAUAAAA	2197	NM_001198823.1_3082-3104_as
AD-738051.1	AUGUGCACACAUUAGGCAUUA	2198	UAAUGCCUAAUGUGUGCACAUAA	2199	NM_001198823.1_3084-3106_C1A_as
AD-738052.1	GUGCACACAUUAGGCAUUGAA	2200	UUCAAUGCCUAAUGUGUGCACAU	2201	NM_001198823.1_3086-3108_C1A_as
AD-738053.1	UGAUUGUACAGAAUCAUUGCA	2202	UGCAAUGAUUCUGUACAAUCAUC	2203	NM_001198823.1_3270-3292_as
AD-738054.1	GCUUCACUACCCAUCGGUGUA	2204	UACACCGAUGGGUAGUGAAGCAA	2205	NM_001198823.1_2512-2534_as
AD-738055.1	UUUUAUGUGCACACAUUAGGA	2206	UCCUAAUGUGUGCACAUAAAACA	2207	NM_001198823.1_3080-3102_G1A_as
AD-738056.1	CGCUUUCUACACUGUAUUACA	2208	UGUAAUACAGUGUAGAAAGCGAU	2209	XM_005548887.2_3401-3423_as
AD-738057.1	GCUUUCUACACUGUAUUACAA	2210	UUGUAATACAGUGUAGAAAGCGA	2211	XM_005548887.2_3402-3424_as
AD-738058.1	UUCUACACUGUAUUACAUAAA	2212	UUUAUGTAAUACAGUGUAGAAAG	2213	XM_005548887.2_3405-3427_as

AD-738059.1	UUUCUACACUGUAUUACAUAA	2214	UUAUGUAAUACAGUGUAGAAAGC	2215	XM_005548887.2_3404-3426_as
AD-738060.1	AUUUAGCUGUAUCAAACUAGA	2216	UCUAGUTUGAUACAGCUAAAUUC	2217	XM_005548887.2_2837-2859_as
AD-738061.1	UUCCUGAUCACUAUGCAUUUA	2218	UAAAUGCAUAGUGAUCAGGAAAG	2219	XM_005548887.2_3030-3052_as
AD-738062.1	GUGCUGUAACACAAGUAGAUA	2220	UAUCUACUUGUGUUACAGCACAG	2221	XM_005548887.2_2716-2738_as
AD-738063.1	UUUAGCUGUAUCAAACUAGUA	2222	UACUAGTUUGAUACAGCUAAAUU	2223	XM_005548887.2_2838-2860_as
AD-738064.1	UUUCCUGAUCACUAUGCAUUA	2224	UAAUGCAUAGUGAUCAGGAAAGG	2225	XM_005548887.2_3029-3051_as
AD-738065.1	AAUGGGUUUUGUGUACUGUAA	2226	UUACAGTACACAAAACCCAUUAA	2227	XM_005548887.2_2813-2835_as
AD-738066.1	UUACUGUACAGAUUGCUGCUA	2228	UAGCAGCAAUCUGUACAGUAAAA	2229	XM_005548887.2_3113-3135_as
AD-738067.1	AUUGUACAGAAUCAUUGCUUA	2230	UAAGCAAUGAUUCUGUACAAUCA	2231	XM_005548887.2_3371-3393_as
AD-738068.1	UUGUACAGAAUCAUUGCUUAA	2232	UUAAGCAAUGAUUCUGUACAAUC	2233	XM_005548887.2_3372-3394_as
AD-738069.1	AUAUGCUGAAGAAGUACGUCA	2234	UGACGUACUUCUUCAGCAUAUUG	2235	XM_005548887.2_1740-1762_as
AD-738070.1	ACCAUUGCUUCACUACCCAUA	2236	UAUGGGTAGUGAAGCAAUGGUUU	2237	XM_005548887.2_2616-2638_as
AD-738071.1	CUGUGCUGUAACACAAGUAGA	2238	UCUACUTGUGUUACAGCACAGCU	2239	XM_005548887.2_2714-2736_as

AD-738072.1	UGCUGUAACACAAGUAGAUGA	2240	UCAUCUACUUGUGUUACAGCACA	2241	XM_005548887.2_2717-2739_as
AD-738073.1	ACAGCUGUGCUGUAACACAAA	2242	UUUGUGTUACAGCACAGCUGUCA	2243	XM_005548887.2_2710-2732_as
AD-738074.1	GCUGUAACACAAGUAGAUGCA	2244	UGCAUCTACUUGUGUUACAGCAC	2245	XM_005548887.2_2718-2740_as
AD-738075.1	UCAAACUAGUGCAUGAAUAGA	2246	UCUAUUCAUGCACUAGUUUGAUA	2247	XM_005548887.2_2848-2870_as
AD-738076.1	CAAACUAGUGCAUGAAUAGAA	2248	UUCUAUTCAUGCACUAGUUUGAU	2249	XM_005548887.2_2849-2871_as
AD-738077.1	UGCAGGAUGAUUGUACAGAAA	2250	UUUCUGTACAAUCAUCCUGCAGA	2251	XM_005548887.2_3362-3384_as
AD-738078.1	GCAGGAUGAUUGUACAGAAUA	2252	UAUUCUGUACAAUCAUCCUGCAG	2253	XM_005548887.2_3363-3385_as
AD-738079.1	CAGGAUGAUUGUACAGAAUCA	2254	UGAUUCTGUACAAUCAUCCUGCA	2255	XM_005548887.2_3364-3386_as
AD-738080.1	UAUCAAACUAGUGCAUGAAUA	2256	UAUUCATGCACUAGUUUGAUACA	2257	XM_005548887.2_2846-2868_as
AD-738081.1	UUUGUGCCUGUUUUAUGUGCA	2258	UGCACATAAAACAGGCACAAAGA	2259	XM_005548887.2_3180-3202_as
AD-738082.1	UUGUGCCUGUUUUAUGUGCAA	2260	UUGCACAUAAAACAGGCACAAAG	2261	XM_005548887.2_3181-3203_as
AD-738083.1	CUGCAGGAUGAUUGUACAGAA	2262	UUCUGUACAAUCAUCCUGCAGAA	2263	XM_005548887.2_3361-3383_as
AD-738084.1	CAGGUCAUGAGAGAAUGGGAA	2264	UUCCCATUCUCUCAUGACCUGGG	2265	XM_005548887.2_1487-1509_as

AD-738085.1	UAUGCUGAAGAAGUACGUCCA	2266	UGGACGTACUUCUUCAGCAUAUU	2267	XM_005548887.2_1741-1763_as
AD-738086.1	AUGCUGAAGAAGUACGUCCGA	2268	UCGGACGUACUUCUUCAGCAUAU	2269	XM_005548887.2_1742-1764_as
AD-738087.1	AAACCAUUGCUUCACUACCCA	2270	UGGGUAGUGAAGCAAUGGUUUUG	2271	XM_005548887.2_2614-2636_as
AD-738088.1	AACCAUUGCUUCACUACCCAA	2272	UUGGGUAGUGAAGCAAUGGUUUU	2273	XM_005548887.2_2615-2637_as
AD-738089.1	UAUGUGCACACAUUAGGCAUA	2274	UAUGCCTAAUGUGUGCACAUAAA	2275	XM_005548887.2_3193-3215_as
AD-738090.1	UGUGCACACAUUAGGCAUUGA	2276	UCAAUGCCUAAUGUGUGCACAUA	2277	XM_005548887.2_3195-3217_as
AD-738091.1	GGAUGAUUGUACAGAAUCAUA	2278	UAUGAUTCUGUACAAUCAUCCUG	2279	XM_005548887.2_3366-3388_as
AD-738092.1	ACCAUCCAGAACUGGUGCAAA	2280	UUUGCACCAGUUCUGGAUGGUCA	2281	XM_005548887.2_767-789_as
AD-738093.1	CACCGAGAGAGAAUGUCCCAA	2282	UUGGGACAUUCUCUCUCGGUGCU	2283	XM_005548887.2_1469-1491_as
AD-738094.1	GUUGUAUAUUAUUCUUGUGGA	2284	UCCACAAGAAUAAUAUACAACUG	2285	XM_005548887.2_2906-2928_as
AD-738095.1	UUAUGUGCACACAUUAGGCAA	2286	UUGCCUAAUGUGUGCACAUAAAA	2287	XM_005548887.2_3192-3214_as
AD-738096.1	AUGUGCACACAUUAGGCAUUA	2288	UAAUGCCUAAUGUGUGCACAUAA	2289	XM_005548887.2_3194-3216_as
AD-738097.1	GUGCACACAUUAGGCAUUGAA	2290	UUCAAUGCCUAAUGUGUGCACAU	2291	XM_005548887.2_3196-3218_as

*AD-738098.1	UGAUUGUACAGAAUCAUUGCA	2292	UGCAAUGAUUCUGUACAAUCAUC	2293	XM_005548887.2_3369-3391_as
AD-738099.1	GCUUCACUACCCAUCGGUGUA	2294	UACACCGAUGGGUAGUGAAGCAA	2295	XM_005548887.2_2622-2644_as
AD-738100.1	UUUUAUGUGCACACAUUAGGA	2296	UCCUAATGUGUGCACAUAAAACA	2297	XM_005548887.2_3190-3212_as

表14. 其他人類APP經修飾序列

標靶	雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO
APP	AD-886823.1	usasgug(Chd)AfuGfAfAfuagauucucaL96	2298	VPusGfsagaa(Tgn)cuauucAfuGfcacuasgsu	2299
APP	AD-886824.1	usasgug(Chd)AfugAfAfuagauucucaL96	2300	VPusGfsagaa(Tgn)cuauucAfuGfcacuasgsu	2301
APP	AD-886825.1	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2302	VPusGfsagaa(Tgn)cuauucAfuGfcacuasgsu	2303
APP	AD-886826.1	usasgug(Chd)AfudGadAuagauucucaL96	2304	VPusGfsagaa(Tgn)cuauUfcAfuGfcacuasgsu	2305
APP	AD-886827.1	usasgug(Chd)AfuGfAfAfuagauucucaL96	2306	VPusdGsagaa(Tgn)cuauucAfuGfcacuasgsu	2307
APP	AD-886828.1	usasgug(Chd)AfuGfAfAfuagauucucaL96	2308	VPusGfsagaa(Tgn)cuauucAfugcacuasgsu	2309
APP	AD-886829.1	usasgug(Chd)AfuGfAfAfuagauucucaL96	2310	VPusGfsagaa(Tgn)cuauucAfudGcacuasgsu	2311

APP	AD-886830.1	usasgug(Chd)AfuGfaAfuagauucucaL96	2312	VPusGfsagaa(Tgn)cuaudTcAfudGcacuasgsu	2313
APP	AD-886831.1	usasgug(Chd)AfuGfaAfuagauucucaL96	2314	VPusGfsagaa(Tgn)cuaudTcAfugcacuasgsu	2315
APP	AD-886832.1	usasgug(Chd)AfuGfAfAfuagauucucaL96	2316	VPusdGsagaa(Tgn)cuauucAfudGcacuasgsu	2317
APP	AD-886833.1	usasgug(Chd)AfuGfaAfuagauucucaL96	2318	VPusdGsagaa(Tgn)cuaudTcAfudGcacuasgsu	2319
APP	AD-886834.1	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2320	VPusdGsagaa(Tgn)cuauucAfuGfcacuasgsu	2321
APP	AD-886836.1	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2322	VPusGfsagaa(Tgn)cuauucAfudGcacuasgsu	2323
APP	AD-886837.1	usasgug(Chd)AfudGaAfuagauucucaL96	2324	VPusGfsagaa(Tgn)cuaudTcAfudGcacuasgsu	2325
APP	AD-886838.1	usasgug(Chd)AfudGaAfuagauucucaL96	2326	VPusGfsagaa(Tgn)cuaudTcAfugcacuasgsu	2327
APP	AD-886839.1	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2328	VPusdGsagaa(Tgn)cuauucAfudGcacuasgsu	2329
APP	AD-886839.2	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2330	VPusdGsagaa(Tgn)cuauucAfudGcacuasgsu	2331
APP	AD-886840.1	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2332	VPusdGsagaa(Tgn)cuaudTcAfudGcacuasgsu	2333
APP	AD-886841.1	usasgug(Chd)AfudGaAfuagauucucaL96	2334	VPusdGsagaa(Tgn)cuaudTcAfudGcacuasgsu	2335
APP	AD-886842.1	usasgug(Chd)AfudGadAuagauucucaL96	2336	VPusdGsagaa(Tgn)cuaudTcAfudGcacuasgsu	2337

APP	AD-886843.1	usasgug(Chd)audGadAuagauucucaL96	2338	VPusdGsagaa(Tgn)cuaudTcAfudGcacuasgsu	2339
APP	AD-886844.1	usasgug(Chd)audGadAuagauucucaL96	2340	VPudGagaa(Tgn)cuaudTcAfudGcacuasgsu	2341
APP	AD-886845.1	usasgug(Chd)audGadAuagauucucaL96	2342	VPudGagaa(Tgn)cuauUfcAfudGcacuasgsu	2343
APP	AD-886846.1	usasgug(Chd)audGadAuagauucucaL96	2344	VPudGadGadAucuauUfcAfudGcacuasgsu	2345
APP	AD-886847.1	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2346	VPudGagaa(Tgn)cuauucAfudGcacuasgsu	2347
APP	AD-886848.1	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2348	VPusdGsagadA(Tgn)cuauucAfudGcacuasgsu	2349
APP	AD-886849.1	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2350	VPusdGsagdAa(Tgn)cuauucAfudGcacuasgsu	2351
APP	AD-886850.1	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2352	VPusdGsagadA(Tgn)cuaudTcAfudGcacuasgsu	2353
APP	AD-886851.1	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2354	VPusdGsagdAa(Tgn)cuaudTcAfudGcacuasgsu	2355
APP	AD-886852.1	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2356	VPusdGsagadA(Tgn)cuaudTcAfugcacuasgsu	2357
APP	AD-886853.1	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2358	VPusdGsagdAa(Tgn)cuaudTcAfugcacuasgsu	2359
APP	AD-886854.1	usasgug(Chd)AfudGadAuagauucucaL96	2360	VPusdGsagdAa(Tgn)cuaudTcAfugcacuasgsu	2361
APP	AD-886855.1	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2362	VPudGagadA(Tgn)cuauucAfudGcacuasgsu	2363

APP	AD-886856.1	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2364	VPudGagdAa(Tgn)cuauucAfudGcacuasgsu	2365
APP	AD-886857.1	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2366	VPudGagadA(Tgn)cuaudTcAfudGcacuasgsu	2367
APP	AD-886858.1	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2368	VPudGagdAa(Tgn)cuaudTcAfudGcacuasgsu	2369
APP	AD-886859.1	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2370	VPudGagadA(Tgn)cuaudTcAfugcacuasgsu	2371
APP	AD-886860.1	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2372	VPudGagdAa(Tgn)cuaudTcAfugcacuasgsu	2373
APP	AD-886861.1	usasgug(Chd)AfuGfAfAfuagauucucaL96	2374	VPusGfsagaa(Tgn)cuauucAfuGfcacuasusg	2375
APP	AD-886862.1	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2376	VPusdGsagadA(Tgn)cuaudTcAfudGcacuasusg	2377
APP	AD-886863.1	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2378	VPusdGsagdAa(Tgn)cuaudTcAfudGcacuasusg	2379
APP	AD-886864.1	gsgscua(Chd)GfaAfAfAfuccaaccuaaL96	2380	VPusUfsaggu(Tgn)ggauuuUfcGfuagccsgsu	2381
APP	AD-886865.1	gsgscua(Chd)gaAfAfAfuccaaccuaaL96	2382	VPusUfsaggu(Tgn)ggauuuUfcGfuagccsgsu	2383
APP	AD-886866.1	gsgscua(Chd)dGaAfAfAfuccaaccuaaL96	2384	VPusUfsaggu(Tgn)ggauuuUfcGfuagccsgsu	2385
APP	AD-886867.1	gsgscua(Chd)GfaAfAfAfuccaaccuaaL96	2386	VPuUfaggu(Tgn)ggauuuUfcGfuagccsgsu	2387
APP	AD-886868.1	gsgscua(Chd)GfaAfAfAfuccaaccuaaL96	2388	VPusUfsaggu(Tgn)ggauuuUfcguagccsgsu	2389

APP	AD-886869.1	gsgscua(Chd)GfaAfAfAfuccaaccuaaL96	2390	VPusUfsaggu(Tgn)ggauuuUfcdGuagccsgsu	2391
APP	AD-886870.1	gsgscua(Chd)GfaAfAfAfuccaaccuaaL96	2392	VPusUfsaggu(Tgn)ggaudTuUfcdGuagccsgsu	2393
APP	AD-886871.1	gsgscua(Chd)gaAfaAfuccaaccuaaL96	2394	VPusUfsaggu(Tgn)ggaudTuUfcdGuagccsgsu	2395
APP	AD-886872.1	gsgscua(Chd)gaAfaAfuccaaccuaaL96	2396	VPusUfsaggu(Tgn)ggauUfuUfcdGuagccsgsu	2397
APP	AD-886873.1	gsgscua(Chd)gadAadAuccaaccuaaL96	2398	VPusUfsaggu(Tgn)ggaudTuUfcdGuagccsgsu	2399
APP	AD-886874.1	gsgscua(Chd)GfaAfAfAfuccaaccuaaL96	2400	VPusUfsaggu(Tgn)ggaudTuUfcguagccsgsu	2401
APP	AD-886875.1	gsgscua(Chd)gaAfaAfuccaaccuaaL96	2402	VPusUfsaggu(Tgn)ggaudTuUfcguagccsgsu	2403
APP	AD-886876.1	gsgscua(Chd)gaAfaAfuccaaccuaaL96	2404	VPusUfsaggu(Tgn)ggauUfuUfcguagccsgsu	2405
APP	AD-886877.1	gsgscua(Chd)gadAadAuccaaccuaaL96	2406	VPusUfsaggu(Tgn)ggaudTuUfcguagccsgsu	2407
APP	AD-886878.1	gsgscua(Chd)gaAfAfAfuccaaccuaaL96	2408	VPusUfsaggu(Tgn)ggauuuUfcguagccsgsu	2409
APP	AD-886879.1	gsgscua(Chd)gaAfAfAfuccaaccuaaL96	2410	VPusUfsaggu(Tgn)ggauuuUfcdGuagccsgsu	2411
APP	AD-886880.1	gsgscua(Chd)gaAfAfAfuccaaccuaaL96	2412	VPusUfsaggu(Tgn)ggaudTuUfcdGuagccsgsu	2413
APP	AD-886881.1	gsgscua(Chd)gaAfAfAfuccaaccuaaL96	2414	VPusUfsaggu(Tgn)ggaudTuUfcguagccsgsu	2415

APP	AD-886882.1	gsgscua(Chd)gaAfAfAfuccaaccuaaL96	2416	VPuUfaggdT(Tgn)ggauuuUfcguagccsgsu	2417
APP	AD-886883.1	gsgscua(Chd)gaAfAfAfuccaaccuaaL96	2418	VPuUfaggdT(Tgn)ggauuuUfcdGuagccsgsu	2419
APP	AD-886884.1	gsgscua(Chd)gaAfAfAfuccaaccuaaL96	2420	VPuUfaggdT(Tgn)ggaudTuUfcdGuagccsgsu	2421
APP	AD-886885.1	gsgscua(Chd)gaAfAfAfuccaaccuaaL96	2422	VPuUfaggdT(Tgn)ggaudTuUfcguagccsgsu	2423
APP	AD-886886.1	gsgscua(Chd)gaAfAfAfuccaaccuaaL96	2424	VPuUfagdGu(Tgn)ggauuuUfcguagccsgsu	2425
APP	AD-886887.1	gsgscua(Chd)gaAfAfAfuccaaccuaaL96	2426	VPuUfagdGu(Tgn)ggauuuUfcdGuagccsgsu	2427
APP	AD-886888.1	gsgscua(Chd)gaAfAfAfuccaaccuaaL96	2428	VPuUfagdGu(Tgn)ggaudTuUfcdGuagccsgsu	2429
APP	AD-886889.1	gsgscua(Chd)gaAfAfAfuccaaccuaaL96	2430	VPuUfagdGu(Tgn)ggaudTuUfcguagccsgsu	2431
APP	AD-886890.1	gsgscua(Chd)GfaAfAfAfuccaaccuaaL96	2432	VPusUfsaggu(Tgn)ggauuuUfcGfuagccsusg	2433
APP	AD-886891.1	gsgscua(Chd)gaAfAfAfuccaaccuaaL96	2434	VPusUfsaggu(Tgn)ggauuuUfcdGuagccsusg	2435
APP	AD-886892.1	gsgscua(Chd)gaAfAfAfuccaaccuaaL96	2436	VPuUfaggdT(Tgn)ggaudTuUfcdGuagccsusg	2437
APP	AD-886893.1	gsgscua(Chd)gaAfAfAfuccaaccuaaL96	2438	VPuUfagdGu(Tgn)ggaudTuUfcdGuagccsusg	2439
APP	AD-886894.1	asasaga(Ghd)CfaAfAfAfcuauucagaaL96	2440	VPusUfscugAfaUfAfguuuUfgCfucuuuscsu	2441

APP	AD-886895.1	asasag(Ahd)gCfaAfAfAfcuauucagaaL96	2442	VPusUfscugAfaUfAfguuuUfgCfucuuuscsu	2443
APP	AD-886896.1	asasagag(Chd)aAfAfAfcuauucagaaL96	2444	VPusUfscugAfaUfAfguuuUfgCfucuuuscsu	2445
APP	AD-886897.1	asasagagCfaAfAfAfcua(Uhd)ucagaaL96	2446	VPusUfscugAfaUfAfguuuUfgCfucuuuscsu	2447
APP	AD-886898.1	asasagagCfaAfAfAfcuau(Uhd)cagaaL96	2448	VPusUfscugAfaUfAfguuuUfgCfucuuuscsu	2449
APP	AD-886899.1	asasagagCfaAfAfAfcuauu(Chd)agaaL96	2450	VPusUfscugAfaUfAfguuuUfgCfucuuuscsu	2451
APP	AD-886900.1	asasaga(Ghd)CfaAfAfAfcuauucagaaL96	2452	VPusUfscugAfauaguuuUfgCfucuuuscsu	2453
APP	AD-886901.1	asasaga(Ghd)CfaAfAfAfcuauucagaaL96	2454	VPuUfcugAfaUfAfguuuUfgCfucuuuscsu	2455
APP	AD-886902.1	asasaga(Ghd)CfaAfAfAfcuauucagaaL96	2456	VPuUfcugAfauaguuuUfgCfucuuuscsu	2457
APP	AD-886903.1	asasag(Ahd)gCfaAfAfAfcuauucagaaL96	2458	VPuUfcugAfaUfAfguuuUfgCfucuuuscsu	2459
APP	AD-886904.1	asasag(Ahd)gCfaAfAfAfcuauucagaaL96	2460	VPuUfcugAfauaguuuUfgCfucuuuscsu	2461
APP	AD-886905.1	asasagag(Chd)aAfAfAfcuauucagaaL96	2462	VPuUfcugAfaUfAfguuuUfgCfucuuuscsu	2463
APP	AD-886906.1	asasagag(Chd)aAfAfAfcuauucagaaL96	2464	VPuUfcugAfauaguuuUfgCfucuuuscsu	2465
APP	AD-886907.1	asasagag(Chd)aAfaAfcuauucagaaL96	2466	VPuUfcugAfauagudTuUfgCfucuuuscsu	2467

APP	AD-886908.1	asasagag(Chd)adAadAcuauucagaaL96	2468	VPuUfcugAfauagudTuUfgCfucuuuscsu	2469
APP	AD-886909.1	asasagag(Chd)adAadAcuauucagaaL96	2470	VPuUfcugdAauagudTuUfgdCucuuuscsu	2471
APP	AD-886910.1	asasaga(Ghd)CfaAfAfAfcuauucagaaL96	2472	VPusUfscugAfauaguuuUfgCfucuuususg	2473
APP	AD-886911.1	asasagagCfaAfAfAfcua(Uhd)ucagaaL96	2474	VPuUfcugAfauaguuuUfgCfucuuususg	2475
APP	AD-886912.1	asasagag(Chd)aAfAfAfcuauucagaaL96	2476	VPuUfcugAfauaguuuUfgCfucuuususg	2477
APP	AD-886913.1	ususuau(Ghd)AfuUfUfAfcucauuaucaL96	2478	VPusGfsauaAfuGfAfguaaAfuCfauaaasasc	2479
APP	AD-886914.1	ususua(Uhd)gAfuUfUfAfcucauuaucaL96	2480	VPusGfsauaAfuGfAfguaaAfuCfauaaasasc	2481
APP	AD-886915.1	ususuaug(Ahd)uUfUfAfcucauuaucaL96	2482	VPusGfsauaAfuGfAfguaaAfuCfauaaasasc	2483
APP	AD-886916.1	ususuaugAfuUfUfAfcuc(Ahd)uuaucaL96	2484	VPusGfsauaAfuGfAfguaaAfuCfauaaasasc	2485
APP	AD-886917.1	ususuaugAfuUfUfAfcuca(Uhd)uaucaL96	2486	VPusGfsauaAfuGfAfguaaAfuCfauaaasasc	2487
APP	AD-886918.1	ususuaugAfuUfUfAfcucau(Uhd)aucaL96	2488	VPusGfsauaAfuGfAfguaaAfuCfauaaasasc	2489
APP	AD-886919.1	ususuau(Ghd)AfuUfUfAfcucauuaucaL96	2490	VPusGfsauaAfugaguaaAfuCfauaaasasc	2491
APP	AD-886920.1	ususuau(Ghd)AfuUfUfAfcucauuaucaL96	2492	VPusdGsauaAfugaguaaAfuCfauaaasasc	2493

APP	AD-886921.1	ususuau(Ghd)AfuUfUfAfcucauuaucaL96	2494	VPudGauaAfugaguaaAfuCfauaaasasc	2495
APP	AD-886922.1	ususua(Uhd)gAfuUfUfAfcucauuaucaL96	2496	VPusdGsauaAfugaguaaAfuCfauaaasasc	2497
APP	AD-886923.1	ususua(Uhd)gAfuUfUfAfcucauuaucaL96	2498	VPudGauaAfugaguaaAfuCfauaaasasc	2499
APP	AD-886924.1	ususuaug(Ahd)uUfUfAfcucauuaucaL96	2500	VPusdGsauaAfugaguaaAfuCfauaaasasc	2501
APP	AD-886925.1	ususuaug(Ahd)uUfUfAfcucauuaucaL96	2502	VPudGauaAfugaguaaAfuCfauaaasasc	2503
APP	AD-886926.1	ususuaug(Ahd)uUfuAfcucauuaucaL96	2504	VPudGauadAugagudAaAfuCfauaaasasc	2505
APP	AD-886927.1	ususuaug(Ahd)uUfudAcucauuaucaL96	2506	VPudGauadAugagudAaAfuCfauaaasasc	2507
APP	AD-886928.1	ususuaug(Ahd)uUfudAcucauuaucaL96	2508	VPudGauadAugagudAaAfudCauaaasasc	2509
APP	AD-886929.1	ususuau(Ghd)AfuUfUfAfcucauuaucaL96	2510	VPusGfsauaAfugaguaaAfuCfauaaasusg	2511
APP	AD-886930.1	ususuaugAfuUfUfAfcuc(Ahd)uuaucaL96	2512	VPusdGsauaAfugaguaaAfuCfauaaasusg	2513
APP	AD-886931.1	ususuaug(Ahd)uUfUfAfcucauuaucaL96	2514	VPusdGsauaAfugaguaaAfuCfauaaasusg	2515

表14註解：U=尿苷-3`-磷酸酯，u=2`-O-甲基尿苷-3`-磷酸酯，us=2`-O-甲基尿苷-3`-硫代磷酸酯，a=2`-O-甲基腺苷-3`-磷酸酯，A=腺苷-3`-磷酸酯，as=2`-O-甲基腺苷-3`-硫代磷酸酯，(Ahd)=2'-O-十六碳烷基-腺苷-3'-磷酸酯，Gf=2`-氟鳥苷-3`-磷酸酯，Uf=2`-氟尿苷-3`-磷酸酯，Cf=2`-氟胞苷-3`-磷酸酯，Af=2`-氟腺苷-3`-磷酸酯，cs=2`-O-甲基胞苷-3`-磷酸酯，VP=乙烯基磷酸酯 5'，(Agn)=腺苷-二醇核酸(GNA)，gs=2`-O-甲基鳥苷-3`-硫代磷酸酯，(Chd)=2'-O-十六碳烷基-胞苷-3'-磷酸酯，(Tgn)=胸苷-二醇核酸(GNA) S-異構物，(Ghd)=2'-O-十六碳烷基-鳥苷-3'-磷酸酯，與 cs=2`-O-甲基胞苷-3`-硫代磷酸酯。

表15. 其他APP未經修飾序列

雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO
AD-886823.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2516	UGAGAATCUAUUCAUGCACUAGU	2517
AD-886824.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2518	UGAGAATCUAUUCAUGCACUAGU	2519
AD-886825.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2520	UGAGAATCUAUUCAUGCACUAGU	2521
AD-886826.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2522	UGAGAATCUAUUCAUGCACUAGU	2523
AD-886827.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2524	UGAGAATCUAUUCAUGCACUAGU	2525
AD-886828.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2526	UGAGAATCUAUUCAUGCACUAGU	2527
AD-886829.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2528	UGAGAATCUAUUCAUGCACUAGU	2529
AD-886830.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2530	UGAGAATCUAUTCAUGCACUAGU	2531
AD-886831.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2532	UGAGAATCUAUTCAUGCACUAGU	2533
AD-886832.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2534	UGAGAATCUAUUCAUGCACUAGU	2535

AD-886833.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2536	UGAGAATCUAUTCAUGCACUAGU	2537
AD-886834.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2538	UGAGAATCUAUUCAUGCACUAGU	2539
AD-886836.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2540	UGAGAATCUAUUCAUGCACUAGU	2541
AD-886837.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2542	UGAGAATCUAUTCAUGCACUAGU	2543
AD-886838.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2544	UGAGAATCUAUTCAUGCACUAGU	2545
AD-886839.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2546	UGAGAATCUAUUCAUGCACUAGU	2547
AD-886839.2	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2548	UGAGAATCUAUUCAUGCACUAGU	2549
AD-886840.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2550	UGAGAATCUAUTCAUGCACUAGU	2551
AD-886841.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2552	UGAGAATCUAUTCAUGCACUAGU	2553
AD-886842.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2554	UGAGAATCUAUTCAUGCACUAGU	2555
AD-886843.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2556	UGAGAATCUAUTCAUGCACUAGU	2557
AD-886844.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2558	UGAGAATCUAUTCAUGCACUAGU	2559
AD-886845.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2560	UGAGAATCUAUUCAUGCACUAGU	2561

AD-886846.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2562	UGAGAAUCUAUUCAUGCACUAGU	2563
AD-886847.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2564	UGAGAATCUAUUCAUGCACUAGU	2565
AD-886848.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2566	UGAGAATCUAUUCAUGCACUAGU	2567
AD-886849.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2568	UGAGAATCUAUUCAUGCACUAGU	2569
AD-886850.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2570	UGAGAATCUAUTCAUGCACUAGU	2571
AD-886851.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2572	UGAGAATCUAUTCAUGCACUAGU	2573
AD-886852.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2574	UGAGAATCUAUTCAUGCACUAGU	2575
AD-886853.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2576	UGAGAATCUAUTCAUGCACUAGU	2577
AD-886854.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2578	UGAGAATCUAUTCAUGCACUAGU	2579
AD-886855.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2580	UGAGAATCUAUUCAUGCACUAGU	2581
AD-886856.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2582	UGAGAATCUAUUCAUGCACUAGU	2583
AD-886857.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2584	UGAGAATCUAUTCAUGCACUAGU	2585
AD-886858.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2586	UGAGAATCUAUTCAUGCACUAGU	2587

AD-886859.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2588	UGAGAATCUAUTCAUGCACUAGU	2589
AD-886860.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2590	UGAGAATCUAUTCAUGCACUAGU	2591
AD-886861.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2592	UGAGAATCUAUUCAUGCACUAUG	2593
AD-886862.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2594	UGAGAATCUAUTCAUGCACUAUG	2595
AD-886863.1	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2596	UGAGAATCUAUTCAUGCACUAUG	2597
AD-886864.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2598	UUAGGUTGGAUUUUCGUAGCCGU	2599
AD-886865.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2600	UUAGGUTGGAUUUUCGUAGCCGU	2601
AD-886866.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2602	UUAGGUTGGAUUUUCGUAGCCGU	2603
AD-886867.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2604	UUAGGUTGGAUUUUCGUAGCCGU	2605
AD-886868.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2606	UUAGGUTGGAUUUUCGUAGCCGU	2607
AD-886869.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2608	UUAGGUTGGAUUUUCGUAGCCGU	2609
AD-886870.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2610	UUAGGUTGGAUTUUCGUAGCCGU	2611
AD-886871.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2612	UUAGGUTGGAUTUUCGUAGCCGU	2613

AD-886872.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2614	UUAGGUTGGAUUUUCGUAGCCGU	2615
AD-886873.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2616	UUAGGUTGGAUTUUCGUAGCCGU	2617
AD-886874.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2618	UUAGGUTGGAUTUUCGUAGCCGU	2619
AD-886875.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2620	UUAGGUTGGAUTUUCGUAGCCGU	2621
AD-886876.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2622	UUAGGUTGGAUUUUCGUAGCCGU	2623
AD-886877.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2624	UUAGGUTGGAUTUUCGUAGCCGU	2625
AD-886878.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2626	UUAGGUTGGAUUUUCGUAGCCGU	2627
AD-886879.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2628	UUAGGUTGGAUUUUCGUAGCCGU	2629
AD-886880.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2630	UUAGGUTGGAUTUUCGUAGCCGU	2631
AD-886881.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2632	UUAGGUTGGAUTUUCGUAGCCGU	2633
AD-886882.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2634	UUAGGTTGGAUUUUCGUAGCCGU	2635
AD-886883.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2636	UUAGGTTGGAUUUUCGUAGCCGU	2637
AD-886884.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2638	UUAGGTTGGAUTUUCGUAGCCGU	2639

• AD-886885.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2640	UUAGGTTGGAUTUUCGUAGCCGU	2641
AD-886886.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2642	UUAGGUTGGAUUUUCGUAGCCGU	2643
AD-886887.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2644	UUAGGUTGGAUUUUCGUAGCCGU	2645
AD-886888.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2646	UUAGGUTGGAUTUUCGUAGCCGU	2647
AD-886889.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2648	UUAGGUTGGAUTUUCGUAGCCGU	2649
AD-886890.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2650	UUAGGUTGGAUUUUCGUAGCCUG	2651
AD-886891.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2652	UUAGGUTGGAUUUUCGUAGCCUG	2653
AD-886892.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2654	UUAGGTTGGAUTUUCGUAGCCUG	2655
AD-886893.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2656	UUAGGUTGGAUTUUCGUAGCCUG	2657
AD-886894.1	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2658	UUCUGAAUAGUUUUGCUCUUUCU	2659
AD-886895.1	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2660	UUCUGAAUAGUUUUGCUCUUUCU	2661
AD-886896.1	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2662	UUCUGAAUAGUUUUGCUCUUUCU	2663
AD-886897.1	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2664	UUCUGAAUAGUUUUGCUCUUUCU	2665

AD-886898.1	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2666	UUCUGAAUAGUUUUGCUCUUUCU	2667
AD-886899.1	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2668	UUCUGAAUAGUUUUGCUCUUUCU	2669
AD-886900.1	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2670	UUCUGAAUAGUUUUGCUCUUUCU	2671
AD-886901.1	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2672	UUCUGAAUAGUUUUGCUCUUUCU	2673
AD-886902.1	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2674	UUCUGAAUAGUUUUGCUCUUUCU	2675
AD-886903.1	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2676	UUCUGAAUAGUUUUGCUCUUUCU	2677
AD-886904.1	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2678	UUCUGAAUAGUUUUGCUCUUUCU	2679
AD-886905.1	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2680	UUCUGAAUAGUUUUGCUCUUUCU	2681
AD-886906.1	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2682	UUCUGAAUAGUUUUGCUCUUUCU	2683
AD-886907.1	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2684	UUCUGAAUAGUTUUGCUCUUUCU	2685
AD-886908.1	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2686	UUCUGAAUAGUTUUGCUCUUUCU	2687
AD-886909.1	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2688	UUCUGAAUAGUTUUGCUCUUUCU	2689
AD-886910.1	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2690	UUCUGAAUAGUUUUGCUCUUUUG	2691

AD-886911.1	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2692	UUCUGAAUAGUUUUGCUCUUUUG	2693
AD-886912.1	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2694	UUCUGAAUAGUUUUGCUCUUUUG	2695
AD-886913.1	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2696	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAAC	2697
AD-886914.1	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2698	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAAC	2699
AD-886915.1	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2700	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAAC	2701
AD-886916.1	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2702	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAAC	2703
AD-886917.1	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2704	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAAC	2705
AD-886918.1	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2706	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAAC	2707
AD-886919.1	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2708	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAAC	2709
AD-886920.1	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2710	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAAC	2711
AD-886921.1	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2712	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAAC	2713
AD-886922.1	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2714	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAAC	2715
AD-886923.1	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2716	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAAC	2717

• AD-886924.1	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2718	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAAC	2719
AD-886925.1	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2720	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAAC	2721
AD-886926.1	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2722	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAAC	2723
AD-886927.1	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2724	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAAC	2725
AD-886928.1	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2726	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAAC	2727
AD-886929.1	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2728	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAUG	2729
AD-886930.1	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2730	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAUG	2731
AD-886931.1	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2732	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAUG	2733

表16A. 其他人類**APP**經修飾之正義股序列與標靶

雙螺旋名稱	標靶	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-961583	APP	gsgscua(Chd)gadAadAuccaaccusasa	2734	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2735
AD-961584	APP	asasagag(Chd)aAfaAfcuauucagsasa	2736	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2737
AD-961585	APP	asasagag(Chd)adAadAcuauucagsasa	2738	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2739

【0703】 表 17 綜合說明在 Be(2)細胞中，在 10 nM、1 nM 或 0.1 nM 下進行多重劑量 APP 篩選之結果。數據係以相對於 AD-1955 非靶向對照處之訊息殘留百分比表示。

AD-961586	APP	ususuau(Ghd)AfuUfUfAfcucauuauscsa	2740	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2741

表16A註解：U=尿苷-3`-磷酸酯，u=2`-O-甲基尿苷-3`-磷酸酯，us=2`-O-甲基尿苷-3`-硫代磷酸酯，a=2`-O-甲基腺苷-3`-磷酸酯，A=腺苷-3`-磷酸酯，as=2`-O-甲基腺苷-3`-硫代磷酸酯，(Ahd)=2'-O-十六碳烷基-腺苷-3'-磷酸酯，Gf=2`-氟鳥苷-3`-磷酸酯，Uf=2`-氟尿苷-3`-磷酸酯，Cf=2`-氟胞苷-3`-磷酸酯，Af=2`-氟腺苷-3`-磷酸酯，cs=2`-O-甲基胞苷-3`-磷酸酯，VP= 乙烯基磷酸酯 5'，(Agn)=腺苷-二醇核酸(GNA)，gs=2`-O-甲基鳥苷-3`-硫代磷酸酯，(Chd)= 2'-O-十六碳烷基-胞苷-3'-磷酸酯，(Tgn)=胸苷-二醇核酸(GNA) S-異構物，(Ghd)=2'-O-十六碳烷基-鳥苷-3'-磷酸酯，與cs=2`-O-甲基胞苷-3`-硫代磷酸酯。

表16B. 其他人類APP經修飾之反義序列與標靶

雙螺旋名稱	標靶	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列	SEQ ID NO
AD-961583	APP	VPusUfsaggu(Tgn)ggaudTuUfcdGuagccsgsu	2742	UUAGGUTGGAUTUUCGUAGCCGU	2743
AD-961584	APP	VPuUfcugAfauagudTuUfgCfucuuuscsu	2744	UUCUGAAUAGUTUUGCUCUUUCU	2745
AD-961585	APP	VPuUfcugdAauagudTuUfgdCucuuuscsu	2746	UUCUGAAUAGUTUUGCUCUUUCU	2747
AD-961586	APP	VPusGfsauaAfugaguaaAfuCfauaaasusg	2748	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAUG	2749

表16B註解：U=尿苷-3`-磷酸酯，u=2`-O-甲基尿苷-3`-磷酸酯，us=2`-O-甲基尿苷-3`-硫代磷酸酯，a=2`-O-甲基腺苷-3`-磷酸酯，A=腺苷-3`-磷酸酯，as=2`-O-甲基腺苷-3`-硫代磷酸酯，(Ahd)=2'-O-十六碳烷基-腺苷-3'-磷酸酯，Gf= 2`-氟鳥苷-3`-磷酸酯，Uf=2`- 氟尿苷-3`- 磷酸酯，Cf=2`-氟胞苷-3`-磷酸酯，Af=2`-氟腺苷-3`-磷酸酯，cs=2`-O-甲基胞苷-3`-磷酸酯，VP=乙烯基磷酸酯 5'，(Agn)=腺苷-二醇核酸(GNA)，gs=2`-O-甲基鳥苷-3`-硫代磷酸酯，(Chd)=2'-O-十六碳烷基-胞苷-3'-磷酸酯，(Tgn)=胸苷-二醇核酸(GNA) S-異構物，(Ghd)=2'-O-十六碳烷基-鳥苷-3'-磷酸酯，與 cs=2`-O-甲基胞苷-3`-硫代磷酸酯。

表 17. Be(2)C 細胞株在 10 nM、1 nM、與 0.1 nM 下之 APP 劑量篩選試驗

雙螺旋	訊息殘留 平均值(%)	標準偏差	劑量	劑量單位
AD-738012.1	12.47	3.92	10	nM
AD-738013.1	8.78	1.74	10	nM
AD-738014.1	10.27	3.95	10	nM
AD-738015.1	9.84	3.00	10	nM
AD-738016.1	11.79	4.10	10	nM
AD-738017.1	12.85	2.41	10	nM
AD-738018.1	13.22	2.40	10	nM
AD-738019.1	14.57	2.64	10	nM
AD-738020.1	9.06	2.84	10	nM
AD-738021.1	12.95	6.42	10	nM
AD-738022.1	10.55	1.29	10	nM
AD-738023.1	8.22	1.41	10	nM
AD-738024.1	13.51	4.75	10	nM
AD-738025.1	48.96	7.46	10	nM
AD-738026.1	11.78	2.88	10	nM
AD-738027.1	10.71	2.22	10	nM
AD-738028.1	18.52	2.12	10	nM
AD-738029.1	17.74	4.49	10	nM

AD-738030.1	25.60	5.77	10	nM
AD-738031.1	28.70	6.14	10	nM
AD-738032.1	13.38	9.34	10	nM
AD-738033.1	10.13	1.96	10	nM
AD-738034.1	15.22	6.91	10	nM
AD-738035.1	14.59	5.75	10	nM
AD-738036.1	19.64	12.56	10	nM
AD-738037.1	21.74	10.22	10	nM
AD-738038.1	27.23	3.73	10	nM
AD-738039.1	28.08	5.99	10	nM
AD-738040.1	60.35	0.96	10	nM
AD-738041.1	38.29	15.92	10	nM
AD-738042.1	25.54	7.15	10	nM
AD-738043.1	12.59	4.84	10	nM
AD-738044.1	44.57	13.69	10	nM
AD-738045.1	218.56	104.83	10	nM
AD-738046.1	263.77	29.64	10	nM
AD-738047.1	35.84	3.46	10	nM
AD-738048.1	34.43	4.01	10	nM
AD-397217.2	70.05	6.00	10	nM
AD-738049.1	13.20	6.16	10	nM
AD-738050.1	11.02	0.82	10	nM
AD-738051.1	40.85	6.01	10	nM
AD-738052.1	37.45	14.43	10	nM
AD-738053.1	30.69	7.50	10	nM
AD-738054.1	62.81	13.33	10	nM

AD-738055.1	28.18	9.27	10	nM
AD-738056.1	28.91	4.29	10	nM
AD-738057.1	24.47	7.91	10	nM
AD-738058.1	49.05	8.41	10	nM
AD-738059.1	35.32	9.27	10	nM
AD-738060.1	25.40	3.87	10	nM
AD-738061.1	53.19	2.95	10	nM
AD-738062.1	17.28	7.65	10	nM
AD-738063.1	33.40	9.94	10	nM
AD-738064.1	30.75	4.43	10	nM
AD-738065.1	28.34	14.64	10	nM
AD-738066.1	92.51	16.17	10	nM
AD-738067.1	30.74	7.71	10	nM
AD-738068.1	25.12	2.84	10	nM
AD-738069.1	59.72	9.34	10	nM
AD-738070.1	35.03	9.43	10	nM
AD-738071.1	15.79	2.79	10	nM
AD-738072.1	63.54	33.06	10	nM
AD-738073.1	28.05	3.62	10	nM
AD-738074.1	31.74	5.88	10	nM
AD-738075.1	174.04	56.95	10	nM
AD-738076.1	29.35	8.89	10	nM
AD-738077.1	14.69	5.00	10	nM
AD-738078.1	15.15	2.61	10	nM
AD-738079.1	11.40	3.42	10	nM
AD-738080.1	10.80	0.91	10	nM

AD-738081.1	36.37	8.31	10	nM
AD-738082.1	28.65	4.80	10	nM
AD-738083.1	9.98	0.75	10	nM
AD-738084.1	31.76	4.26	10	nM
AD-738085.1	48.74	6.11	10	nM
AD-738086.1	60.41	10.30	10	nM
AD-738087.1	12.21	2.15	10	nM
AD-738088.1	44.49	10.16	10	nM
AD-738089.1	31.43	4.82	10	nM
AD-738090.1	23.34	5.54	10	nM
AD-738091.1	35.28	12.92	10	nM
AD-738092.1	89.59	18.72	10	nM
AD-738093.1	71.33	16.07	10	nM
AD-738094.1	18.69	3.23	10	nM
AD-738095.1	30.93	6.90	10	nM
AD-738096.1	26.70	5.20	10	nM
AD-738097.1	65.74	9.99	10	nM
AD-738098.1	16.18	4.17	10	nM
AD-738099.1	48.95	9.69	10	nM
AD-738100.1	67.26	11.31	10	nM
AD-738012.1	17.40	2.53	1	nM
AD-738013.1	15.51	2.70	1	nM
AD-738014.1	23.54	9.95	1	nM
AD-738015.1	21.35	2.38	1	nM
AD-738016.1	20.20	1.90	1	nM
AD-738017.1	15.67	2.60	1	nM

AD-738018.1	17.00	0.80	1	nM
AD-738019.1	17.58	7.97	1	nM
AD-738020.1	15.47	3.64	1	nM
AD-738021.1	14.81	4.24	1	nM
AD-738022.1	13.71	2.86	1	nM
AD-738023.1	17.33	4.91	1	nM
AD-738024.1	20.64	7.04	1	nM
AD-738025.1	95.81	28.98	1	nM
AD-738026.1	28.29	10.28	1	nM
AD-738027.1	15.94	3.44	1	nM
AD-738028.1	25.76	10.62	1	nM
AD-738029.1	18.83	6.50	1	nM
AD-738030.1	30.24	7.29	1	nM
AD-738031.1	30.77	6.54	1	nM
AD-738032.1	25.98	6.57	1	nM
AD-738033.1	31.28	8.14	1	nM
AD-738034.1	25.06	6.27	1	nM
AD-738035.1	21.67	1.11	1	nM
AD-738036.1	32.29	11.81	1	nM
AD-738037.1	30.77	5.48	1	nM
AD-738038.1	19.03	1.00	1	nM
AD-738039.1	20.25	5.55	1	nM
AD-738040.1	51.87	7.09	1	nM
AD-738041.1	35.67	8.23	1	nM
AD-738042.1	33.70	9.34	1	nM
AD-738043.1	19.76	3.35	1	nM

AD-738044.1	43.40	9.46	1	nM
AD-738045.1	97.99	13.43	1	nM
AD-738046.1	112.65	25.09	1	nM
AD-738047.1	37.50	4.18	1	nM
AD-738048.1	23.67	0.94	1	nM
AD-397217.2	60.11	7.67	1	nM
AD-738049.1	20.00	1.41	1	nM
AD-738050.1	36.49	7.06	1	nM
AD-738051.1	27.03	6.08	1	nM
AD-738052.1	31.82	7.17	1	nM
AD-738053.1	14.96	2.91	1	nM
AD-738054.1	32.00	5.62	1	nM
AD-738055.1	27.57	7.73	1	nM
AD-738056.1	15.16	0.70	1	nM
AD-738057.1	14.83	3.32	1	nM
AD-738058.1	33.09	9.91	1	nM
AD-738059.1	26.76	5.77	1	nM
AD-738060.1	11.79	2.64	1	nM
AD-738061.1	28.49	1.35	1	nM
AD-738062.1	15.89	6.49	1	nM
AD-738063.1	25.01	8.31	1	nM
AD-738064.1	16.91	2.56	1	nM
AD-738065.1	15.45	2.85	1	nM
AD-738066.1	51.85	8.48	1	nM
AD-738067.1	20.90	4.96	1	nM
AD-738068.1	15.82	2.70	1	nM

AD-738069.1	81.26	2.84	1	nM
AD-738070.1	59.48	11.42	1	nM
AD-738071.1	15.12	3.89	1	nM
AD-738072.1	40.16	7.78	1	nM
AD-738073.1	18.46	5.20	1	nM
AD-738074.1	27.74	1.97	1	nM
AD-738075.1	83.53	9.94	1	nM
AD-738076.1	50.62	3.51	1	nM
AD-738077.1	21.52	4.49	1	nM
AD-738078.1	24.49	10.05	1	nM
AD-738079.1	8.66	2.69	1	nM
AD-738080.1	28.88	1.12	1	nM
AD-738081.1	77.35	10.22	1	nM
AD-738082.1	48.10	10.63	1	nM
AD-738083.1	23.74	4.60	1	nM
AD-738084.1	100.84	2.83	1	nM
AD-738085.1	101.30	4.73	1	nM
AD-738086.1	60.29	24.33	1	nM
AD-738087.1	9.71	3.71	1	nM
AD-738088.1	79.16	7.79	1	nM
AD-738089.1	35.37	8.78	1	nM
AD-738090.1	37.16	13.37	1	nM
AD-738091.1	49.56	10.83	1	nM
AD-738092.1	79.50	10.15	1	nM
AD-738093.1	96.42	16.26	1	nM
AD-738094.1	41.63	5.90	1	nM

AD-738095.1	45.03	8.10	1	nM
AD-738096.1	44.52	11.55	1	nM
AD-738097.1	78.88	13.42	1	nM
AD-738098.1	28.84	8.43	1	nM
AD-738099.1	68.10	16.73	1	nM
AD-738100.1	84.53	5.73	1	nM
AD-738012.1	35.64	12.05	0.1	nM
AD-738013.1	29.76	5.05	0.1	nM
AD-738014.1	47.17	13.55	0.1	nM
AD-738015.1	35.51	13.38	0.1	nM
AD-738016.1	38.17	9.76	0.1	nM
AD-738017.1	30.03	7.04	0.1	nM
AD-738018.1	20.38	4.76	0.1	nM
AD-738019.1	30.10	4.89	0.1	nM
AD-738020.1	44.67	8.48	0.1	nM
AD-738021.1	30.05	5.88	0.1	nM
AD-738022.1	30.24	5.96	0.1	nM
AD-738023.1	25.74	7.75	0.1	nM
AD-738024.1	31.43	10.51	0.1	nM
AD-738025.1	112.57	14.24	0.1	nM
AD-738026.1	54.28	6.70	0.1	nM
AD-738027.1	26.02	4.95	0.1	nM
AD-738028.1	35.82	10.41	0.1	nM
AD-738029.1	40.29	3.76	0.1	nM
AD-738030.1	51.38	24.04	0.1	nM
AD-738031.1	40.78	11.79	0.1	nM

AD-738032.1	47.97	6.74	0.1	nM
AD-738033.1	38.57	7.04	0.1	nM
AD-738034.1	46.53	13.21	0.1	nM
AD-738035.1	43.04	12.39	0.1	nM
AD-738036.1	43.08	3.41	0.1	nM
AD-738037.1	87.09	39.32	0.1	nM
AD-738038.1	64.97	3.06	0.1	nM
AD-738039.1	74.15	30.96	0.1	nM
AD-738040.1	159.41	39.34	0.1	nM
AD-738041.1	108.29	36.98	0.1	nM
AD-738042.1	69.15	28.46	0.1	nM
AD-738043.1	45.00	17.66	0.1	nM
AD-738044.1	88.04	17.84	0.1	nM
AD-738045.1	238.11	15.24	0.1	nM
AD-738046.1	259.68	3.44	0.1	nM
AD-738047.1	136.91	44.65	0.1	nM
AD-738048.1	131.72	13.39	0.1	nM
AD-397217.2	222.75	51.71	0.1	nM
AD-738049.1	65.58	6.12	0.1	nM
AD-738050.1	63.97	11.64	0.1	nM
AD-738051.1	89.72	27.54	0.1	nM
AD-738052.1	140.07	36.18	0.1	nM
AD-738053.1	77.09	14.75	0.1	nM
AD-738054.1	205.91	46.37	0.1	nM
AD-738055.1	197.02	44.70	0.1	nM
AD-738056.1	85.09	14.19	0.1	nM

AD-738057.1	87.72	18.23	0.1	nM
AD-738058.1	164.40	24.71	0.1	nM
AD-738059.1	129.01	9.61	0.1	nM
AD-738060.1	63.48	35.21	0.1	nM
AD-738061.1	191.48	13.85	0.1	nM
AD-738062.1	108.14	8.70	0.1	nM
AD-738063.1	100.27	16.53	0.1	nM
AD-738064.1	46.78	12.88	0.1	nM
AD-738065.1	84.72	11.97	0.1	nM
AD-738066.1	218.00	48.39	0.1	nM
AD-738067.1	123.65	34.39	0.1	nM
AD-738068.1	90.93	17.12	0.1	nM
AD-738069.1	300.08	12.73	0.1	nM
AD-738070.1	238.24	7.61	0.1	nM
AD-738071.1	46.50	1.25	0.1	nM
AD-738072.1	58.01	21.95	0.1	nM
AD-738073.1	68.05	19.98	0.1	nM
AD-738074.1	134.77	30.73	0.1	nM
AD-738075.1	328.84	50.48	0.1	nM
AD-738076.1	237.89	30.07	0.1	nM
AD-738077.1	108.45	14.70	0.1	nM
AD-738078.1	127.49	44.03	0.1	nM
AD-738079.1	46.06	9.44	0.1	nM
AD-738080.1	57.45	19.09	0.1	nM
AD-738081.1	147.89	27.56	0.1	nM
AD-738082.1	169.52	28.01	0.1	nM

AD-738083.1	106.74	6.93	0.1	nM
AD-738084.1	242.62	60.78	0.1	nM
AD-738085.1	295.62	32.59	0.1	nM
AD-738086.1	221.56	21.04	0.1	nM
AD-738087.1	82.58	14.78	0.1	nM
AD-738088.1	88.52	10.41	0.1	nM
AD-738089.1	84.36	20.12	0.1	nM
AD-738090.1	120.67	19.87	0.1	nM
AD-738091.1	180.61	14.25	0.1	nM
AD-738092.1	240.22	16.63	0.1	nM
AD-738093.1	303.63	8.82	0.1	nM
AD-738094.1	146.42	25.16	0.1	nM
AD-738095.1	124.16	57.91	0.1	nM
AD-738096.1	56.53	8.58	0.1	nM
AD-738097.1	116.46	38.97	0.1	nM
AD-738098.1	59.28	19.71	0.1	nM
AD-738099.1	149.49	42.85	0.1	nM
AD-738100.1	89.06	17.49	0.1	nM

【0704】表 18 綜合說明在 Neuro2A 細胞細胞中，在 10 nM、1 nM 或 0.1 nM 下進行多重劑量 APP 篩選之結果。數據係以相對於 AD-1955 非靶向對照處之訊息殘留百分比表示。

表 18. Neuro2A 細胞株在 10 nM、1 nM、與 0.1 nM 下之 APP 劑量篩選試驗

雙螺旋	平均值	標準偏差	劑量	劑量單位
AD-738012.1	0.11	0.07	10	nM
AD-738013.1	0.20	0.06	10	nM
AD-738014.1	1.12	0.42	10	nM
AD-738015.1	1.72	1.20	10	nM
AD-738016.1	0.98	0.31	10	nM
AD-738017.1	0.32	0.24	10	nM
AD-738018.1	0.14	0.07	10	nM
AD-738019.1	0.63	0.25	10	nM
AD-738020.1	0.11	0.08	10	nM
AD-738021.1	1.20	0.52	10	nM
AD-738022.1	1.86	0.95	10	nM
AD-738023.1	1.18	0.53	10	nM
AD-738024.1	3.13	1.81	10	nM
AD-738025.1	11.77	3.21	10	nM
AD-738026.1	0.81	0.44	10	nM
AD-738027.1	0.23	0.10	10	nM
AD-738028.1	0.15	0.15	10	nM
AD-738029.1	1.48	0.93	10	nM
AD-738030.1	1.45	0.99	10	nM
AD-738031.1	2.72	0.68	10	nM
AD-738032.1	3.04	0.84	10	nM
AD-738033.1	2.71	0.98	10	nM
AD-738034.1	4.98	3.47	10	nM
AD-738035.1	1.51	0.77	10	nM
AD-738036.1	1.18	1.21	10	nM
AD-738037.1	2.87	1.38	10	nM
AD-738038.1	1.52	0.43	10	nM
AD-738039.1	5.43	2.42	10	nM
AD-738040.1	12.15	3.03	10	nM

AD-738041.1	4.14	2.38	10	nM
AD-738042.1	4.41	2.78	10	nM
AD-738043.1	0.67	0.51	10	nM
AD-738044.1	1.21	0.74	10	nM
AD-738045.1	21.32	2.05	10	nM
AD-738046.1	8.41	3.63	10	nM
AD-738047.1	1.92	1.96	10	nM
AD-738048.1	0.83	0.24	10	nM
AD-397217.2	14.29	4.68	10	nM
AD-738049.1	4.40	2.05	10	nM
AD-738050.1	1.46	0.17	10	nM
AD-738051.1	1.48	1.43	10	nM
AD-738052.1	4.60	0.68	10	nM
AD-738053.1	3.92	1.90	10	nM
AD-738054.1	6.95	1.84	10	nM
AD-738055.1	2.82	0.53	10	nM
AD-738056.1	4.83	3.07	10	nM
AD-738057.1	4.79	3.01	10	nM
AD-738058.1	12.43	4.84	10	nM
AD-738059.1	5.66	1.40	10	nM
AD-738060.1	4.24	0.94	10	nM
AD-738061.1	10.85	2.10	10	nM
AD-738062.1	1.34	0.51	10	nM
AD-738063.1	31.40	6.43	10	nM
AD-738064.1	0.77	0.71	10	nM
AD-738065.1	6.43	1.80	10	nM

AD-738066.1	30.73	12.64	10	nM
AD-738067.1	3.79	0.76	10	nM
AD-738068.1	4.60	1.19	10	nM
AD-738069.1	36.14	12.51	10	nM
AD-738070.1	34.99	13.86	10	nM
AD-738071.1	1.84	1.71	10	nM
AD-738072.1	1.29	1.22	10	nM
AD-738073.1	0.65	0.14	10	nM
AD-738074.1	1.28	0.51	10	nM
AD-738075.1	75.00	22.72	10	nM
AD-738076.1	19.31	2.56	10	nM
AD-738077.1	5.21	1.66	10	nM
AD-738078.1	7.24	5.26	10	nM
AD-738079.1	1.64	0.72	10	nM
AD-738080.1	2.17	1.31	10	nM
AD-738081.1	13.03	2.64	10	nM
AD-738082.1	3.37	1.05	10	nM
AD-738083.1	5.36	2.87	10	nM
AD-738084.1	22.04	7.85	10	nM
AD-738085.1	6.81	1.80	10	nM
AD-738086.1	35.05	12.18	10	nM
AD-738087.1	0.14	0.10	10	nM
AD-738088.1	34.43	18.92	10	nM
AD-738089.1	11.16	1.48	10	nM
AD-738090.1	4.55	0.77	10	nM
AD-738091.1	9.04	2.02	10	nM

AD-738092.1	48.12	5.51	10	nM
AD-738093.1	47.41	11.32	10	nM
AD-738094.1	25.25	3.17	10	nM
AD-738095.1	8.80	1.79	10	nM
AD-738096.1	4.36	5.22	10	nM
AD-738097.1	28.80	6.91	10	nM
AD-738098.1	10.91	3.70	10	nM
AD-738099.1	25.30	5.42	10	nM
AD-738100.1	43.27	10.46	10	nM
AD-738012.1	3.70	3.79	1	nM
AD-738013.1	6.87	3.98	1	nM
AD-738014.1	16.20	4.78	1	nM
AD-738015.1	15.97	3.04	1	nM
AD-738016.1	11.33	4.08	1	nM
AD-738017.1	3.91	2.43	1	nM
AD-738018.1	9.79	5.33	1	nM
AD-738019.1	5.90	4.65	1	nM
AD-738020.1	4.29	7.33	1	nM
AD-738021.1	11.55	7.48	1	nM
AD-738022.1	12.06	4.21	1	nM
AD-738023.1	10.50	4.50	1	nM
AD-738024.1	12.71	3.60	1	nM
AD-738025.1	42.61	8.91	1	nM
AD-738026.1	7.13	2.81	1	nM
AD-738027.1	1.14	0.44	1	nM
AD-738028.1	2.99	4.01	1	nM

AD-738029.1	8.81	4.91	1	nM
AD-738030.1	15.88	4.68	1	nM
AD-738031.1	14.42	9.04	1	nM
AD-738032.1	12.11	3.28	1	nM
AD-738033.1	17.47	13.61	1	nM
AD-738034.1	18.58	6.98	1	nM
AD-738035.1	7.64	6.58	1	nM
AD-738036.1	2.84	2.90	1	nM
AD-738037.1	11.17	3.62	1	nM
AD-738038.1	10.23	4.82	1	nM
AD-738039.1	9.61	2.76	1	nM
AD-738040.1	54.47	14.10	1	nM
AD-738041.1	15.86	6.31	1	nM
AD-738042.1	15.96	6.61	1	nM
AD-738043.1	2.26	2.61	1	nM
AD-738044.1	4.54	4.76	1	nM
AD-738045.1	25.51	7.28	1	nM
AD-738046.1	30.32	10.02	1	nM
AD-738047.1	16.25	7.68	1	nM
AD-738048.1	9.07	3.25	1	nM
AD-397217.2	48.16	12.70	1	nM
AD-738049.1	7.97	3.33	1	nM
AD-738050.1	5.60	4.81	1	nM
AD-738051.1	1.49	1.05	1	nM
AD-738052.1	10.13	2.72	1	nM
AD-738053.1	10.82	4.44	1	nM

AD-738054.1	21.52	8.71	1	nM
AD-738055.1	12.40	3.31	1	nM
AD-738056.1	5.93	4.14	1	nM
AD-738057.1	7.63	2.80	1	nM
AD-738058.1	18.21	4.26	1	nM
AD-738059.1	14.39	6.00	1	nM
AD-738060.1	6.71	2.99	1	nM
AD-738061.1	13.63	3.65	1	nM
AD-738062.1	6.08	3.37	1	nM
AD-738063.1	9.63	8.05	1	nM
AD-738064.1	6.51	4.83	1	nM
AD-738065.1	9.97	1.82	1	nM
AD-738066.1	50.95	5.44	1	nM
AD-738067.1	9.69	2.74	1	nM
AD-738068.1	9.39	1.51	1	nM
AD-738069.1	43.67	8.07	1	nM
AD-738070.1	37.85	4.96	1	nM
AD-738071.1	2.81	2.93	1	nM
AD-738072.1	10.65	9.82	1	nM
AD-738073.1	5.64	2.45	1	nM
AD-738074.1	10.00	4.11	1	nM
AD-738075.1	78.16	11.76	1	nM
AD-738076.1	44.11	8.21	1	nM
AD-738077.1	11.42	0.98	1	nM
AD-738078.1	7.65	1.23	1	nM
AD-738079.1	1.78	2.66	1	nM

AD-738080.1	7.03	8.36	1	nM
AD-738081.1	27.43	6.11	1	nM
AD-738082.1	21.57	4.04	1	nM
AD-738083.1	10.77	3.72	1	nM
AD-738084.1	76.60	10.91	1	nM
AD-738085.1	36.65	7.82	1	nM
AD-738086.1	26.34	11.70	1	nM
AD-738087.1	0.56	0.52	1	nM
AD-738088.1	52.50	10.17	1	nM
AD-738089.1	12.77	1.25	1	nM
AD-738090.1	12.92	5.28	1	nM
AD-738091.1	20.70	1.73	1	nM
AD-738092.1	58.85	6.24	1	nM
AD-738093.1	84.82	9.95	1	nM
AD-738094.1	59.17	6.38	1	nM
AD-738095.1	12.86	8.99	1	nM
AD-738096.1	10.61	4.77	1	nM
AD-738097.1	35.98	1.81	1	nM
AD-738098.1	14.76	3.12	1	nM
AD-738099.1	37.99	2.57	1	nM
AD-738100.1	46.62	7.08	1	nM
AD-738012.1	11.95	6.41	0.1	nM
AD-738013.1	11.70	2.86	0.1	nM
AD-738014.1	33.48	9.61	0.1	nM
AD-738015.1	25.02	5.00	0.1	nM
AD-738016.1	22.29	4.67	0.1	nM

AD-738017.1	21.12	5.92	0.1	nM
AD-738018.1	15.82	5.90	0.1	nM
AD-738019.1	22.54	18.17	0.1	nM
AD-738020.1	12.05	9.08	0.1	nM
AD-738021.1	19.21	0.85	0.1	nM
AD-738022.1	24.55	5.38	0.1	nM
AD-738023.1	17.43	5.05	0.1	nM
AD-738024.1	24.48	1.96	0.1	nM
AD-738025.1	72.34	16.04	0.1	nM
AD-738026.1	44.09	2.91	0.1	nM
AD-738027.1	16.46	9.70	0.1	nM
AD-738028.1	13.92	9.68	0.1	nM
AD-738029.1	25.75	5.87	0.1	nM
AD-738030.1	42.80	8.11	0.1	nM
AD-738031.1	43.85	2.58	0.1	nM
AD-738032.1	29.64	6.11	0.1	nM
AD-738033.1	42.40	1.69	0.1	nM
AD-738034.1	49.71	3.53	0.1	nM
AD-738035.1	30.30	20.42	0.1	nM
AD-738036.1	12.98	4.90	0.1	nM
AD-738037.1	13.01	5.34	0.1	nM
AD-738038.1	15.19	8.17	0.1	nM
AD-738039.1	18.24	10.33	0.1	nM
AD-738040.1	60.24	13.10	0.1	nM
AD-738041.1	26.49	7.47	0.1	nM
AD-738042.1	18.54	6.11	0.1	nM

AD-738043.1	5.91	5.08	0.1	nM
AD-738044.1	14.74	6.15	0.1	nM
AD-738045.1	55.58	16.72	0.1	nM
AD-738046.1	68.30	11.74	0.1	nM
AD-738047.1	40.80	6.70	0.1	nM
AD-738048.1	32.28	7.47	0.1	nM
AD-397217.2	76.28	11.27	0.1	nM
AD-738049.1	22.10	8.60	0.1	nM
AD-738050.1	8.56	5.26	0.1	nM
AD-738051.1	19.62	9.00	0.1	nM
AD-738052.1	29.60	6.17	0.1	nM
AD-738053.1	19.82	6.73	0.1	nM
AD-738054.1	48.02	6.33	0.1	nM
AD-738055.1	26.00	8.90	0.1	nM
AD-738056.1	34.85	7.55	0.1	nM
AD-738057.1	30.60	9.35	0.1	nM
AD-738058.1	49.45	11.76	0.1	nM
AD-738059.1	40.24	4.74	0.1	nM
AD-738060.1	37.94	10.19	0.1	nM
AD-738061.1	49.79	3.08	0.1	nM
AD-738062.1	28.19	1.51	0.1	nM
AD-738063.1	30.80	15.24	0.1	nM
AD-738064.1	25.32	2.67	0.1	nM
AD-738065.1	34.43	9.76	0.1	nM
AD-738066.1	87.77	14.39	0.1	nM
AD-738067.1	36.47	9.15	0.1	nM

AD-738068.1	28.08	4.14	0.1	nM
AD-738069.1	97.43	7.31	0.1	nM
AD-738070.1	82.37	8.24	0.1	nM
AD-738071.1	27.61	7.94	0.1	nM
AD-738072.1	37.34	2.31	0.1	nM
AD-738073.1	25.85	9.17	0.1	nM
AD-738074.1	41.19	13.50	0.1	nM
AD-738075.1	93.48	11.50	0.1	nM
AD-738076.1	66.05	10.10	0.1	nM
AD-738077.1	32.71	5.69	0.1	nM
AD-738078.1	35.64	5.42	0.1	nM
AD-738079.1	20.48	3.52	0.1	nM
AD-738080.1	36.41	7.72	0.1	nM
AD-738081.1	65.34	19.91	0.1	nM
AD-738082.1	53.82	8.31	0.1	nM
AD-738083.1	30.04	5.11	0.1	nM
AD-738084.1	88.32	9.40	0.1	nM
AD-738085.1	78.53	7.08	0.1	nM
AD-738086.1	82.59	7.90	0.1	nM
AD-738087.1	13.94	6.27	0.1	nM
AD-738088.1	73.47	18.72	0.1	nM
AD-738089.1	48.21	8.12	0.1	nM
AD-738090.1	43.23	12.93	0.1	nM
AD-738091.1	52.45	4.67	0.1	nM
AD-738092.1	75.75	31.47	0.1	nM
AD-738093.1	88.99	10.31	0.1	nM

AD-738094.1	82.41	6.94	0.1	nM
AD-738095.1	51.05	7.29	0.1	nM
AD-738096.1	31.49	12.31	0.1	nM
AD-738097.1	64.39	13.12	0.1	nM
AD-738098.1	33.73	10.09	0.1	nM
AD-738099.1	69.09	9.27	0.1	nM
AD-738100.1	75.77	15.74	0.1	nM

實例 6. 具有富集 AU 種子之序列之活體內 APP 篩選法

【0705】 在 C57BL/6 小鼠中進行活體內篩選法，以測試具有富集 AU 種子之寡核苷酸。本試驗設計之綜合說明示於表 19。如表 20A 所示，測試下列具有富集 AU 種子之寡核苷酸：AD-506935.2、AD-507065.2、AD-507159.2、AD-507538.2、AD-507624.2、AD-507724.2、AD-507725.2、AD-507789.2、AD-507874.2、AD-507928.2、與 AD-507949.2。表 20A 列舉此等富集 AU-寡核苷酸之各正義股、反義股、與標靶寡核苷酸序列。使用來自 RLD592 之寡核苷酸 AD-392927.2 (GNA7 C16 化學)作為陽性對照序列。富集 AU 之寡核苷酸結構示於第 14A 圖與 14B。此外，於人類(例如：利用 NM_000484 序列分析)、食蟹獼猴(利用 XM_005548883 序列分析)、小鼠(利用 NM_001198823 序列分析)、大鼠(利用 NM_019288 序列分析)、與狗(利用 NM_001293279 序列分析)中測試具有富集 AU 種子之各寡核苷酸之交叉反應性，此數據綜合說明於表 20B。

表 19. 試驗設計

概述	活體外 rep	646 APP NM_201414.2
	標靶	hsAPP
	目標	於活體內篩選具有富集 AU 種子之序列
AAV	名稱	AAV8.HsAPP-CDS3TRNC
		VCAV--04731
	劑量	2E+11
	注射法	IV (眼球後)
siRNA	注射法	皮下
	劑量	3mg/kg
	檢體	肝臟
	收集日	D14
動物	性別	雌性
	物種	C57BL/6
	年齡(抵達時)	6-8 週齡
	供應商	Charles River
	雙螺旋編號	12*
	n =	3
	動物總數	45
分析	分析法	RT-qPCR
	Taqman 探針	APP: Hs00169098_m1 (FAM)
		小鼠 GAPDH Applied Biosystems 4351309 (VIC)
其他	對照組	*包括來自 RLD592 之 AD-392927.2 作為陽性對照組

表20A. GNA7 C16對照組與富集AU之候選物之hsAPP雙螺旋與標靶序列

化學 (標靶)	雙螺旋名稱	正義序列(5'至3')	SEQ ID NO	反義序列(5'至3')	SEQ ID NO	mRNA 標靶序列 (5'至3')	SEQ ID NO
GNA7 C16 (APP)	AD-392927.2	usasgug(Chd)AfuGfAfAfuagauucucuL96	2750	asGfsagaa(Tgn)cuauucAfuGfcacuasgsu	2751	n/a	n/a
富集AU種子 (APP)	AD-506935.2	asasagagCfaAfAfAfcuauucagauL96	2752	asUfscugAfaUfAfguuuUfgCfucuuuscsu	2753	AGAAAGAGCAAAACUAUUCAGAU	2754
富集AU種子 (APP)	AD-507065.2	ususggccAfaCfAfUfgauuagugauL96	2755	asUfscacUfaAfUfcaugUfuGfgccaasgsa	2756	UCUUGGCCAACAUGAUUAGUGAA	2757
富集AU種子 (APP)	AD-507159.2	uscsugggUfuGfAfCfaaauaucaauL96	2758	asUfsugaUfaUfUfugucAfaCfccagasasc	2759	GUUCUGGGUUGACAAAUAUCAAG	2760
富集AU種子 (APP)	AD-507538.2	ususuaugAfuUfUfAfcucauuaucuL96	2761	asGfsauaAfuGfAfguaaAfuCfauaaasasc	2762	GUUUUAUGAUUUACUCAUUAUCG	2763
富集AU種子 (APP)	AD-507624.2	asusgccuGfaAfCfUfugaauuaauuL96	2764	asAfsuuaAfuUfCfaaguUfcAfggcauscsu	2765	AGAUGCCUGAACUUGAAUUAAUC	2766
富集AU種子	AD-507724.2	asgsaugcCfuGfAfAfcuugaauuauL96	2767	asUfsaauUfcAfAfguucAfgGfcaucusasc	2768	GUAGAUGCCUGAACUUGAAUUAA	2769

(APP)							
富集AU種子 (APP)	AD-507725.2	gscscugaAfcUfUfGfaauuaauccuL96	2770	asGfsgauUfaAfUfucaaGfuUfcaggcsasu	2771	AUGCCUGAACUUGAAUUAAUCCA	2772
富集AU種子 (APP)	AD-507789.2	gsusgguuUfgUfGfAfcccaauuaauL96	2773	asUfsuaaUfuGfGfgucaCfaAfaccacsasa	2774	UUGUGGUUUGUGACCCAAUUAAG	2775
富集AU種子 (APP)	AD-507874.2	csasgaugCfuUfUfAfgagagauuuuL96	2776	asAfsaauCfuCfUfcuaaAfgCfaucugsasa	2777	UUCAGAUGCUUUAGAGAGAUUUU	2778
富集AU種子 (APP)	AD-507928.2	uscsuugcCfuAfAfGfuauuccuuuuL96	2779	asAfsaagGfaAfUfacuuAfgGfcaagasgsa	2780	UCUCUUGCCUAAGUAUUCCUUUC	2781
富集AU種子 (APP)	AD-507949.2	ususgcugCfuUfCfUfgcuauauuuuL96	2782	asAfsaauAfuAfGfcagaAfgCfagcaasusc	2783	GAUUGCUGCUUCUGCUAUAUUUG	2784

表20A註解：U=尿苷-3`-磷酸酯，u=2`-O-甲基尿苷-3`-磷酸酯，us=2`-O-甲基尿苷-3`-硫代磷酸酯，a=2`-O-甲基腺苷-3`-磷酸酯，A=腺苷-3`-磷酸酯，as=2`-O-甲基腺苷-3`-硫代磷酸酯，(Ahd)=2'-O-十六碳烷基-腺苷-3'-磷酸酯，Gf=2`-氟鳥苷-3`-磷酸酯，Uf=2`-氟尿苷-3`-磷酸酯，Cf=2`-氟胞苷-3`-磷酸酯，Af=2`-氟腺苷-3`-磷酸酯，cs=2`-O-甲基胞苷-3`-磷酸酯，VP=乙烯基磷酸酯 5'，(Agn)=腺苷-二醇核酸(GNA)，gs=2`-O-甲基鳥苷-3`-硫代磷酸酯，(Chd)=2'-O-十六碳烷基-胞苷-3'-磷酸酯，(Tgn)=胸苷-二醇核酸(GNA) S-異構物，(Ghd)=2'-O-十六碳烷基-鳥苷-3'-磷酸酯，與 cs=2`-O-甲基胞苷-3`-硫代磷酸酯。

【0706】 於前導性判別篩選法中分析所選擇富集 AU 候選物於 AAV 小鼠中減弱人類 APP 之活體內效力。簡言之，取帶有智人(Homo sapiens) APP 之 AAV 載體(例如：hsAPP-CDS3TRNC)經靜脈內注射至 6-8 週齡 C57BL/6 雌性小鼠中，在投與 AAV 後 14 天，取所選擇 RNAi 劑或對照製劑經皮下注射至小鼠中(每組 n=3，劑量 3 mg/kg)。篩選組別綜合說明於表 21。

表 21.富集 AU 候選物於 AAV 小鼠中之篩選組別

siRNA 日期	組別 #	動物 #	處理法	劑量	時間點
8-Mar-19	1	1	PBS	N/A	D14
8-Mar-19	1	2	PBS	N/A	D14
8-Mar-19	1	3	PBS	N/A	D14
8-Mar-19	1	4	PBS	N/A	D14
8-Mar-19	1	5	PBS	N/A	D14
8-Mar-19	2	6	原始空白組	N/A	D14
8-Mar-19	2	7	原始空白組	N/A	D14
8-Mar-19	2	8	原始空白組	N/A	D14
8-Mar-19	2	9	原始空白組	N/A	D14
8-Mar-19	3	10	AD-392927.2 (來自 RLD592)	3mg/kg	D14
8-Mar-19	3	11	AD-392927.2 (來自 RLD592)	3mg/kg	D14
8-Mar-19	3	12	AD-392927.2 (來自 RLD592)	3mg/kg	D14
8-Mar-19	4	13	AD-506935.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	4	14	AD-506935.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	4	15	AD-506935.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	5	16	AD-507065.2	3mg/kg	D14

8-Mar-19	5	17	AD-507065.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	5	18	AD-507065.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	6	19	AD-507159.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	6	20	AD-507159.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	6	21	AD-507159.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	7	22	AD-507538.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	7	23	AD-507538.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	7	24	AD-507538.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	8	25	AD-507624.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	8	26	AD-507624.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	8	27	AD-507624.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	9	28	AD-507724.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	9	29	AD-507724.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	9	30	AD-507724.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	10	31	AD-507725.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	10	32	AD-507725.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	10	33	AD-507725.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	11	34	AD-507789.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	11	35	AD-507789.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	11	36	AD-507789.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	12	37	AD-507874.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	12	38	AD-507874.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	12	39	AD-507874.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	13	40	AD-507928.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	13	41	AD-507928.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	13	42	AD-507928.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	14	43	AD-507949.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	14	44	AD-507949.2	3mg/kg	D14
8-Mar-19	14	45	AD-507949.2	3mg/kg	D14

【0707】 於皮下注射 RNAi 劑或對照物後 14 天，殺死小鼠，採用 qPCR 分析其肝臟之 APP mRNA 含量。如表 22 與第 15 圖所示，相較於 PBS 及原始空白(僅 AAV)對照組，大多數測試之富集 AU 之 RNAi 劑組均觀察到肝臟中活體內人類 APP mRNA 之顯著減弱程度，特別在 AD-507538.2、AD-507724.2、AD-392927.2 (RLD592)、AD-507928.2、AD-506935.2、與 AD-507874.2 中觀察到穩健的減弱程度。

表 22. 富集 AU 候選物於 AAV 小鼠中之篩選結果綜合說明

hsAPP AU 富集種子 **3mg/kg 肝臟 qPCR D14** **相對於 PBS 之 hsAPP 訊息** **殘留%**		
處理法	**組平均值**	**標準偏差**
PBS	100.00	30.90
原始空白組	91.48	6.43
AD-507538.2	24.23	8.73
AD-507724.2	30.90	2.95
AD-392927.2 (RLD592)	32.80	0.92
AD-507928.2	36.31	2.61
AD-506935.2	36.47	5.26
AD-507874.2	40.43	4.99
AD-507789.2	50.24	6.06
AD-507624.2	57.67	4.22
AD-507725.2	68.53	10.04
AD-507159.2	71.49	20.82
AD-507949.2	84.94	2.35
AD-507065.2	91.09	20.17

【0708】 表23出示上述富集AU之RNAi劑在3mg/kg下於肝臟中之活體內人類hsAPP mRNA減弱程度與相同之富集AU之RNAi劑在10 nM或0.1 nM下在DL與Be(2)C兩種細胞株中之活體外APP減弱程度之比較。

表23. 活體內相對於活體外擊弱hsAPP之比較。

	RLD	701	RLD 646 (活體外)							
hsAPP殘留%	活體內	3mg/kg	DL (雙重-Luc)				Be(2)C (人類神經元)			
			劑量 --	單位	劑量 --	單位	劑量 --	單位	劑量 --	單位
			10 nM	10 nM	0.1 nM	0.1 nM	10 nM	10 nM	0.1 nM	0.1 nM
雙螺旋	Avg	SD	Avg	SD	Avg	SD	Avg	SD	Avg	SD
AD-507538	24.2	8.7	22.5	5.5	106.2	45.3	16.6	3.8	23.3	2.5
AD-507724	30.9	2.9	38.5	9.2	119.8	24.6	21.2	1.9	43.5	9.6
AD-507928	36.3	2.6	10.6	1.8	101.1	23.8	25.1	2.7	39.8	22.1
AD-506935	36.5	5.3	37.4	10.1	75.9	18.4	19.7	3.9	22.3	2.2
AD-507874	40.4	5.0	13.6	10.9	105.7	29.1	21.9	2.4	31.3	13.1

AD-507789	50.2	6.1	34.3	12.0	121.2	30.9	24.0	6.0	38.3	3.6
AD-507624	57.7	4.2	32.7	7.0	116.5	28.6	22.1	1.0	68.0	26.2
AD-507725	68.5	10.0	68.6	13.1	107.8	43.5	31.1	5.4	34.1	9.7
AD-507159	71.5	20.8	56.8	20.2	119.7	42.4	26.2	4.6	42.7	8.6
AD-507949	84.9	2.3	57.1	25.6	99.7	29.8	23.3	3.1	42.9	15.2
AD-507065	91.1	20.2	52.5	11.6	106.1	19.2	25.3	7.2	39.4	5.8

實例 7.　探討前導序列之結構活性關係之活體內 APP 篩選試驗

【0709】 於 C57BL/6 小鼠中進行活體內篩選法，以針對前導性寡核苷酸進行結構活性關係試驗。試驗設計綜合說明示於表 25。如表 26 所示，測試下列前導寡核苷酸：AD-886823、AD-886839、AD-886845、AD-886853、AD-886858、AD-886864、AD-886873、AD-886877、AD-886879、AD-886883、AD-886884、AD-886889、AD-886899、AD-886900、AD-886906、AD-886907、AD-886908、AD-886909、AD-886919、AD-886928、AD-886930 與 AD-886931。表 26 列出各前導性寡核苷酸之正義股與反義股序列，及各前導性寡核苷酸之相關標靶序列。前導性寡核苷酸之結構示於第 16A 圖、第 16B 圖、第 16C 圖、與第 16D 圖。

表 25. 試驗設計

AAV	名稱	AAV8.HsAPP-CDS3TRNC
		VCAV–04731
	劑量	2E+11
	注射法	IV (眼球後)
siRNA	注射法	皮下
	劑量	3mg/kg
	檢體	肝臟
	收集日	D14
動物	性別	雌性
	物種	C57BL/6
	年齡(抵達時)	6-8 週齡
	供應商	Jackson Lab
	雙螺旋編號	16
	n =	3
	動物總數	72
分析	分析法	RT-qPCR
	Taqman 探針	小鼠 GAPDH Applied Biosystems 4351309
		APP: Hs00169098_m1 (FAM)

表 26. SAR 前導性候選物之 hsAPP 雙螺旋與標靶序列

雙螺旋	股	寡核苷酸序列	SEQ ID NO:	標靶序列	SEQ ID NO:
AD-886823.2	正義 (5'至3')	usasgug(Chd)AfuGfAfAfuagauucucaL96	2785	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2829
	反義 (5'至3')	VPusGfsagaa(Tgn)cuauucAfuGfcacuasgsu	2786	UGAGAATCUAUUCAUGCACUAGU	2830
AD-886839.2	正義 (5'至3')	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2787	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2831
	反義 (5'至3')	VPusdGsagaa(Tgn)cuauucAfudGcacuasgsu	2788	UGAGAATCUAUUCAUGCACUAGU	2832
AD-886845.2	正義 (5'至3')	usasgug(Chd)audGadAuagauucucaL96	2789	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2833
	反義 (5'至3')	VPudGagaa(Tgn)cuauUfcAfudGcacuasgsu	2790	UGAGAATCUAUUCAUGCACUAGU	2834
AD-886853.2	正義 (5'至3')	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2791	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2835
	反義 (5'至3')	VPusdGsagdAa(Tgn)cuaudTcAfugcacuasgsu	2792	UGAGAATCUAUTCAUGCACUAGU	2836
AD-886858.2	正義 (5'至3')	usasgug(Chd)AfudGAfAfuagauucucaL96	2793	UAGUGCAUGAAUAGAUUCUCA	2837
	反義 (5'至3')	VPudGagdAa(Tgn)cuaudTcAfudGcacuasgsu	2794	UGAGAATCUAUTCAUGCACUAGU	2838
AD-886864.2	正義 (5'至3')	gsgscua(Chd)GfaAfAfAfuccaaccuaaL96	2795	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2839
	反義 (5'至3')	VPusUfsaggu(Tgn)ggauuuUfcGfuagccsgsu	2796	UUAGGUTGGAUUUUCGUAGCCGU	2840
AD-886873.2	正義	gsgscua(Chd)gadAadAuccaaccuaaL96	2797	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2841

	(5’至 3’)				
	反義 (5’至 3’)	VPusUfsaggu(Tgn)ggaudTuUfcdGuagccsgsu	2798	UUAGGUTGGAUTUUCGUAGCCGU	2842
AD-886877.2	正義 (5’至 3’)	gsgscua(Chd)gadAadAuccaaccuaaL96	2799	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2843
	反義 (5’至 3’)	VPusUfsaggu(Tgn)ggaudTuUfcguagccsgsu	2800	UUAGGUTGGAUTUUCGUAGCCGU	2844
AD-886879.2	正義 (5’至 3’)	gsgscua(Chd)gaAfAfAfuccaaccuaaL96	2801	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2845
	反義 (5’至 3’)	VPusUfsaggu(Tgn)ggauuuUfcdGuagccsgsu	2802	UUAGGUTGGAUUUUCGUAGCCGU	2846
AD-886883.2	正義 (5’至 3’)	gsgscua(Chd)gaAfAfAfuccaaccuaaL96	2803	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2847
	反義 (5’至 3’)	VPuUfaggdT(Tgn)ggauuuUfcdGuagccsgsu	2804	UUAGGTTGGAUUUUCGUAGCCGU	2848
AD-886884.2	正義 (5’至 3’)	gsgscua(Chd)gaAfAfAfuccaaccuaaL96	2805	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2849
	反義 (5’至 3’)	VPuUfaggdT(Tgn)ggaudTuUfcdGuagccsgsu	2806	UUAGGTTGGAUTUUCGUAGCCGU	2850
AD-886889.2	正義 (5’至 3’)	gsgscua(Chd)gaAfAfAfuccaaccuaaL96	2807	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2851
	反義 (5’至 3’)	VPuUfagdGu(Tgn)ggaudTuUfcguagccsgsu	2808	UUAGGUTGGAUTUUCGUAGCCGU	2852
AD-886899.2	正義 (5’至 3’)	asasagagCfaAfAfAfcuauu(Chd)agaaL96	2809	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2853
	反義 (5’至 3’)	VPusUfscugAfaUfAfguuuUfgCfucuuuscsu	2810	UUCUGAAUAGUUUUGCUCUUUCU	2854
AD-886900.2	正義 (5’至 3’)	asasaga(Ghd)CfaAfAfAfcuauucagaaL96	2811	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2855
	反義	VPusUfscugAfauaguuuUfgCfucuuuscsu	2812	UUCUGAAUAGUUUUGCUCUUUCU	2856

	(5'至3')				
AD-886906.2	正義 (5'至3')	asasagag(Chd)aAfAfAfcuauucagaaL96	2813	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2857
	反義 (5'至3')	VPuUfcugAfauaguuuUfgCfucuuuscsu	2814	UUCUGAAUAGUUUUGCUCUUUCU	2858
AD-886907.2	正義 (5'至3')	asasagag(Chd)aAfaAfcuauucagaaL96	2815	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2859
	反義 (5'至3')	VPuUfcugAfauagudTuUfgCfucuuuscsu	2816	UUCUGAAUAGUTUUGCUCUUUCU	2860
AD-886908.2	正義 (5'至3')	asasagag(Chd)adAadAcuauucagaaL96	2817	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2861
	反義 (5'至3')	VPuUfcugAfauagudTuUfgCfucuuuscsu	2818	UUCUGAAUAGUTUUGCUCUUUCU	2862
AD-886909.2	正義 (5'至3')	asasagag(Chd)adAadAcuauucagaaL96	2819	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2863
	反義 (5'至3')	VPuUfcugdAauagudTuUfgdCucuuuscsu	2820	UUCUGAAUAGUTUUGCUCUUUCU	2864
AD-886919.2	正義 (5'至3')	ususuau(Ghd)AfuUfUfAfcucauuaucaL96	2821	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2865
	反義 (5'至3')	VPusGfsauaAfugaguaaAfuCfauaaasasc	2822	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAAC	2866
AD-886928.2	正義 (5'至3')	ususuaug(Ahd)uUfudAcucauuaucaL96	2823	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2867
	反義 (5'至3')	VPudGauadAugagudAaAfudCauaaasasc	2824	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAAC	2868
AD-886930.2	正義 (5'至3')	ususuaugAfuUfUfAfcuc(Ahd)uuaucaL96	2825	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2869
	反義 (5'至3')	VPusdGsauaAfugaguaaAfuCfauaaasusg	2826	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAUG	2870
AD-886931.2	正義 (5'至3')	ususuaug(Ahd)uUfUfAfcucauuaucaL96	2827	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2871
	反義 (5'至3')	VPusdGsauaAfugaguaaAfuCfauaaasusg	2828	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAUG	2872

表 26 註解：U=尿苷-3`-磷酸酯，u=2`-O-甲基尿苷-3`-磷酸酯，us=2`-O-甲基尿苷-3`-硫代磷酸酯，a=2`-O-甲基腺苷-3`-磷酸酯，A=腺苷-3`-磷酸酯，as=2`-O-甲基腺苷-3`-硫代磷酸酯，(Ahd)=2'-O-十六碳烷基-腺苷-3'-磷酸酯，Gf=2`-氟鳥苷-3`-磷酸酯，Uf=2`-氟尿苷-3`-磷酸酯，Cf=2`-氟胞苷-3`-磷酸酯，Af=2`-氟腺苷-3`-磷酸酯，cs=2`-O-甲基胞苷-3`-磷酸酯，VP=乙烯基磷酸酯 5'，(Agn)=腺苷-二醇核酸(GNA)，gs=2`-O-甲基鳥苷-3`-硫代磷酸酯，(Chd)=2'-O-十六碳烷基-胞苷-3'-磷酸酯，(Tgn)=胸苷-二醇核酸(GNA) S-異構物，(Ghd)=2'-O-十六碳烷基-鳥苷-3'-磷酸酯，與 cs=2`-O-甲基胞苷-3`-硫代磷酸酯。分析所選擇候選物於 AAV 小鼠中減弱人類 APP 之活體內效力。簡言之，取帶有智人(Homo sapiens) APP 之 AAV 載體(例如：AAV8.HsAPP-CDS3TRNC)經靜脈內注射至 6-8 週齡 C57BL/6 雌性小鼠中，在投與 AAV 後 14 天，取所選擇 RNAi 劑或對照製劑經皮下注射至小鼠中(每組 n=3)，劑量 3 mg/kg。於皮下注射 RNAi 劑或對照物後 14 天，殺死小鼠，採用 qPCR 分析其肝臟之 APP mRNA 含量。如表 28、第 17A 圖、與第 17B 圖所示，相較於 PBS 及原始空白(僅 AAV)之對照組，大多數測試之前導性 RNAi 劑均在肝臟中觀察到顯著減弱之活體內人類 APP mRNA 含量，在 AD-886864 (親代)、AD-886873、AD-886879、AD-886883、AD-886884、AD-886889、AD-886899 (親代)、AD-886900、AD-886906、AD-886907、AD-886919 (親代)、與 AD-886823 (親代)中，觀察到特別穩健之減弱程度。第 18A-18D 圖分別圖解說明以親代分子分類的前導性 RNAi 劑：AD-886864 親代(第 18A 圖)、AD-886899 親代(第 18B 圖)、AD-886919 親代(第 18C 圖)、與 AD-886823 親代(第 18D 圖)。

表 28. 前導性候選物於 AAV 小鼠中之活體內篩選結果綜合說明

	3mg/kg SC D14 肝臟 qPCR	
處理法	訊息殘留%	
	組平均值	標準偏差
PBS	100.00	15.26
原始空白組 (僅AAV)	104.01	16.49
AD-886864 (親代)	29.55	0.93
AD-886873	27.48	0.84
AD-886877	33.34	13.46
AD-886879	26.68	2.52
AD-886883	21.74	2.25
AD-886884	28.51	8.66
AD-886889	21.77	1.58
AD-886899 (親代)	27.17	7.52
AD-886900	20.80	5.81
AD-886906	19.35	5.97
AD-886907	19.12	3.16
AD-886908	30.28	6.67
AD-886909	34.56	5.55
AD-886919(親代)	24.16	6.71
AD-886928	40.47	5.03
AD-886930	32.87	6.63
AD-886931	38.82	4.51
AD-886823(親代)	27.81	3.36
AD-886853	43.59	9.18
AD-886858	61.16	2.23
AD-886839	60.35	13.85
AD-886845	79.73	10.09

【0710】 表 29 出示上述(例如：表 26)前導性 RNAi 劑於 Be(2)C 細胞株中在 10 nM 或 0.1 nM 下，於活體外減弱 APP。

表 29. 前導性候選物於 Be(2)C 細胞中在 10 nM 與 0.1 nM 劑量下之活體外篩選結果綜合說明

雙螺旋	訊息殘留%-10nM	STDEV - 10nM	訊息殘留%-0.1nM	STDEV - 0.1nM
AD-886823.1	7.0	5.4	91.0	25.7
AD-886845.1	13.3	3.2	67.4	7.9
AD-886839.2	10.2	7.7	74.7	39.5
AD-886853.1	6.5	3.9	44.9	7.4
AD-886858.1	11.4	2.4	61.4	12.5
AD-886864.1	11.5	3.9	44.9	7.9
AD-886873.1	12.7	1.9	60.2	14.3
AD-886877.1	11.9	3.0	67.8	5.9
AD-886879.1	9.8	1.7	41.0	5.2
AD-886883.1	8.5	2.1	29.5	12.8
AD-886884.1	8.9	2.4	31.2	11.9
AD-886889.1	9.4	0.6	28.0	14.2
AD-886899.1	9.2	2.6	40.5	12.7
AD-886900.1	6.7	2.1	39.7	21.5
AD-886906.1	10.2	3.0	39.7	9.9
AD-886907.1	9.8	2.7	30.3	1.9
AD-886908.1	10.7	2.6	32.8	10.6
AD-886909.1	7.4	1.4	77.9	16.2
AD-886919.1	5.7	1.4	31.2	4.3
AD-886928.1	9.2	2.4	67.6	7.1
AD-886930.1	6.9	1.7	45.7	10.1
AD-886931.1	3.2	1.2	42.0	16.0

實例 8. 於非人類靈長類中利用 C-16 siRNA 接合物活體內減弱 APP

【0711】 基於 siRNA 接合物 AD-454844 之效力，以 AD-454844 進行結構活性關係試驗，並依據獼猴活體內可溶性 APP 篩選法，判別 5 種新穎 C16 化合物作為前導性化合物。利用皮下針頭，經鞘內投與 60 mg 之 AD-454844、AD-994379、AD-961583、AD-961584、AD-961585、或 AD-961586 至獼猴之腰椎槽 L2/L3 或 L4/L5 之間，分析 C16 siRNA 接合物之活體內減弱效力(第 20A-20G 圖)。在投藥後 D8、D15 與 D29，分析 CSF 中可溶性 APPα 及 β 標靶相關生物標記。結果由標靶相關生物標記之靜默從投藥後一週起即保持活性直到 D29，證實充份傳遞 siRNA 至脊椎與腦。應注意，5'端 C16 接合物(AD-994379)之活體內減弱活性類似內部 C16 接合物(AD-454844)。(兩種測試分子具有相同反義序列)。

【0712】 此外，C16 siRNA 接合物具有顯著持久的減弱效力。在投與單劑 60 mg 之 AD-454844 後，觀察到持久的藥效學效力，其中經過 4 個月，可溶性 APP 仍保持 50%以下(第 19 與 20A 圖)。

表 30. 於活體內 NHP 試驗中判別可減弱 APP 之 C16 siRNA 接合物

雙螺旋	股	寡核苷酸序列	SEQ ID NO:	標靶序列	SEQ ID NO:
AD-994379	正義 (5'至3')	Q363sasaaaucCfaAfCfCfuacaaguuscsa	2873	CGAAAAUCCAACCUACAAGUUCU	2883
	反義 (5'至3')	VPusGfsaacu(Tgn)guagguUfgGfauuuuscsg	2874	AGAACUUGUAGGUUGGAUUUUCG	2884
AD-961583	正義 (5'至3')	gsgscua(Chd)gadAadAuccaaccusasa	2875	ACGGCUACGAAAAUCCAACCUAC	2885
	反義 (5'至3')	VPusUfsaggu(Tgn)ggaudTuUfcdGuagccsgsu	2876	GUAGGUUGGAUUUUCGUAGCCGU	2886
AD-961584	正義 (5'至3')	asasagag(Chd)aAfaAfcuauucagsasa	2877	AGAAAGAGCAAAACUAUUCAGAU	2887
	反義 (5'至3')	VPuUfcugAfauagudTuUfgCfucuuuscsu	2878	AUCUGAAUAGUUUUGCUCUUUCU	2888
AD-961585	正義 (5'至3')	asasagag(Chd)adAadAcuauucagsasa	2879	AGAAAGAGCAAAACUAUUCAGAU	2889
	反義 (5'至3')	VPuUfcugdAauagudTuUfgdCucuuuscsu	2880	AUCUGAAUAGUUUUGCUCUUUCU	2890
AD-961586	正義 (5'至3')	ususuau(Ghd)AfuUfUfAfcucauuauscsa	2881	GUUUUAUGAUUUACUCAUUAUCG	2891
	反義 (5'至3')	VPusGfsauaAfugaguaaAfuCfauaaasusg	2882	CGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAAC	2892

表 31. 表 30 中 C16 接合物所使用未經修飾鹼基轉錄本

雙螺旋	股	寡聚物名稱	轉錄本序列	SEQ ID NO:
AD-994379	正義 (5’至 3’)	A-1701871.1	AAAAUCCAACCUACAAGUUCA	2893
	反義 (5’至 3’)	A-882382.1	UGAACUTGUAGGUUGGAUUUUCG	2894
AD-961583	正義 (5’至 3’)	A-1770584.1	GGCUACGAAAAUCCAACCUAA	2895
	反義 (5’至 3’)	A-1683088.1	UUAGGUTGGAUTUUCGUAGCCGU	2896
AD-961584	正義 (5’至 3’)	A-1770585.1	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2897
	反義 (5’至 3’)	A-1683116.1	UUCUGAAUAGUTUUGCUCUUUCU	2898
AD-961585	正義 (5’至 3’)	A-1770586.1	AAAGAGCAAAACUAUUCAGAA	2899
	反義 (5’至 3’)	A-1683118.1	UUCUGAAUAGUTUUGCUCUUUCU	2900
AD-961586	正義 (5’至 3’)	A-1770587.1	UUUAUGAUUUACUCAUUAUCA	2901
	反義 (5’至 3’)	A-1683134.1	UGAUAAUGAGUAAAUCAUAAAUG	2902

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美商阿尼拉製藥公司
米史坦,史特爾
布朗,柯克
納爾,傑亞拉卡斯
馬爾,馬丁
基哈夫,瓦聖特
奇汀,馬克
卡斯托里諾, 亞當
哈斯特, 派翠克
索拉帕迪恩,曼葛拉 蜜納柯斯西
夫特葛拉德,凱文

<120> 類澱粉前驅蛋白(APP) RNAi 劑組成物及其使用方法

<130> 53433-500W001

<150> 62/781,774
<151> 2018-12-19

<150> 62/862,472
<151> 2019-06-17

<150> 62/928,795
<151> 2019-10-31

<160> 2902

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 3423
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1
ggatcagctg actcgcctgg ctctgagccc cgccgccgcg ctcgggctcc gtcagtttcc 60

tcggcagcgg taggcgagag cacgcggagg agcgtgcgcg ggggccccgg gagacggcgg 120

cggtggcggc gcgggcagag caaggacgcg gcggatccca ctcgcacagc agcgcactcg 180

gtgccccgcg cagggtcgcg atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg gccgcctgga 240

cggctcgggc gctggaggta cccactgatg gtaatgctgg cctgctggct gaaccccaga 300

ttgccatgtt ctgtggcaga ctgaacatgc acatgaatgt ccagaatggg aagtgggatt 360

cagatccatc agggaccaaa acctgcattg ataccaagga aggcatcctg cagtattgcc 420

aagaagtcta ccctgaactg cagatcacca atgtggtaga agccaaccaa ccagtgacca 480

tccagaactg gtgcaagcgg ggccgcaagc agtgcaagac ccatccccac tttgtgattc 540

cctaccgctg cttagttggt gagtttgtaa gtgatgccct tctcgttcct gacaagtgca 600

aattcttaca ccaggagagg atggatgttt gcgaaactca tcttcactgg cacaccgtcg 660

ccaaagagac atgcagtgag aagagtacca acttgcatga ctacggcatg ttgctgccct 720

gcggaattga caagttccga ggggtagagt ttgtgtgttg cccactggct gaagaaagtg 780

acaatgtgga ttctgctgat gcggaggagg atgactcgga tgtctggtgg ggcggagcag 840

acacagacta tgcagatggg agtgaagaca aagtagtaga agtagcagag gaggaagaag 900

tggctgaggt ggaagaagaa gaagccgatg atgacgagga cgatgaggat ggtgatgagg 960

tagaggaaga ggctgaggaa ccctacgaag aagccacaga gagaaccacc agcattgcca 1020

ccaccaccac caccaccaca gagtctgtgg aagaggtggt tcgagttcct acaacagcag 1080

ccagtacccc tgatgccgtt gacaagtatc tcgagacacc tggggatgag aatgaacatg 1140

cccatttcca gaaagccaaa gagaggcttg aggccaagca ccgagagaga atgtcccagg 1200

tcatgagaga atgggaagag gcagaacgtc aagcaaagaa cttgcctaaa gctgataaga 1260

aggcagttat ccagcatttc caggagaaag tggaatcttt ggaacaggaa gcagccaacg 1320

agagacagca gctggtggag acacacatgg ccagagtgga agccatgctc aatgaccgcc 1380

gccgcctggc cctggagaac tacatcaccg ctctgcaggc tgttcctcct cggcctcgtc 1440

acgtgttcaa tatgctaaag aagtatgtcc gcgcagaaca gaaggacaga cagcacaccc 1500

taaagcattt cgagcatgtg cgcatggtgg atcccaagaa agccgctcag atccggtccc 1560

aggttatgac acacctccgt gtgatttatg agcgcatgaa tcagtctctc tccctgctct 1620

acaacgtgcc tgcagtggcc gaggagattc aggatgaagt tgatgagctg cttcagaaag 1680

agcaaaaacta ttcagatgac gtcttggcca acatgattag tgaaccaagg atcagttacg 1740

gaaacgatgc tctcatgcca tctttgaccg aaacgaaaac caccgtggag ctccttcccg 1800

tgaatggaga gttcagcctg gacgatctcc agccgtggca ttcttttggg gctgactctg 1860

tgccagccaa cacagaaaac gaagttgagc ctgttgatgc ccgccctgct gccgaccgag 1920

gactgaccac tcgaccaggt tctgggttga caaatatcaa gacggaggag atctctgaag 1980

tgaagatgga tgcagaattc cgacatgact caggatatga agttcatcat caaaaattgg 2040

tgttctttgc agaagatgtg ggttcaaaca aaggtgcaat cattggactc atggtgggcg 2100

gtgttgtcat agcgacagtg atcgtcatca ccttggtgat gctgaagaag aaacagtaca 2160

catccattca tcatggtgtg gtggaggttg acgccgctgt caccccagag gagcgccacc 2220

tgtccaagat gcagcagaac ggctacgaaa atccaaccta caagttcttt gagcagatgc 2280

agaactagac ccccgccaca gcagcctctg aagttggaca gcaaaaccat tgcttcacta 2340

cccatcggtg tccatttata gaataatgtg ggaagaaaca aacccgtttt atgatttact 2400

cattatcgcc ttttgacagc tgtgctgtaa cacaagtaga tgcctgaact tgaattaatc 2460

cacacatcag taatgtattc tatctctctt tacattttgg tctctatact acattattaa 2520

tgggttttgt gtactgtaaa gaatttagct gtatcaaact agtgcatgaa tagattctct 2580

cctgattatt tatcacatag ccccttagcc agttgtatat tattcttgtg gtttgtgacc 2640

caattaagtc ctactttaca tatgctttaa gaatcgatgg gggatgcttc atgtgaacgt 2700

gggagttcag ctgcttctct tgcctaagta ttcctttcct gatcactatg cattttaaag 2760

ttaaacattt ttaagtattt cagatgcttt agagagattt tttttccatg actgcatttt 2820

actgtacaga ttgctgcttc tgctatattt gtgatatagg aattaagagg atacacacgt 2880

ttgtttcttc gtgcctgttt tatgtgcaca cattaggcat tgagacttca agcttttctt 2940

tttttgtcca cgtatctttg ggtctttgat aaagaaaaga atccctgttc attgtaagca 3000

cttttacggg gcgggtgggg aggggtgctc tgctggtctt caattaccaa gaattctcca 3060

aaacaatttt ctgcaggatg attgtacaga atcattgctt atgacatgat cgctttctac 3120

actgtattac ataaataaat taaataaaat aaccccgggc aagacttttc tttgaaggat 3180

gactacagac attaaataat cgaagtaatt ttgggtgggg agaagaggca gattcaattt 3240

tctttaacca gtctgaagtt tcatttatga tacaaaagaa gatgaaaatg gaagtggcaa 3300

tataagggga tgaggaaggc atgcctggac aaaacccttct tttaagatgt gtcttcaatt 3360

tgtataaaat ggtgttttca tgtaaataaa tacattcttg gaggagcaaa aaaaaaaaaa 3420

aaa 3423

<210> 2
<211> 3648
<212> DNA
<213> 智人

<400> 2
ggatcagctg actcgcctgg ctctgagccc cgccgccgcg ctcgggctcc gtcagtttcc 60

tcggcagcgg taggcgagag cacgcggagg agcgtgcgcg ggggccccgg gagacggcgg 120

cggtggcggc gcgggcagag caaggacgcg gcggatccca ctcgcacagc agcgcactcg 180

gtgccccgcg cagggtcgcg atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg gccgcctgga 240

cggctcgggc gctggaggta cccactgatg gtaatgctgg cctgctggct gaaccccaga 300

ttgccatgtt ctgtggcaga ctgaacatgc acatgaatgt ccagaatggg aagtgggatt 360

cagatccatc agggaccaaa acctgcattg ataccaagga aggcatcctg cagtattgcc 420

aagaagtcta ccctgaactg cagatcacca atgtggtaga agccaaccaa ccagtgacca 480

tccagaactg gtgcaagcgg ggccgcaagc agtgcaagac ccatccccac tttgtgattc 540

cctaccgctg cttagttggt gagtttgtaa gtgatgccct tctcgttcct gacaagtgca 600

aattcttaca ccaggagagg atggatgttt gcgaaactca tcttcactgg cacaccgtcg 660

ccaaagagac atgcagtgag aagagtacca acttgcatga ctacggcatg ttgctgccct 720

gcggaattga caagttccga ggggtagagt ttgtgtgttg cccactggct gaagaaagtg 780

acaatgtgga ttctgctgat gcggaggagg atgactcgga tgtctggtgg ggcggagcag 840

acacagacta tgcagatggg agtgaagaca aagtagtaga agtagcagag gaggaagaag 900

tggctgaggt ggaagaagaa gaagccgatg atgacgagga cgatgaggat ggtgatgagg 960

tagaggaaga ggctgaggaa ccctacgaag aagccacaga gagaaccacc agcattgcca 1020

ccaccaccac caccaccaca gagtctgtgg aagaggtggt tcgagaggtg tgctctgaac 1080

aagccgagac gggggccgtgc cgagcaatga tctcccgctg gtactttgat gtgactgaag 1140

ggaagtgtgc cccattcttt tacggcggat gtggcggcaa ccggaacaac tttgacacag 1200

aagagtactg catggccgtg tgtggcagcg ccatgtccca aagtttactc aagactaccc 1260

aggaacctct tgcccgagat cctgttaaac ttcctacaac agcagccagt acccctgatg 1320

ccgttgacaa gtatctcgag acacctgggg atgagaatga acatgcccat ttccagaaag 1380

ccaaagagag gcttgaggcc aagcaccgag agagaatgtc ccaggtcatg agagaatggg 1440

aagaggcaga acgtcaagca aagaacttgc ctaaagctga taagaaggca gttatccagc 1500

atttccagga gaaagtggaa tctttggaac aggaagcagc caacgagaga cagcagctgg 1560

tggagacaca catggccaga gtggaagcca tgctcaatga ccgccgccgc ctggccctgg 1620

agaactacat caccgctctg caggctgttc ctcctcggcc tcgtcacgtg ttcaatatgc 1680

taaagaagta tgtccgcgca gaacagaagg acagacagca cacgctaaag catttcgagc 1740

atgtgcgcat ggtggatccc aagaaagccg ctcagatccg gtcccaggtt atgacacacc 1800

tccgtgtgat ttatgagcgc atgaatcagt ctctctccct gctctacaac gtgcctgcag 1860

tggccgagga gattcaggat gaagttgatg agctgcttca gaaagagcaa aactattcag 1920

atgacgtctt ggccaacatg attagtgaac caaggatcag ttacggaaac gatgctctca 1980

tgccatcttt gaccgaaacg aaaaccaccg tggagctcct tcccgtgaat ggagagttca 2040

gcctggacga tctccagccg tggcattctt ttggggctga ctctgtgcca gccaacacag 2100

aaaacgaagt tgagcctgtt gatgcccgcc ctgctgccga ccgaggactg accactcgac 2160

caggttctgg gttgacaaat atcaagacgg aggagatctc tgaagtgaag atggatgcag 2220

aattccgaca tgactcagga tatgaagttc atcatcaaaa attggtgttc tttgcagaag 2280

atgtgggttc aaacaaaggt gcaatcattg gactcatggt gggcggtgtt gtcatagcga 2340

cagtgatcgt catcaccttg gtgatgctga agaagaaaca gtacacatcc attcatcatg 2400

gtgtggtgga ggttgacgcc gctgtcaccc cagaggagcg ccacctgtcc aagatgcagc 2460

agaacggcta cgaaaatcca acctacaagt tctttgagca gatgcagaac tagacccccg 2520

ccacagcagc ctctgaagtt ggacagcaaa accattgctt cactacccat cggtgtccat 2580

ttatagaata atgtgggaag aaacaaaccc gttttatgat ttactcatta tcgccttttg 2640

acagctgtgc tgtaacacaa gtagatgcct gaacttgaat taatccacac atcagtaatg 2700

tattctatct ctctttacat tttggtctct atactacatt attaatgggt tttgtgtact 2760

gtaaagaatt tagctgtatc aaactagtgc atgaatagat tctctcctga ttatttatca 2820

catagcccct tagccagttg tatattattc ttgtggtttg tgacccaatt aagtcctact 2880

ttacatatgc tttaagaatc gatgggggat gcttcatgtg aacgtgggag ttcagctgct 2940

tctcttgcct aagtattcct ttcctgatca ctatgcattt taaagttaaa catttttaag 3000

tatttcagat gctttagaga gatttttttt ccatgactgc attttactgt acagattgct 3060

gcttctgcta tatttgtgat ataggaatta agaggataca cacgtttgtt tcttcgtgcc 3120

tgttttatgt gcacacatta ggcattgaga cttcaagctt ttctttttttt gtccacgtat 3180

ctttgggtct ttgataaaga aaagaatccc tgttcattgt aagcactttt acggggcggg 3240

tggggagggg tgctctgctg gtcttcaatt accaagaatt ctccaaaaca attttctgca 3300

ggatgattgt acagaatcat tgcttatgac atgatcgctt tctacactgt attacataaa 3360

taaattaaat aaaataaccc cgggcaagac ttttctttga aggatgacta cagacattaa 3420

ataatcgaag taattttggg tggggagaag aggcagattc aattttcttt aaccagtctg 3480

aagtttcatt tatgatacaa aagaagatga aaatggaagt ggcaatataa ggggatgagg 3540

aaggcatgcc tggacaaacc cttctttttaa gatgtgtctt caatttgtat aaaatggtgt 3600

tttcatgtaa ataaatacat tcttggagga gcaaaaaaaa aaaaaaaa 3648

<210> 3

<211> 3591
<212> DNA
<213> 智人

<400> 3
ggatcagctg actcgcctgg ctctgagccc cgccgccgcg ctcgggctcc gtcagtttcc 60

tcggcagcgg taggcgagag cacgcggagg agcgtgcgcg ggggccccgg gagacggcgg 120

cggtggcggc gcgggcagag caaggacgcg gcggatccca ctcgcacagc agcgcactcg 180

gtgccccgcg cagggtcgcg atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg gccgcctgga 240

cggctcgggc gctggaggta cccactgatg gtaatgctgg cctgctggct gaaccccaga 300

ttgccatgtt ctgtggcaga ctgaacatgc acatgaatgt ccagaatggg aagtgggatt 360

cagatccatc agggaccaaa acctgcattg ataccaagga aggcatcctg cagtattgcc 420

aagaagtcta ccctgaactg cagatcacca atgtggtaga agccaaccaa ccagtgacca 480

tccagaactg gtgcaagcgg ggccgcaagc agtgcaagac ccatccccac tttgtgattc 540

cctaccgctg cttagttggt gagtttgtaa gtgatgccct tctcgttcct gacaagtgca 600

aattcttaca ccaggagagg atggatgttt gcgaaactca tcttcactgg cacaccgtcg 660

ccaaagagac atgcagtgag aagagtacca acttgcatga ctacggcatg ttgctgccct 720

gcggaattga caagttccga ggggtagagt ttgtgtgttg cccactggct gaagaaagtg 780

acaatgtgga ttctgctgat gcgggaggagg atgactcgga tgtctggtgg ggcggagcag 840

acacagacta tgcagatggg agtgaagaca aagtagtaga agtagcagag gaggaagaag 900

tggctgaggt ggaagaagaa gaagccgatg atgacgagga cgatgaggat ggtgatgagg 960

tagaggaaga ggctgaggaa ccctacgaag aagccacaga gagaaccacc agcattgcca 1020

ccaccaccac caccaccaca gagtctgtgg aagaggtggt tcgagaggtg tgctctgaac 1080

aagccgagac ggggccgtgc cgagcaatga tctcccgctg gtactttgat gtgactgaag 1140

ggaagtgtgc cccattcttt tacggcggat gtggcggcaa ccggaacaac tttgacacag 1200

aagagtactg catggccgtg tgtggcagcg ccattcctac aacagcagcc agtacccctg 1260

atgccgttga caagtatctc gagacacctg gggatgagaa tgaacatgcc catttccaga 1320

aagccaaaga gaggcttgag gccaagcacc gagagagaat gtcccaggtc atgagagaat 1380

gggaagaggc agaacgtcaa gcaaagaact tgcctaaagc tgataagaag gcagttatcc 1440

agcatttcca ggagaaagtg gaatctttgg aacaggaagc agccaacgag agacagcagc 1500

tggtggagac acacatggcc agagtggaag ccatgctcaa tgaccgccgc cgcctggccc 1560

tggagaacta catcaccgct ctgcaggctg ttcctcctcg gcctcgtcac gtgttcaata 1620

tgctaaagaa gtatgtccgc gcagaacaga aggacagaca gcacacccta aagcatttcg 1680

agcatgtgcg catggtggat cccaagaaag ccgctcagat ccggtcccag gttatgacac 1740

acctccgtgt gatttatgag cgcatgaatc agtctctctc cctgctctac aacgtgcctg 1800

cagtggccga ggagattcag gatgaagttg atgagctgct tcagaaagag caaaactatt 1860

cagatgacgt cttggccaac atgattagtg aaccaaggat cagttacgga aacgatgctc 1920

tcatgccatc tttgaccgaa acgaaaacca ccgtggagct ccttcccgtg aatggagagt 1980

tcagcctgga cgatctccag ccgtggcatt cttttggggc tgactctgtg ccagccaaca 2040

cagaaaacga agttgagcct gttgatgccc gccctgctgc cgaccgagga ctgaccactc 2100

gaccaggttc tgggttgaca aatatcaaga cggaggagat ctctgaagtg aagatggatg 2160

cagaattccg acatgactca ggatatgaag ttcatcatca aaaattggtg ttctttgcag 2220

aagatgtggg ttcaaacaaa ggtgcaatca ttggactcat ggtgggcggt gttgtcatag 2280

cgacagtgat cgtcatcacc ttggtgatgc tgaagaagaa acagtacaca tccattcatc 2340

atggtgtggt ggaggttgac gccgctgtca ccccagagga gcgccacctg tccaagatgc 2400

agcagaacgg ctacgaaaat ccaacctaca agttctttga gcagatgcag aactagaccc 2460

ccgccacagc agcctctgaa gttggacagc aaaaccattg cttcactacc catcggtgtc 2520

catttataga ataatgtggg aagaaacaaa cccgttttat gatttactca ttatcgcctt 2580

ttgacagctg tgctgtaaca caagtagatg cctgaacttg aattaatcca cacatcagta 2640

atgtattcta tctctcttta cattttggtc tctatactac attattaatg ggttttgtgt 2700

actgtaaaga atttagctgt atcaaactag tgcatgaata gattctctcc tgattattta 2760

tcacatagcc ccttagccag ttgtatatta ttcttgtggt ttgtgaccca attaagtcct 2820

actttacata tgctttaaga atcgatgggg gatgcttcat gtgaacgtgg gagttcagct 2880

gcttctcttg cctaagtatt cctttcctga tcactatgca ttttaaagtt aaacatttt 2940

aagtatttca gatgctttag agagattttt tttccatgac tgcattttac tgtacagatt 3000

gctgcttctg ctatatttgt gatataggaa ttaagaggat acacacgttt gtttcttcgt 3060

gcctgtttta tgtgcacaca ttaggcattg agacttcaag cttttctttt tttgtccacg 3120

tatctttggg tctttgataa agaaaagaat ccctgttcat tgtaagcact tttacggggc 3180

gggtggggag gggtgctctg ctggtcttca attaccaaga attctccaaa acaattttct 3240

gcaggatgat tgtacagaat cattgcttat gacatgatcg ctttctacac tgtattacat 3300

aaataaatta aataaaataa ccccgggcaa gacttttctt tgaaggatga ctacagacat 3360

taaataatcg aagtaatttt gggtgggggag aagaggcaga ttcaattttc tttaaccagt 3420

ctgaagtttc atttatgata caaaagaaga tgaaaatgga agtggcaata taaggggatg 3480

aggaaggcat gcctggacaa acccttcttt taagatgtgt cttcaatttg tataaaatgg 3540

tgttttcatg taaataaata cattcttgga ggagcaaaaa aaaaaaaaaa a 3591

<210> 4
<211> 3572
<212> DNA
<213> 智人

<400> 4
aaatagcaca gccttgctgt gcgtggtaga agttgggtta gtgttgacat gctgttgact 60

caccctcccg aggatggaag ctctggcctg ggtcaagttg tggtcactgc agttaacagt 120

ttgttgatct cagggagtat tccacagttg ctgatgtaat tgacaatgat tggagccagc 180

tcttccccag attcaaatgg accaattaga ggacttgttg gttctgttta tcaactatgt 240

acccactgat ggtaatgctg gcctgctggc tgaaccccag attgccatgt tctgtggcag 300

actgaacatg cacatgaatg tccagaatgg gaagtgggat tcagatccat cagggaccaa 360

aacctgcatt gataccaagg aaggcatcct gcagtattgc caagaagtct accctgaact 420

gcagatcacc aatgtggtag aagccaacca accagtgacc atccagaact ggtgcaagcg 480

gggccgcaag cagtgcaaga cccatcccca ctttgtgatt ccctaccgct gcttagttgg 540

tgagtttgta agtgatgccc ttctcgttcc tgacaagtgc aaattcttac accaggagag 600

gatggatgtt tgcgaaactc atcttcactg gcacaccgtc gccaaagaga catgcagtga 660

gaagagtacc aacttgcatg actacggcat gttgctgccc tgcggaattg acaagttccg 720

aggggtagag tttgtgtgtt gcccactggc tgaagaaagt gacaatgtgg attctgctga 780

tgcggaggag gatgactcgg atgtctggtg gggcggagca gacacagact atgcagatgg 840

gagtgaagac aaagtagtag aagtagcaga ggaggaagaa gtggctgagg tggaagaaga 900

agaagccgat gatgacgagg acgatgagga tggtgatgag gtagaggaag aggctgagga 960

accctacgaa gaagccacag agagaaccac cagcattgcc accaccacca ccaccaccac 1020

agagtctgtg gaagaggtgg ttcgagaggt gtgctctgaa caagccgaga cggggccgtg 1080

ccgagcaatg atctcccgct ggtactttga tgtgactgaa gggaagtgtg ccccattctt 1140

ttacggcgga tgtggcggca accggaacaa ctttgacaca gaagagtact gcatggccgt 1200

gtgtggcagc gccattccta caacagcagc cagtacccct gatgccgttg acaagtatct 1260

cgagacacct ggggatgaga atgaacatgc ccatttccag aaagccaaag agaggcttga 1320

ggccaagcac cgagagagaa tgtcccaggt catgagagaa tgggaagagg cagaacgtca 1380

agcaaagaac ttgcctaaag ctgataagaa ggcagttatc cagcatttcc aggagaaagt 1440

ggaatctttg gaacaggaag cagccaacga gagacagcag ctggtggaga cacacatggc 1500

cagagtggaa gccatgctca atgaccgccg ccgcctggcc ctggagaact acatcaccgc 1560

tctgcaggct gttcctcctc ggcctcgtca cgtgttcaat atgctaaaga agtatgtccg 1620

cgcagaacag aaggacagac agcacaccct aaagcatttc gagcatgtgc gcatggtgga 1680

tcccaagaaa gccgctcaga tccggtccca ggttatgaca cacctccgtg tgatttatga 1740

gcgcatgaat cagtctctct ccctgctcta caacgtgcct gcagtggccg aggagattca 1800

ggatgaagtt gatgagctgc ttcagaaaga gcaaaactat tcagatgacg tcttggccaa 1860

catgattagt gaaccaagga tcagttacgg aaacgatgct ctcatgccat ctttgaccga 1920

aacgaaaacc accgtggagc tccttcccgt gaatggagag ttcagcctgg acgatctcca 1980

gccgtggcat tcttttgggg ctgactctgt gccagccaac acagaaaacg aagttgagcc 2040

tgttgatgcc cgccctgctg ccgaccgagg actgaccact cgaccaggtt ctgggttgac 2100

aaatatcaag acggaggaga tctctgaagt gaagatggat gcagaattcc gacatgactc 2160

aggatatgaa gttcatcatc aaaaattggt gttctttgca gaagatgtgg gttcaaacaa 2220

aggtgcaatc attggactca tggtgggcgg tgttgtcata gcgacagtga tcgtcatcac 2280

cttggtgatg ctgaagaaga aacagtacac atccattcat catggtgtgg tggaggttga 2340

cgccgctgtc accccagagg agcgccacct gtccaagatg cagcagaacg gctacgaaaa 2400

tccaacctac aagttctttg agcagatgca gaactagacc cccgccacag cagcctctga 2460

agttggacag caaaaccatt gcttcactac ccatcggtgt ccatttatag aataatgtgg 2520

gaagaaacaa acccgtttta tgatttactc attatcgcct tttgacagct gtgctgtaac 2580

acaagtagat gcctgaactt gaattaatcc acacatcagt aatgtattct atctctcttt 2640

acattttggt ctctatacta cattattaat gggttttgtg tactgtaaag aatttagctg 2700

tatcaaacta gtgcatgaat agattctctc ctgattattt atcacatagc cccttagcca 2760

gttgtatatt attcttgtgg tttgtgaccc aattaagtcc tactttacat atgctttaag 2820

aatcgatggg ggatgcttca tgtgaacgtg ggagttcagc tgcttctctt gcctaagtat 2880

tcctttcctg atcactatgc attttaaagt taaacatttt taagtatttc agatgcttta 2940

gagagatttt ttttccatga ctgcatttta ctgtacagat tgctgcttct gctatatttg 3000

tgatatagga attaagagga tacacacgtt tgtttcttcg tgcctgtttt atgtgcacac 3060

attaggcatt gagacttcaa gcttttcttt ttttgtccac gtatctttgg gtctttgata 3120

aagaaaagaa tccctgttca ttgtaagcac ttttacgggg cgggtgggga ggggtgctct 3180

gctggtcttc aattaccaag aattctccaa aacaattttc tgcaggatga ttgtacagaa 3240

tcattgctta tgacatgatc gctttctaca ctgtattaca taaataaatt aaataaaata 3300

accccgggca agacttttct ttgaaggatg actacagaca ttaaataatc gaagtaattt 3360

tgggtgggga gaagaggcag attcaatttt ctttaaccag tctgaagttt catttatgat 3420

acaaaagaag atgaaaatgg aagtggcaat ataaggggat gaggaaggca tgcctggaca 3480

aacccttctt ttaagatgtg tcttcaattt gtataaaatg gtgttttcat gtaaataaat 3540

acattcttgg aggagcaaaa aaaaaaaaaa aa 3572

<210> 5
<211> 3255
<212> DNA
<213> 智人

<400> 5
ggatcagctg actcgcctgg ctctgagccc cgccgccgcg ctcgggctcc gtcagtttcc 60

tcggcagcgg taggcgagag cacgcggagg agcgtgcgcg ggggcccccgg gagacggcgg 120

cggtggcggc gcgggcagag caaggacgcg gcggatccca ctcgcacagc agcgcactcg 180

gtgccccgcg cagggtcgcg atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg gccgcctgga 240

cggctcgggc gctggaggtc taccctgaac tgcagatcac caatgtggta gaagccaacc 300

aaccagtgac catccagaac tggtgcaagc ggggccgcaa gcagtgcaag acccatcccc 360

actttgtgat tccctaccgc tgcttagttg gtgagtttgt aagtgatgcc cttctcgttc 420

ctgacaagtg caaattctta caccaggaga ggatggatgt ttgcgaaact catcttcact 480

ggcacaccgt cgccaaagag acatgcagtg agaagagtac caacttgcat gactacggca 540

tgttgctgcc ctgcggaatt gacaagttcc gaggggtaga gtttgtgtgt tgcccactgg 600

ctgaagaaag tgacaatgtg gattctgctg atgcggagga ggatgactcg gatgtctggt 660

ggggcggagc agacacagac tatgcagatg ggagtgaaga caaagtagta gaagtagcag 720

aggaggaaga agtggctgag gtggaagaag aagaagccga tgatgacgag gacgatgagg 780

atggtgatga ggtagaggaa gaggctgagg aaccctacga agaagccaca gagagaacca 840

ccagcattgc caccaccacc accaccacca cagagtctgt ggaagaggtg gttcgagttc 900

ctacaacagc agccagtacc cctgatgccg ttgacaagta tctcgagaca cctggggatg 960

agaatgaaca tgcccatttc cagaaagcca aagagaggct tgaggccaag caccgagaga 1020

gaatgtccca ggtcatgaga gaatgggaag aggcagaacg tcaagcaaag aacttgccta 1080

aagctgataa gaaggcagtt atccagcatt tccaggagaa agtggaatct ttggaacagg 1140

aagcagccaa cgagagacag cagctggtgg agacacacat ggccagagtg gaagccatgc 1200

tcaatgaccg ccgccgcctg gccctggaga actacatcac cgctctgcag gctgttcctc 1260

ctcggcctcg tcacgtgttc aatatgctaa agaagtatgt ccgcgcagaa cagaaggaca 1320

gacagcacac cctaaagcat ttcgagcatg tgcgcatggt ggatcccaag aaagccgctc 1380

agatccggtc ccaggttatg acacacctcc gtgtgattta tgagcgcatg aatcagtctc 1440

tctccctgct ctacaacgtg cctgcagtgg ccgaggagat tcaggatgaa gttgatgagc 1500

tgcttcagaa agagcaaaac tattcagatg acgtcttggc caacatgatt agtgaaccaa 1560

ggatcagtta cggaaacgat gctctcatgc catctttgac cgaaacgaaa accaccgtgg 1620

agctccttcc cgtgaatgga gagttcagcc tggacgatct ccagccgtgg cattcttttg 1680

gggctgactc tgtgccagcc aacacagaaa acgaagttga gcctgttgat gcccgccctg 1740

ctgccgaccg aggactgacc actcgaccag gttctgggtt gacaaatatc aagacggagg 1800

agatctctga agtgaagatg gatgcagaat tccgacatga ctcaggatat gaagttcatc 1860

atcaaaaatt ggtgttcttt gcagaagatg tgggttcaaa caaaggtgca atcattggac 1920

tcatggtggg cggtgttgtc atagcgacag tgatcgtcat caccttggtg atgctgaaga 1980

agaaacagta cacatccatt catcatggtg tggtggaggt tgacgccgct gtcaccccag 2040

aggagcgcca cctgtccaag atgcagcaga acggctacga aaatccaacc tacaagttct 2100

ttgagcagat gcagaactag acccccgcca cagcagcctc tgaagttgga cagcaaaacc 2160

attgcttcac tacccatcgg tgtccattta tagaataatg tgggaagaaa caaacccgtt 2220

ttatgattta ctcattatcg ccttttgaca gctgtgctgt aacacaagta gatgcctgaa 2280

cttgaattaa tccacacatc agtaatgtat tctatctctc tttacatttt ggtctctata 2340

ctacattatt aatgggtttt gtgtactgta aagaatttag ctgtatcaaa ctagtgcatg 2400

aatagattct ctcctgatta tttatcacat agcccccttag ccagttgtat attattcttg 2460

tggtttgtga cccaattaag tcctacttta catatgcttt aagaatcgat gggggatgct 2520

tcatgtgaac gtgggagttc agctgcttct cttgcctaag tattcctttc ctgatcacta 2580

tgcattttaa agttaaacat ttttaagtat ttcagatgct ttagagagat tttttttcca 2640

tgactgcatt ttactgtaca gattgctgct tctgctatat ttgtgatata ggaattaaga 2700

ggatacacac gtttgtttct tcgtgcctgt tttatgtgca cacattaggc attgagactt 2760

caagcttttc ttttttgtc cacgtatctt tgggtctttg ataaagaaaa gaatccctgt 2820

tcattgtaag cacttttacg gggcgggtgg ggaggggtgc tctgctggtc ttcaattacc 2880

aagaattctc caaaacaatt ttctgcagga tgattgtaca gaatcattgc ttatgacatg 2940

atcgctttct acactgtatt acataaataa attaaataaa ataaccccgg gcaagacttt 3000

tctttgaagg atgactacag acattaaata atcgaagtaa ttttgggtgg ggagaagagg 3060

cagattcaat tttctttaac cagtctgaag tttcatttat gatacaaaag aagatgaaaa 3120

tggaagtggc aatataaggg gatgaggaag gcatgcctgg acaaaccctt cttttaagat 3180

gtgtcttcaa tttgtataaa atggtgtttt catgtaaata aatacattct tggaggagca 3240

aaaaaaaaaa aaaaa 3255

<210> 6
<211> 3480
<212> DNA
<213> 智人

<400> 6
ggatcagctg actcgcctgg ctctgagccc cgccgccgcg ctcgggctcc gtcagtttcc 60

tcggcagcgg taggcgagag cacgcggagg agcgtgcgcg gggggccccgg gagacggcgg 120

cggtggcggc gcgggcagag caaggacgcg gcggatccca ctcgcacagc agcgcactcg 180

gtgccccgcg cagggtcgcg atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg gccgcctgga 240

cggctcgggc gctggaggtc taccctgaac tgcagatcac caatgtggta gaagccaacc 300

aaccagtgac catccagaac tggtgcaagc ggggccgcaa gcagtgcaag acccatcccc 360

actttgtgat tccctaccgc tgcttagttg gtgagtttgt aagtgatgcc cttctcgttc 420

ctgacaagtg caaattctta caccaggaga ggatggatgt ttgcgaaact catcttcact 480

ggcacaccgt cgccaaagag acatgcagtg agaagagtac caacttgcat gactacggca 540

tgttgctgcc ctgcggaatt gacaagttcc gaggggtaga gtttgtgtgt tgcccactgg 600

ctgaagaaag tgacaatgtg gattctgctg atgcggagga ggatgactcg gatgtctggt 660

ggggcggagc agacacagac tatgcagatg ggagtgaaga caaagtagta gaagtagcag 720

aggaggaaga agtggctgag gtggaagaag aagaagccga tgatgacgag gacgatgagg 780

atggtgatga ggtagaggaa gaggctgagg aaccctacga agaagccaca gagagaacca 840

ccagcattgc caccaccacc accaccacca cagagtctgt ggaagaggtg gttcgagagg 900

tgtgctctga acaagccgag acggggccgt gccgagcaat gatctcccgc tggtactttg 960

atgtgactga agggaagtgt gccccattct tttacggcgg atgtggcggc aaccggaaca 1020

actttgacac agaagagtac tgcatggccg tgtgtggcag cgccatgtcc caaagtttac 1080

tcaagactac ccaggaacct cttgcccgag atcctgttaa acttcctaca acagcagcca 1140

gtacccctga tgccgttgac aagtatctcg agacacctgg ggatgagaat gaacatgccc 1200

atttccagaa agccaaagag aggcttgagg ccaagcaccg agagagaatg tcccaggtca 1260

tgagagaatg ggaagaggca gaacgtcaag caaagaactt gcctaaagct gataagaagg 1320

cagttatcca gcatttccag gagaaagtgg aatctttgga acaggaagca gccaacgaga 1380

gacagcagct ggtggagaca cacatggcca gagtggaagc catgctcaat gaccgccgcc 1440

gcctggccct ggagaactac atcaccgctc tgcaggctgt tcctcctcgg cctcgtcacg 1500

tgttcaatat gctaaagaag tatgtccgcg cagaacagaa ggacagacag cacaccctaa 1560

agcatttcga gcatgtgcgc atggtggatc ccaagaaagc cgctcagatc cggtcccagg 1620

ttatgacaca cctccgtgtg atttatgagc gcatgaatca gtctctctcc ctgctctaca 1680

acgtgcctgc agtggccgag gagattcagg atgaagttga tgagctgctt cagaaagagc 1740

aaaactattc agatgacgtc ttggccaaca tgattagtga accaaggatc agttacggaa 1800

acgatgctct catgccatct ttgaccgaaa cgaaaaccac cgtggagctc cttcccgtga 1860

atggagagtt cagcctggac gatctccagc cgtggcattc ttttggggct gactctgtgc 1920

cagccaacac agaaaaacgaa gttgagcctg ttgatgcccg ccctgctgcc gaccgaggac 1980

tgaccactcg accaggttct gggttgacaa atatcaagac ggaggagatc tctgaagtga 2040

agatggatgc agaattccga catgactcag gatatgaagt tcatcatcaa aaattggtgt 2100

tctttgcaga agatgtgggt tcaaacaaag gtgcaatcat tggactcatg gtgggcggtg 2160

ttgtcatagc gacagtgatc gtcatcacct tggtgatgct gaagaagaaa cagtacacat 2220

ccattcatca tggtgtggtg gaggttgacg ccgctgtcac cccagaggag cgccacctgt 2280

ccaagatgca gcagaacggc tacgaaaatc caacctacaa gttctttgag cagatgcaga 2340

actagacccc cgccacagca gcctctgaag ttggacagca aaaccattgc ttcactaccc 2400

atcggtgtcc atttatagaa taatgtggga agaaacaaac ccgttttatg atttactcat 2460

tatcgccttt tgacagctgt gctgtaacac aagtagatgc ctgaacttga attaatccac 2520

acatcagtaa tgtattctat ctctctttac attttggtct ctatactaca ttattaatgg 2580

gttttgtgta ctgtaaagaa tttagctgta tcaaactagt gcatgaatag attctctcct 2640

gattatttat cacatagccc cttagccagt tgtatattat tcttgtggtt tgtgacccaa 2700

ttaagtccta ctttacatat gctttaagaa tcgatggggg atgcttcatg tgaacgtggg 2760

agttcagctg cttctcttgc ctaagtattc ctttcctgat cactatgcat tttaaagtta 2820

aacatttta agtatttcag atgctttaga gagatttttt ttccatgact gcattttact 2880

gtacagattg ctgcttctgc tatatttgtg atataggaat taagaggata cacacgtttg 2940

tttcttcgtg cctgttttat gtgcacacat taggcattga gacttcaagc ttttcttttt 3000

ttgtccacgt atctttgggt ctttgataaa gaaaagaatc cctgttcatt gtaagcactt 3060

ttacggggcg ggtggggagg ggtgctctgc tggtcttcaa ttaccaagaa ttctccaaaa 3120

caattttctg caggatgatt gtacagaatc attgcttatg acatgatcgc tttctacact 3180

gtattacata aataaattaa ataaaataac cccgggcaag acttttcttt gaaggatgac 3240

tacagacatt aaataatcga agtaattttg ggtggggaga agaggcagat tcaattttct 3300

ttaaccagtc tgaagtttca tttatgatac aaaagaagat gaaaatggaa gtggcaatat 3360

aaggggatga ggaaggcatg cctggacaaa cccttctttt aagatgtgtc ttcaatttgt 3420

ataaaatggt gttttcatgt aaataaatac attcttggag gagcaaaaaa aaaaaaaaaa 3480

<210> 7
<211> 3310
<212> DNA
<213> 智人

<400> 7
gtcggatgat tcaagctcac ggggacgagc aggagcgctc tcgacttttc tagagcctca 60

gcgtcctagg actcaccttt ccctgatcct gcaccgtccc tctcctggcc ccagactctc 120

cctcccactg ttcacgaagc ccaggtaccc actgatggta atgctggcct gctggctgaa 180

ccccagattg ccatgttctg tggcagactg aacatgcaca tgaatgtcca gaatgggaag 240

tgggattcag atccatcagg gaccaaaacc tgcattgata ccaaggaagg catcctgcag 300

tattgccaag aagtctaccc tgaactgcag atcaccaatg tggtagaagc caaccaacca 360

gtgaccatcc agaactggtg caagcggggc cgcaagcagt gcaagaccca tccccacttt 420

gtgattccct accgctgctt agttggtgag tttgtaagtg atgcccttct cgttcctgac 480

aagtgcaaat tcttacacca ggagaggatg gatgtttgcg aaactcatct tcactggcac 540

accgtcgcca aagagacatg cagtgagaag agtaccaact tgcatgacta cggcatgttg 600

ctgccctgcg gaattgacaa gttccgaggg gtagagtttg tgtgttgccc actggctgaa 660

gaaagtgaca atgtggattc tgctgatgcg gaggaggatg actcggatgt ctggtggggc 720

ggagcagaca cagactatgc agatgggagt gaagacaaag tagtagaagt agcagaggag 780

gaagaagtgg ctgaggtgga agaagaagaa gccgatgatg acgaggacga tgaggatggt 840

gatgaggtag aggaagaggc tgaggaaccc tacgaagaag ccacagagag aaccaccagc 900

attgccacca ccaccaccac caccacagag tctgtggaag aggtggttcg agttcctaca 960

acagcagcca gtacccctga tgccgttgac aagtatctcg agacacctgg ggatgagaat 1020

gaacatgccc atttccagaa agccaaagag aggcttgagg ccaagcaccg agagagaatg 1080

tcccaggtca tgagagaatg ggaagaggca gaacgtcaag caaagaactt gcctaaagct 1140

gataagaagg cagttatcca gcatttccag gagaaagtgg aatctttgga acaggaagca 1200

gccaacgaga gacagcagct ggtggagaca cacatggcca gagtggaagc catgctcaat 1260

gaccgccgcc gcctggccct ggagaactac atcaccgctc tgcaggctgt tcctcctcgg 1320

cctcgtcacg tgttcaatat gctaaagaag tatgtccgcg cagaacagaa ggacagacag 1380

cacaccctaa agcatttcga gcatgtgcgc atggtggatc ccaagaaagc cgctcagatc 1440

cggtcccagg ttatgacaca cctccgtgtg atttatgagc gcatgaatca gtctctctcc 1500

ctgctctaca acgtgcctgc agtggccgag gagattcagg atgaagttga tgagctgctt 1560

cagaaagagc aaaactattc agatgacgtc ttggccaaca tgattagtga accaaggatc 1620

agttacggaa acgatgctct catgccatct ttgaccgaaa cgaaaaccac cgtggagctc 1680

cttcccgtga atggagagtt cagcctggac gatctccagc cgtggcattc ttttggggct 1740

gactctgtgc cagccaacac agaaaaacgaa gttgagcctg ttgatgcccg ccctgctgcc 1800

gaccgaggac tgaccactcg accaggttct gggttgacaa atatcaagac ggaggagatc 1860

tctgaagtga agatggatgc agaattccga catgactcag gatatgaagt tcatcatcaa 1920

aaattggtgt tctttgcaga agatgtgggt tcaaacaaag gtgcaatcat tggactcatg 1980

gtgggcggtg ttgtcatagc gacagtgatc gtcatcacct tggtgatgct gaagaagaaa 2040

cagtacacat ccattcatca tggtgtggtg gaggttgacg ccgctgtcac cccagaggag 2100

cgccacctgt ccaagatgca gcagaacggc tacgaaaatc caacctacaa gttctttgag 2160

cagatgcaga actagacccc cgccacagca gcctctgaag ttggacagca aaaccattgc 2220

ttcactaccc atcggtgtcc atttatagaa taatgtggga agaaacaaac ccgttttatg 2280

atttactcat tatcgccttt tgacagctgt gctgtaacac aagtagatgc ctgaacttga 2340

attaatccac acatcagtaa tgtattctat ctctctttac attttggtct ctatactaca 2400

ttattaatgg gttttgtgta ctgtaaagaa tttagctgta tcaaactagt gcatgaatag 2460

attctctcct gattatttat cacatagccc cttagccagt tgtatattat tcttgtggtt 2520

tgtgacccaa ttaagtccta ctttacatat gctttaagaa tcgatggggg atgcttcatg 2580

tgaacgtggg agttcagctg cttctcttgc ctaagtattc ctttcctgat cactatgcat 2640

tttaaagtta aacattttta agtatttcag atgctttaga gagatttttt ttccatgact 2700

gcattttact gtacagattg ctgcttctgc tatatttgtg atataggaat taagaggata 2760

cacacgtttg tttcttcgtg cctgttttat gtgcacacat taggcattga gacttcaagc 2820

ttttctttt ttgtccacgt atctttgggt ctttgataaa gaaaagaatc cctgttcatt 2880

gtaagcactt ttacggggcg ggtggggagg ggtgctctgc tggtcttcaa ttaccaagaa 2940

ttctccaaaa caattttctg caggatgatt gtacagaatc attgcttatg acatgatcgc 3000

tttctacact gtattacata aataaattaa ataaaataac cccgggcaag acttttcttt 3060

gaaggatgac tacagacatt aaataatcga agtaattttg ggtggggaga agaggcagat 3120

tcaattttct ttaaccagtc tgaagtttca tttatgatac aaaagaagat gaaaatggaa 3180

gtggcaatat aaggggatga ggaaggcatg cctggacaaa cccttctttt aagatgtgtc 3240

ttcaatttgt ataaaatggt gttttcatgt aaataaatac attcttggag gagcaaaaaa 3300

aaaaaaaaaa 3310

<210> 8
<211> 3594
<212> DNA
<213> 智人

<400> 8
ggatcagctg actcgcctgg ctctgagccc cgccgccgcg ctcgggctcc gtcagtttcc 60

tcggcagcgg taggcgagag cacgcggagg agcgtgcgcg ggggcccccgg gagacggcgg 120

cggtggcggc gcgggcagag caaggacgcg gcggatccca ctcgcacagc agcgcactcg 180

gtgccccgcg cagggtcgcg atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg gccgcctgga 240

cggctcgggc gctggaggta cccactgatg gtaatgctgg cctgctggct gaaccccaga 300

ttgccatgtt ctgtggcaga ctgaacatgc acatgaatgt ccagaatggg aagtgggatt 360

cagatccatc agggaccaaa acctgcattg ataccaagga aggcatcctg cagtattgcc 420

aagaagtcta ccctgaactg cagatcacca atgtggtaga agccaaccaa ccagtgacca 480

tccagaactg gtgcaagcgg ggccgcaagc agtgcaagac ccatccccac tttgtgattc 540

cctaccgctg cttagttggt gagtttgtaa gtgatgccct tctcgttcct gacaagtgca 600

aattcttaca ccaggagagg atggatgttt gcgaaactca tcttcactgg cacaccgtcg 660

ccaaagagac atgcagtgag aagagtacca acttgcatga ctacggcatg ttgctgccct 720

gcggaattga caagttccga ggggtagagt ttgtgtgttg cccactggct gaagaaagtg 780

acaatgtgga ttctgctgat gcggaggagg atgactcgga tgtctggtgg ggcggagcag 840

acacagacta tgcagatggg agtgaagaca aagtagtaga agtagcagag gaggaagaag 900

tggctgaggt ggaagaagaa gaagccgatg atgacgagga cgatgaggat ggtgatgagg 960

tagaggaaga ggctgaggaa ccctacgaag aagccacaga gagaaccacc agcattgcca 1020

ccaccaccac caccaccaca gagtctgtgg aagaggtggt tcgagaggtg tgctctgaac 1080

aagccgagac ggggccgtgc cgagcaatga tctcccgctg gtactttgat gtgactgaag 1140

ggaagtgtgc cccattcttt tacggcggat gtggcggcaa ccggaacaac tttgacacag 1200

aagagtactg catggccgtg tgtggcagcg ccatgtccca aagtttactc aagactaccc 1260

aggaacctct tgcccgagat cctgttaaac ttcctacaac agcagccagt acccctgatg 1320

ccgttgacaa gtatctcgag acacctgggg atgagaatga acatgcccat ttccagaaag 1380

ccaaagagag gcttgaggcc aagcaccgag agagaatgtc ccaggtcatg agagaatggg 1440

aagaggcaga acgtcaagca aagaacttgc ctaaagctga taagaaggca gttatccagc 1500

atttccagga gaaagtggaa tctttggaac aggaagcagc caacgagaga cagcagctgg 1560

tggagacaca catggccaga gtggaagcca tgctcaatga ccgccgccgc ctggccctgg 1620

agaactacat caccgctctg caggctgttc ctcctcggcc tcgtcacgtg ttcaatatgc 1680

taaagaagta tgtccgcgca gaacagaagg acagacagca caccctaaag catttcgagc 1740

atgtgcgcat ggtggatccc aagaaagccg ctcagatccg gtcccaggtt atgacacacc 1800

tccgtgtgat ttatgagcgc atgaatcagt ctctctccct gctctacaac gtgcctgcag 1860

tggccgagga gattcaggat gaagttgatg agctgcttca gaaagagcaa aactattcag 1920

atgacgtctt ggccaacatg attagtgaac caaggatcag ttacggaaac gatgctctca 1980

tgccatcttt gaccgaaacg aaaaccaccg tggagctcct tcccgtgaat ggagagttca 2040

gcctggacga tctccagccg tggcattctt ttggggctga ctctgtgcca gccaacacag 2100

aaaacgaagg ttctgggttg acaaatatca agacggagga gatctctgaa gtgaagatgg 2160

atgcagaatt ccgacatgac tcaggatatg aagttcatca tcaaaaattg gtgttctttg 2220

cagaagatgt gggttcaaac aaaggtgcaa tcattggact catggtgggc ggtgttgtca 2280

tagcgacagt gatcgtcatc accttggtga tgctgaagaa gaaacagtac acatccattc 2340

atcatggtgt ggtggaggtt gacgccgctg tcaccccaga ggagcgccac ctgtccaaga 2400

tgcagcagaa cggctacgaa aatccaacct acaagttctt tgagcagatg cagaactaga 2460

cccccgccac agcagcctct gaagttggac agcaaaacca ttgcttcact acccatcggt 2520

gtccatttat agaataatgt gggaagaaac aaacccgttt tatgatttac tcattatcgc 2580

cttttgacag ctgtgctgta acacaagtag atgcctgaac ttgaattaat ccacacatca 2640

gtaatgtatt ctatctctct ttacattttg gtctctatac tacattatta atgggttttg 2700

tgtactgtaa agaatttagc tgtatcaaac tagtgcatga atagattctc tcctgattat 2760

ttatcacata gcccccttagc cagttgtata ttattcttgt ggtttgtgac ccaattaagt 2820

cctactttac atatgcttta agaatcgatg ggggatgctt catgtgaacg tgggagttca 2880

gctgcttctc ttgcctaagt attcctttcc tgatcactat gcattttaaa gttaaacatt 2940

tttaagtatt tcagatgctt tagagagatt ttttttccat gactgcattt tactgtacag 3000

attgctgctt ctgctatatt tgtgatatag gaattaagag gatacacacg tttgtttctt 3060

cgtgcctgtt ttatgtgcac acattaggca ttgagacttc aagcttttct ttttttgtcc 3120

acgtatcttt gggtctttga taaagaaaag aatccctgtt cattgtaagc acttttacgg 3180

ggcgggtggg gaggggtgct ctgctggtct tcaattacca agaattctcc aaaacaattt 3240

tctgcaggat gattgtacag aatcattgct tatgacatga tcgctttcta cactgtatta 3300

cataaataaa ttaaataaaa taaccccggg caagactttt ctttgaagga tgactacaga 3360

cattaaataa tcgaagtaat tttgggtggg gagaagaggc agattcaatt ttctttaacc 3420

agtctgaagt ttcatttatg atacaaaaga agatgaaaat ggaagtggca atataagggg 3480

atgaggaagg catgcctgga caaaacccttc ttttaagatg tgtcttcaat ttgtataaaa 3540

tggtgttttc atgtaaataa atacattctt ggaggagcaa aaaaaaaaaa aaaa 3594

<210> 9
<211> 3537

<212> DNA
<213> 智人

<400> 9
ggatcagctg actcgcctgg ctctgagccc cgccgccgcg ctcgggctcc gtcagtttcc 60

tcggcagcgg taggcgagag cacgcggagg agcgtgcgcg ggggccccgg gagacggcgg 120

cggtggcggc gcgggcagag caaggacgcg gcggatccca ctcgcacagc agcgcactcg 180

gtgccccgcg cagggtcgcg atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg gccgcctgga 240

cggctcgggc gctggaggta cccactgatg gtaatgctgg cctgctggct gaaccccaga 300

ttgccatgtt ctgtggcaga ctgaacatgc acatgaatgt ccagaatggg aagtgggatt 360

cagatccatc agggaccaaa acctgcattg ataccaagga aggcatcctg cagtattgcc 420

aagaagtcta ccctgaactg cagatcacca atgtggtaga agccaaccaa ccagtgacca 480

tccagaactg gtgcaagcgg ggccgcaagc agtgcaagac ccatccccac tttgtgattc 540

cctaccgctg cttagttggt gagtttgtaa gtgatgccct tctcgttcct gacaagtgca 600

aattcttaca ccaggagagg atggatgttt gcgaaactca tcttcactgg cacaccgtcg 660

ccaaagagac atgcagtgag aagagtacca acttgcatga ctacggcatg ttgctgccct 720

gcggaattga caagttccga ggggtagagt ttgtgtgttg cccactggct gaagaaagtg 780

acaatgtgga ttctgctgat gcggaggagg atgactcgga tgtctggtgg ggcggagcag 840

acacagacta tgcagatggg agtgaagaca aagtagtaga agtagcagag gaggaagaag 900

tggctgaggt ggaagaagaa gaagccgatg atgacgagga cgatgaggat ggtgatgagg 960

tagaggaaga ggctgaggaa ccctacgaag aagccacaga gagaaccacc agcattgcca 1020

ccaccaccac caccaccaca gagtctgtgg aagaggtggt tcgagaggtg tgctctgaac 1080

aagccgagac ggggccgtgc cgagcaatga tctcccgctg gtactttgat gtgactgaag 1140

ggaagtgtgc cccattcttt tacggcggat gtggcggcaa ccggaacaac tttgacacag 1200

aagagtactg catggccgtg tgtggcagcg ccattcctac aacagcagcc agtacccctg 1260

atgccgttga caagtatctc gagacacctg gggatgagaa tgaacatgcc catttccaga 1320

aagccaaaga gaggcttgag gccaagcacc gagagagaat gtcccaggtc atgagagaat 1380

gggaagaggc agaacgtcaa gcaaagaact tgcctaaagc tgataagaag gcagttatcc 1440

agcatttcca ggagaaagtg gaatctttgg aacaggaagc agccaacgag agacagcagc 1500

tggtggagac acacatggcc agagtggaag ccatgctcaa tgaccgccgc cgcctggccc 1560

tggagaacta catcaccgct ctgcaggctg ttcctcctcg gcctcgtcac gtgttcaata 1620

tgctaaagaa gtatgtccgc gcagaacaga aggacagaca gcacacccta aagcatttcg 1680

agcatgtgcg catggtggat cccaagaaag ccgctcagat ccggtcccag gttatgacac 1740

acctccgtgt gatttatgag cgcatgaatc agtctctctc cctgctctac aacgtgcctg 1800

cagtggccga ggagattcag gatgaagttg atgagctgct tcagaaagag caaaactatt 1860

cagatgacgt cttggccaac atgattagtg aaccaaggat cagttacgga aacgatgctc 1920

tcatgccatc tttgaccgaa acgaaaacca ccgtggagct ccttcccgtg aatggagagt 1980

tcagcctgga cgatctccag ccgtggcatt cttttggggc tgactctgtg ccagccaaca 2040

cagaaaacga aggttctggg ttgacaaata tcaagacgga ggagatctct gaagtgaaga 2100

tggatgcaga attccgacat gactcaggat atgaagttca tcatcaaaaa ttggtgttct 2160

ttgcagaaga tgtgggttca aacaaaggtg caatcattgg actcatggtg ggcggtgttg 2220

tcatagcgac agtgatcgtc atcaccttgg tgatgctgaa gaagaaacag tacacatcca 2280

ttcatcatgg tgtggtggag gttgacgccg ctgtcacccc agaggagcgc cacctgtcca 2340

agatgcagca gaacggctac gaaaatccaa cctacaagtt ctttgagcag atgcagaact 2400

agacccccgc cacagcagcc tctgaagttg gacagcaaaa ccattgcttc actacccatc 2460

ggtgtccatt tatagaataa tgtgggaaga aacaaacccg ttttatgatt tactcattat 2520

cgccttttga cagctgtgct gtaacacaag tagatgcctg aacttgaatt aatccacaca 2580

tcagtaatgt attctatctc tctttacatt ttggtctcta tactacatta ttaatgggtt 2640

ttgtgtactg taaagaattt agctgtatca aactagtgca tgaatagatt ctctcctgat 2700

tatttatcac atagcccctt agccagttgt atattattct tgtggtttgt gacccaatta 2760

agtcctactt tacatatgct ttaagaatcg atgggggatg cttcatgtga acgtgggagt 2820

tcagctgctt ctcttgccta agtattcctt tcctgatcac tatgcatttt aaagttaaac 2880

atttttaagt atttcagatg ctttagagag atttttttc catgactgca ttttactgta 2940

cagattgctg cttctgctat atttgtgata taggaattaa gaggatacac acgtttgttt 3000

cttcgtgcct gttttatgtg cacacattag gcattgagac ttcaagcttt tctttttttg 3060

tccacgtatc tttgggtctt tgataaagaa aagaatccct gttcattgta agcactttta 3120

cggggcgggt ggggaggggt gctctgctgg tcttcaatta ccaagaattc tccaaaacaa 3180

ttttctgcag gatgattgta cagaatcatt gcttatgaca tgatcgcttt ctacactgta 3240

ttacataaat aaattaaata aaataacccc gggcaagact tttctttgaa ggatgactac 3300

agacattaaa taatcgaagt aattttgggt ggggagaaga ggcagattca attttcttta 3360

accagtctga agtttcattt atgatacaaa agaagatgaa aatggaagtg gcaatataag 3420

gggatgagga aggcatgcct ggacaaaccc ttcttttaag atgtgtcttc aatttgtata 3480

aaatggtgtt ttcatgtaaa taaatacatt cttggaggag caaaaaaaaa aaaaaaa 3537

<210> 10
<211> 3369
<212> DNA
<213> 智人

<400> 10
ggatcagctg actcgcctgg ctctgagccc cgccgccgcg ctcgggctcc gtcagtttcc 60

tcggcagcgg taggcgagag cacgcggagg agcgtgcgcg ggggccccgg gagacggcgg 120

cggtggcggc gcgggcagag caaggacgcg gcggatccca ctcgcacagc agcgcactcg 180

gtgccccgcg cagggtcgcg atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg gccgcctgga 240

cggctcgggc gctggaggta cccactgatg gtaatgctgg cctgctggct gaaccccaga 300

ttgccatgtt ctgtggcaga ctgaacatgc acatgaatgt ccagaatggg aagtgggatt 360

cagatccatc agggaccaaa acctgcattg ataccaagga aggcatcctg cagtattgcc 420

aagaagtcta ccctgaactg cagatcacca atgtggtaga agccaaccaa ccagtgacca 480

tccagaactg gtgcaagcgg ggccgcaagc agtgcaagac ccatccccac tttgtgattc 540

cctaccgctg cttagttggt gagtttgtaa gtgatgccct tctcgttcct gacaagtgca 600

aattcttaca ccaggagagg atggatgttt gcgaaactca tcttcactgg cacaccgtcg 660

ccaaagagac atgcagtgag aagagtacca acttgcatga ctacggcatg ttgctgccct 720

gcggaattga caagttccga ggggtagagt ttgtgtgttg cccactggct gaagaaagtg 780

acaatgtgga ttctgctgat gcggaggagg atgactcgga tgtctggtgg ggcggagcag 840

acacagacta tgcagatggg agtgaagaca aagtagtaga agtagcagag gaggaagaag 900

tggctgaggt ggaagaagaa gaagccgatg atgacgagga cgatgaggat ggtgatgagg 960

tagaggaaga ggctgaggaa ccctacgaag aagccacaga gagaaccacc agcattgcca 1020

ccaccaccac caccaccaca gagtctgtgg aagaggtggt tcgagttcct acaacagcag 1080

ccagtacccc tgatgccgtt gacaagtatc tcgagacacc tggggatgag aatgaacatg 1140

cccatttcca gaaagccaaa gagaggcttg aggccaagca ccgagagaga atgtcccagg 1200

tcatgagaga atgggaagag gcagaacgtc aagcaaagaa cttgcctaaa gctgataaga 1260

aggcagttat ccagcatttc caggagaaag tggaatcttt ggaacaggaa gcagccaacg 1320

agagacagca gctggtggag acacacatgg ccagagtgga agccatgctc aatgaccgcc 1380

gccgcctggc cctggagaac tacatcaccg ctctgcaggc tgttcctcct cggcctcgtc 1440

acgtgttcaa tatgctaaag aagtatgtcc gcgcagaaca gaaggacaga cagcacaccc 1500

taaagcattt cgagcatgtg cgcatggtgg atcccaagaa agccgctcag atccggtccc 1560

aggttatgac acacctccgt gtgatttatg agcgcatgaa tcagtctctc tccctgctct 1620

acaacgtgcc tgcagtggcc gaggagattc aggatgaagt tgatgagctg cttcagaaag 1680

agcaaaacta ttcagatgac gtcttggcca acatgattag tgaaccaagg atcagttacg 1740

gaaacgatgc tctcatgcca tctttgaccg aaacgaaaac caccgtggag ctccttcccg 1800

tgaatggaga gttcagcctg gacgatctcc agccgtggca ttcttttggg gctgactctg 1860

tgccagccaa cacagaaaac gaaggttctg ggttgacaaa tatcaagacg gaggagatct 1920

ctgaagtgaa gatggatgca gaattccgac atgactcagg atatgaagtt catcatcaaa 1980

aattggtgtt ctttgcagaa gatgtgggtt caaacaaagg tgcaatcatt ggactcatgg 2040

tgggcggtgt tgtcatagcg acagtgatcg tcatcacctt ggtgatgctg aagaagaaac 2100

agtacacatc cattcatcat ggtgtggtgg aggttgacgc cgctgtcacc ccagaggagc 2160

gccacctgtc caagatgcag cagaacggct acgaaaatcc aacctacaag ttctttgagc 2220

agatgcagaa ctagaccccc gccacagcag cctctgaagt tggacagcaa aaccattgct 2280

tcactaccca tcggtgtcca tttatagaat aatgtgggaa gaaacaaacc cgttttatga 2340

tttactcatt atcgcctttt gacagctgtg ctgtaacaca agtagatgcc tgaacttgaa 2400

ttaatccaca catcagtaat gtattctatc tctctttaca ttttggtctc tatactacat 2460

tattaatggg ttttgtgtac tgtaaagaat ttagctgtat caaactagtg catgaataga 2520

ttctctcctg attatttatc acatagcccc ttagccagtt gtatattatt cttgtggttt 2580

gtgacccaat taagtcctac tttacatatg ctttaagaat cgatggggga tgcttcatgt 2640

gaacgtggga gttcagctgc ttctcttgcc taagtattcc tttcctgatc actatgcatt 2700

ttaaagttaa acatttttaa gtatttcaga tgctttagag agatttttct tccatgactg 2760

cattttactg tacagattgc tgcttctgct atatttgtga tataggaatt aagaggatac 2820

acacgtttgt ttcttcgtgc ctgttttatg tgcacacatt aggcattgag acttcaagct 2880

tttctttttt tgtccacgta tctttgggtc tttgataaag aaaagaatcc ctgttcattg 2940

taagcacttt tacggggcgg gtggggaggg gtgctctgct ggtcttcaat taccaagaat 3000

tctccaaaac aattttctgc aggatgattg tacagaatca ttgcttatga catgatcgct 3060

ttctacactg tattacataa ataaattaaa taaaataacc ccgggcaaga cttttctttg 3120

aaggatgact acagacatta aataatcgaa gtaattttgg gtggggagaa gaggcagatt 3180

caattttctt taaccagtct gaagtttcat ttatgataca aaagaagatg aaaatggaag 3240

tggcaatata aggggatgag gaaggcatgc ctggacaaac ccttctttta agatgtgtct 3300

tcaatttgta taaaatggtg ttttcatgta aataaataca ttcttggagg agcaaaaaaa 3360

aaaaaaaaa 3369

<210> 11
<211> 1795
<212> DNA
<213> 智人

<400> 11
gtcagtttcc tcggcagcgg taggcgagag cacgcggagg agcgtgcgcg ggggccccgg 60

gagacggcgg cggtggcggc gcgggcagag caaggacgcg gcggatccca ctcgcacagc 120

agcgcactcg gtgccccgcg cagggtcgcg atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg 180

gccgcctgga cggctcgggc gctggaggta cccactgatg gtaatgctgg cctgctggct 240

gaacccccaga ttgccatgtt ctgtggcaga ctgaacatgc acatgaatgt ccagaatggg 300

aagtgggatt cagatccatc agggaccaaa acctgcattg ataccaagga aggcatcctg 360

cagtattgcc aagaagtcta ccctgaactg cagatcacca atgtggtaga agccaaccaa 420

ccagtgacca tccagaactg gtgcaagcgg ggccgcaagc agtgcaagac ccatccccac 480

tttgtgattc cctaccgctg cttagttggt gagtttgtaa gtgatgccct tctcgttcct 540

gacaagtgca aattcttaca ccaggagagg atggatgttt gcgaaactca tcttcactgg 600

cacaccgtcg ccaaagagac atgcagtgag aagagtacca acttgcatga ctacggcatg 660

ttgctgccct gcggaattga caagttccga ggggtagagt ttgtgtgttg cccactggct 720

gaagaaagtg acaatgtgga ttctgctgat gcggaggagg atgactcgga tgtctggtgg 780

ggcggagcag acacagacta tgcagatggg agtgaagaca aagtagtaga agtagcagag 840

gaggaagaag tggctgaggt ggaagaagaa gaagccgatg atgacgagga cgatgaggat 900

ggtgatgagg tagaggaaga ggctgaggaa ccctacgaag aagccacaga gagaaccacc 960

agcattgcca ccaccaccac caccaccaca gagtctgtgg aagaggtggt tcgagaggtg 1020

tgctctgaac aagccgagac ggggccgtgc cgagcaatga tctcccgctg gtactttgat 1080

gtgactgaag ggaagtgtgc cccattcttt tacggcggat gtggcggcaa ccggaacaac 1140

tttgacacag aagagtactg catggccgtg tgtggcagcg ccattcctac aacagcagcc 1200

agtacccctg atgccgttga caagtatctc gagacacctg gggatgagaa tgaacatgcc 1260

catttccaga aagccaaaga gaggcttgag gccaagcacc gagagagaat gtcccaggtc 1320

atgagagaat gggaagaggc agaacgtcaa gcaaagaact tgcctaaagc tgataagaag 1380

gcagttatcc agcatttcca ggagaaagtg gaatctttgg aacaggaagc agccaacgag 1440

agacagcagc tggtggagac acacatggcc agagtggaag ccatgctcaa tgaccgccgc 1500

cgcctggccc tggagaacta catcaccgct ctgcaggctg ttcctcctcg gcctcgtcac 1560

gtgttcaata tgctaaagaa gtatgtccgc gcagaacaga aggacagaca gcacacccta 1620

aagcatttcg agcatgtgcg catggtggat cccaagaaag ccgctcagat ccggtcccag 1680

gttatgacac acctccgtgt gatttatgag cgcatgaatc agtctctctc cctgctctac 1740

aacgtgcctg cagtggccga ggagattcag gatgaagttg gtaagtaagc tgttc 1795

<210> 12
<211> 3926
<212> DNA
<213> 食蟹獼猴

<400> 12
agctcacggg gacgagcggg agcgctcccg acttttctag agccccagcg tcctaggact 60

caccttccc tgatcctgca ccgtccctct cctggcccca gactctccct cccactgttc 120

ccgaagccca ggtgggctgt ctgccgggga gctgaggagg gcgcgtgtgg tgcaggcggc 180

gcctagggcg ctgcacctgt gggcccgggg cgcgcgggcc cctcccggcg cgagcgggcg 240

cagctccccg gcggcgccgc taggggtctc tctcgagtgc cgagcggggt gggccggatc 300

agctgacttg cctggctccg agcctcgccg ccgcgctcct gctccgtcag tttcctcggc 360

agcggtaggc gagagcactc ggagcagcgc gcgcgggggc ccccggagac ggcggcggtg 420

gcgcgggcag agcaaggacg cggcggatcc cactcgcaca gcagcgcact cggtgccccg 480

cgcagggtcg cgatgctgcc cggtttggca ctgctcctgc tggccgcctg gacggctcgg 540

gcgctggagg tacctactga tggcaatgct ggcctgctgg ctgaacccca gatcgccatg 600

ttctgtggca gactgaacat gcacatgaat gtccagaatg ggaagtggga ttcagatcca 660

tcagggacca aaacctgcat tgataccaag gaaggcatcc tgcagtattg ccaagaagtc 720

taccctgaac tgcagatcac caatgtggta gaagccaacc aaccagtgac catccagaac 780

tggtgcaagc ggggccgcaa gcagtgcaag acccatcccc actttgtgat tccctaccgc 840

tgtttagttg gtgagtttgt aagcgatgcc cttctcgttc ctgacaagtg caaattctta 900

caccaggaga ggatggatgt ttgcgaaact catcttcact ggcacaccgt cgccaaagag 960

acgtgcagtg agaagagcac caacttgcat gactacggca tgttgctgcc ctgcggaatc 1020

gataagttcc gaggggtaga gtttgtgtgt tgcccactgg ctgaggaaag tgacaatgtg 1080

gattctgctg atgcggagga ggatgactcg gatgtctggt ggggcggagc agacacagac 1140

tatgcagacg ggagtgaaga caaagtagta gaagtagcag aggaggaaga agtggccgag 1200

gtggaagaag aagaagccga tgatgacgag gacgatgagg atggtgatga ggtagaggaa 1260

gaggctgagg aaccctacga agaagccaca gagagaacca ccagcatcgc caccaccacc 1320

accaccacca cggagtctgt ggaagaggtg gttcgagagg tgtgctctga acaagccgag 1380

acggggccat gccgagcaat gatctcccgc tggtactttg atgtgactga agggaagtgt 1440

gccccattct tttacggcgg atgtggcggc aaccggaaca actttgacac agaagagtac 1500

tgcatggccg tgtgtggcag cgtcatgtcc caaagtttac gcaagactac ccgggaacct 1560

cttacccgag atcctgttaa acttcctaca acagcagcca gtacccctga tgccgttgac 1620

aagtaccttg agacacctgg ggatgagaat gaacacgccc atttccagaa agccaaagag 1680

agacttgagg ccaagcaccg agagagaatg tcccaggtca tgagagaatg ggaagaggca 1740

gaacgtcagg caaagaactt gcctaaagct gataagaagg cagttatcca gcatttccag 1800

gagaaagtgg aatctttgga acaggaagca gccaacgaga gacagcagct ggtggagaca 1860

cacatggcca gagtggaagc catgctcaat gaccgccgcc gcctggccct ggagaactac 1920

atcactgctc tgcaggccgt tcctcctcgg cctcgtcacg tgttcaatat gctgaagaag 1980

tacgtccgcg cagaacagaa ggacagacag cacaccctga agcatttcga gcatgtacgc 2040

atggtggatc ccaagaaagc tgctcagatc cggtcccagg ttatgacaca cctccgtgtg 2100

atttacgagc gcatgaatca gtccctctcc ctgctctaca acgtgcctgc agtggccgag 2160

gagattcagg atgaagttga tgagctgctt cagaaagagc aaaactattc agatgacgtc 2220

ttggccaaca tgattagtga accaaggatc agttacggaa acgatgctct catgccgtct 2280

ttgaccgaaa cgaaaactac cgtggagctt cttcccgtga atggagagtt cagcctggac 2340

gatcttcagc cgtggcattc tttcggggct gactctgtgc cagccaacac agaaaacgaa 2400

gttgagcctg ttgatgcccg ccctgctgcc gaccgaggac tgaccactcg accaggttct 2460

gggttgacaa atatcaagac agaggagatc tctgaagtga agatggatgc agaattccga 2520

catgactcag gttatgaagt tcatcatcaa aaattggtgt tctttgccga agatgtgggt 2580

tcaaacaaag gtgcaatcat tggtctcatg gtgggcggtg ttgtcatagc aacagtgatc 2640

gtcatcacct tggtgatgct gaagaagaaa cagtacacgt ccattcatca tggtgtggtg 2700

gaggttgacg ccgctgtcac cccagaggag cgccacctgt ccaagatgca gcagaacggc 2760

tatgaaaatc caacctacaa gttctttgag cagatgcaga actagacccc cgccacagca 2820

gcctctgaag ttggacagca aaaccattgc ttcactaccc atcggtgtcc atttatagaa 2880

tactgtcgga agaaacaaac ccctctgttt tatgatttac tcattatcgc cttttgacag 2940

ctgtgctgta acacaagtag atgcctgaac ttgaattaat ccacaaatca gtaatgtatt 3000

ctctctctct ttacattttg gtctctacac tacattatta atgggttttg tgtactgtaa 3060

agaatttagc tgtatcaaac tagtgcatga atagattctc tcctgattat ttatcacata 3120

gcccccttagc cagttgtata ttattcttgt ggtttgtgac ccaattaagt cctactttac 3180

atatgcttta agaatcgatg ggggatgctt catgtgaacg tgggagttta gctgcttctc 3240

ttgcctaagt attccctttcc tgatcactat gcattttaaa gttaaacatt tttaagtact 3300

tcagatgctt tagagagatt ttttttccac gattgcattt tactgtacag attgctgctt 3360

ctgctatatt tgtgatatag gaattaagag gatacacgtt tgtttctttg tgcctgtttt 3420

atgtgcacac attaggcatt gagacttcga gctttttttt ttgtccacgt atctttgggt 3480

ctttgataaa gaaaagaatc cctgttcatt gtaagcactt ttacggggcg ggtggggagg 3540

ggtgctctgc tggtcttaaa ttaccaagaa ttctccaaaa aatatttctg caggatgatt 3600

gtacagaatc attgcttatg acatgatcgc tttctacact gtattacata aataaattaa 3660

ataaaataac cctgggcaag acttttcttt gaaggatgac tccagacatt aaacagtcaa 3720

agtaattctg ggcggggaga gaagaggcag attcaatttt ctttaaccag tctgaagttt 3780

tatttatgat acaacagaag atgaaaatgg aagtggcaat ataagggaag gaggaaggca 3840

tgcctggaca aacccttctt taagatgtgt cttcaatttg tataaaatgg tgttttcatg 3900

taaataaata cattcttgga ggagca 3926

<210> 13
<211> 3377
<212> DNA
<213> 小鼠

<400> 13

gtcagtttcc tcggcggcgg gaggcgagag caccgggagc agagcgagcg cggggccacc 60

ggagacggcg gcggcggcgc ggacacagcc agggcgcggc ggatcttcca ctcgcacacg 120

gagcactcgg tggcccacgc aggatcacga tgctgcccag cttggcactg ctcctgctgg 180

ccgcctggac ggttcgggct ctggaggtac ccactgatgg caacgccggg ctgctggcag 240

aaccccagat cgccatgttc tgtggtaaac tcaacatgca catgaatgtg cagaatggaa 300

agtgggagtc agacccgtca gggaccaaaa cctgcattgg caccaaggag ggcatcttgc 360

agtactgcca agaggtctac cctgaactgc agatcacaaa cgtggtggaa gccaaccagc 420

cagtgaccat ccagaactgg tgcaagcggg gccgcaagca gtgcaagaca cacacccaca 480

tcgtgattcc ttaccgttgc ctagttggtg agtttgtgag cgacgccctt ctcgtgcccg 540

acaagtgcaa gttcctacac caggagcgga tggatgtttg tgagacccat cttcactggc 600

acaccgtcgc caaagagaca tgcagcgaga agagcactaa cttgcacgac tatggcatgc 660

tgctgccctg cggcatcgac aagttccgag gggtagagtt tgtatgctgc ccgttggccg 720

aggaaagcga cagcgtggat tctgcggatg cagaggagga tgactctgat gtctggtggg 780

gtggagcgga cacagactac gctgatggcg gtgaagacaa agtagtagaa gtcgccgaag 840

aggaggaagt ggctgatgtt gaggaagagg aagctgatga tgatgaggat gtggaggatg 900

gggacgaggt ggaggaggag gccgaggagc cctacgaaga ggccaccgag agaacaacca 960

gcactgccac caccaccaca accaccactg agtccgtgga ggaggtggtc cgagaggtgt 1020

gctctgaaca agccgagacc gggccatgcc gcgcaatgat ctcccgctgg tactttgatg 1080

tcactgaagg gaagtgtgtc ccattctttt acggcggatg tggcggcaac aggaacaact 1140

ttgacacgga agagtactgc atggcggtgt gtggcagcgt gtcaacccaa agtttactca 1200

agactaccag tgaacctctt ccccaagatc ctgataaact tcccacgaca gcagccagca 1260

cccccgacgc cgtcgacaag tacctggaga cacccgggga cgagaacgag catgcccatt 1320

tccagaaagc caaagagagg ctggaagcca agcaccgaga gagaatgtcc caggtcatga 1380

gagaatggga agaggcagag cgtcaagcca agaacttgcc caaagctgac aagaaggccg 1440

ttatccagca tttccaggag aaagtggaat ctctggaaca ggaagcagcc aatgagagac 1500

agcagcttgt agagacacac atggccagag ttgaagccat gctcaatgac cgccgccgcc 1560

tggccctcga gaattacatc actgcactgc aggcggtgcc cccaaggcct catcatgtgt 1620

tcaacatgct gaagaagtac gtccgtgcgg agcagaaaga cagacagcac accctaaagc 1680

attttgaaca tgtgcgcatg gtggacccca agaaagctgc tcagatccgg tcccaggtta 1740

tgacacacct ccgtgtgatc tacgagcgca tgaaccagtc tctgtccctg ctctacaatg 1800

tccctgcggt ggctgaggag attcaagatg aagtcgatga gctgcttcag aaggagcaga 1860

actactccga cgatgtcttg gccaacatga tcagtgagcc cagaatcagc tacggaaacg 1920

acgctctcat gccttcgctg acggaaacca agaccaccgt ggagctcctt cccgtgaatg 1980

gggaattcag cctggatgac ctccagccgt ggcacccttt tggggtggac tctgtgccag 2040

ccaataccga aaatgaagtc gagcctgttg acgcccgccc cgctgctgac cgaggactga 2100

ccactcgacc aggttctggg ctgacaaaca tcaagacgga agagatctcg gaagtgaaga 2160

tggatgcaga attcggacat gattcaggat ttgaagtccg ccatcaaaaa ctggtgttct 2220

ttgctgaaga tgtgggttcg aacaaaggcg ccatcatcgg actcatggtg ggcggcgttg 2280

tcatagcaac cgtgattgtc atcaccctgg tgatgttgaa gaagaaacag tacacatcca 2340

tccatcatgg cgtggtggag gtcgacgccg ccgtgacccc agaggagcgc catctctcca 2400

agatgcagca gaacggatat gagaatccaa cttacaagtt ctttgagcaa atgcagaact 2460

aagccccacc cgcgccacag cagcggcctc tgaacttgga cagcgaaacc attgcttcac 2520

tacccatcgg tgttcattta taaaataacg tggaaagaaa caaacccttc cgtttattta 2580

ctcaccctcg gcttttgaca gctgtgctgt aacacaagta gatgcctgaa cttgaattaa 2640

tatacaaatc agtaatgtat tctcgctttc tctctttaca ttctggtctc tacattacat 2700

gattcatggg ttttgtgtac tgtaaaaaaa aaaattagct gtatcaaact agtgcatgaa 2760

tagattctct cctaattatt tatcacatac atagcccctt agcccgttgt atattattct 2820

tgtggtttgt ggcccggaaa aaactcctac ttgaaatatg ctttaaaaat cgatggggga 2880

tgcttcttgt gaacgtgggc gtctagctgc ttctcctacg tattcttttc ctgatcacta 2940

tgcattttga acatttttt aagtattcca aatgacttag aaaattcttt ttccatgact 3000

gcatcttact gtacagattg ctgcttctgc tctctttgtg atataggaat aagaggatac 3060

acattgattt ctttgtgcct gttttatgtg cacacattag gcattgagaa tttgaacatt 3120

ttttttgtcc atgtatcttt ggatctttga taaaaaaaaa ttaaaaaaaa attatccctg 3180

ttcatcataa gcacttttac gggtgggggg agggagtgtt ctgctggtct ccaattacca 3240

agaattctcc aaaaattaat tttctgcagg atgattgtac agaatcattg cttatgccat 3300

gatagctttc tacactgtat tacataaata aattaaataa aataactcca ggcaagaaaa 3360

aaaaaaaaaa aaaaaaa 3377

<210> 14
<211> 2340
<212> DNA
<213> 玄鼠

<400> 14
gtcggtggcc cacgcaggat cacgatgctg cccagcctgg cactgctcct gctggccgcc 60

tggacggttc gggctctgga ggtgcccact gatggcaatg ccggtctgct ggcagaaccc 120

cagatcgcca tgttctgtgg taaactcaac atgcacatga atgtgcagaa tggaaaatgg 180

gagtcagacc catcagggac caaaacctgc attggcacca aggagggaat cctgcagtac 240

tgccaagagg tctaccctga actgcagatc acaaacgtgg tggaagccaa ccagccagtg 300

accatccaga actggtgcaa gcgggggccgc aagcagtgca agacgcacac ccacatcgtg 360

attccttacc ggtgcctagt tggtgagttt gtaagcgatg cccttctcgt gcccgacaag 420

tgcaagtttc tacaccagga gcggatggac gtttgtgaga cccatcttca ctggcatact 480

gttgccaaag agacatgcag tgagaagagc actaacttgc acgactatgg catgctgctg 540

ccctgtggca tcgacaagtt ccgaggggtc gagttcgtgt gctgcccgtt ggcggaggag 600

agcgacagca tcgattctgc ggacgcagag gaggacgact ccgatgtctg gtggggtgga 660

gcggacacag actatgctga tggcggtgaa gacaaagtcg tagaagtagc cgaagaggag 720

gaagtggccg atgttgagga agaagaagct gaggatgacg aggatgtgga ggatggggat 780

gaggtggagg aggaggccga ggagccctac gaagaggcca cagagagaac aaccagcatt 840

gccaccacta ccacaactac cactgagtct gtggaggagg tagtccgaga ggtgtgctct 900

gaacaagctg agaccgggcc atgccgtgca atgatctccc gctggtactt tgatgtcact 960

gaaggaaagt gcgccccatt cttttacggc ggatgtggcg gcaacaggaa caactttgac 1020

actgaagagt actgcatggc ggtgtgtggc agcgtgtcat cccaaagttt actcaagact 1080

accagtgaac ctcttcccca agatccggtt aaacttccca cgacggcagc cagcacccct 1140

gacgcagtcg acaagtacct ggagaccccc ggagatgaga acgagcacgc ccatttccag 1200

aaagccaaag agaggttgga agccaagcac cgagagagaa tgtcccaggt catgagagaa 1260

tgggaggagg cagaacgtca agccaagaat ttgcccaaag ctgacaagaa ggccgttatc 1320

cagcatttcc aggagaaagt ggaatctctg gaacaggaag cagccaacga gaggcagcag 1380

cttgtagaga cacacatggc cagagttgaa gccatgctca atgatcgccg tcgcctggcc 1440

ctcgagaatt acatcaccgc actgcaggcg gtgcctccaa ggcctcatca tgtgttcaac 1500

atgctgaaga agtacgtccg tgcagagcag aaggacagac agcacaccct aaagcatttt 1560

gaacatgtgc gcatggtgga ccccaagaaa gctgctcaga tccggtccca ggttatgaca 1620

cacctccgtg tgatctacga gcgcatgaac cagtctctgt ccctgctcta caacgtccct 1680

gccgtggctg aggagattca agatgaagtt gacgagctgc ttcagaagga gcagaactac 1740

tccgacgacg tcttagccaa catgatcagt gaacccagaa tcagttacgg caacgatgct 1800

ctcatgcctt ctttgactga aacgaagacc actgtggagc tccttcccgt gaatggcgaa 1860

ttcagcctgg atgatctcca accgtggcat ccttttgggg tggactctgt gccagccaat 1920

acagaaaatg aagttgagcc tgtcgacgcc cgccccgctg ctgaccgagg actgaccact 1980

cgaccagggt ctgggttgac aaacatcaag acagaagaga tctcagaagt gaagatggat 2040

gcggagttcg gacatgattc aggcttcgaa gtccgccatc aaaaactggt gttctttgca 2100

gaagatgtgg gttcaaacaa aggtgccatc attggactca tggtgggtgg cgttgtcata 2160

gcaacagtga ttgtcatcac cttggtgatg ctgaagaaga aacagtacac atccatccat 2220

catggcgtgg tggaggttga cgctgctgtg accccggagg agcgccacct ctccaagatg 2280

cagcagaatg gatatgagaa tccaacatac aagttctttg agcagatgca gaactaaacc 2340

<210> 15
<211> 3423
<212> DNA
<213> 智人

<400> 15
ttttttttttt ttttttgctc ctccaagaat gtatttattt acatgaaaac accattttat 60

acaaattgaa gacacatctt aaaagaaggg tttgtccagg catgccttcc tcatcccctt 120

atattgccac ttccattttc atcttctttt gtatcataaa tgaaacttca gactggttaa 180

agaaaattga atctgcctct tctccccacc caaaattact tcgattattt aatgtctgta 240

gtcatccttc aaagaaaagt cttgcccggg gttattttat ttaatttatt tatgtaatac 300

agtgtagaaa gcgatcatgt cataagcaat gattctgtac aatcatcctg cagaaaattg 360

ttttggagaa ttcttggtaa ttgaagacca gcagagcacc cctccccacc cgccccgtaa 420

aagtgcttac aatgaacagg gattcttttc tttatcaaag acccaaagat acgtggacaa 480

aaaaagaaaa gcttgaagtc tcaatgccta atgtgtgcac ataaaacagg cacgaagaaa 540

caaacgtgtg tatcctctta attcctatat cacaaatata gcagaagcag caatctgtac 600

agtaaaatgc agtcatggaa aaaaaatctc tctaaagcat ctgaaatact taaaaatgtt 660

taactttaaa atgcatagtg atcaggaaag gaatacttag gcaagagaag cagctgaact 720

cccacgttca catgaagcat cccccatcga ttcttaaagc atatgtaaag taggacttaa 780

ttgggtcaca aaccacaaga ataatataca actggctaag gggctatgtg ataaataatc 840

aggagagaat ctattcatgc actagtttga tacagctaaa ttctttacag tacacaaaac 900

ccattaataa tgtagtatag agaccaaaat gtaaagagag atagaataca ttactgatgt 960

gtggattaat tcaagttcag gcatctactt gtgttacagc acagctgtca aaaggcgata 1020

atgagtaaat cataaaacgg gtttgtttct tcccacatta ttctataaat ggacaccgat 1080

gggtagtgaa gcaatggttt tgctgtccaa cttcagaggc tgctgtggcg ggggtctagt 1140

tctgcatctg ctcaaagaac ttgtaggttg gattttcgta gccgttctgc tgcatcttgg 1200

acaggtggcg ctcctctggg gtgacagcgg cgtcaacctc caccacacca tgatgaatgg 1260

atgtgtactg tttcttcttc agcatcacca aggtgatgac gatcactgtc gctatgacaa 1320

caccgcccac catgagtcca atgattgcac ctttgtttga acccacatct tctgcaaaga 1380

acaccaattt ttgatgatga acttcatatc ctgagtcatg tcggaattct gcatccatct 1440

tcacttcaga gatctcctcc gtcttgatat ttgtcaaccc agaacctggt cgagtggtca 1500

gtcctcggtc ggcagcaggg cgggcatcaa caggctcaac ttcgttttct gtgttggctg 1560

gcacagagtc agccccaaaa gaatgccacg gctggagatc gtccaggctg aactctccat 1620

tcacgggaag gagctccacg gtggttttcg tttcggtcaa agatggcatg agagcatcgt 1680

ttccgtaact gatccttggt tcactaatca tgttggccaa gacgtcatct gaatagtttt 1740

gctctttctg aagcagctca tcaacttcat cctgaatctc ctcggccact gcaggcacgt 1800

tgtagagcag ggagagagac tgattcatgc gctcataaat cacacggagg tgtgtcataa 1860

cctgggaccg gatctgagcg gctttcttgg gatccaccat gcgcacatgc tcgaaatgct 1920

ttagggtgtg ctgtctgtcc ttctgttctg cgcggacata cttctttagc atattgaaca 1980

cgtgacgagg ccgaggagga acagcctgca gagcggtgat gtagttctcc agggccaggc 2040

ggcggcggtc attgagcatg gcttccactc tggccatgtg tgtctccacc agctgctgtc 2100

tctcgttggc tgcttcctgt tccaaagatt ccactttctc ctggaaatgc tggataactg 2160

ccttcttatc agctttaggc aagttctttg cttgacgttc tgcctcttcc cattctctca 2220

tgacctggga cattctctct cggtgcttgg cctcaagcct ctctttggct ttctggaaat 2280

gggcatgttc attctcatcc ccaggtgtct cgagatactt gtcaacggca tcaggggtac 2340

tggctgctgt tgtaggaact cgaaccacct cttccacaga ctctgtggtg gtggtggtgg 2400

tggtggcaat gctggtggtt ctctctgtgg cttcttcgta gggttcctca gcctcttcct 2460

ctacctcatc accatcctca tcgtcctcgt catcatcggc ttcttcttct tccacctcag 2520

ccacttcttc ctcctctgct acttctacta ctttgtcttc actcccatct gcatagtctg 2580

tgtctgctcc gccccaccag acatccgagt catcctcctc cgcatcagca gaatccacat 2640

tgtcactttc ttcagccagt gggcaacaca caaactctac ccctcggaac ttgtcaattc 2700

cgcagggcag caacatgccg tagtcatgca agttggtact cttctcactg catgtctctt 2760

tggcgacggt gtgccagtga agatgagttt cgcaaacatc catcctctcc tggtgtaaga 2820

atttgcactt gtcaggaacg agaagggcat cacttacaaa ctcaccaact aagcagcggt 2880

agggaatcac aaagtgggga tgggtcttgc actgcttgcg gccccgcttg caccagttct 2940

ggatggtcac tggttggttg gcttctacca cattggtgat ctgcagttca gggtagactt 3000

cttggcaata ctgcaggatg ccttccttgg tatcaatgca ggttttggtc cctgatggat 3060

ctgaatccca cttcccattc tggacattca tgtgcatgtt cagtctgcca cagaacatgg 3120

caatctgggg ttcagccagc aggccagcat taccatcagt gggtacctcc agcgcccgag 3180

ccgtccaggc ggccagcagg agcagtgcca aaccgggcag catcgcgacc ctgcgcgggg 3240

caccgagtgc gctgctgtgc gagtgggatc cgccgcgtcc ttgctctgcc cgcgccgcca 3300

ccgccgccgt ctcccggggc ccccgcgcac gctcctccgc gtgctctcgc ctaccgctgc 3360

cgaggaaact gacggagccc gagcgcggcg gcggggctca gagccaggcg agtcagctga 3420

tcc 3423

<210> 16
<211> 3648
<212> DNA
<213> 智人

<400> 16
ttttttttttt ttttttgctc ctccaagaat gtatttattt acatgaaaac accattttat 60

acaaattgaa gacacatctt aaaagaaggg tttgtccagg catgccttcc tcatcccctt 120

atattgccac ttccattttc atcttctttt gtatcataaa tgaaacttca gactggttaa 180

agaaaattga atctgcctct tctccccacc caaaattact tcgattattt aatgtctgta 240

gtcatccttc aaagaaaagt cttgcccggg gttattttat ttaatttatt tatgtaatac 300

agtgtagaaa gcgatcatgt cataagcaat gattctgtac aatcatcctg cagaaaattg 360

ttttggagaa ttcttggtaa ttgaagacca gcagagcacc cctccccacc cgccccgtaa 420

aagtgcttac aatgaacagg gattcttttc tttatcaaag acccaaagat acgtggacaa 480

aaaaagaaaa gcttgaagtc tcaatgccta atgtgtgcac ataaaacagg cacgaagaaa 540

caaacgtgtg tatcctctta attcctatat cacaaatata gcagaagcag caatctgtac 600

agtaaaatgc agtcatggaa aaaaaatctc tctaaagcat ctgaaatact taaaaatgtt 660

taactttaaa atgcatagtg atcaggaaag gaatacttag gcaagagaag cagctgaact 720

cccacgttca catgaagcat ccccccatcga ttcttaaagc atatgtaaag taggacttaa 780

ttgggtcaca aaccacaaga ataatataca actggctaag gggctatgtg ataaataatc 840

aggagagaat ctattcatgc actagtttga tacagctaaa ttctttacag tacacaaaac 900

ccattaataa tgtagtatag agaccaaaat gtaaagagag atagaataca ttactgatgt 960

gtggattaat tcaagttcag gcatctactt gtgttacagc acagctgtca aaaggcgata 1020

atgagtaaat cataaaacgg gtttgtttct tcccacatta ttctataaat ggacaccgat 1080

gggtagtgaa gcaatggttt tgctgtccaa cttcagaggc tgctgtggcg ggggtctagt 1140

tctgcatctg ctcaaagaac ttgtaggttg gattttcgta gccgttctgc tgcatcttgg 1200

acaggtggcg ctcctctggg gtgacagcgg cgtcaacctc caccacacca tgatgaatgg 1260

atgtgtactg tttcttcttc agcatcacca aggtgatgac gatcactgtc gctatgacaa 1320

caccgcccac catgagtcca atgattgcac ctttgtttga acccacatct tctgcaaaga 1380

acaccaattt ttgatgatga acttcatatc ctgagtcatg tcggaattct gcatccatct 1440

tcacttcaga gatctcctcc gtcttgatat ttgtcaaccc agaacctggt cgagtggtca 1500

gtcctcggtc ggcagcaggg cgggcatcaa caggctcaac ttcgttttct gtgttggctg 1560

gcacagagtc agccccaaaa gaatgccacg gctggagatc gtccaggctg aactctccat 1620

tcacgggaag gagctccacg gtggttttcg tttcggtcaa agatggcatg agagcatcgt 1680

ttccgtaact gatccttggt tcactaatca tgttggccaa gacgtcatct gaatagtttt 1740

gctctttctg aagcagctca tcaacttcat cctgaatctc ctcggccact gcaggcacgt 1800

tgtagagcag ggagagagac tgattcatgc gctcataaat cacacggagg tgtgtcataa 1860

cctgggaccg gatctgagcg gctttcttgg gatccaccat gcgcacatgc tcgaaatgct 1920

ttagggtgtg ctgtctgtcc ttctgttctg cgcggacata cttctttagc atattgaaca 1980

cgtgacgagg ccgaggagga acagcctgca gagcggtgat gtagttctcc agggccaggc 2040

ggcggcggtc attgagcatg gcttccactc tggccatgtg tgtctccacc agctgctgtc 2100

tctcgttggc tgcttcctgt tccaaagatt ccactttctc ctggaaatgc tggataactg 2160

ccttcttatc agctttaggc aagttctttg cttgacgttc tgcctcttcc cattctctca 2220

tgacctggga cattctctct cggtgcttgg cctcaagcct ctctttggct ttctggaaat 2280

gggcatgttc attctcatcc ccaggtgtct cgagatactt gtcaacggca tcaggggtac 2340

tggctgctgt tgtaggaagt ttaacaggat ctcgggcaag aggttcctgg gtagtcttga 2400

gtaaactttg ggacatggcg ctgccacaca cggccatgca gtactcttct gtgtcaaagt 2460

tgttccggtt gccgccacat ccgccgtaaa agaatggggc acacttccct tcagtcacat 2520

caaagtacca gcgggagatc attgctcggc acggccccgt ctcggcttgt tcagagcaca 2580

cctctcgaac cacctcttcc acagactctg tggtggtggt ggtggtggtg gcaatgctgg 2640

tggttctctc tgtggcttct tcgtagggtt cctcagcctc ttcctctacc tcatcaccat 2700

cctcatcgtc ctcgtcatca tcggcttctt cttcttccac ctcagccact tcttcctcct 2760

ctgctacttc tactactttg tcttcactcc catctgcata gtctgtgtct gctccgcccc 2820

accagacatc cgagtcatcc tcctccgcat cagcagaatc cacattgtca ctttcttcag 2880

ccagtgggca acacacaaac tctacccctc ggaacttgtc aattccgcag ggcagcaaca 2940

tgccgtagtc atgcaagttg gtactcttct cactgcatgt ctctttggcg acggtgtgcc 3000

agtgaagatg agtttcgcaa acatccatcc tctcctggtg taagaatttg cacttgtcag 3060

gaacgagaag ggcatcactt acaaactcac caactaagca gcggtaggga atcacaaagt 3120

ggggatgggt cttgcactgc ttgcggcccc gcttgcacca gttctggatg gtcactggtt 3180

ggttggcttc taccacattg gtgatctgca gttcagggta gacttcttgg caatactgca 3240

ggatgccttc cttggtatca atgcaggttt tggtccctga tggatctgaa tcccacttcc 3300

cattctggac attcatgtgc atgttcagtc tgccacagaa catggcaatc tggggttcag 3360

ccagcaggcc agcattacca tcagtgggta cctccagcgc ccgagccgtc caggcggcca 3420

gcaggagcag tgccaaaccg ggcagcatcg cgaccctgcg cggggcaccg agtgcgctgc 3480

tgtgcgagtg ggatccgccg cgtccttgct ctgcccgcgc cgccaccgcc gccgtctccc 3540

ggggccccccg cgcacgctcc tccgcgtgct ctcgcctacc gctgccgagg aaactgacgg 3600

agcccgagcg cggcggcggg gctcagagcc aggcgagtca gctgatcc 3648

<210> 17
<211> 3591
<212> DNA
<213> 智人

<400> 17
ttttttttttt ttttttgctc ctccaagaat gtatttattt acatgaaaac accattttat 60

acaaattgaa gacacatctt aaaagaaggg tttgtccagg catgccttcc tcatcccctt 120

atattgccac ttccattttc atcttctttt gtatcataaa tgaaacttca gactggttaa 180

agaaaattga atctgcctct tctccccacc caaaattact tcgattattt aatgtctgta 240

gtcatccttc aaagaaaagt cttgcccggg gttattttat ttaatttatt tatgtaatac 300

agtgtagaaa gcgatcatgt cataagcaat gattctgtac aatcatcctg cagaaaattg 360

ttttggagaa ttcttggtaa ttgaagacca gcagagcacc cctccccacc cgccccgtaa 420

aagtgcttac aatgaacagg gattcttttc tttatcaaag acccaaagat acgtggacaa 480

aaaaagaaaa gcttgaagtc tcaatgccta atgtgtgcac ataaaacagg cacgaagaaa 540

caaacgtgtg tatcctctta attcctatat cacaaatata gcagaagcag caatctgtac 600

agtaaaatgc agtcatggaa aaaaaatctc tctaaagcat ctgaaatact taaaaatgtt 660

taactttaaa atgcatagtg atcaggaaag gaatacttag gcaagagaag cagctgaact 720

cccacgttca catgaagcat ccccccatcga ttcttaaagc atatgtaaag taggacttaa 780

ttgggtcaca aaccacaaga ataatataca actggctaag gggctatgtg ataaataatc 840

aggagagaat ctattcatgc actagtttga tacagctaaa ttctttacag tacacaaaac 900

ccattaataa tgtagtatag agaccaaaat gtaaagagag atagaataca ttactgatgt 960

gtggattaat tcaagttcag gcatctactt gtgttacagc acagctgtca aaaggcgata 1020

atgagtaaat cataaaacgg gtttgtttct tcccacatta ttctataaat ggacaccgat 1080

gggtagtgaa gcaatggttt tgctgtccaa cttcagaggc tgctgtggcg ggggtctagt 1140

tctgcatctg ctcaaagaac ttgtaggttg gattttcgta gccgttctgc tgcatcttgg 1200

acaggtggcg ctcctctggg gtgacagcgg cgtcaacctc caccacacca tgatgaatgg 1260

atgtgtactg tttcttcttc agcatcacca aggtgatgac gatcactgtc gctatgacaa 1320

caccgcccac catgagtcca atgattgcac ctttgtttga acccacatct tctgcaaaga 1380

acaccaattt ttgatgatga acttcatatc ctgagtcatg tcggaattct gcatccatct 1440

tcacttcaga gatctcctcc gtcttgatat ttgtcaaccc agaacctggt cgagtggtca 1500

gtcctcggtc ggcagcaggg cgggcatcaa caggctcaac ttcgttttct gtgttggctg 1560

gcacagagtc agccccaaaa gaatgccacg gctggagatc gtccaggctg aactctccat 1620

tcacgggaag gagctccacg gtggttttcg tttcggtcaa agatggcatg agagcatcgt 1680

ttccgtaact gatccttggt tcactaatca tgttggccaa gacgtcatct gaatagtttt 1740

gctctttctg aagcagctca tcaacttcat cctgaatctc ctcggccact gcaggcacgt 1800

tgtagagcag ggagagagac tgattcatgc gctcataaat cacacggagg tgtgtcataa 1860

cctgggaccg gatctgagcg gctttcttgg gatccaccat gcgcacatgc tcgaaatgct 1920

ttagggtgtg ctgtctgtcc ttctgttctg cgcggacata cttctttagc atattgaaca 1980

cgtgacgagg ccgaggagga acagcctgca gagcggtgat gtagttctcc agggccaggc 2040

ggcggcggtc attgagcatg gcttccactc tggccatgtg tgtctccacc agctgctgtc 2100

tctcgttggc tgcttcctgt tccaaagatt ccactttctc ctggaaatgc tggataactg 2160

ccttcttatc agctttaggc aagttctttg cttgacgttc tgcctcttcc cattctctca 2220

tgacctggga cattctctct cggtgcttgg cctcaagcct ctctttggct ttctggaaat 2280

gggcatgttc attctcatcc ccaggtgtct cgagatactt gtcaacggca tcaggggtac 2340

tggctgctgt tgtaggaatg gcgctgccac acacggccat gcagtactct tctgtgtcaa 2400

agttgttccg gttgccgcca catccgccgt aaaagaatgg ggcacacttc ccttcagtca 2460

catcaaagta ccagcgggag atcattgctc ggcacggccc cgtctcggct tgttcagagc 2520

acacctctcg aaccacctct tccacagact ctgtggtggt ggtggtggtg gtggcaatgc 2580

tggtggttct ctctgtggct tcttcgtagg gttcctcagc ctcttcctct acctcatcac 2640

catcctcatc gtcctcgtca tcatcggctt cttcttcttc cacctcagcc acttcttcct 2700

cctctgctac ttctactact ttgtcttcac tcccatctgc atagtctgtg tctgctccgc 2760

cccaccagac atccgagtca tcctcctccg catcagcaga atccacattg tcactttctt 2820

cagccagtgg gcaacacaca aactctaccc ctcggaactt gtcaattccg cagggcagca 2880

acatgccgta gtcatgcaag ttggtactct tctcactgca tgtctctttg gcgacggtgt 2940

gccagtgaag atgagtttcg caaacatcca tcctctcctg gtgtaagaat ttgcacttgt 3000

caggaacgag aagggcatca cttacaaact caccaactaa gcagcggtag ggaatcacaa 3060

agtggggatg ggtcttgcac tgcttgcggc cccgcttgca ccagttctgg atggtcactg 3120

gttggttggc ttctaccaca ttggtgatct gcagttcagg gtagacttct tggcaatact 3180

gcaggatgcc ttccttggta tcaatgcagg ttttggtccc tgatggatct gaatcccact 3240

tcccattctg gacattcatg tgcatgttca gtctgccaca gaacatggca atctggggtt 3300

cagccagcag gccagcatta ccatcagtgg gtacctccag cgcccgagcc gtccaggcgg 3360

ccagcaggag cagtgccaaa ccgggcagca tcgcgaccct gcgcggggca ccgagtgcgc 3420

tgctgtgcga gtgggatccg ccgcgtcctt gctctgcccg cgccgccacc gccgccgtct 3480

cccggggccc ccgcgcacgc tcctccgcgt gctctcgcct accgctgccg aggaaactga 3540

cggagcccga gcgcggcggc ggggctcaga gccaggcgag tcagctgatc c 3591

<210> 18
<211> 3572
<212> DNA
<213> 智人

<400> 18
ttttttttttt ttttttgctc ctccaagaat gtatttattt acatgaaaac accattttat 60

acaaattgaa gacacatctt aaaagaaggg tttgtccagg catgccttcc tcatcccctt 120

atattgccac ttccattttc atcttctttt gtatcataaa tgaaacttca gactggttaa 180

agaaaattga atctgcctct tctccccacc caaaattact tcgattattt aatgtctgta 240

gtcatccttc aaagaaaagt cttgcccggg gttattttat ttaatttatt tatgtaatac 300

agtgtagaaa gcgatcatgt cataagcaat gattctgtac aatcatcctg cagaaaattg 360

ttttggagaa ttcttggtaa ttgaagacca gcagagcacc cctccccacc cgccccgtaa 420

aagtgcttac aatgaacagg gattcttttc tttatcaaag acccaaagat acgtggacaa 480

aaaaagaaaa gcttgaagtc tcaatgccta atgtgtgcac ataaaacagg cacgaagaaa 540

caaacgtgtg tatcctctta attcctatat cacaaatata gcagaagcag caatctgtac 600

agtaaaatgc agtcatggaa aaaaaatctc tctaaagcat ctgaaatact taaaaatgtt 660

taactttaaa atgcatagtg atcaggaaag gaatacttag gcaagagaag cagctgaact 720

cccacgttca catgaagcat ccccccatcga ttcttaaagc atatgtaaag taggacttaa 780

ttgggtcaca aaccacaaga ataatataca actggctaag gggctatgtg ataaataatc 840

aggagagaat ctattcatgc actagtttga tacagctaaa ttctttacag tacacaaaac 900

ccattaataa tgtagtatag agaccaaaat gtaaagagag atagaataca ttactgatgt 960

gtggattaat tcaagttcag gcatctactt gtgttacagc acagctgtca aaaggcgata 1020

atgagtaaat cataaaacgg gtttgtttct tcccacatta ttctataaat ggacaccgat 1080

gggtagtgaa gcaatggttt tgctgtccaa cttcagaggc tgctgtggcg ggggtctagt 1140

tctgcatctg ctcaaagaac ttgtaggttg gattttcgta gccgttctgc tgcatcttgg 1200

acaggtggcg ctcctctggg gtgacagcgg cgtcaacctc caccacacca tgatgaatgg 1260

atgtgtactg tttcttcttc agcatcacca aggtgatgac gatcactgtc gctatgacaa 1320

caccgcccac catgagtcca atgattgcac ctttgtttga acccacatct tctgcaaaga 1380

acaccaattt ttgatgatga acttcatatc ctgagtcatg tcggaattct gcatccatct 1440

tcacttcaga gatctcctcc gtcttgatat ttgtcaaccc agaacctggt cgagtggtca 1500

gtcctcggtc ggcagcaggg cgggcatcaa caggctcaac ttcgttttct gtgttggctg 1560

gcacagagtc agccccaaaa gaatgccacg gctggagatc gtccaggctg aactctccat 1620

tcacgggaag gagctccacg gtggttttcg tttcggtcaa agatggcatg agagcatcgt 1680

ttccgtaact gatccttggt tcactaatca tgttggccaa gacgtcatct gaatagtttt 1740

gctctttctg aagcagctca tcaacttcat cctgaatctc ctcggccact gcaggcacgt 1800

tgtagagcag ggagagagac tgattcatgc gctcataaat cacacggagg tgtgtcataa 1860

cctgggaccg gatctgagcg gctttcttgg gatccaccat gcgcacatgc tcgaaatgct 1920

ttagggtgtg ctgtctgtcc ttctgttctg cgcggacata cttctttagc atattgaaca 1980

cgtgacgagg ccgaggagga acagcctgca gagcggtgat gtagttctcc agggccaggc 2040

ggcggcggtc attgagcatg gcttccactc tggccatgtg tgtctccacc agctgctgtc 2100

tctcgttggc tgcttcctgt tccaaagatt ccactttctc ctggaaatgc tggataactg 2160

ccttcttatc agctttaggc aagttctttg cttgacgttc tgcctcttcc cattctctca 2220

tgacctggga cattctctct cggtgcttgg cctcaagcct ctctttggct ttctggaaat 2280

gggcatgttc attctcatcc ccaggtgtct cgagatactt gtcaacggca tcaggggtac 2340

tggctgctgt tgtaggaatg gcgctgccac acacggccat gcagtactct tctgtgtcaa 2400

agttgttccg gttgccgcca catccgccgt aaaagaatgg ggcacacttc ccttcagtca 2460

catcaaagta ccagcgggag atcattgctc ggcacggccc cgtctcggct tgttcagagc 2520

acacctctcg aaccacctct tccacagact ctgtggtggt ggtggtggtg gtggcaatgc 2580

tggtggttct ctctgtggct tcttcgtagg gttcctcagc ctcttcctct acctcatcac 2640

catcctcatc gtcctcgtca tcatcggctt cttcttcttc cacctcagcc acttcttcct 2700

cctctgctac ttctactact ttgtcttcac tcccatctgc atagtctgtg tctgctccgc 2760

cccaccagac atccgagtca tcctcctccg catcagcaga atccacattg tcactttctt 2820

cagccagtgg gcaacacaca aactctaccc ctcggaactt gtcaattccg cagggcagca 2880

acatgccgta gtcatgcaag ttggtactct tctcactgca tgtctctttg gcgacggtgt 2940

gccagtgaag atgagtttcg caaacatcca tcctctcctg gtgtaagaat ttgcacttgt 3000

caggaacgag aagggcatca cttacaaact caccaactaa gcagcggtag ggaatcacaa 3060

agtggggatg ggtcttgcac tgcttgcggc cccgcttgca ccagttctgg atggtcactg 3120

gttggttggc ttctaccaca ttggtgatct gcagttcagg gtagacttct tggcaatact 3180

gcaggatgcc ttccttggta tcaatgcagg ttttggtccc tgatggatct gaatcccact 3240

tcccattctg gacattcatg tgcatgttca gtctgccaca gaacatggca atctggggtt 3300

cagccagcag gccagcatta ccatcagtgg gtacatagtt gataaacaga accaacaagt 3360

cctctaattg gtccatttga atctggggaa gagctggctc caatcattgt caattacatc 3420

agcaactgtg gaatactccc tgagatcaac aaactgttaa ctgcagtgac cacaacttga 3480

cccaggccag agcttccatc ctcgggaggg tgagtcaaca gcatgtcaac actaacccaa 3540

cttctaccac gcacagcaag gctgtgctat tt 3572

<210> 19
<211> 3255
<212> DNA
<213> 智人

<400> 19
ttttttttt ttttttgctc ctccaagaat gtatttattt acatgaaaac accattttat 60

acaaattgaa gacacatctt aaaagaaggg tttgtccagg catgccttcc tcatcccctt 120

atattgccac ttccattttc atcttctttt gtatcataaa tgaaacttca gactggttaa 180

agaaaattga atctgcctct tctccccacc caaaattact tcgattattt aatgtctgta 240

gtcatccttc aaagaaaagt cttgcccggg gttattttat ttaatttatt tatgtaatac 300

agtgtagaaa gcgatcatgt cataagcaat gattctgtac aatcatcctg cagaaaattg 360

ttttggagaa ttcttggtaa ttgaagacca gcagagcacc cctccccacc cgccccgtaa 420

aagtgcttac aatgaacagg gattcttttc tttatcaaag acccaaagat acgtggacaa 480

aaaaagaaaa gcttgaagtc tcaatgccta atgtgtgcac ataaaacagg cacgaagaaa 540

caaacgtgtg tatcctctta attcctatat cacaaatata gcagaagcag caatctgtac 600

agtaaaatgc agtcatggaa aaaaaatctc tctaaagcat ctgaaatact taaaaatgtt 660

taactttaaa atgcatagtg atcaggaaag gaatacttag gcaagagaag cagctgaact 720

cccacgttca catgaagcat ccccccatcga ttcttaaagc atatgtaaag taggacttaa 780

ttgggtcaca aaccacaaga ataatataca actggctaag gggctatgtg ataaataatc 840

aggagagaat ctattcatgc actagtttga tacagctaaa ttctttacag tacacaaaac 900

ccattaataa tgtagtatag agaccaaaat gtaaagagag atagaataca ttactgatgt 960

gtggattaat tcaagttcag gcatctactt gtgttacagc acagctgtca aaaggcgata 1020

atgagtaaat cataaaacgg gtttgtttct tcccacatta ttctataaat ggacaccgat 1080

gggtagtgaa gcaatggttt tgctgtccaa cttcagaggc tgctgtggcg ggggtctagt 1140

tctgcatctg ctcaaagaac ttgtaggttg gattttcgta gccgttctgc tgcatcttgg 1200

acaggtggcg ctcctctggg gtgacagcgg cgtcaacctc caccacacca tgatgaatgg 1260

atgtgtactg tttcttcttc agcatcacca aggtgatgac gatcactgtc gctatgacaa 1320

caccgcccac catgagtcca atgattgcac ctttgtttga acccacatct tctgcaaaga 1380

acaccaattt ttgatgatga acttcatatc ctgagtcatg tcggaattct gcatccatct 1440

tcacttcaga gatctcctcc gtcttgatat ttgtcaaccc agaacctggt cgagtggtca 1500

gtcctcggtc ggcagcaggg cgggcatcaa caggctcaac ttcgttttct gtgttggctg 1560

gcacagagtc agccccaaaa gaatgccacg gctggagatc gtccaggctg aactctccat 1620

tcacgggaag gagctccacg gtggttttcg tttcggtcaa agatggcatg agagcatcgt 1680

ttccgtaact gatccttggt tcactaatca tgttggccaa gacgtcatct gaatagtttt 1740

gctctttctg aagcagctca tcaacttcat cctgaatctc ctcggccact gcaggcacgt 1800

tgtagagcag ggagagagac tgattcatgc gctcataaat cacacggagg tgtgtcataa 1860

cctgggaccg gatctgagcg gctttcttgg gatccaccat gcgcacatgc tcgaaatgct 1920

ttagggtgtg ctgtctgtcc ttctgttctg cgcggacata cttctttagc atattgaaca 1980

cgtgacgagg ccgaggagga acagcctgca gagcggtgat gtagttctcc agggccaggc 2040

ggcggcggtc attgagcatg gcttccactc tggccatgtg tgtctccacc agctgctgtc 2100

tctcgttggc tgcttcctgt tccaaagatt ccactttctc ctggaaatgc tggataactg 2160

ccttcttatc agctttaggc aagttctttg cttgacgttc tgcctcttcc cattctctca 2220

tgacctggga cattctctct cggtgcttgg cctcaagcct ctctttggct ttctggaaat 2280

gggcatgttc attctcatcc ccaggtgtct cgagatactt gtcaacggca tcaggggtac 2340

tggctgctgt tgtaggaact cgaaccacct cttccacaga ctctgtggtg gtggtggtgg 2400

tggtggcaat gctggtggtt ctctctgtgg cttcttcgta gggttcctca gcctcttcct 2460

ctacctcatc accatcctca tcgtcctcgt catcatcggc ttcttcttct tccacctcag 2520

ccacttcttc ctcctctgct acttctacta ctttgtcttc actcccatct gcatagtctg 2580

tgtctgctcc gccccaccag acatccgagt catcctcctc cgcatcagca gaatccacat 2640

tgtcactttc ttcagccagt gggcaacaca caaactctac ccctcggaac ttgtcaattc 2700

cgcagggcag caacatgccg tagtcatgca agttggtact cttctcactg catgtctctt 2760

tggcgacggt gtgccagtga agatgagttt cgcaaacatc catcctctcc tggtgtaaga 2820

atttgcactt gtcaggaacg agaagggcat cacttacaaa ctcaccaact aagcagcggt 2880

agggaatcac aaagtgggga tgggtcttgc actgcttgcg gccccgcttg caccagttct 2940

ggatggtcac tggttggttg gcttctacca cattggtgat ctgcagttca gggtagacct 3000

ccagcgcccg agccgtccag gcggccagca ggagcagtgc caaaccgggc agcatcgcga 3060

ccctgcgcgg ggcaccgagt gcgctgctgt gcgagtggga tccgccgcgt ccttgctctg 3120

cccgcgccgc caccgccgcc gtctcccggg gcccccgcgc acgctcctcc gcgtgctctc 3180

gcctaccgct gccgaggaaa ctgacggagc ccgagcgcgg cggcggggct cagagccagg 3240

cgagtcagct gatcc 3255

<210> 20
<211> 3480
<212> DNA
<213> 智人

<400> 20
ttttttttttt ttttttgctc ctccaagaat gtatttattt acatgaaaac accattttat 60

acaaattgaa gacacatctt aaaagaaggg tttgtccagg catgccttcc tcatcccctt 120

atattgccac ttccattttc atcttctttt gtatcataaa tgaaacttca gactggttaa 180

agaaaattga atctgcctct tctccccacc caaaattact tcgattattt aatgtctgta 240

gtcatccttc aaagaaaagt cttgcccggg gttattttat ttaatttatt tatgtaatac 300

agtgtagaaa gcgatcatgt cataagcaat gattctgtac aatcatcctg cagaaaattg 360

ttttggagaa ttcttggtaa ttgaagacca gcagagcacc cctccccacc cgccccgtaa 420

aagtgcttac aatgaacagg gattctttttc tttatcaaag acccaaagat acgtggacaa 480

aaaaagaaaa gcttgaagtc tcaatgccta atgtgtgcac ataaaacagg cacgaagaaa 540

caaacgtgtg tatcctctta attcctatat cacaaatata gcagaagcag caatctgtac 600

agtaaaatgc agtcatggaa aaaaaatctc tctaaagcat ctgaaatact taaaaatgtt 660

taactttaaa atgcatagtg atcaggaaag gaatacttag gcaagagaag cagctgaact 720

cccacgttca catgaagcat cccccatcga ttcttaaagc atatgtaaag taggacttaa 780

ttgggtcaca aaccacaaga ataatataca actggctaag gggctatgtg ataaataatc 840

aggagagaat ctattcatgc actagtttga tacagctaaa ttctttacag tacacaaaac 900

ccattaataa tgtagtatag agaccaaaat gtaaagagag atagaataca ttactgatgt 960

gtggattaat tcaagttcag gcatctactt gtgttacagc acagctgtca aaaggcgata 1020

atgagtaaat cataaaacgg gtttgtttct tcccacatta ttctataaat ggacaccgat 1080

gggtagtgaa gcaatggttt tgctgtccaa cttcagaggc tgctgtggcg ggggtctagt 1140

tctgcatctg ctcaaagaac ttgtaggttg gattttcgta gccgttctgc tgcatcttgg 1200

acaggtggcg ctcctctggg gtgacagcgg cgtcaacctc caccacacca tgatgaatgg 1260

atgtgtactg tttcttcttc agcatcacca aggtgatgac gatcactgtc gctatgacaa 1320

caccgcccac catgagtcca atgattgcac ctttgtttga acccacatct tctgcaaaga 1380

acaccaattt ttgatgatga acttcatatc ctgagtcatg tcggaattct gcatccatct 1440

tcacttcaga gatctcctcc gtcttgatat ttgtcaaccc agaacctggt cgagtggtca 1500

gtcctcggtc ggcagcaggg cgggcatcaa caggctcaac ttcgttttct gtgttggctg 1560

gcacagagtc agccccaaaa gaatgccacg gctggagatc gtccaggctg aactctccat 1620

tcacgggaag gagctccacg gtggttttcg tttcggtcaa agatggcatg agagcatcgt 1680

ttccgtaact gatccttggt tcactaatca tgttggccaa gacgtcatct gaatagtttt 1740

gctctttctg aagcagctca tcaacttcat cctgaatctc ctcggccact gcaggcacgt 1800

tgtagagcag ggagagagac tgattcatgc gctcataaat cacacggagg tgtgtcataa 1860

cctgggaccg gatctgagcg gctttcttgg gatccaccat gcgcacatgc tcgaaatgct 1920

ttagggtgtg ctgtctgtcc ttctgttctg cgcggacata cttctttagc atattgaaca 1980

cgtgacgagg ccgaggagga acagcctgca gagcggtgat gtagttctcc agggccaggc 2040

ggcggcggtc attgagcatg gcttccactc tggccatgtg tgtctccacc agctgctgtc 2100

tctcgttggc tgcttcctgt tccaaagatt ccactttctc ctggaaatgc tggataactg 2160

ccttcttatc agctttaggc aagttctttg cttgacgttc tgcctcttcc attctctca 2220

tgacctggga cattctctct cggtgcttgg cctcaagcct ctctttggct ttctggaaat 2280

gggcatgttc attctcatcc ccaggtgtct cgagatactt gtcaacggca tcaggggtac 2340

tggctgctgt tgtaggaagt ttaacaggat ctcgggcaag aggttcctgg gtagtcttga 2400

gtaaactttg ggacatggcg ctgccacaca cggccatgca gtactcttct gtgtcaaagt 2460

tgttccggtt gccgccacat ccgccgtaaa agaatggggc acacttccct tcagtcacat 2520

caaagtacca gcgggagatc attgctcggc acggccccgt ctcggcttgt tcagagcaca 2580

cctctcgaac cacctcttcc acagactctg tggtggtggt ggtggtggtg gcaatgctgg 2640

tggttctctc tgtggcttct tcgtagggtt cctcagcctc ttcctctacc tcatcaccat 2700

cctcatcgtc ctcgtcatca tcggcttctt cttcttccac ctcagccact tcttcctcct 2760

ctgctacttc tactactttg tcttcactcc catctgcata gtctgtgtct gctccgcccc 2820

accagacatc cgagtcatcc tcctccgcat cagcagaatc cacattgtca ctttcttcag 2880

ccagtgggca acacacaaac tctacccctc ggaacttgtc aattccgcag ggcagcaaca 2940

tgccgtagtc atgcaagttg gtactcttct cactgcatgt ctctttggcg acggtgtgcc 3000

agtgaagatg agtttcgcaa acatccatcc tctcctggtg taagaatttg cacttgtcag 3060

gaacgagaag ggcatcactt acaaactcac caactaagca gcggtaggga atcacaaagt 3120

ggggatgggt cttgcactgc ttgcggcccc gcttgcacca gttctggatg gtcactggtt 3180

ggttggcttc taccacattg gtgatctgca gttcagggta gacctccagc gcccgagccg 3240

tccaggcggc cagcaggagc agtgccaaac cgggcagcat cgcgaccctg cgcggggcac 3300

cgagtgcgct gctgtgcgag tgggatccgc cgcgtccttg ctctgcccgc gccgccaccg 3360

ccgccgtctc ccggggcccc cgcgcacgct cctccgcgtg ctctcgccta ccgctgccga 3420

ggaaactgac ggagcccgag cgcggcggcg gggctcagag ccaggcgagt cagctgatcc 3480

<210> 21
<211> 3310
<212> DNA
<213> 智人

<400> 21
ttttttttttt ttttttgctc ctccaagaat gtatttattt acatgaaaac accattttat 60

acaaattgaa gacacatctt aaaagaaggg tttgtccagg catgccttcc tcatcccctt 120

atattgccac ttccattttc atcttctttt gtatcataaa tgaaacttca gactggttaa 180

agaaaattga atctgcctct tctccccacc caaaattact tcgattattt aatgtctgta 240

gtcatccttc aaagaaaagt cttgcccggg gttattttat ttaatttatt tatgtaatac 300

agtgtagaaa gcgatcatgt cataagcaat gattctgtac aatcatcctg cagaaaattg 360

ttttggagaa ttcttggtaa ttgaagacca gcagagcacc cctccccacc cgccccgtaa 420

aagtgcttac aatgaacagg gattcttttc tttatcaaag acccaaagat acgtggacaa 480

aaaaagaaaa gcttgaagtc tcaatgccta atgtgtgcac ataaaacagg cacgaagaaa 540

caaacgtgtg tatcctctta attcctatat cacaaatata gcagaagcag caatctgtac 600

agtaaaatgc agtcatggaa aaaaaatctc tctaaagcat ctgaaatact taaaaatgtt 660

taactttaaa atgcatagtg atcaggaaag gaatacttag gcaagagaag cagctgaact 720

cccacgttca catgaagcat ccccccatcga ttcttaaagc atatgtaaag taggacttaa 780

ttgggtcaca aaccacaaga ataatataca actggctaag gggctatgtg ataaataatc 840

aggagagaat ctattcatgc actagtttga tacagctaaa ttctttacag tacacaaaac 900

ccattaataa tgtagtatag agaccaaaat gtaaagagag atagaataca ttactgatgt 960

gtggattaat tcaagttcag gcatctactt gtgttacagc acagctgtca aaaggcgata 1020

atgagtaaat cataaaacgg gtttgtttct tcccacatta ttctataaat ggacaccgat 1080

gggtagtgaa gcaatggttt tgctgtccaa cttcagaggc tgctgtggcg ggggtctagt 1140

tctgcatctg ctcaaagaac ttgtaggttg gattttcgta gccgttctgc tgcatcttgg 1200

acaggtggcg ctcctctggg gtgacagcgg cgtcaacctc caccacacca tgatgaatgg 1260

atgtgtactg tttcttcttc agcatcacca aggtgatgac gatcactgtc gctatgacaa 1320

caccgcccac catgagtcca atgattgcac ctttgtttga acccacatct tctgcaaaga 1380

acaccaattt ttgatgatga acttcatatc ctgagtcatg tcggaattct gcatccatct 1440

tcacttcaga gatctcctcc gtcttgatat ttgtcaaccc agaacctggt cgagtggtca 1500

gtcctcggtc ggcagcaggg cgggcatcaa caggctcaac ttcgttttct gtgttggctg 1560

gcacagagtc agccccaaaa gaatgccacg gctggagatc gtccaggctg aactctccat 1620

tcacgggaag gagctccacg gtggttttcg tttcggtcaa agatggcatg agagcatcgt 1680

ttccgtaact gatccttggt tcactaatca tgttggccaa gacgtcatct gaatagtttt 1740

gctctttctg aagcagctca tcaacttcat cctgaatctc ctcggccact gcaggcacgt 1800

tgtagagcag ggagagagac tgattcatgc gctcataaat cacacggagg tgtgtcataa 1860

cctgggaccg gatctgagcg gctttcttgg gatccaccat gcgcacatgc tcgaaatgct 1920

ttagggtgtg ctgtctgtcc ttctgttctg cgcggacata cttctttagc atattgaaca 1980

cgtgacgagg ccgaggagga acagcctgca gagcggtgat gtagttctcc agggccaggc 2040

ggcggcggtc attgagcatg gcttccactc tggccatgtg tgtctccacc agctgctgtc 2100

tctcgttggc tgcttcctgt tccaaagatt ccactttctc ctggaaatgc tggataactg 2160

ccttcttatc agctttaggc aagttctttg cttgacgttc tgcctcttcc cattctctca 2220

tgacctggga cattctctct cggtgcttgg cctcaagcct ctctttggct ttctggaaat 2280

gggcatgttc attctcatcc ccaggtgtct cgagatactt gtcaacggca tcaggggtac 2340

tggctgctgt tgtaggaact cgaaccacct cttccacaga ctctgtggtg gtggtggtgg 2400

tggtggcaat gctggtggtt ctctctgtgg cttcttcgta gggttcctca gcctcttcct 2460

ctacctcatc accatcctca tcgtcctcgt catcatcggc ttcttcttct tccacctcag 2520

ccacttcttc ctcctctgct acttctacta ctttgtcttc actcccatct gcatagtctg 2580

tgtctgctcc gccccaccag acatccgagt catcctcctc cgcatcagca gaatccacat 2640

tgtcactttc ttcagccagt gggcaacaca caaactctac ccctcggaac ttgtcaattc 2700

cgcagggcag caacatgccg tagtcatgca agttggtact cttctcactg catgtctctt 2760

tggcgacggt gtgccagtga agatgagttt cgcaaacatc catcctctcc tggtgtaaga 2820

atttgcactt gtcaggaacg agaagggcat cacttacaaa ctcaccaact aagcagcggt 2880

agggaatcac aaagtgggga tgggtcttgc actgcttgcg gccccgcttg caccagttct 2940

ggatggtcac tggttggttg gcttctacca cattggtgat ctgcagttca gggtagactt 3000

cttggcaata ctgcaggatg ccttccttgg tatcaatgca ggttttggtc cctgatggat 3060

ctgaatccca cttcccattc tggacattca tgtgcatgtt cagtctgcca cagaacatgg 3120

caatctgggg ttcagccagc aggccagcat taccatcagt gggtacctgg gcttcgtgaa 3180

cagtgggagg gagagtctgg ggccaggaga gggacggtgc aggatcaggg aaaggtgagt 3240

cctaggacgc tgaggctcta gaaaagtcga gagcgctcct gctcgtcccc gtgagcttga 3300

atcatccgac 3310

<210> 22
<211> 3594
<212> DNA
<213> 智人

<400> 22

ttttttttttt tttttgctc ctccaagaat gtatttattt acatgaaaac accattttat 60

acaaattgaa gacacatctt aaaagaaggg tttgtccagg catgccttcc tcatcccctt 120

atattgccac ttccattttc atcttctttt gtatcataaa tgaaacttca gactggttaa 180

agaaaattga atctgcctct tctccccacc caaaattact tcgattattt aatgtctgta 240

gtcatccttc aaagaaaagt cttgcccggg gttattttat ttaatttatt tatgtaatac 300

agtgtagaaa gcgatcatgt cataagcaat gattctgtac aatcatcctg cagaaaattg 360

ttttggagaa ttcttggtaa ttgaagacca gcagagcacc cctccccacc cgccccgtaa 420

aagtgcttac aatgaacagg gattcttttc tttatcaaag acccaaagat acgtggacaa 480

aaaaagaaaa gcttgaagtc tcaatgccta atgtgtgcac ataaaacagg cacgaagaaa 540

caaacgtgtg tatcctctta attcctatat cacaaatata gcagaagcag caatctgtac 600

agtaaaatgc agtcatggaa aaaaaatctc tctaaagcat ctgaaatact taaaaatgtt 660

taactttaaa atgcatagtg atcaggaaag gaatacttag gcaagagaag cagctgaact 720

cccacgttca catgaagcat ccccccatcga ttcttaaagc atatgtaaag taggacttaa 780

ttgggtcaca aaccacaaga ataatataca actggctaag gggctatgtg ataaataatc 840

aggagagaat ctattcatgc actagtttga tacagctaaa ttctttacag tacacaaaac 900

ccattaataa tgtagtatag agaccaaaat gtaaagagag atagaataca ttactgatgt 960

gtggattaat tcaagttcag gcatctactt gtgttacagc acagctgtca aaaggcgata 1020

atgagtaaat cataaaacgg gtttgtttct tcccacatta ttctataaat ggacaccgat 1080

gggtagtgaa gcaatggttt tgctgtccaa cttcagaggc tgctgtggcg ggggtctagt 1140

tctgcatctg ctcaaagaac ttgtaggttg gattttcgta gccgttctgc tgcatcttgg 1200

acaggtggcg ctcctctggg gtgacagcgg cgtcaacctc caccacacca tgatgaatgg 1260

atgtgtactg tttcttcttc agcatcacca aggtgatgac gatcactgtc gctatgacaa 1320

caccgcccac catgagtcca atgattgcac ctttgtttga acccacatct tctgcaaaga 1380

acaccaattt ttgatgatga acttcatatc ctgagtcatg tcggaattct gcatccatct 1440

tcacttcaga gatctcctcc gtcttgatat ttgtcaaccc agaaccttcg ttttctgtgt 1500

tggctggcac agagtcagcc ccaaaagaat gccacggctg gagatcgtcc aggctgaact 1560

ctccattcac gggaaggagc tccacggtgg ttttcgtttc ggtcaaagat ggcatgagag 1620

catcgtttcc gtaactgatc cttggttcac taatcatgtt ggccaagacg tcatctgaat 1680

agttttgctc tttctgaagc agctcatcaa cttcatcctg aatctcctcg gccactgcag 1740

gcacgttgta gagcagggag agagactgat tcatgcgctc ataaatcaca cggaggtgtg 1800

tcataacctg ggaccggatc tgagcggctt tcttgggatc caccatgcgc acatgctcga 1860

aatgctttag ggtgtgctgt ctgtccttct gttctgcgcg gacatacttc tttagcatat 1920

tgaacacgtg acgaggccga ggaggaacag cctgcagagc ggtgatgtag ttctccaggg 1980

ccaggcggcg gcggtcattg agcatggctt ccactctggc catgtgtgtc tccaccagct 2040

gctgtctctc gttggctgct tcctgttcca aagattccac tttctcctgg aaatgctgga 2100

taactgcctt cttatcagct ttaggcaagt tctttgcttg acgttctgcc tcttcccatt 2160

ctctcatgac ctgggacatt ctctctcggt gcttggcctc aagcctctct ttggctttct 2220

ggaaatgggc atgttcattc tcatccccag gtgtctcgag atacttgtca acggcatcag 2280

gggtactggc tgctgttgta ggaagtttaa caggatctcg ggcaagaggt tcctgggtag 2340

tcttgagtaa actttgggac atggcgctgc cacacacggc catgcagtac tcttctgtgt 2400

caaagttgtt ccggttgccg ccacatccgc cgtaaaagaa tggggcacac ttcccttcag 2460

tcacatcaaa gtaccagcgg gagatcattg ctcggcacgg ccccgtctcg gcttgttcag 2520

agcacacctc tcgaaccacc tcttccacag actctgtggt ggtggtggtg gtggtggcaa 2580

tgctggtggt tctctctgtg gcttcttcgt agggttcctc agcctcttcc tctacctcat 2640

caccatcctc atcgtcctcg tcatcatcgg cttcttcttc ttccacctca gccacttctt 2700

cctcctctgc tacttctact actttgtctt cactcccatc tgcatagtct gtgtctgctc 2760

cgccccacca gacatccgag tcatcctcct ccgcatcagc agaatccaca ttgtcacttt 2820

cttcagccag tgggcaacac acaaactcta cccctcggaa cttgtcaatt ccgcagggca 2880

gcaacatgcc gtagtcatgc aagttggtac tcttctcact gcatgtctct ttggcgacgg 2940

tgtgccagtg aagatgagtt tcgcaaacat ccatcctctc ctggtgtaag aatttgcact 3000

tgtcaggaac gagaagggca tcacttacaa actcaccaac taagcagcgg tagggaatca 3060

caaagtgggg atgggtcttg cactgcttgc ggccccgctt gcaccagttc tggatggtca 3120

ctggttggtt ggcttctacc acattggtga tctgcagttc agggtagact tcttggcaat 3180

actgcaggat gccttccttg gtatcaatgc aggttttggt ccctgatgga tctgaatccc 3240

acttcccatt ctggacattc atgtgcatgt tcagtctgcc acagaacatg gcaatctggg 3300

gttcagccag caggccagca ttaccatcag tgggtacctc cagcgcccga gccgtccagg 3360

cggccagcag gagcagtgcc aaaccgggca gcatcgcgac cctgcgcggg gcaccgagtg 3420

cgctgctgtg cgagtgggat ccgccgcgtc cttgctctgc ccgcgccgcc accgccgccg 3480

tctcccgggg cccccgcgca cgctcctccg cgtgctctcg cctaccgctg ccgaggaaac 3540

tgacggagcc cgagcgcggc ggcggggctc agagccaggc gagtcagctg atcc 3594

<210> 23
<211> 3537
<212> DNA
<213> 智人

<400> 23
ttttttttttt ttttttgctc ctccaagaat gtatttattt acatgaaaac accattttat 60

acaaattgaa gacacatctt aaaagaaggg tttgtccagg catgccttcc tcatcccctt 120

atattgccac ttccattttc atcttctttt gtatcataaa tgaaacttca gactggttaa 180

agaaaattga atctgcctct tctccccacc caaaattact tcgattattt aatgtctgta 240

gtcatccttc aaagaaaagt cttgcccggg gttattttat ttaatttatt tatgtaatac 300

agtgtagaaa gcgatcatgt cataagcaat gattctgtac aatcatcctg cagaaaattg 360

ttttggagaa ttcttggtaa ttgaagacca gcagagcacc cctccccacc cgccccgtaa 420

aagtgcttac aatgaacagg gattcttttc tttatcaaag acccaaagat acgtggacaa 480

aaaaagaaaa gcttgaagtc tcaatgccta atgtgtgcac ataaaacagg cacgaagaaa 540

caaacgtgtg tatcctctta attcctatat cacaaatata gcagaagcag caatctgtac 600

agtaaaatgc agtcatggaa aaaaaatctc tctaaagcat ctgaaatact taaaaatgtt 660

taactttaaa atgcatagtg atcaggaaag gaatacttag gcaagagaag cagctgaact 720

cccacgttca catgaagcat cccccatcga ttcttaaagc atatgtaaag taggacttaa 780

ttgggtcaca aaccacaaga ataatataca actggctaag gggctatgtg ataaataatc 840

aggagagaat ctattcatgc actagtttga tacagctaaa ttctttacag tacacaaaac 900

ccattaataa tgtagtatag agaccaaaat gtaaagagag atagaataca ttactgatgt 960

gtggattaat tcaagttcag gcatctactt gtgttacagc acagctgtca aaaggcgata 1020

atgagtaaat cataaaacgg gtttgtttct tcccacatta ttctataaat ggacaccgat 1080

gggtagtgaa gcaatggttt tgctgtccaa cttcagaggc tgctgtggcg ggggtctagt 1140

tctgcatctg ctcaaagaac ttgtaggttg gattttcgta gccgttctgc tgcatcttgg 1200

acaggtggcg ctcctctggg gtgacagcgg cgtcaacctc caccacacca tgatgaatgg 1260

atgtgtactg tttcttcttc agcatcacca aggtgatgac gatcactgtc gctatgacaa 1320

caccgcccac catgagtcca atgattgcac ctttgtttga acccacatct tctgcaaaga 1380

acaccaattt ttgatgatga acttcatatc ctgagtcatg tcggaattct gcatccatct 1440

tcacttcaga gatctcctcc gtcttgatat ttgtcaaccc agaaccttcg ttttctgtgt 1500

tggctggcac agagtcagcc ccaaaagaat gccacggctg gagatcgtcc aggctgaact 1560

ctccattcac gggaaggagc tccacggtgg ttttcgtttc ggtcaaagat ggcatgagag 1620

catcgtttcc gtaactgatc cttggttcac taatcatgtt ggccaagacg tcatctgaat 1680

agttttgctc tttctgaagc agctcatcaa cttcatcctg aatctcctcg gccactgcag 1740

gcacgttgta gagcagggag agagactgat tcatgcgctc ataaatcaca cggaggtgtg 1800

tcataacctg ggaccggatc tgagcggctt tcttgggatc caccatgcgc acatgctcga 1860

aatgctttag ggtgtgctgt ctgtccttct gttctgcgcg gacatacttc tttagcatat 1920

tgaacacgtg acgaggccga ggaggaacag cctgcagagc ggtgatgtag ttctccaggg 1980

ccaggcggcg gcggtcattg agcatggctt ccactctggc catgtgtgtc tccaccagct 2040

gctgtctctc gttggctgct tcctgttcca aagattccac tttctcctgg aaatgctgga 2100

taactgcctt cttatcagct ttaggcaagt tctttgcttg acgttctgcc tcttcccatt 2160

ctctcatgac ctgggacatt ctctctcggt gcttggcctc aagcctctct ttggctttct 2220

ggaaatgggc atgttcattc tcatccccag gtgtctcgag atacttgtca acggcatcag 2280

gggtactggc tgctgttgta ggaatggcgc tgccacacac ggccatgcag tactcttctg 2340

tgtcaaagtt gttccggttg ccgccacatc cgccgtaaaa gaatggggca cacttccctt 2400

cagtcacatc aaagtaccag cgggagatca ttgctcggca cggccccgtc tcggcttgtt 2460

cagagcacac ctctcgaacc acctcttcca cagactctgt ggtggtggtg gtggtggtgg 2520

caatgctggt ggttctctct gtggcttctt cgtagggttc ctcagcctct tcctctacct 2580

catcaccatc ctcatcgtcc tcgtcatcat cggcttcttc ttcttccacc tcagccactt 2640

cttcctcctc tgctacttct actactttgt cttcactccc atctgcatag tctgtgtctg 2700

ctccgcccca ccagacatcc gagtcatcct cctccgcatc agcagaatcc acattgtcac 2760

tttcttcagc cagtgggcaa cacacaaact ctacccctcg gaacttgtca attccgcagg 2820

gcagcaacat gccgtagtca tgcaagttgg tactcttctc actgcatgtc tctttggcga 2880

cggtgtgcca gtgaagatga gtttcgcaaa catccatcct ctcctggtgt aagaatttgc 2940

acttgtcagg aacgagaagg gcatcactta caaactcacc aactaagcag cggtagggaa 3000

tcacaaagtg gggatgggtc ttgcactgct tgcggccccg cttgcaccag ttctggatgg 3060

tcactggttg gttggcttct accacattgg tgatctgcag ttcagggtag acttcttggc 3120

aatactgcag gatgccttcc ttggtatcaa tgcaggtttt ggtccctgat ggatctgaat 3180

cccacttccc attctggaca ttcatgtgca tgttcagtct gccacagaac atggcaatct 3240

ggggttcagc cagcaggcca gcattaccat cagtgggtac ctccagcgcc cgagccgtcc 3300

aggcggccag caggagcagt gccaaaccgg gcagcatcgc gaccctgcgc ggggcaccga 3360

gtgcgctgct gtgcgagtgg gatccgccgc gtccttgctc tgcccgcgcc gccaccgccg 3420

ccgtctcccg gggccccccgc gcacgctcct ccgcgtgctc tcgcctaccg ctgccgagga 3480

aactgacgga gcccgagcgc ggcggcgggg ctcagagcca ggcgagtcag ctgatcc 3537

<210> 24
<211> 3369
<212> DNA
<213> 智人

<400> 24
ttttttttttt ttttttgctc ctccaagaat gtatttattt acatgaaaac accatttttat 60

acaaattgaa gacacatctt aaaagaaggg tttgtccagg catgccttcc tcatcccctt 120

atattgccac ttccattttc atcttctttt gtatcataaa tgaaacttca gactggttaa 180

agaaaattga atctgcctct tctccccacc caaaattact tcgattattt aatgtctgta 240

gtcatccttc aaagaaaagt cttgcccggg gttattttat ttaatttatt tatgtaatac 300

agtgtagaaa gcgatcatgt cataagcaat gattctgtac aatcatcctg cagaaaattg 360

ttttggagaa ttcttggtaa ttgaagacca gcagagcacc cctccccacc cgccccgtaa 420

aagtgcttac aatgaacagg gattcttttc tttatcaaag acccaaagat acgtggacaa 480

aaaaagaaaa gcttgaagtc tcaatgccta atgtgtgcac ataaaacagg cacgaagaaa 540

caaacgtgtg tatcctctta attcctatat cacaaatata gcagaagcag caatctgtac 600

agtaaaatgc agtcatggaa aaaaaatctc tctaaagcat ctgaaatact taaaaatgtt 660

taactttaaa atgcatagtg atcaggaaag gaatacttag gcaagagaag cagctgaact 720

cccacgttca catgaagcat ccccccatcga ttcttaaagc atatgtaaag taggacttaa 780

ttgggtcaca aaccacaaga ataatataca actggctaag gggctatgtg ataaataatc 840

aggagagaat ctattcatgc actagtttga tacagctaaa ttctttacag tacacaaaac 900

ccattaataa tgtagtatag agaccaaaat gtaaagagag atagaataca ttactgatgt 960

gtggattaat tcaagttcag gcatctactt gtgttacagc acagctgtca aaaggcgata 1020

atgagtaaat cataaaacgg gtttgtttct tcccacatta ttctataaat ggacaccgat 1080

gggtagtgaa gcaatggttt tgctgtccaa cttcagaggc tgctgtggcg ggggtctagt 1140

tctgcatctg ctcaaagaac ttgtaggttg gattttcgta gccgttctgc tgcatcttgg 1200

acaggtggcg ctcctctggg gtgacagcgg cgtcaacctc caccacacca tgatgaatgg 1260

atgtgtactg tttcttcttc agcatcacca aggtgatgac gatcactgtc gctatgacaa 1320

caccgcccac catgagtcca atgattgcac ctttgtttga acccacatct tctgcaaaga 1380

acaccaattt ttgatgatga acttcatatc ctgagtcatg tcggaattct gcatccatct 1440

tcacttcaga gatctcctcc gtcttgatat ttgtcaaccc agaaccttcg ttttctgtgt 1500

tggctggcac agagtcagcc ccaaaagaat gccacggctg gagatcgtcc aggctgaact 1560

ctccattcac gggaaggagc tccacggtgg ttttcgtttc ggtcaaagat ggcatgagag 1620

catcgtttcc gtaactgatc cttggttcac taatcatgtt ggccaagacg tcatctgaat 1680

agttttgctc tttctgaagc agctcatcaa cttcatcctg aatctcctcg gccactgcag 1740

gcacgttgta gagcagggag agagactgat tcatgcgctc ataaatcaca cggaggtgtg 1800

tcataacctg ggaccggatc tgagcggctt tcttgggatc caccatgcgc acatgctcga 1860

aatgctttag ggtgtgctgt ctgtccttct gttctgcgcg gacatacttc tttagcatat 1920

tgaacacgtg acgaggccga ggaggaacag cctgcagagc ggtgatgtag ttctccaggg 1980

ccaggcggcg gcggtcattg agcatggctt ccactctggc catgtgtgtc tccaccagct 2040

gctgtctctc gttggctgct tcctgttcca aagattccac tttctcctgg aaatgctgga 2100

taactgcctt cttatcagct ttaggcaagt tctttgcttg acgttctgcc tcttcccatt 2160

ctctcatgac ctgggacatt ctctctcggt gcttggcctc aagcctctct ttggctttct 2220

ggaaatgggc atgttcattc tcatccccag gtgtctcgag atacttgtca acggcatcag 2280

gggtactggc tgctgttgta ggaactcgaa ccacctcttc cacagactct gtggtggtgg 2340

tggtggtggt ggcaatgctg gtggttctct ctgtggcttc ttcgtagggt tcctcagcct 2400

cttcctctac ctcatcacca tcctcatcgt cctcgtcatc atcggcttct tcttcttcca 2460

cctcagccac ttcttcctcc tctgctactt ctactacttt gtcttcactc ccatctgcat 2520

agtctgtgtc tgctccgccc caccagacat ccgagtcatc ctcctccgca tcagcagaat 2580

ccacattgtc actttcttca gccagtgggc aacacacaaa ctctacccct cggaacttgt 2640

caattccgca gggcagcaac atgccgtagt catgcaagtt ggtactcttc tcactgcatg 2700

tctctttggc gacggtgtgc cagtgaagat gagtttcgca aacatccatc ctctcctggt 2760

gtaagaattt gcacttgtca ggaacgagaa gggcatcact tacaaactca ccaactaagc 2820

agcggtaggg aatcacaaag tggggatggg tcttgcactg cttgcggccc cgcttgcacc 2880

agttctggat ggtcactggt tggttggctt ctaccacatt ggtgatctgc agttcagggt 2940

agacttcttg gcaatactgc aggatgcctt ccttggtatc aatgcaggtt ttggtccctg 3000

atggatctga atcccacttc ccattctgga cattcatgtg catgttcagt ctgccacaga 3060

acatggcaat ctggggttca gccagcaggc cagcattacc atcagtgggt acctccagcg 3120

cccgagccgt ccaggcggcc agcaggagca gtgccaaacc gggcagcatc gcgaccctgc 3180

gcggggcacc gagtgcgctg ctgtgcgagt gggatccgcc gcgtccttgc tctgcccgcg 3240

ccgccaccgc cgccgtctcc cggggccccc gcgcacgctc ctccgcgtgc tctcgcctac 3300

cgctgccgag gaaactgacg gagcccgagc gcggcggcgg ggctcagagc caggcgagtc 3360

agctgatcc 3369

<210> 25
<211> 1795
<212> DNA
<213> 智人

<400> 25
gaacagctta cttaccaact tcatcctgaa tctcctcggc cactgcaggc acgttgtaga 60

gcagggagag agactgattc atgcgctcat aaatcacacg gaggtgtgtc ataacctggg 120

accggatctg agcggctttc ttgggatcca ccatgcgcac atgctcgaaa tgctttaggg 180

tgtgctgtct gtccttctgt tctgcgcgga catacttctt tagcatattg aacacgtgac 240

gaggccgagg aggaacagcc tgcagagcgg tgatgtagtt ctccagggcc aggcggcggc 300

ggtcattgag catggcttcc actctggcca tgtgtgtctc caccagctgc tgtctctcgt 360

tggctgcttc ctgttccaaa gattccactt tctcctggaa atgctggata actgccttct 420

tatcagcttt aggcaagttc tttgcttgac gttctgcctc ttcccattct ctcatgacct 480

gggacattct ctctcggtgc ttggcctcaa gcctctcttt ggctttctgg aaatgggcat 540

gttcattctc atccccaggt gtctcgagat acttgtcaac ggcatcaggg gtactggctg 600

ctgttgtagg aatggcgctg ccacacacgg ccatgcagta ctcttctgtg tcaaagttgt 660

tccggttgcc gccacatccg ccgtaaaaga atggggcaca cttcccttca gtcacatcaa 720

agtaccagcg ggagatcatt gctcggcacg gccccgtctc ggcttgttca gagcacacct 780

ctcgaaccac ctcttccaca gactctgtgg tggtggtggt ggtggtggca atgctggtgg 840

ttctctctgt ggcttcttcg tagggttcct cagcctcttc ctctacctca tcaccatcct 900

catcgtcctc gtcatcatcg gcttcttctt cttccacctc agccacttct tcctcctctg 960

ctacttctac tactttgtct tcactcccat ctgcatagtc tgtgtctgct ccgccccacc 1020

agacatccga gtcatcctcc tccgcatcag cagaatccac attgtcactt tcttcagcca 1080

gtgggcaaca cacaaactct acccctcgga acttgtcaat tccgcagggc agcaacatgc 1140

cgtagtcatg caagttggta ctcttctcac tgcatgtctc tttggcgacg gtgtgccagt 1200

gaagatgagt ttcgcaaaca tccatcctct cctggtgtaa gaatttgcac ttgtcaggaa 1260

cgagaagggc atcacttaca aactcaccaa ctaagcagcg gtagggaatc acaaagtggg 1320

gatgggtctt gcactgcttg cggccccgct tgcaccagtt ctggatggtc actggttggt 1380

tggcttctac cacattggtg atctgcagtt cagggtagac ttcttggcaa tactgcagga 1440

tgccttcctt ggtatcaatg caggttttgg tccctgatgg atctgaatcc cacttcccat 1500

tctggacatt catgtgcatg ttcagtctgc cacagaacat ggcaatctgg ggttcagcca 1560

gcaggccagc attaccatca gtgggtacct ccagcgcccg agccgtccag gcggccagca 1620

ggagcagtgc caaaccgggc agcatcgcga ccctgcgcgg ggcaccgagt gcgctgctgt 1680

gcgagtggga tccgccgcgt ccttgctctg cccgcgccgc caccgccgcc gtctcccggg 1740

gccccccgcgc acgctcctcc gcgtgctctc gcctaccgct gccgaggaaa ctgac 1795

<210> 26
<211> 3926
<212> DNA
<213> 食蟹獼猴

<400> 26
tgctcctcca agaatgtatt tatttacatg aaaacaccat tttatacaaa ttgaagacac 60

atcttaaaga agggtttgtc caggcatgcc ttcctccttc ccttatattg ccacttccat 120

tttcatcttc tgttgtatca taaataaaac ttcagactgg ttaaagaaaa ttgaatctgc 180

ctcttctctc cccgcccaga attactttga ctgtttaatg tctggagtca tccttcaaag 240

aaaagtcttg cccagggtta ttttatttaa tttatttatg taatacagtg tagaaagcga 300

tcatgtcata agcaatgatt ctgtacaatc atcctgcaga aatatttttt ggagaattct 360

tggtaattta agaccagcag agcacccctc cccacccgcc ccgtaaaagt gcttacaatg 420

aacagggatt cttttcttta tcaaagaccc aaagatacgt ggacaaaaaa aaaagctcga 480

agtctcaatg cctaatgtgt gcacataaaa caggcacaaa gaaacaaacg tgtatcctct 540

taattcctat atcacaaata tagcagaagc agcaatctgt acagtaaaat gcaatcgtgg 600

aaaaaaaatc tctctaaagc atctgaagta cttaaaaatg tttaacttta aaatgcatag 660

tgatcaggaa aggaatactt aggcaagaga agcagctaaa ctcccacgtt cacatgaagc 720

atcccccatc gattcttaaa gcatatgtaa agtaggactt aattgggtca caaaccacaa 780

gaataatata caactggcta aggggctatg tgataaataa tcaggagaga atctattcat 840

gcactagttt gatacagcta aattctttac agtacacaaa acccattaat aatgtagtgt 900

agagaccaaa atgtaaagag agagagaata cattactgat ttgtggatta attcaagttc 960

aggcatctac ttgtgttaca gcacagctgt caaaaggcga taatgagtaa atcataaaac 1020

agaggggttt gtttcttccg acagtattct ataaatggac accgatgggt agtgaagcaa 1080

tggttttgct gtccaacttc agaggctgct gtggcggggg tctagttctg catctgctca 1140

aagaacttgt aggttggatt ttcatagccg ttctgctgca tcttggacag gtggcgctcc 1200

tctggggtga cagcggcgtc aacctccacc acaccatgat gaatggacgt gtactgtttc 1260

ttcttcagca tcaccaaggt gatgacgatc actgttgcta tgacaacacc gcccaccatg 1320

agaccaatga ttgcaccttt gtttgaaccc acatcttcgg caaagaacac caatttttga 1380

tgatgaactt cataacctga gtcatgtcgg aattctgcat ccatcttcac ttcagagatc 1440

tcctctgtct tgatatttgt caacccagaa cctggtcgag tggtcagtcc tcggtcggca 1500

gcagggcggg catcaacagg ctcaacttcg ttttctgtgt tggctggcac agagtcagcc 1560

ccgaaagaat gccacggctg aagatcgtcc aggctgaact ctccattcac gggaagaagc 1620

tccacggtag ttttcgtttc ggtcaaagac ggcatgagag catcgtttcc gtaactgatc 1680

cttggttcac taatcatgtt ggccaagacg tcatctgaat agttttgctc tttctgaagc 1740

agctcatcaa cttcatcctg aatctcctcg gccactgcag gcacgttgta gagcagggag 1800

agggactgat tcatgcgctc gtaaatcaca cggaggtgtg tcataacctg ggaccggatc 1860

tgagcagctt tcttgggatc caccatgcgt acatgctcga aatgcttcag ggtgtgctgt 1920

ctgtccttct gttctgcgcg gacgtacttc ttcagcatat tgaacacgtg acgaggccga 1980

ggaggaacgg cctgcagagc agtgatgtag ttctccaggg ccaggcggcg gcggtcattg 2040

agcatggctt ccactctggc catgtgtgtc tccaccagct gctgtctctc gttggctgct 2100

tcctgttcca aagattccac tttctcctgg aaatgctgga taactgcctt cttatcagct 2160

ttaggcaagt tctttgcctg acgttctgcc tcttcccatt ctctcatgac ctgggacatt 2220

ctctctcggt gcttggcctc aagtctctct ttggctttct ggaaatgggc gtgttcattc 2280

tcatccccag gtgtctcaag gtacttgtca acggcatcag gggtactggc tgctgttgta 2340

ggaagtttaa caggatctcg ggtaagaggt tcccgggtag tcttgcgtaa actttgggac 2400

atgacgctgc cacacacggc catgcagtac tcttctgtgt caaagttgtt ccggttgccg 2460

ccacatccgc cgtaaaagaa tggggcacac ttcccttcag tcacatcaaa gtaccagcgg 2520

gagatcattg ctcggcatgg ccccgtctcg gcttgttcag agcacacctc tcgaaccacc 2580

tcttccacag actccgtggt ggtggtggtg gtggtggcga tgctggtggt tctctctgtg 2640

gcttcttcgt agggttcctc agcctcttcc tctacctcat caccatcctc atcgtcctcg 2700

tcatcatcgg cttcttcttc ttccacctcg gccacttctt cctcctctgc tacttctact 2760

actttgtctt cactcccgtc tgcatagtct gtgtctgctc cgccccacca gacatccgag 2820

tcatcctcct ccgcatcagc agaatccaca ttgtcacttt cctcagccag tgggcaacac 2880

acaaactcta cccctcggaa cttatcgatt ccgcagggca gcaacatgcc gtagtcatgc 2940

aagttggtgc tcttctcact gcacgtctct ttggcgacgg tgtgccagtg aagatgagtt 3000

tcgcaaacat ccatcctctc ctggtgtaag aatttgcact tgtcaggaac gagaagggca 3060

tcgcttacaa actcaccaac taaacagcgg tagggaatca caaagtgggg atgggtcttg 3120

cactgcttgc ggccccgctt gcaccagttc tggatggtca ctggttggtt ggcttctacc 3180

acattggtga tctgcagttc agggtagact tcttggcaat actgcaggat gccttccttg 3240

gtatcaatgc aggttttggt ccctgatgga tctgaatccc acttcccatt ctggacattc 3300

atgtgcatgt tcagtctgcc acagaacatg gcgatctggg gttcagccag caggccagca 3360

ttgccatcag taggtacctc cagcgcccga gccgtccagg cggccagcag gagcagtgcc 3420

aaaccgggca gcatcgcgac cctgcgcggg gcaccgagtg cgctgctgtg cgagtgggat 3480

ccgccgcgtc cttgctctgc ccgcgccacc gccgccgtct ccgggggccc ccgcgcgcgc 3540

tgctccgagt gctctcgcct accgctgccg aggaaactga cggagcagga gcgcggcggc 3600

gaggctcgga gccaggcaag tcagctgatc cggcccaccc cgctcggcac tcgagagaga 3660

cccctagcgg cgccgccggg gagctgcgcc cgctcgcgcc gggaggggcc cgcgcgcccc 3720

gggcccacag gtgcagcgcc ctaggcgccg cctgcaccac acgcgccctc ctcagctccc 3780

cggcagacag cccacctggg cttcgggaac agtgggaggg agagtctggg gccaggagag 3840

ggacggtgca ggatcaggga aaggtgagtc ctaggacgct ggggctctag aaaagtcggg 3900

agcgctcccg ctcgtccccg tgagct 3926

<210> 27
<211> 3377
<212> DNA
<213> 小鼠

<400> 27
ttttttttttt ttttttttttt tcttgcctgg agttatttta tttaatttat ttatgtaata 60

cagtgtagaa agctatcatg gcataagcaa tgattctgta caatcatcct gcagaaaatt 120

aatttttgga gaattcttgg taattggaga ccagcagaac actccctccc cccacccgta 180

aaagtgctta tgatgaacag ggataatttt tttttaattt ttttttatca aagatccaaa 240

gatacatgga caaaaaaaat gttcaaattc tcaatgccta atgtgtgcac ataaaacagg 300

cacaaagaaa tcaatgtgta tcctcttatt cctatatcac aaagagagca gaagcagcaa 360

tctgtacagt aagatgcagt catggaaaaa gaattttcta agtcatttgg aatacttaaa 420

aaaatgttca aaatgcatag tgatcaggaa aagaatacgt aggagaagca gctagacgcc 480

cacgttcaca agaagcatcc cccatcgatt tttaaagcat atttcaagta ggagtttttt 540

ccgggccaca aaccacaaga ataatataca acgggctaag gggctatgta tgtgataaat 600

aattaggaga gaatctattc atgcactagt ttgatacagc taatttttt ttttacagta 660

cacaaaaccc atgaatcatg taatgtagag accagaatgt aaagagagaa agcgagaata 720

cattactgat ttgtatatta attcaagttc aggcatctac ttgtgttaca gcacagctgt 780

caaaagccga gggtgagtaa ataaacggaa gggtttgttt ctttccacgt tattttataa 840

atgaacaccg atgggtagtg aagcaatggt ttcgctgtcc aagttcagag gccgctgctg 900

tggcgcgggt ggggcttagt tctgcatttg ctcaaagaac ttgtaagttg gattctcata 960

tccgttctgc tgcatcttgg agagatggcg ctcctctggg gtcacggcgg cgtcgacctc 1020

caccacgcca tgatggatgg atgtgtactg tttcttcttc aacatcacca gggtgatgac 1080

aatcacggtt gctatgacaa cgccgcccac catgagtccg atgatggcgc ctttgttcga 1140

acccacatct tcagcaaaga acaccagttt ttgatggcgg acttcaaatc ctgaatcatg 1200

tccgaattct gcatccatct tcacttccga gatctcttcc gtcttgatgt ttgtcagccc 1260

agaacctggt cgagtggtca gtcctcggtc agcagcgggg cgggcgtcaa caggctcgac 1320

ttcattttcg gtattggctg gcacagagtc caccccaaaa gggtgccacg gctggaggtc 1380

atccaggctg aattccccat tcacgggaag gagctccacg gtggtcttgg tttccgtcag 1440

cgaaggcatg agagcgtcgt ttccgtagct gattctgggc tcactgatca tgttggccaa 1500

gacatcgtcg gagtagttct gctccttctg aagcagctca tcgacttcat cttgaatctc 1560

ctcagccacc gcagggacat tgtagagcag ggacagagac tggttcatgc gctcgtagat 1620

cacacggagg tgtgtcataa cctgggaccg gatctgagca gctttcttgg ggtccaccat 1680

gcgcacatgt tcaaaatgct ttagggtgtg ctgtctgtct ttctgctccg cacggacgta 1740

cttcttcagc atgttgaaca catgatgagg ccttgggggc accgcctgca gtgcagtgat 1800

gtaattctcg agggccaggc ggcggcggtc attgagcatg gcttcaactc tggccatgtg 1860

tgtctctaca agctgctgtc tctcattggc tgcttcctgt tccagagatt ccactttctc 1920

ctggaaatgc tggataacgg ccttcttgtc agctttgggc aagttcttgg cttgacgctc 1980

tgcctcttcc cattctctca tgacctggga cattctctct cggtgcttgg cttccagcct 2040

ctctttggct ttctggaaat gggcatgctc gttctcgtcc ccgggtgtct ccaggtactt 2100

gtcgacggcg tcgggggtgc tggctgctgt cgtgggaagt ttatcaggat cttggggaag 2160

aggttcactg gtagtcttga gtaaactttg ggttgacacg ctgccacaca ccgccatgca 2220

gtactcttcc gtgtcaaagt tgttcctgtt gccgccacat ccgccgtaaa agaatgggac 2280

acacttccct tcagtgacat caaagtacca gcgggagatc attgcgcggc atggcccggt 2340

ctcggcttgt tcagagcaca cctctcggac cacctcctcc acggactcag tggtggttgt 2400

ggtggtggtg gcagtgctgg ttgttctctc ggtggcctct tcgtagggct cctcggcctc 2460

ctcctccacc tcgtccccat cctccacatc ctcatcatca tcagcttcct cttcctcaac 2520

atcagccact tcctcctctt cggcgacttc tactactttg tcttcaccgc catcagcgta 2580

gtctgtgtcc gctccacccc accagacatc agagtcatcc tcctctgcat ccgcagaatc 2640

cacgctgtcg ctttcctcgg ccaacgggca gcatacaaac tctacccctc ggaacttgtc 2700

gatgccgcag ggcagcagca tgccatagtc gtgcaagtta gtgctcttct cgctgcatgt 2760

ctctttggcg acggtgtgcc agtgaagatg ggtctcacaa acatccatcc gctcctggtg 2820

taggaacttg cacttgtcgg gcacgagaag ggcgtcgctc acaaactcac caactaggca 2880

acggtaagga atcacgatgt gggtgtgtgt cttgcactgc ttgcggcccc gcttgcacca 2940

gttctggatg gtcactggct ggttggcttc caccacgttt gtgatctgca gttcagggta 3000

gacctcttgg cagtactgca agatgccctc cttggtgcca atgcaggttt tggtccctga 3060

cgggtctgac tcccactttc cattctgcac attcatgtgc atgttgagtt taccacagaa 3120

catggcgatc tggggttctg ccagcagccc ggcgttgcca tcagtgggta cctccagagc 3180

ccgaaccgtc caggcggcca gcaggagcag tgccaagctg ggcagcatcg tgatcctgcg 3240

tgggccaccg agtgctccgt gtgcgagtgg aagatccgcc gcgccctggc tgtgtccgcg 3300

ccgccgccgc cgtctccggt ggccccgcgc tcgctctgct cccggtgctc tcgcctcccg 3360

ccgccgagga aactgac 3377

<210> 28
<211> 2340

<212> DNA
<213> 玄鼠

<400> 28
ggtttagttc tgcatctgct caaagaactt gtatgttgga ttctcatatc cattctgctg 60

catcttggag aggtggcgct cctccggggt cacagcagcg tcaacctcca ccacgccatg 120

atggatggat gtgtactgtt tcttcttcag catcaccaag gtgatgacaa tcactgttgc 180

tatgacaacg ccacccacca tgagtccaat gatggcacct ttgtttgaac ccacatcttc 240

tgcaaagaac accagttttt gatggcggac ttcgaagcct gaatcatgtc cgaactccgc 300

atccatcttc acttctgaga tctcttctgt cttgatgttt gtcaacccag accctggtcg 360

agtggtcagt cctcggtcag cagcggggcg ggcgtcgaca ggctcaactt cattttctgt 420

attggctggc acagagtcca ccccaaaagg atgccacggt tggagatcat ccaggctgaa 480

ttcgccattc acgggaagga gctccacagt ggtcttcgtt tcagtcaaag aaggcatgag 540

agcatcgttg ccgtaactga ttctgggttc actgatcatg ttggctaaga cgtcgtcgga 600

gtagttctgc tccttctgaa gcagctcgtc aacttcatct tgaatctcct cagccacggc 660

agggacgttg tagagcaggg acagagactg gttcatgcgc tcgtagatca cacggaggtg 720

tgtcataacc tgggaccgga tctgagcagc tttcttgggg tccaccatgc gcacatgttc 780

aaaatgcttt agggtgtgct gtctgtcctt ctgctctgca cggacgtact tcttcagcat 840

gttgaacaca tgatgaggcc ttggaggcac cgcctgcagt gcggtgatgt aattctcgag 900

ggccaggcga cggcgatcat tgagcatggc ttcaactctg gccatgtgtg tctctacaag 960

ctgctgcctc tcgttggctg cttcctgttc cagagattcc actttctcct ggaaatgctg 1020

gataacggcc ttcttgtcag ctttgggcaa attcttggct tgacgttctg cctcctccca 1080

ttctctcatg acctgggaca ttctctctcg gtgcttggct tccaacctct ctttggcttt 1140

ctggaaatgg gcgtgctcgt tctcatctcc gggggtctcc aggtacttgt cgactgcgtc 1200

aggggtgctg gctgccgtcg tgggaagttt aaccggatct tggggaagag gttcactggt 1260

agtcttgagt aaactttggg atgacacgct gccacacacc gccatgcagt actcttcagt 1320

gtcaaagttg ttcctgttgc cgccacatcc gccgtaaaag aatggggcgc actttccttc 1380

agtgacatca aagtaccagc gggagatcat tgcacggcat ggcccggtct cagcttgttc 1440

agagcacacc tctcggacta cctcctccac agactcagtg gtagttgtgg tagtggtggc 1500

aatgctggtt gttctctctg tggcctcttc gtagggctcc tcggcctcct cctccacctc 1560

atccccatcc tccacatcct cgtcatcctc agcttcttct tcctcaacat cggccacttc 1620

ctcctcttcg gctacttcta cgactttgtc ttcaccgcca tcagcatagt ctgtgtccgc 1680

tccaccccac cagacatcgg agtcgtcctc ctctgcgtcc gcagaatcga tgctgtcgct 1740

ctcctccgcc aacgggcagc acacgaactc gacccctcgg aacttgtcga tgccacaggg 1800

cagcagcatg ccatagtcgt gcaagttagt gctcttctca ctgcatgtct ctttggcaac 1860

agtatgccag tgaagatggg tctcacaaac gtccatccgc tcctggtgta gaaacttgca 1920

cttgtcgggc acgagaaggg catcgcttac aaactcacca actaggcacc ggtaaggaat 1980

cacgatgtgg gtgtgcgtct tgcactgctt gcggccccgc ttgcaccagt tctggatggt 2040

cactggctgg ttggcttcca ccacgtttgt gatctgcagt tcagggtaga cctcttggca 2100

gtactgcagg attccctcct tggtgccaat gcaggttttg gtccctgatg ggtctgactc 2160

ccattttcca ttctgcacat tcatgtgcat gttgagttta ccacagaaca tggcgatctg 2220

gggttctgcc agcagaccgg cattgccatc agtgggcacc tccagagccc gaaccgtcca 2280

ggcggccagc aggagcagtg ccaggctggg cagcatcgtg atcctgcgtg ggccaccgac 2340

<210> 29
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 29

Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

<210> 30
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 30

Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro
1 5 10

<210> 31
<211> 13
<212> PRT

<213> 智人免疫缺陷病毒

<400> 31

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
1 5 10

<210> 32
<211> 16
<212> PRT
<213> 黑腹果蠅

<400> 32

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1 5 10 15

<210> 33
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 33
gacccaauua aguccuacuu u 21

<210> 34
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 34
aaaguaggac uuaauugggu cac 23

<210> 35
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 35
gugacccaau uaaguccuac uuu 23

<210> 36
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 36
ucuccugauu auuuaucaca u 21

<210> 37
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 37
augugataaa uaaucaggag aga 23

<210> 38
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 38
ucucuccuga uuauuuauca cau 23

<210> 39
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 39
ccugaacuug aauuaaucca u 21

<210> 40
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 40
auggautaau ucaaguucag gca 23

<210> 41
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 41
ugccugaacu ugaauuaauc cac 23

<210> 42
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 42
gguucaaaca aaggugcaau u 21

<210> 43
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 43
aauugcaccu uuguuugaac cca 23

<210> 44
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 44
uggguucaaa caaaggugca auc 23

<210> 45
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 45
uuuacucauu aucgccuuuu g 21

<210> 46
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 46
caaaaggcga uaaugaguaa auc 23

<210> 47
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 47
gauuuacuca uuaucgccuu uug 23

<210> 48
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 48
auuuagcugu aucaaacuag u 21

<210> 49
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 49
acuagutuga uacagcuaaa uuc 23

<210> 50
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 50
gaauuuagcu guaucaaacu agu 23

<210> 51
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 51
aguauuccuu uccugaucac u 21

<210> 52
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 52
agugaucagg aaaggaauac uua 23

<210> 53
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 53
uaaguauucc uuuccugauc acu 23

<210> 54
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 54
gcuuaugaca ugaucgcuuu c 21

<210> 55
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 55
gaaagcgauc augucauaag caa 23

<210> 56
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 56
uugcuuauga caugaucgcu uuc 23

<210> 57
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 57
aagauguguc uucaauuugu a 21

<210> 58
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 58
uacaaatuga agacacaucu uaa 23

<210> 59
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 59
uuaagaugug ucuucaauuu gua 23

<210> 60
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 60
gcaaaaccau ugcuucacua u 21

<210> 61
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 61
auagugaagc aaugguuuug cug 23

<210> 62
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 62
cagcaaaacc auugcuucac uac 23

<210> 63
<211> 21
<212> DNA
<213> 智人

<400> 63
auuuacucau uaucgccuuu u 21

<210> 64
<211> 23
<212> DNA
<213> 智人

<400> 64
aaaaggcgau aaugaguaaa uca 23

<210> 65
<211> 23

<212> RNA
<213> 智人

<400> 65
ugauuuacuc auuaucgccu uuu 23

<210> 66
<211> 21
<212> DNA
<213> 智人

<400> 66
uacucauuau cgccuuuuga u 21

<210> 67
<211> 23
<212> DNA
<213> 智人

<400> 67
aucaaaaggc gauaaugagu aaa 23

<210> 68
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 68
uuuacucauu aucgccuuuu gac 23

<210> 69
<211> 21
<212> DNA
<213> 智人

<400> 69
ugccugaacu ugaauuaauc u 21

<210> 70
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 70
agauuaauuc aaguucaggc auc 23

<210> 71
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 71
gaugccugaa cuugaauuaa ucc 23

<210> 72
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 72
cugaacuuga auuaauccac a 21

<210> 73
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 73
uguggatuaa uucaaguuca ggc 23

<210> 74
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 74
gccugaacuu gaauuaaucc aca 23

<210> 75
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 75
uuuagcugua ucaaacuagu u 21

<210> 76
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 76
aacuagtuug auacagcuaa auu 23

<210> 77
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 77
aauuuagcug uaucaaacua gug 23

<210> 78
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 78
gaauagauuc ucuccugauu a 21

<210> 79
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 79
uaaucaggag agaaucuauu cau 23

<210> 80
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 80
augaauagau ucucuccuga uua 23

<210> 81
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 81
uccugauuau uuaucacaua u 21

<210> 82
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 82
auaugugaua aauaaucagg aga 23

<210> 83
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 83
ucuccugauu auuuaucaca uag 23

<210> 84
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 84
cccaauuaag uccuacuuua u 21

<210> 85
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 85
auaaagtagg acuuaauugg guc 23

<210> 86
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 86
gacccaauua aguccuacuu uac 23

<210> 87
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 87
cauaugcuuu aagaaucgau u 21

<210> 88
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 88
aaucgatucu uaaagcauau gua 23

<210> 89
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 89
uacauaugcu uuaagaaucg aug 23

<210> 90
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 90
cuucucuugc cuaaguauuc u 21

<210> 91
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 91
agaauacuua ggcaagagaa gca 23

<210> 92
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 92
ugcuucucuu gccuaaguau ucc 23

<210> 93
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 93
cauugcuuau gacaugaucg u 21

<210> 94
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 94
acgaucaugu cauaagcaau gau 23

<210> 95
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 95
aucauugcuu augacaugau cgc 23

<210> 96
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 96
cuuaugacau gaucgcuuuc u 21

<210> 97
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 97
agaaagcgau caugucauaa gca 23

<210> 98
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 98
ugcuuaugac augaucgcuu ucu 23

<210> 99
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 99
uaugacauga ucgcuuucua u 21

<210> 100
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 100
auagaaagcg aucaugucau aag 23

<210> 101
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 101
cuuaugacau gaucgcuuuc uac 23

<210> 102
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 102
ugacaugauc gcuuucuaca u 21

<210> 103
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 103
auguagaaag cgaucauguc aua 23

<210> 104
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 104
uaugacauga ucgcuuucua cac 23

<210> 105
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 105
gaucgcuuuc uacacuguau u 21

<210> 106
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 106
aauacagugu agaaagcgau cau 23

<210> 107
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 107
augaucgcuu ucuacacugu auu 23

<210> 108
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 108
aaaacuauuc agaugacguc u 21

<210> 109
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 109
agacgucauc ugaauaguuu ugc 23

<210> 110
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 110
gcaaaacuau ucagaugacg ucu 23

<210> 111
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 111
aaacuauuca gaugacgucu u 21

<210> 112
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 112
aagacgtcau cugaauaguu uug 23

<210> 113
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 113
caaaacuauu cagaugacgu cuu 23

<210> 114
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 114
acgaaaaucc aaccuacaag u 21

<210> 115
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 115
acuuguaggu uggauuuucg uag 23

<210> 116
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 116
cuacgaaaau ccaaccuaca agu 23

<210> 117
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 117
ugcuucucuu gccuaaguau u 21

<210> 118
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 118
aauacutagg caagagaagc agc 23

<210> 119
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 119
gcugcuucuc uugccuaagu auu 23

<210> 120
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 120
ugcuuaugac augaucgcuu u 21

<210> 121
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 121
aaagcgauca ugucauaagc aau 23

<210> 122
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 122
auugcuuaug acaugaucgc uuu 23

<210> 123
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 123
ugaucgcuuu cuacacugua u 21

<210> 124
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 124
auacagtgua gaaagcgauc aug 23

<210> 125
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 125
caugaucgcu uucuacacug uau 23

<210> 126
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 126
aucgcuuucu acacuguauu a 21

<210> 127
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 127
uaauacagug uagaaagcga uca 23

<210> 128
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 128
ugaucgcuuu cuacacugua uua 23

<210> 129
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 129
ucuuugaccg aaacgaaaac u 21

<210> 130
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 130
aguuuucguu ucggucaaag aug 23

<210> 131
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 131
caucuuugac cgaaacgaaa acc 23

<210> 132
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 132
guucuggguu gacaaauauc a 21

<210> 133
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 133
ugauautugu caacccagaa ccu 23

<210> 134
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 134
agguucuggg uugacaaaua uca 23

<210> 135
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 135
uggguugaca aauaucaaga u 21

<210> 136
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 136
aucuugauau uugucaaccc aga 23

<210> 137
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 137
ucuggguuga caaauaucaa gac 23

<210> 138
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 138
gauuuacuca uuaucgccuu u 21

<210> 139
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 139
aaaggcgaua augaguaaau cau 23

<210> 140
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 140
augauuuacu cauuaucgcc uuu 23

<210> 141
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 141
uccuuuccug aucacuaugc a 21

<210> 142
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 142
ugcauaguga ucaggaaagg aau 23

<210> 143
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 143
auuccuuucc ugaucacuau gca 23

<210> 144
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 144
cuuuccugau cacuaugcau u 21

<210> 145
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 145
aaugcatagu gaucaggaaa gga 23

<210> 146
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 146
uccuuuccug aucacuaugc auu 23

<210> 147
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 147
auugcuuaug acaugaucgc u 21

<210> 148
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 148
agcgaucaug ucauaagcaa uga 23

<210> 149
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 149
ucauugcuua ugacaugauc gcu 23

<210> 150
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 150
ucuuuaacca gucugaaguu u 21

<210> 151
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 151
aaacuucaga cuggguuaaag aaa 23

<210> 152
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 152
uuucuuuaac cagucugaag uuu 23

<210> 153
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 153
ggaucaguua cggaaacgau u 21

<210> 154
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 154
aaucgutucc guaacugauc cuu 23

<210> 155
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 155
aaggaucagu uacggaaacg aug 23

<210> 156
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 156
cuggguugac aaauaucaag a 21

<210> 157
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 157
ucuugatauu ugucaaccca gaa 23

<210> 158
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 158
uucuggguug acaaaauauca aga 23

<210> 159
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 159
augauuuacu cauuaucgcc u 21

<210> 160
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 160
aggcgataau gaguaaauca uaa 23

<210> 161
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 161
uuaugauuua cucauuaucg ccu 23

<210> 162
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 162
cuugugguuu gugacccaau u 21

<210> 163
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 163
aauuggguca caaaccacaa gaa 23

<210> 164
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 164
uucuuguggu uugugaccca auu 23

<210> 165
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 165
auaugcuuua agaaucgaug u 21

<210> 166
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 166
acaucgauuc uuaaagcaua ugu 23

<210> 167
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 167
acauaugcuu uaagaaucga ugg 23

<210> 168
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 168
uuuguccacg uaucuuuggg u 21

<210> 169
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 169
acccaaagau acguggacaa aaa 23

<210> 170
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 170
uuuuugucca cguaucuuug ggu 23

<210> 171
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 171
ucauuguaag cacuuuuacg u 21

<210> 172
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 172
acguaaaagu gcuuacaaug aac 23

<210> 173
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 173
guucauugua agcacuuuua cgg 23

<210> 174
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 174
ggccaacaug auuagugaac u 21

<210> 175
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 175
aguucacuaa ucauguuggc caa 23

<210> 176
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 176
uuggccaaca ugauuaguga acc 23

<210> 177
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 177
gaucaguuac ggaaacgaug u 21

<210> 178
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 178
acaucgtuuc cguaacugau ccu 23

<210> 179
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 179
aggaucaguu acggaaacga ugc 23

<210> 180
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 180
uacggaaacg augcucucau u 21

<210> 181
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 181
aaugagagca ucguuuccgu aac 23

<210> 182
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 182
guuacggaaa cgaugcucuc aug 23

<210> 183
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 183
ugauuuacuc auuaucgccu u 21

<210> 184
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 184
aaggcgauaa ugaguaaauc aua 23

<210> 185
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 185
uaugauuuac ucauuaucgc cuu 23

<210> 186
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 186
guagaugccu gaacuugaau u 21

<210> 187
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 187
aauucaaguu caggcaucua cuu 23

<210> 188
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 188
aaguagaugc cugaacuuga auu 23

<210> 189
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 189
uuguauauua uucuuguggu u 21

<210> 190
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 190
aaccacaaga auaauauaca acu 23

<210> 191
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 191
aguuguauau uauucuugug guu 23

<210> 192
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 192
auugcugcuu cugcuauauu u 21

<210> 193
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 193
aaauauagca gaagcagcaa ucu 23

<210> 194
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 194
agauugcugc uucugcuaua uuu 23

<210> 195
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 195
ugcuauauuu gugauauagg a 21

<210> 196
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 196
uccuauauca caaauauagc aga 23

<210> 197
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 197
ucugcuauau uugugauaua gga 23

<210> 198
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 198
acacauuagg cauugagacu u 21

<210> 199
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 199
aagucucaau gccuaaugug ugc 23

<210> 200
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 200
gcacacauua ggcauugaga cuu 23

<210> 201
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 201
aagaaucccu guucauugua a 21

<210> 202
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 202
uuacaatgaa cagggauucu uuu 23

<210> 203
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 203
aaaagaaucc cuguucauug uaa 23

<210> 204
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 204
cauuguaagc acuuuuacgg u 21

<210> 205
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 205
accguaaaag ugcuuacaau gaa 23

<210> 206
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 206
uucauuguaa gcacuuuuac ggg 23

<210> 207
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 207
uugcuuauga caugaucgcu u 21

<210> 208
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 208
aagcgatcau gucauaagca aug 23

<210> 209
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 209
cauugcuuau gacaugaucg cuu 23

<210> 210
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 210
caaggaucag uuacggaaac u 21

<210> 211
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 211
aguuuccgua acugauccuu ggu 23

<210> 212
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 212
accaaggauc aguuacggaa acg 23

<210> 213
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 213
agguucuggg uugacaaaua u 21

<210> 214
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 214
auauuuguca acccagaacc ugg 23

<210> 215
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 215
ccagguucug gguugacaaa uau 23

<210> 216
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 216
aagauguggg uucaaacaaa u 21

<210> 217
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 217
auuugutuga acccacaucu ucu 23

<210> 218
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 218
agaagaugug gguucaaaca aag 23

<210> 219
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 219
cugaagaaga aacaguacac a 21

<210> 220
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 220
uguguacugu uucuucuuca gca 23

<210> 221
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 221
ugcugaagaa gaaacaguac aca 23

<210> 222
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 222
aaguuggaca gcaaaaccau u 21

<210> 223
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 223
aauggutuug cuguccaacu uca 23

<210> 224
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 224
ugaaguugga cagcaaaacc auu 23

<210> 225
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 225
aucggugucc auuuauagaa u 21

<210> 226
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 226
auucuataaa uggacaccga ugg 23

<210> 227
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 227
ccaucggugu ccauuuauag aau 23

<210> 228
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 228
ucggugucca uuuauagaau a 21

<210> 229
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 229
uauucuauaa auggacaccg aug 23

<210> 230
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 230
caucgguguc cauuuauaga aua 23

<210> 231
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 231
gcuguaacac aaguagaugc u 21

<210> 232
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 232
agcauctacu uguguuacag cac 23

<210> 233
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 233
gugcuguaac acaaguagau gcc 23

<210> 234
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 234
aaguagaugc cugaacuuga a 21

<210> 235
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 235
uucaagtuca ggcaucuacu ugu 23

<210> 236
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 236
acaaguagau gccugaacuu gaa 23

<210> 237
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 237
uugugguuug ugacccaauu a 21

<210> 238
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 238
uaauuggguc acaaaccaca aga 23

<210> 239
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 239
ucuuguggguu ugugacccaa uua 23

<210> 240
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 240
guuugugacc caauuaaguc u 21

<210> 241
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 241
agacuuaauu gggucacaaa cca 23

<210> 242
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 242
ugguuuguga cccaauuaag ucc 23

<210> 243
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 243
gugacccaau uaaguccuac u 21

<210> 244
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 244
aguaggacuu aauuggguca caa 23

<210> 245
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 245
uugugaccca auuaaguccu acu 23

<210> 246
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 246
uaugcuuuaa gaaucgaugg u 21

<210> 247
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 247
accaucgauu cuuaaagcau aug 23

<210> 248
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 248
cauaugcuuu aagaaucgau ggg 23

<210> 249
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 249
uuugugauau aggaauuaag a 21

<210> 250
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 250
ucuuaatucc uauaucacaa aua 23

<210> 251
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 251
uauuugugau auaggaauua aga 23

<210> 252
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 252
aaagaauccc uguucauugu a 21

<210> 253
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 253
uacaaugaac agggauucuu uuc 23

<210> 254
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 254
gaaaagaauc ccuguucauu gua 23

<210> 255
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 255
ugauuguaca gaaucauugc u 21

<210> 256
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 256
agcaaugauu cuguacaauc auc 23

<210> 257
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 257
gaugauugua cagaaucauu gcu 23

<210> 258
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 258
ugccuggaca aacccuucuu u 21

<210> 259
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 259
aaagaagggu uuguccaggc aug 23

<210> 260
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 260
caugccugga caaaacccuuc uuu 23

<210> 261
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 261
gagcaaaacu auucagauga u 21

<210> 262
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 262
aucauctgaa uaguuuugcu cuu 23

<210> 263
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 263
aagagcaaaa cuauucagau gac 23

<210> 264
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 264
agugaaccaa ggaucaguua u 21

<210> 265
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 265
auaacugauc cuugguucac uaa 23

<210> 266
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 266
uuagugaacc aaggaucagu uac 23

<210> 267
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 267
ugaaccaagg aucaguuacg u 21

<210> 268
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 268
acguaacuga uccuugguuc acu 23

<210> 269
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 269
agugaaccaa ggaucaguua cgg 23

<210> 270
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 270
caguuacgga aacgaugcuc u 21

<210> 271
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 271
agagcatcgu uuccguaacu gau 23

<210> 272
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 272
aucaguuacg gaaacgaugc ucu 23

<210> 273
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 273
agaagaugug gguucaaaca a 21

<210> 274
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 274
uuguuugaac ccacaucuuc ugc 23

<210> 275
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 275
gcagaagaug uggguucaaa caa 23

<210> 276
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 276
ccucugaagu uggacagcaa a 21

<210> 277
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 277
uuugcugucc aacuucagag gcu 23

<210> 278
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 278
agccucugaa guuggacagc aaa 23

<210> 279
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 279
uuaugauuua cucauuaucg u 21

<210> 280
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 280
acgauaauga guaaaucaua aaa 23

<210> 281
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 281
uuuuaugauu uacucauuau cgc 23

<210> 282
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 282
acagcugugc uguaacacaa u 21

<210> 283
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 283
auugugtuac agcacagcug uca 23

<210> 284
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 284
ugacagcugu gcuguaacac aag 23

<210> 285
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 285
ugugacccaa uuaaguccua u 21

<210> 286
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 286
auaggacuua auugggucac aaa 23

<210> 287
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 287
uuugugaccc aauuaagucc uac 23

<210> 288
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 288
uacauaugcu uuaagaaucg a 21

<210> 289
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 289
ucgauucuua aagcauaugu aaa 23

<210> 290
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 290
uuuacauaug cuuuaagaau cga 23

<210> 291
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 291
guaaauaaau acauucuugg a 21

<210> 292
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 292
uccaagaaug uauuuauuua cau 23

<210> 293
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 293
auguaaauaa auacauucuu gga 23

<210> 294
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 294
ucaguuacgg aaacgaugcu u 21

<210> 295
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 295
aagcaucguu uccguaacug auc 23

<210> 296
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 296
gaucaguuac ggaaacgaug cuc 23

<210> 297
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 297
cuucccguga auggagaguu u 21

<210> 298
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 298
aaacuctcca uucacgggaa gga 23

<210> 299
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 299
uccuuccccgu gaauggagag uuc 23

<210> 300
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 300
aguuggacag caaaaccauu u 21

<210> 301
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 301
aaauggtuuu gcuguccaac uuc 23

<210> 302
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 302
gaaguuggac agcaaaacca uug 23

<210> 303
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 303
cccaucggug uccauuuuaua u 21

<210> 304
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 304
auauaaaugg acaccgaugg gua 23

<210> 305
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 305
uacccaucgg uguccauuua uag 23

<210> 306
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 306
ugcacacauu aggcauugag a 21

<210> 307
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 307
ucucaatgcc uaaugugugc aca 23

<210> 308
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 308
ugugcacaca uuaggcauug aga 23

<210> 309
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 309
ccaacaugau uagugaacca a 21

<210> 310
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 310
uugguucacu aaucauguug gcc 23

<210> 311
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 311
ggccaacaug auuagugaac caa 23

<210> 312
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 312
augauuagug aaccaaggau u 21

<210> 313
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 313
aauccutggu ucacuaauca ugu 23

<210> 314
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 314
acaugauuag ugaaccaagg auc 23

<210> 315
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 315
uuagugaacc aaggaucagu u 21

<210> 316
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 316
aacugatccu ugguucacua auc 23

<210> 317
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 317
gauuagugaa ccaaggauca guu 23

<210> 318
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 318
aaccaaggau caguuacgga a 21

<210> 319
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 319
uuccguaacu gauccuuggu uca 23

<210> 320
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 320
ugaaccaagg aucaguuacg gaa 23

<210> 321
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 321
guuacggaaa cgaugcucuc a 21

<210> 322
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 322
ugagagcauc guuuccguaa cug 23

<210> 323
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 323
caguuacgga aacgaugcuc uca 23

<210> 324
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 324
gaugcagaau uccgacauga u 21

<210> 325
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 325
aucaugtcgg aauucugcau cca 23

<210> 326
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 326
uggaugcaga auuccgacau gac 23

<210> 327
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 327
uuggacagca aaaccauugc u 21

<210> 328
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 328
agcaaugguu uugcugucca acu 23

<210> 329
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 329
aguuggacag caaaaccauu gcu 23

<210> 330
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 330
aaaccauugc uucacuaccc a 21

<210> 331
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 331
uggguaguga agcaaugguu uug 23

<210> 332
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 332
caaaaccauu gcuucacuac cca 23

<210> 333
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 333
ccaucggugu ccauuuauag a 21

<210> 334
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 334
ucuauaaaug gacaccgaug ggu 23

<210> 335
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 335
acccaucggu guccauuuau aga 23

<210> 336
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 336
uuaucgccuu uugacagcug u 21

<210> 337
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 337
acagcuguca aaaggcgaua aug 23

<210> 338
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 338
cauuaucgcc uuuugacagc ugu 23

<210> 339
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 339
aucgccuuuu gacagcugug u 21

<210> 340
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 340
acacagcugu caaaaggcga uaa 23

<210> 341
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 341
uuaucgccuu uugacagcug ugc 23

<210> 342
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 342
acacaaguag augccugaac u 21

<210> 343
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 343
aguucaggca ucuacuugug uua 23

<210> 344
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 344
uaacacaagu agaugccuga acu 23

<210> 345
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 345
ugugguuugu gacccaauua a 21

<210> 346
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 346
uuaauugggu cacaaaccac aag 23

<210> 347
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 347
cuugugguuu gugacccaau uaa 23

<210> 348
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 348
gggaugcuuc augugaacgu u 21

<210> 349
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 349
aacguucaca ugaagcaucc ccc 23

<210> 350
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 350
gggggaugcu ucaugugaac gug 23

<210> 351
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 351
ugugcacaca uuaggcauug a 21

<210> 352
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 352
ucaaugccua augugugcac aua 23

<210> 353
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 353
uaugugcaca cauuaggcau uga 23

<210> 354
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 354
aaauggaagu ggcaauauaa u 21

<210> 355
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 355
auuauatugc cacuuccauu uuc 23

<210> 356
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 356
gaaaauggaa guggcaauau aag 23

<210> 357
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 357
auggaagugg caauauaagg u 21

<210> 358
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 358
accuuatauu gccacuucca uuu 23

<210> 359
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 359
aaauggaagu ggcaauauaa ggg 23

<210> 360
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 360
ugcccgagau ccuguuaaac u 21

<210> 361
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 361
aguuuaacag gaucucgggc aag 23

<210> 362
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 362
cuugcccgag auccuguuaa acu 23

<210> 363
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 363
auuagugaac caaggaucag u 21

<210> 364
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 364
acugauccuu gguucacuaa uca 23

<210> 365
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 365
ugauuaguga accaaggauc agu 23

<210> 366
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 366
gaaccaagga ucaguuacgg a 21

<210> 367
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 367
uccguaacug auccuugguu cac 23

<210> 368
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 368
gugaaccaag gaucaguuac gga 23

<210> 369
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 369
aaggaucagu uacggaaacg a 21

<210> 370
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 370
ucguuuccgu aacugauccu ugg 23

<210> 371
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 371
ccaaggauca guuacggaaa cga 23

<210> 372
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 372
caacacagaa aacgaaguug a 21

<210> 373
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 373
ucaacutcgu uuucuguguu ggc 23

<210> 374
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 374
gccaacacag aaaacgaagu uga 23

<210> 375
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 375
uggguucaaa caaaggugca a 21

<210> 376
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 376
uugcaccuuu guuugaaccc aca 23

<210> 377
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 377
ugugggguuca aacaaaggug caa 23

<210> 378
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 378
cagugaucgu caucaccuug u 21

<210> 379
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 379
acaaggtgau gacgaucacu guc 23

<210> 380
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 380
gacagugauc gucaucaccu ugg 23

<210> 381
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 381
acccaucggu guccauuuau a 21

<210> 382
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 382
uauaaatgga caccgauggg uag 23

<210> 383
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 383
cuacccaucg guguccauuu aua 23

<210> 384
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 384
ucuugugguu ugugacccaa u 21

<210> 385
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 385
auugggtcac aaaccacaag aau 23

<210> 386
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 386
auucuugugg uuugugaccc aau 23

<210> 387
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 387
uuugugaccc aauuaagucc u 21

<210> 388
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 388
aggacutaau ugggucacaa acc 23

<210> 389
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 389
gguuugugac ccaauuaagu ccu 23

<210> 390
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 390
uugugaccca auuaaguccu a 21

<210> 391
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 391
uaggactuaa uugggucaca aac 23

<210> 392
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 392
guuugugacc caauuaaguc cua 23

<210> 393
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 393
uucagaugac gucuuggcca a 21

<210> 394
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 394
uuggccaaga cgucaucuga aua 23

<210> 395
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 395
uauucagaug acgucuuggc caa 23

<210> 396
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 396
aucaguuacg gaaacgaugc u 21

<210> 397
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 397
agcaucguuu ccguaacuga ucc 23

<210> 398
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 398
ggaucaguua cggaaacgau gcu 23

<210> 399
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 399
uggaugcaga auuccgacau u 21

<210> 400
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 400
aaugucggaa uucugcaucc auc 23

<210> 401
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 401
gauggaugca gaauuccgac aug 23

<210> 402
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 402
guccaagaug cagcagaacg u 21

<210> 403
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 403
acguuctgcu gcaucuugga cag 23

<210> 404
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 404
cuguccaaga ugcagcagaa cgg 23

<210> 405
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 405
uacccaucgg uguccauuua u 21

<210> 406
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 406
auaaauggac accgaugggu agu 23

<210> 407
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 407
acuacccauc gguguccauu uau 23

<210> 408
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 408
uuuugacagc ugugcuguaa u 21

<210> 409
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 409
auuacagcac agcugucaaa agg 23

<210> 410
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 410
ccuuuugaca gcugugcugu aac 23

<210> 411
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 411
uugacagcug ugcuguaaca u 21

<210> 412
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 412
auguuacagc acagcuguca aaa 23

<210> 413
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 413
uuuugacagc ugugcuguaa cac 23

<210> 414
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 414
agcugugcug uaacacaagu a 21

<210> 415
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 415
uacuugtguu acagcacagc ugu 23

<210> 416
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 416
acagcugugc uguaacacaa gua 23

<210> 417
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 417
guuuuaugug cacacauuag u 21

<210> 418
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 418
acuaaugugu gcacauaaaa cag 23

<210> 419
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 419
cuguuuuaug ugcacacauu agg 23

<210> 420
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 420
uucaauuacc aagaauucuc u 21

<210> 421
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 421
agagaatucu ugguaauuga aga 23

<210> 422
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 422
ucuucaauua ccaagaauuc ucc 23

<210> 423
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 423
cacacaucag uaauguauuc u 21

<210> 424
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 424
agaauacauu acugaugugu gga 23

<210> 425
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 425
uccacacauc aguaauguau ucu 23

<210> 426
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 426
uggucucuau acuacauuau u 21

<210> 427
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 427
aauaauguag uauagagacc aaa 23

<210> 428
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 428
uuuggucucu auacuacauu auu 23

<210> 429
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 429
acccguuuua ugauuuacuc a 21

<210> 430
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 430
ugaguaaauc auaaaacggg uuu 23

<210> 431
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 431
aaacccguuu uaugauuuac uca 23

<210> 432
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 432
uacgaaaauc caaccuacaa u 21

<210> 433
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 433
auuguagguu ggauuuucgu agc 23

<210> 434
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 434
gcuacgaaaa uccaaccuac aag 23

<210> 435
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 435
uccacacauc aguaauguau u 21

<210> 436
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 436
aauacatuac ugaugugugg auu 23

<210> 437
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 437
aauccacaca ucaguaaugu auu 23

<210> 438
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 438
cuggucuuca auuaccaaga a 21

<210> 439
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 439
uucuugguaa uugaagacca gca 23

<210> 440
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 440
ugcuggucuu caauuaccaa gaa 23

<210> 441
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 441
gccaucuuug accgaaacga a 21

<210> 442
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 442
uucguutcgg ucaaagaugg cau 23

<210> 443
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 443
augccaucuu ugaccgaaac gaa 23

<210> 444
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 444
ccaucuuuga ccgaaacgaa a 21

<210> 445
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 445
uuucgutucg gucaaagaug gca 23

<210> 446
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 446
ugccaucuuu gaccgaaacg aaa 23

<210> 447
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 447
cuacgaaaau ccaaccuaca a 21

<210> 448
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 448
uuguagguug gauuuucgua gcc 23

<210> 449
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 449
ggcuacgaaa auccaaccua caa 23

<210> 450
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 450
auccacacau caguaaugua u 21

<210> 451
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 451
auacautacu gaugugugga uua 23

<210> 452
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 452
uaauccacac aucaguaaug uau 23

<210> 453
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 453
caugccaucu uugaccgaaa u 21

<210> 454
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 454
auuucgguca aagauggcau gag 23

<210> 455
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 455
cucaugccau cuuugaccga aac 23

<210> 456
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 456
ggcuacgaaa auccaaccua u 21

<210> 457
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 457
auaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 458
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 458
acggcuacga aaauccaacc uac 23

<210> 459
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 459
ucaugccauc uuugaccgaa a 21

<210> 460
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 460
uuucggtcaa agauggcaug aga 23

<210> 461
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 461
ucucaugcca ucuuugaccg aaa 23

<210> 462
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 462
caguacacau ccauucauca u 21

<210> 463
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 463
augaugaaug gauguguacu guu 23

<210> 464
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 464
aacaguacac auccauucau cau 23

<210> 465
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 465
aacggcuacg aaaauccaac u 21

<210> 466
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 466
aguuggauuu ucguagccgu ucu 23

<210> 467
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 467
agaacggcua cgaaaaucca acc 23

<210> 468
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 468
gaaguuucau uuaugauaca a 21

<210> 469
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 469
uuguaucaua aaugaaacuu cag 23

<210> 470
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 470
cugaaguuuc auuuaugaua caa 23

<210> 471
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 471
augccaucuu ugaccgaaac u 21

<210> 472
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 472
aguuucgguc aaagauggca uga 23

<210> 473
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 473
ucaugccauc uuugaccgaa acg 23

<210> 474
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 474
gaacggcuac gaaaauccaa u 21

<210> 475
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 475
auuggatuuu cguagccguu cug 23

<210> 476
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 476
cagaacggcu acgaaaaucc aac 23

<210> 477
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 477
ucuucgugcc uguuuuaugu u 21

<210> 478
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 478
aacauaaaac aggcacgaag aaa 23

<210> 479
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 479
uuucuucgug ccuguuuuau gug 23

<210> 480
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 480
uugcccgaga uccuguuaaa u 21

<210> 481
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 481
auuuaacagg aucucgggca aga 23

<210> 482
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 482
ucuugcccga gauccuguua aac 23

<210> 483
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 483
cuucgugccu guuuuaugug u 21

<210> 484
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 484
acacauaaaa caggcacgaa gaa 23

<210> 485
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 485
uucuucgugc cuguuuuaug ugc 23

<210> 486
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 486
gcgccauguc ccaaaguuua u 21

<210> 487
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 487
auaaactuug ggacauggcg cug 23

<210> 488
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 488
cagcgccaug ucccaaaguu uac 23

<210> 489
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 489
gucauagcga cagugaucgu u 21

<210> 490
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 490
aacgaucacu gucgcuauga caa 23

<210> 491
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 491
uugucauagc gacagugauc guc 23

<210> 492
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 492
gcuacgaaaa uccaaccuac a 21

<210> 493
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 493
uguaggtugg auuuucguag ccg 23

<210> 494
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 494
cggcuacgaa aauccaaccu aca 23

<210> 495
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 495
auagcgacag ugaucgucau u 21

<210> 496
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 496
aaugacgauc acugucgcua uga 23

<210> 497
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 497
ucauagcgac agugaucguc auc 23

<210> 498
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 498
cuugcccgag auccuguuaa a 21

<210> 499
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 499
uuuaacagga ucucgggcaa gag 23

<210> 500
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 500
cucuugcccg agauccuguu aaa 23

<210> 501
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 501
cucaugccau cuuugaccga a 21

<210> 502
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 502
uucggucaaa gauggcauga gag 23

<210> 503
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 503
cucucaugcc aucuuugacc gaa 23

<210> 504
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 504
acggcuacga aaauccaacc u 21

<210> 505
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 505
agguuggauu uucguagccg uuc 23

<210> 506
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 506
gaacggcuac gaaaauccaa ccu 23

<210> 507
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 507
caucaaaaau ugguguucuu u 21

<210> 508
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 508
aaagaacacc aauuuuugau gau 23

<210> 509
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 509
aucaucaaaa auugguguuc uuu 23

<210> 510
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 510
auccaaccua caaguucuuu g 21

<210> 511
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 511
caaagaacuu guagguugga uuu 23

<210> 512
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 512
aaauccaacc uacaaguucu uug 23

<210> 513
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 513
cgcuuucuac acuguauuac a 21

<210> 514
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 514
uguaauacag uguagaaagc gau 23

<210> 515
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 515
aucgcuuucu acacuguauu aca 23

<210> 516
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 516
uccaaccuac aaguucuuug a 21

<210> 517
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 517
ucaaagaacu uguagguugg auu 23

<210> 518
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 518
aauccaaccu acaaguucuu uga 23

<210> 519
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 519
ucucucuuua cauuuugguc u 21

<210> 520
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 520
agaccaaaau guaaagagag aua 23

<210> 521
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 521
uaucucucuu uacauuuugg ucu 23

<210> 522
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 522
cucucuuuac auuuuggucu u 21

<210> 523
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 523
aagaccaaaa uguaaagaga gau 23

<210> 524
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 524
aucucucuuu acauuuuggu cuc 23

<210> 525
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 525
uuuguguacu guaaagaauu u 21

<210> 526
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 526
aaauuctuua caguacacaa aac 23

<210> 527
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 527
guuuugugua cuguaaagaa uuu 23

<210> 528
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 528
guguacugua aagaauuuag u 21

<210> 529
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 529
acuaaatucu uuacaguaca caa 23

<210> 530
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 530
uuguguacug uaaagaauuu agc 23

<210> 531
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 531
acccaauuaa guccuacuuu a 21

<210> 532
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 532
uaaaguagga cuuaauuggg uca 23

<210> 533
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 533
ugacccaauu aaguccuacu uua 23

<210> 534
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 534
uccuacuuua cauaugcuuu a 21

<210> 535
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 535
uaaagcauau guaaaguagg acu 23

<210> 536
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 536
aguccuacuu uacauaugcu uua 23

<210> 537
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 537
ccuacuuuac auaugcuuua a 21

<210> 538
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 538
uuaaagcaua uguaaaguag gac 23

<210> 539
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 539
guccuacuuu acauaugcuu uaa 23

<210> 540
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 540
uucuacacug uauuacauaa a 21

<210> 541
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 541
uuuaugtaau acaguguaga aag 23

<210> 542
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 542
cuuucuacac uguauuacau aaa 23

<210> 543
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 543
ucuacacugu auuacauaaa u 21

<210> 544
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 544
auuuauguaa uacaguguag aaa 23

<210> 545
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 545
uuucuacacu guauuacaua aau 23

<210> 546
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 546
cuuuuaagau gugucuucaa u 21

<210> 547
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 547
auugaagaca caucuuaaaa gaa 23

<210> 548
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 548
uucuuuuaag augugucuuc aau 23

<210> 549
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 549
augugucuuc aauuuguaua a 21

<210> 550
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 550
uuauacaaau ugaagacaca ucu 23

<210> 551
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 551
agaugugucu ucaauuugua uaa 23

<210> 552
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 552
aucaaaaauu gguguucuuu g 21

<210> 553
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 553
caaagaacac caauuuuuga uga 23

<210> 554
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 554
ucaucaaaaa uugguguucu uug 23

<210> 555
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 555
aaauccaacc uacaaguucu u 21

<210> 556
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 556
aagaactugu agguuggauu uuc 23

<210> 557
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 557
gaaaauccaa ccuacaaguu cuu 23

<210> 558
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 558
guacuguaaa gaauuuagcu u 21

<210> 559
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 559
aagcuaaauu cuuuacagua cac 23

<210> 560
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 560
guguacugua aagaauuuag cug 23

<210> 561
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 561
cuccugauua uuuaucacau a 21

<210> 562
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 562
uaugugauaa auaaucagga gag 23

<210> 563
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 563
cucuccugau uauuuaucac aua 23

<210> 564
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 564
gccaguugua uauuauucuu u 21

<210> 565
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 565
aaagaataau auacaacugg cua 23

<210> 566
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 566
uagccaguug uauauuauuc uug 23

<210> 567
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 567
aauuaagucc uacuuuacau a 21

<210> 568
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 568
uauguaaagu aggacuuaau ugg 23

<210> 569
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 569
ccaauuaagu ccuacuuuac aua 23

<210> 570
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 570
cuugccuaag uauuccuuuc u 21

<210> 571
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 571
agaaaggaau acuuaggcaa gag 23

<210> 572
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 572
cucuugccua aguauuccuu ucc 23

<210> 573
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 573
auuccuuucc ugaucacuau u 21

<210> 574
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 574
aauagugauc aggaaaggaa uac 23

<210> 575
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 575
guauuccuuu ccugaucacu aug 23

<210> 576
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 576
acuaugcauu uuaaaguuaa a 21

<210> 577
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 577
uuuaactuua aaaugcauag uga 23

<210> 578
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 578
ucacuaugca uuuuaaaguu aaa 23

<210> 579
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 579
uguucauugu aagcacuuuu a 21

<210> 580
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 580
uaaaagtgcu uacaaugaac agg 23

<210> 581
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 581
ccuguucauu guaagcacuu uua 23

<210> 582
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 582
aauuaccaag aauucuccaa a 21

<210> 583
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 583
uuuggagaau ucuugguaau uga 23

<210> 584
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 584
ucaauuacca agaauucucc aaa 23

<210> 585
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 585
uuaccaagaa uucuccaaaa u 21

<210> 586
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 586
auuuuggaga auucuuggua auu 23

<210> 587
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 587
aauuaccaag aauucuccaa aac 23

<210> 588
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 588
ucauugcuua ugacaugauc u 21

<210> 589
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 589
agaucatguc auaagcaaug auu 23

<210> 590
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 590
aaucauugcu uaugacauga ucg 23

<210> 591
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 591
uuuuaagaug ugucuucaau u 21

<210> 592
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 592
aauugaagac acaucuuaaa aga 23

<210> 593
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 593
ucuuuuaaga ugugucuuca auu 23

<210> 594
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 594
auccuguuaa acuuccuaca a 21

<210> 595
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 595
uuguaggaag uuuaacagga ucu 23

<210> 596
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 596
agauccuguu aaacuuccua caa 23

<210> 597
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 597
acuauucaga ugacgucuug u 21

<210> 598
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 598
acaagacguc aucugaauag uuu 23

<210> 599
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 599
aaacuauuca gaugacgucu ugg 23

<210> 600
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 600
guucaucauc aaaaauuggu u 21

<210> 601
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 601
aaccaatuuu ugaugaugaa cuu 23

<210> 602
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 602
aaguucauca ucaaaaauug gug 23

<210> 603
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 603
uaucucucuu uacauuuugg u 21

<210> 604
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 604
accaaaaugu aaagagagau aga 23

<210> 605
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 605
ucuaucucuc uuuacauuuu ggu 23

<210> 606
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 606
aucucucuuu acauuuuggu u 21

<210> 607
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 607
aaccaaaaug uaaagagaga uag 23

<210> 608
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 608
cuaucucucu uuacauuuug guc 23

<210> 609
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 609
uguguacugu aaagaauuua u 21

<210> 610
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 610
auaaautcuu uacaguacac aaa 23

<210> 611
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 611
uuuguguacu guaaagaauu uag 23

<210> 612
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 612
cuacuuuaca uaugcuuuaa u 21

<210> 613
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 613
auuaaagcau auguaaagua gga 23

<210> 614
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 614
uccuacuuua cauaugcuuu aag 23

<210> 615
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 615
ugccuaagua uuccuuuccu u 21

<210> 616
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 616
aaggaaagga auacuuaggc aag 23

<210> 617
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 617
cuugccuaag uauuccuuuc cug 23

<210> 618
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 618
aaguauuccu uuccugauca u 21

<210> 619
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 619
augaucagga aaggaauacu uag 23

<210> 620
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 620
cuaaguauuc cuuuccugau cac 23

<210> 621
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 621
guauuccuuu ccugaucacu a 21

<210> 622
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 622
uagugatcag gaaaggaaua cuu 23

<210> 623
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 623
aaguauuccu uuccugauca cua 23

<210> 624
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 624
uuccugauca cuaugcauuu u 21

<210> 625
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 625
aaaaugcaua gugaucagga aag 23

<210> 626
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 626
cuuuccugau cacuaugcau uuu 23

<210> 627
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 627
cugaucacua ugcauuuuaa a 21

<210> 628
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 628
uuuaaaaugc auagugauca gga 23

<210> 629
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 629
uccugaucac uaugcauuuu aaa 23

<210> 630
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 630
cacguaucuu ugggucuuug a 21

<210> 631
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 631
ucaaagaccc aaagauacgu gga 23

<210> 632
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 632
uccacguauc uuugggucuu uga 23

<210> 633
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 633
ugggucuuug auaaagaaaa u 21

<210> 634
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 634
auuuuctuua ucaaagaccc aaa 23

<210> 635
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 635
uuugggucuu ugauaaagaa aag 23

<210> 636
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 636
ucaauuacca agaauucucc a 21

<210> 637
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 637
uggagaauuc uugguaauug aag 23

<210> 638
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 638
cuucaauuac caagaauucu cca 23

<210> 639
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 639
ucgcuuucua cacuguauua u 21

<210> 640
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 640
auaauacagu guagaaagcg auc 23

<210> 641
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 641
gaucgcuuuc uacacuguau uac 23

<210> 642
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 642
auuuucuuua accagucuga a 21

<210> 643
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 643
uucagacugg uuaaagaaaa uug 23

<210> 644
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 644
caauuuucuu uaaccagucu gaa 23

<210> 645
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 645
cuuuaaccag ucugaaguuu c 21

<210> 646
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 646
gaaacutcag acugguuaaa gaa 23

<210> 647
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 647
uucuuuaacc agucugaagu uuc 23

<210> 648
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 648
uaagaugugu cuucaauuug u 21

<210> 649
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 649
acaaautgaa gacacaucuu aaa 23

<210> 650
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 650
uuuaagaugu gucuucaauu ugu 23

<210> 651
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 651
gauccuguua aacuuccuac a 21

<210> 652
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 652
uguaggaagu uuaacaggau cuc 23

<210> 653
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 653
gagauccugu uaaacuuccu aca 23

<210> 654
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 654
cugcuucaga aagagcaaaa u 21

<210> 655
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 655
auuuugcucu uucugaagca gcu 23

<210> 656
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 656
agcugcuuca gaaagagcaa aac 23

<210> 657
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 657
cagaaagagc aaaacuauuc a 21

<210> 658
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 658
ugaauaguuu ugcucuuucu gaa 23

<210> 659
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 659
uucagaaaga gcaaaacuau uca 23

<210> 660
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 660
uaugaaguuc aucaucaaaa a 21

<210> 661
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 661
uuuuugauga ugaacuucau auc 23

<210> 662
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 662
gauaugaagu ucaucaucaa aaa 23

<210> 663
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 663
caucaucaaa aauugguguu u 21

<210> 664
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 664
aaacaccaau uuuugaugau gaa 23

<210> 665
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 665
uucaucauca aaaauuggug uuc 23

<210> 666
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 666
ucaaaaauug guguucuuug u 21

<210> 667
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 667
acaaagaaca ccaauuuuug aug 23

<210> 668
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 668
caucaaaaau ugguguucuu ugc 23

<210> 669
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 669
aaaauccaac cuacaaguuc u 21

<210> 670
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 670
agaacutgua gguuggauuu ucg 23

<210> 671
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 671
cgaaaaucca accuacaagu ucu 23

<210> 672
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 672
ccaaccuaca aguucuuuga u 21

<210> 673
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 673
aucaaagaac uuguaggguug gau 23

<210> 674
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 674
auccaaccua caaguucuuu gag 23

<210> 675
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 675
acucauuauc gccuuuugac a 21

<210> 676
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 676
ugucaaaagg cgauaaugag uaa 23

<210> 677
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 677
uuacucauua ucgccuuuug aca 23

<210> 678
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 678
cucauuaucg ccuuuugaca u 21

<210> 679
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 679
augucaaaag gcgauaauga gua 23

<210> 680
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 680
uacucauuau cgccuuuuga cag 23

<210> 681
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 681
ugugcuguaa cacaaguaga u 21

<210> 682
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 682
aucuactugu guuacagcac agc 23

<210> 683
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 683
gcugugcugu aacacaagua gau 23

<210> 684
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 684
gugcuguaac acaaguagau u 21

<210> 685
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 685
aaucuacuug uguuacagca cag 23

<210> 686
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 686
cugugcugua acacaaguag aug 23

<210> 687
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 687
ucuuuacauu uuggucucua u 21

<210> 688
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 688
auagagacca aaauguaaag aga 23

<210> 689
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 689
ucucuuuaca uuuuggucuc uau 23

<210> 690
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 690
auggguuuug uguacuguaa a 21

<210> 691
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 691
uuuacaguac acaaaaccca uua 23

<210> 692
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 692
uaaugggguuu uguguacugu aaa 23

<210> 693
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 693
uuguguacug uaaagaauuu a 21

<210> 694
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 694
uaaauucuuu acaguacaca aaa 23

<210> 695
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 695
uuuuguguac uguaaagaau uua 23

<210> 696
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 696
gcuguaucaa acuagugcau u 21

<210> 697
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 697
aaugcacuag uuugauacag cua 23

<210> 698
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 698
uagcuguauc aaacuagugc aug 23

<210> 699
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 699
cuagugcaug aauagauucu u 21

<210> 700
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 700
aagaaucuau ucaugcacua guu 23

<210> 701
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 701
aacuagugca ugaauagauu cuc 23

<210> 702
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 702
uagugcauga auagauucuc u 21

<210> 703
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 703
agagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 704
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 704
acuagugcau gaauagauuc ucu 23

<210> 705
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 705
cucuccugau uauuuaucac a 21

<210> 706
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 706
ugugauaaau aaucaggaga gaa 23

<210> 707
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 707
uucucuccug auuauuuauc aca 23

<210> 708
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 708
ccugauuauu uaucacauag u 21

<210> 709
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 709
acuaugtgau aaauaaucag gag 23

<210> 710
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 710
cuccugauua uuuaucacau agc 23

<210> 711
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 711
uaaguccuac uuuacauaug u 21

<210> 712
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 712
acauauguaa aguaggacuu aau 23

<210> 713
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 713
auuaaguccu acuuuacaua ugc 23

<210> 714
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 714
aguccuacuu uacauaugcu u 21

<210> 715
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 715
aagcauaugu aaaguaggac uua 23

<210> 716
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 716
uaaguccuac uuuacauaug cuu 23

<210> 717
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 717
guccuacuuu acauaugcuu u 21

<210> 718
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 718
aaagcataug uaaaguagga cuu 23

<210> 719
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 719
aaguccuacu uuacauaugc uuu 23

<210> 720
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 720
uucucuugcc uaaguauucc u 21

<210> 721
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 721
aggaauacuu aggcaagaga agc 23

<210> 722
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 722
gcuucucuug ccuaaguauu ccu 23

<210> 723
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 723
cucuugccua aguauuccuu u 21

<210> 724
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 724
aaaggaauac uuaggcaaga gaa 23

<210> 725
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 725
uucucuugcc uaaguauucc uuu 23

<210> 726
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 726
uauuccuuuc cugaucacua u 21

<210> 727
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 727
auagugauca ggaaaggaau acu 23

<210> 728
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 728
aguauuccuu uccugaucac uau 23

<210> 729
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 729
uuuccugauc acuaugcauu u 21

<210> 730
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 730
aaaugcauag ugaucaggaa agg 23

<210> 731
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 731
ccuuuccuga ucacuaugca uuu 23

<210> 732
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 732
cacuaugcau uuuaaaguua a 21

<210> 733
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 733
uuaacutuaa aaugcauagu gau 23

<210> 734
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 734
aucacuaugc auuuuaaagu uaa 23

<210> 735
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 735
cugcauuuua cuguacagau u 21

<210> 736
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 736
aaucugtaca guaaaaugca guc 23

<210> 737
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 737
gacugcauuu uacuguacag auu 23

<210> 738
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 738
uucugcuaua uuugugauau a 21

<210> 739
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 739
uauaucacaa auauagcaga agc 23

<210> 740
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 740
gcuucugcua uauuugugau aua 23

<210> 741
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 741
ucugcuauau uugugauaua u 21

<210> 742
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 742
auauaucaca aauauagcag aag 23

<210> 743
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 743
cuucugcuau auuugugaua uag 23

<210> 744
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 744
acguaucuuu gggucuuuga u 21

<210> 745
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 745
aucaaagacc caaagauacg ugg 23

<210> 746
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 746
ccacguaucu uugggucuuu gau 23

<210> 747
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 747
ucuuuggguc uuugauaaag a 21

<210> 748
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 748
ucuuuatcaa agacccaaag aua 23

<210> 749
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 749
uaucuuuggg ucuuugauaa aga 23

<210> 750
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 750
cuuuggucu uugauaaaga a 21

<210> 751
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 751
uucuuuauca aagacccaaa gau 23

<210> 752
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 752
aucuuugggu cuuugauaaa gaa 23

<210> 753
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 753
uuggucuuu gauaaagaaa a 21

<210> 754
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 754
uuuucutuau caaagaccca aag 23

<210> 755
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 755
cuuuggucu uugauaaaga aaa 23

<210> 756
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 756
agaaucccug uucauuguaa u 21

<210> 757
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 757
auuacaauga acagggauuc uuu 23

<210> 758
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 758
aaagaauccc uguucauugu aag 23

<210> 759
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 759
gaaucccugu ucauuguaag u 21

<210> 760
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 760
acuuacaaug aacagggauu cuu 23

<210> 761
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 761
aagaaucccu guucauugua agc 23

<210> 762
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 762
guucauugua agcacuuuua u 21

<210> 763
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 763
auaaaagugc uuacaaugaa cag 23

<210> 764
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 764
cuguucauug uaagcacuuu uac 23

<210> 765
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 765
uuaugacaug aucgcuuucu a 21

<210> 766
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 766
uagaaagcga ucaugucaua agc 23

<210> 767
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 767
gcuuaugaca ugaucgcuuu cua 23

<210> 768
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 768
augacaugau cgcuuucuac a 21

<210> 769
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 769
uguagaaagc gaucauguca uaa 23

<210> 770
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 770
uuaugacaug aucgcuuucu aca 23

<210> 771
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 771
caugaucgcu uucuacacug u 21

<210> 772
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 772
acagugtaga aagcgaucau guc 23

<210> 773
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 773
gacaugaucg cuuucuacac ugu 23

<210> 774
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 774
cuuucuacac uguauuacau a 21

<210> 775
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 775
uauguaauac aguguagaaa gcg 23

<210> 776
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 776
cgcuuucuac acuguauuac aua 23

<210> 777
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 777
gauucaauuu ucuuuaacca u 21

<210> 778
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 778
augguuaaag aaaauugaau cug 23

<210> 779
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 779
cagauucaau uuucuuuaac cag 23

<210> 780
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 780
uuucuuuaac cagucugaag u 21

<210> 781
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 781
acuucagacu gguuaaagaa aau 23

<210> 782
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 782
auuuucuuua accagucuga agu 23

<210> 783
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 783
uuuaagaugu gucuucaauu u 21

<210> 784
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 784
aaauugaaga cacaucuuaa aag 23

<210> 785
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 785
cuuuuaagau gugucuucaa uuu 23

<210> 786
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 786
uuaagaugug ucuucaauuu g 21

<210> 787
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 787
caaauugaag acacaucuua aaa 23

<210> 788
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 788
uuuuaagaug ugucuucaau uug 23

<210> 789
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 789
agaugugucu ucaauuugua u 21

<210> 790
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 790
auacaaauug aagacacauc uua 23

<210> 791
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 791
uaagaugugu cuucaauuug uau 23

<210> 792
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 792
ugucuucaau uuguauaaaa u 21

<210> 793
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 793
auuuuataca aauugaagac aca 23

<210> 794
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 794
ugugucuuca auuuguauaa aau 23

<210> 795
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 795
cuucaauuug uauaaaaugg u 21

<210> 796
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 796
accauutuau acaaauugaa gac 23

<210> 797
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 797
gucuucaauu uguauaaaau ggu 23

<210> 798
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 798
augguguuuu cauguaaaua a 21

<210> 799
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 799
uuauuuacau gaaaacacca uuu 23

<210> 800
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 800
aaaugguguu uucauguaaa uaa 23

<210> 801
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 801
uucuuuuaag augugucuuc a 21

<210> 802
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 802
ugaagacaca ucuuaaaaga agg 23

<210> 803
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 803
ccuucuuuua agaugugucu uca 23

<210> 804
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 804
uguauucuau cucucuuuac a 21

<210> 805
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 805
uguaaagaga gauagaauac auu 23

<210> 806
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 806
aauguauucu aucucucuuu aca 23

<210> 807
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 807
gucucuauac uacauuauua a 21

<210> 808
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 808
uuaauaaugu aguauagaga cca 23

<210> 809
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 809
uggucucuau acuacauuau uaa 23

<210> 810
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 810
ucucuauacu acauuauuaa u 21

<210> 811
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 811
auuaauaaug uaguauagag acc 23

<210> 812
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 812
ggucucuaua cuacauuauu aau 23

<210> 813
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 813
cucuauacua cauuauuaau u 21

<210> 814
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 814
aauuaataau guaguauaga gac 23

<210> 815
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 815
gucucuauac uacauuauua aug 23

<210> 816
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 816
cuucaauuac caagaauucu u 21

<210> 817
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 817
aagaautcuu gguaauugaa gac 23

<210> 818
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 818
gucuucaauu accaagaauu cuc 23

<210> 819
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 819
ccacacauca guaauguauu u 21

<210> 820
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 820
aaauacauua cugaugugug gau 23

<210> 821
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 821
auccacacau caguaaugua uuc 23

<210> 822
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 822
cuaucucucu uuacauuuug u 21

<210> 823
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 823
acaaaatgua aagagagaua gaa 23

<210> 824
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 824
uucuaucucu cuuuacauuu ugg 23

<210> 825
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 825
ggucucuaua cuacauuauu a 21

<210> 826
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 826
uaauaatgua guauagagac caa 23

<210> 827
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 827
uuggucucua uacuacauua uua 23

<210> 828
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 828
ucuauacuac auuauuaaug u 21

<210> 829
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 829
acauuaauaa uguaguauag aga 23

<210> 830
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 830
ucucuauacu acauuauuaa ugg 23

<210> 831
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 831
ggucuucaau uaccaagaau u 21

<210> 832
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 832
aauucutggu aauugaagac cag 23

<210> 833
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 833
cuggucuuca auuaccaaga auu 23

<210> 834
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 834
caggauauga aguucaucau u 21

<210> 835
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 835
aaugaugaac uucauauccu gag 23

<210> 836
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 836
cucaggauau gaaguucauc auc 23

<210> 837
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 837
acacaucagu aauguauucu a 21

<210> 838
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 838
uagaauacau uacugaugug ugg 23

<210> 839
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 839
ccacacauca guaauguauu cua 23

<210> 840
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 840
cuauacuaca uuauuaaugg u 21

<210> 841
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 841
accauuaaua auguaguaua gag 23

<210> 842
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 842
cucuauacua cauuauuaau ggg 23

<210> 843
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 843
cccguuuuau gauuuacuca u 21

<210> 844
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 844
augaguaaau cauaaaacgg guu 23

<210> 845
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 845
aacccguuuu augauuuacu cau 23

<210> 846
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 846
uuccaugacu gcauuuuacu u 21

<210> 847
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 847
aaguaaaaug cagucaugga aaa 23

<210> 848
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 848
uuuuccauga cugcauuuua cug 23

<210> 849
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 849
ucuucaauua ccaagaauuc u 21

<210> 850
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 850
agaauucuug guaauugaag acc 23

<210> 851
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 851
ggucuucaau uaccaagaau ucu 23

<210> 852
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 852
cugaaguuuc auuuaugaua u 21

<210> 853
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 853
auaucataaa ugaaacuuca gac 23

<210> 854
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 854
gucugaaguu ucauuuauga uac 23

<210> 855
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 855
gcgccauguc ccaaaguuua u 21

<210> 856
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 856
auaaactuug ggacauggcg cug 23

<210> 857
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 857
cuugcccgag auccuguuaa a 21

<210> 858
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 858
uuuaacagga ucucgggcaa gag 23

<210> 859
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 859
uugcccgaga uccuguuaaa u 21

<210> 860
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 860
auuuaacagg aucucgggca aga 23

<210> 861
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 861
ugcccgagau ccuguuaaac u 21

<210> 862
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 862
aguuuaacag gaucucgggc aag 23

<210> 863
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 863
gauccuguua aacuuccuac a 21

<210> 864
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 864
uguaggaagu uuaacaggau cuc 23

<210> 865
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 865
auccuguuaa acuuccuaca a 21

<210> 866
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 866
uuguaggaag uuuaacagga ucu 23

<210> 867
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 867
cugcuucaga aagagcaaaa u 21

<210> 868
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 868
auuuugcucu uucugaagca gcu 23

<210> 869
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 869
cagaaagagc aaaacuauuc a 21

<210> 870
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 870
ugaauaguuu ugcucuuucu gaa 23

<210> 871
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 871
gagcaaaacu auucagauga u 21

<210> 872
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 872
aucauctgaa uaguuuugcu cuu 23

<210> 873
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 873
aaaacuauuc agaugacguc u 21

<210> 874
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 874
agacgucauc ugaauaguuu ugc 23

<210> 875
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 875
aaacuauuca gaugacgucu u 21

<210> 876
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 876
aagacgtcau cugaauaguu uug 23

<210> 877
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 877
acuauucaga ugacgucuug u 21

<210> 878
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 878
acaagacguc aucugaauag uuu 23

<210> 879
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 879
uucagaugac gucuuggcca a 21

<210> 880
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 880
uuggccaaga cgucaucuga aua 23

<210> 881
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 881
ggccaacaug auuagugaac u 21

<210> 882
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 882
aguucacuaa ucauguuggc caa 23

<210> 883
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 883
ccaacaugau uagugaacca a 21

<210> 884
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 884
uugguucacu aaucauguug gcc 23

<210> 885
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 885
augauuagug aaccaaggau u 21

<210> 886
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 886
aauccutggu ucacuaauca ugu 23

<210> 887
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 887
auuagugaac caaggaucag u 21

<210> 888
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 888
acugauccuu gguucacuaa uca 23

<210> 889
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 889
uuagugaacc aaggaucagu u 21

<210> 890
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 890
aacugatccu ugguucacua auc 23

<210> 891
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 891
agugaaccaa ggaucaguua u 21

<210> 892
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 892
auaacugauc cuugguucac uaa 23

<210> 893
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 893
ugaaccaagg aucaguuacg u 21

<210> 894
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 894
acguaacuga uccuugguuc acu 23

<210> 895
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 895
gaaccaagga ucaguuacgg a 21

<210> 896
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 896
uccguaacug auccuugguu cac 23

<210> 897
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 897
aaccaaggau caguuacgga a 21

<210> 898
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 898
uuccguaacu gauccuuggu uca 23

<210> 899
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 899
caaggaucag uuacggaaac u 21

<210> 900
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 900
aguuuccgua acugauccuu ggu 23

<210> 901
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 901
aaggaucagu uacggaaacg a 21

<210> 902
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 902
ucguuuccgu aacugauccu ugg 23

<210> 903
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 903
ggaucaguua cggaaacgau u 21

<210> 904
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 904
aaucgutucc guaacugauc cuu 23

<210> 905
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 905
gaucaguuac ggaaacgaug u 21

<210> 906
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 906
acaucgtuuc cguaacugau ccu 23

<210> 907
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 907
aucaguuacg gaaacgaugc u 21

<210> 908
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 908
agcaucguuu ccguaacuga ucc 23

<210> 909
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 909
ucaguuacgg aaacgaugcu u 21

<210> 910
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 910
aagcaucguu uccguaacug auc 23

<210> 911
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 911
caguuacgga aacgaugcuc u 21

<210> 912
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 912
agagcatcgu uuccguaacu gau 23

<210> 913
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 913
guuacggaaa cgaugcucuc a 21

<210> 914
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 914
ugagagcauc guuuccguaa cug 23

<210> 915
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 915
uacggaaacg augcucucau u 21

<210> 916
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 916
aaugagagca ucguuuccgu aac 23

<210> 917
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 917
cucaugccau cuuugaccga a 21

<210> 918
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 918
uucggucaaa gauggcauga gag 23

<210> 919
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 919
ucaugccauc uuugaccgaa a 21

<210> 920
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 920
uuucggtcaa agauggcaug aga 23

<210> 921
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 921
caugccaucu uugaccgaaa u 21

<210> 922
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 922
auuucgguca aagauggcau gag 23

<210> 923
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 923
augccaucuu ugaccgaaac u 21

<210> 924
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 924
aguuucgguc aaagauggca uga 23

<210> 925
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 925
gccaucuuug accgaaacga a 21

<210> 926
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 926
uucguutcgg ucaaagaugg cau 23

<210> 927
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 927
ccaucuuuga ccgaaacgaa a 21

<210> 928
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 928
uuucgutucg gucaaagaug gca 23

<210> 929
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 929
ucuuugaccg aaacgaaaac u 21

<210> 930
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 930
aguuuucguu ucggucaaag aug 23

<210> 931
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 931
cuucccguga auggagaguu u 21

<210> 932
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 932
aaacuctcca uucacgggaa gga 23

<210> 933
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 933
caacacagaa aacgaaguug a 21

<210> 934
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 934
ucaacutcgu uuucuguguu ggc 23

<210> 935
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 935
agguucuggg uugacaaaua u 21

<210> 936
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 936
auauuuguca acccagaacc ugg 23

<210> 937
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 937
guucuggguu gacaaauauc a 21

<210> 938
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 938
ugauautugu caacccagaa ccu 23

<210> 939
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 939
cuggguugac aaauaucaag a 21

<210> 940
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 940
ucuugatauu ugucaaccca gaa 23

<210> 941
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 941
uggguugaca aauaucaaga u 21

<210> 942
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 942
aucuugauau uugucaaccc aga 23

<210> 943
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 943
uggaugcaga auuccgacau u 21

<210> 944
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 944
aaugucggaa uucugcaucc auc 23

<210> 945
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 945
gaugcagaau uccgacauga u 21

<210> 946
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 946
aucaugtcgg aauucugcau cca 23

<210> 947
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 947
caggauauga aguucaucau u 21

<210> 948
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 948
aaugaugaac uucauauccu gag 23

<210> 949
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 949
uaugaaguuc aucaucaaaa a 21

<210> 950
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 950
uuuuugauga ugaacuucau auc 23

<210> 951
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 951
guucaucauc aaaaauuggu u 21

<210> 952
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 952
aaccaatuuu ugaugaugaa cuu 23

<210> 953
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 953
caucaucaaa aauugguguu u 21

<210> 954
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 954
aaacaccaau uuuugaugau gaa 23

<210> 955
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 955
caucaaaaau ugguguucuu u 21

<210> 956
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 956
aaagaacacc aauuuuugau gau 23

<210> 957
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 957
aucaaaaauu gguguucuuu g 21

<210> 958
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 958
caaagaacac caauuuuuga uga 23

<210> 959
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 959
ucaaaaauug guguucuuug u 21

<210> 960
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 960
acaaagaaca ccaauuuuug aug 23

<210> 961
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 961
agaagaugug gguucaaaca a 21

<210> 962
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 962
uuguuugaac ccacaucuuc ugc 23

<210> 963
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 963
aagauguggg uucaaacaaa u 21

<210> 964
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 964
auuugutuga acccacaucu ucu 23

<210> 965
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 965
uggguucaaa caaaggugca a 21

<210> 966
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 966
uugcaccuuu guuugaaccc aca 23

<210> 967
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 967
gguucaaaca aaggugcaau u 21

<210> 968
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 968
aauugcaccu uuguuugaac cca 23

<210> 969
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 969
gucauagcga cagugaucgu u 21

<210> 970
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 970
aacgaucacu gucgcuauga caa 23

<210> 971
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 971
auagcgacag ugaucgucau u 21

<210> 972
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 972
aaugacgauc acugucgcua uga 23

<210> 973
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 973
cagugaucgu caucaccuug u 21

<210> 974
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 974
acaaggtgau gacgaucacu guc 23

<210> 975
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 975
cugaagaaga aacaguacac a 21

<210> 976
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 976
uguguacugu uucuucuuca gca 23

<210> 977
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 977
caguacacau ccauucauca u 21

<210> 978
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 978
augaugaaug gauguguacu guu 23

<210> 979
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 979
guccaagaug cagcagaacg u 21

<210> 980
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 980
acguuctgcu gcaucuugga cag 23

<210> 981
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 981
gaacggcuac gaaaauccaa u 21

<210> 982
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 982
auuggatuuu cguagccguu cug 23

<210> 983
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 983
aacggcuacg aaaauccaac u 21

<210> 984
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 984
aguuggauuu ucguagccgu ucu 23

<210> 985
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 985
acggcuacga aaauccaacc u 21

<210> 986
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 986
agguuggauu uucguagccg uuc 23

<210> 987
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 987
ggcuacgaaa auccaaccua u 21

<210> 988
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 988
auaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 989
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 989
gcuacgaaaa uccaaccuac a 21

<210> 990
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 990
uguaggtugg auuuucguag ccg 23

<210> 991
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 991
cuacgaaaau ccaaccuaca a 21

<210> 992
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 992
uuguagguug gauuuucgua gcc 23

<210> 993
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 993
uacgaaaauc caaccuacaa u 21

<210> 994
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 994
auuguagguu ggauuuucgu agc 23

<210> 995
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 995
acgaaaaucc aaccuacaag u 21

<210> 996
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 996
acuuguaggu uggauuuucg uag 23

<210> 997
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 997
aaaauccaac cuacaaguuc u 21

<210> 998
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 998
agaacutgua gguuggauuu ucg 23

<210> 999
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 999
aaauccaacc uacaaguucu u 21

<210> 1000
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1000
aagaactugu agguuggauu uuc 23

<210> 1001
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1001
auccaaccua caaguucuuu g 21

<210> 1002

<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1002
caaagaacuu guagguugga uuu 23

<210> 1003
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1003
uccaaccuac aaguucuuug a 21

<210> 1004
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1004
ucaaagaacu uguagguugg auu 23

<210> 1005
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1005
ccaaccuaca aguucuuuga u 21

<210> 1006
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1006
aucaaagaac uuguagguug gau 23

<210> 1007
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1007
ccucugaagu uggacagcaa a 21

<210> 1008
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1008
uuugcugucc aacuucagag gcu 23

<210> 1009
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1009
aaguuggaca gcaaaaccau u 21

<210> 1010
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1010
aauggutuug cuguccaacu uca 23

<210> 1011
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1011
aguuggacag caaaaccauu u 21

<210> 1012
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1012
aaauggtuuu gcuguccaac uuc 23

<210> 1013
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1013
uuggacagca aaaccauugc u 21

<210> 1014
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1014
agcaaugguu uugcugucca acu 23

<210> 1015
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1015
gcaaaaccau ugcuucacua u 21

<210> 1016
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1016
auagugaagc aaugguuuug cug 23

<210> 1017
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1017
aaaccauugc uucacuaccc a 21

<210> 1018
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1018
uggguaguga agcaaugguu uug 23

<210> 1019
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1019
uacccaucgg uguccauuua u 21

<210> 1020
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1020
auaaauggac accgaugggu agu 23

<210> 1021
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1021
acccaucggu guccauuuau a 21

<210> 1022
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1022
uauaaatgga caccgauggg uag 23

<210> 1023
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1023
cccaucggug uccauuuaua u 21

<210> 1024
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1024
auauaaaugg acaccgaugg gua 23

<210> 1025
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1025
ccaucggugu ccauuuauag a 21

<210> 1026
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1026
ucuauaaaug gacaccgaug ggu 23

<210> 1027
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1027
aucgguguc auuuauagaa u 21

<210> 1028
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1028
auucuataaa uggacaccga ugg 23

<210> 1029
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1029
ucggugucca uuuauagaau a 21

<210> 1030
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1030
uauucuauaa auggacaccg aug 23

<210> 1031
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1031
acccguuuua ugauuuacuc a 21

<210> 1032
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1032
ugaguaaauc auaaaacggg uuu 23

<210> 1033
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1033
cccguuuuau gauuuacuca u 21

<210> 1034
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1034
augaguaaau cauaaaacgg guu 23

<210> 1035
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1035
uuaugauuua cucauuaucg u 21

<210> 1036
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1036
acgauaauga guaaaucaua aaa 23

<210> 1037
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1037
augauuuacu cauuaucgcc u 21

<210> 1038
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1038
aggcgataau gaguaaauca uaa 23

<210> 1039
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1039
ugauuuacuc auuaucgccu u 21

<210> 1040
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1040
aaggcgauaa ugaguaaauc aua 23

<210> 1041
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1041
gauuuacuca uuaucgccuu u 21

<210> 1042
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1042
aaaggcgaua augaguaaau cau 23

<210> 1043
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1043
auuuacucau uaucgccuuu u 21

<210> 1044
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1044
aaaaggcgau aaugaguaaa uca 23

<210> 1045
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1045
uuuacucauu aucgccuuuu g 21

<210> 1046
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1046
caaaaggcga uaaugaguaa auc 23

<210> 1047
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1047
uacucauuau cgccuuuuga u 21

<210> 1048
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1048
aucaaaaggc gauaaugagu aaa 23

<210> 1049
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1049
acucauuauc gccuuuugac a 21

<210> 1050
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1050
ugucaaaagg cgauaaugag uaa 23

<210> 1051
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1051
cucauuaucg ccuuuugaca u 21

<210> 1052
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1052
augucaaaag gcgauaauga gua 23

<210> 1053
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1053
uuaucgccuu uugacagcug u 21

<210> 1054
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1054
acagcuguca aaaggcgaua aug 23

<210> 1055
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1055
aucgccuuuu gacagcugug u 21

<210> 1056
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1056
acacagcugu caaaaggcga uaa 23

<210> 1057
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1057
uuuugacagc ugugcuguaa u 21

<210> 1058
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1058
auuacagcac agcugucaaa agg 23

<210> 1059
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1059
uugacagcug ugcuguaaca u 21

<210> 1060
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1060
auguuacagc acagcuguca aaa 23

<210> 1061
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1061
acagcugugc uguaacacaa u 21

<210> 1062
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1062
auugugtuac agcacagcug uca 23

<210> 1063
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1063
agcugugcug uaacacaagu a 21

<210> 1064
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1064
uacuugtguu acagcacagc ugu 23

<210> 1065
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1065
ugugcuguaa cacaaguaga u 21

<210> 1066
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1066
aucuactugu guuacagcac agc 23

<210> 1067
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1067
gugcuguaac acaaguagau u 21

<210> 1068
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1068
aaucuacuug uguuacagca cag 23

<210> 1069
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1069
gcuguaacac aaguagaugc u 21

<210> 1070
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1070
agcauctacu uguguuacag cac 23

<210> 1071
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1071
acacaaguag augccugaac u 21

<210> 1072
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1072
aguucaggca ucuacuugug uua 23

<210> 1073
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1073
aaguagaugc cugaacuuga a 21

<210> 1074
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1074
uucaagtuca ggcaucuacu ugu 23

<210> 1075
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1075
guagaugccu gaacuugaau u 21

<210> 1076
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1076
aauucaaguu caggcaucua cuu 23

<210> 1077
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1077
ugccugaacu ugaauuaauc u 21

<210> 1078
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1078
agauuaauuc aaguucaggc auc 23

<210> 1079
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1079
ccugaacuug aauuaaucca u 21

<210> 1080
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1080
auggautaau ucaaguucag gca 23

<210> 1081
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1081
cugaacuuga auuaauccac a 21

<210> 1082
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1082
uguggatuaa uucaaguuca ggc 23

<210> 1083
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1083
auccacacau caguaaugua u 21

<210> 1084
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1084
auacautacu gaugugugga uua 23

<210> 1085
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1085
uccacacauc aguaauguau u 21

<210> 1086
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1086
aauacatuac ugaugugugg auu 23

<210> 1087
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1087
ccacacauca guaauguauu u 21

<210> 1088
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1088
aaauacauua cugaugugug gau 23

<210> 1089
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1089
cacacaucag uaauguauuc u 21

<210> 1090
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1090
agaauacauu acugaugugu gga 23

<210> 1091
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1091
acacaucagu aauguauucu a 21

<210> 1092
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1092
uagaauacau uacugaugug ugg 23

<210> 1093
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1093
uguauucuau cucucuuuac a 21

<210> 1094
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1094
uguaaagaga gauagaauac auu 23

<210> 1095
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1095
cuaucucucu uuacauuuug u 21

<210> 1096
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1096
acaaaatgua aagagagaua gaa 23

<210> 1097
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1097
uaucucucuu uacauuuugg u 21

<210> 1098
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1098
accaaaaugu aaagagagau aga 23

<210> 1099
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1099
aucucucuuu acauuuuggu u 21

<210> 1100
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1100
aaccaaaaug uaaagagaga uag 23

<210> 1101
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1101
ucucucuuua cauuuugguc u 21

<210> 1102
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1102
agaccaaaau guaaagagag aua 23

<210> 1103
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1103
cucucuuuac auuuuggucu u 21

<210> 1104
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1104
aagaccaaaa uguaaagaga gau 23

<210> 1105
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1105
ucuuuacauu uuggucucua u 21

<210> 1106
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1106
auagagacca aaauguaaag aga 23

<210> 1107
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1107
uggucucuau acuacauuau u 21

<210> 1108
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1108
aauaauguag uauagagacc aaa 23

<210> 1109
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1109
ggucucuaua cuacauuauu a 21

<210> 1110
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1110
uaauaatgua guauagagac caa 23

<210> 1111
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1111
gucucuauac uacauuauua a 21

<210> 1112
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1112
uuaauaaugu aguauagaga cca 23

<210> 1113
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1113
ucucuauacu acauuauuaa u 21

<210> 1114
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1114
auuaauaaug uaguauagag acc 23

<210> 1115
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1115
cucuauacua cauuauuaau u 21

<210> 1116
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1116
aauuaataau guaguauaga gac 23

<210> 1117
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1117
ucuauacuac auuauuaaug u 21

<210> 1118
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1118
acauuaauaa uguaguauag aga 23

<210> 1119
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1119
cuauacuaca uuauuaaugg u 21

<210> 1120
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1120
accauuaaua auguaguaua gag 23

<210> 1121
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1121
auggguuuug uguacuguaa a 21

<210> 1122
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1122
uuuacaguac acaaaaccca uua 23

<210> 1123
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1123
uuuguguacu guaaagaauu u 21

<210> 1124
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1124
aaauuctuua caguacacaa aac 23

<210> 1125
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1125
uuguguacug uaaagaauuu a 21

<210> 1126
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1126
uaaauucuuu acaguacaca aaa 23

<210> 1127
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1127
uguguacugu aaagaauuua u 21

<210> 1128
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1128
auaaautcuu uacaguacac aaa 23

<210> 1129
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1129
guguacugua aagaauuuag u 21

<210> 1130
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1130
acuaaatucu uuacaguaca caa 23

<210> 1131
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1131
guacuguaaa gaauuuagcu u 21

<210> 1132
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1132
aagcuaaauu cuuuacagua cac 23

<210> 1133
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1133
auuuagcugu aucaaacuag u 21

<210> 1134
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1134
acuagutuga uacagcuaaa uuc 23

<210> 1135
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1135
uuuagcugua ucaaacuagu u 21

<210> 1136
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1136
aacuagtuug auacagcuaa auu 23

<210> 1137
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1137
gcuguaucaa acuagugcau u 21

<210> 1138
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1138
aaugcacuag uuugauacag cua 23

<210> 1139
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1139
cuagugcaug aauagauucu u 21

<210> 1140
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1140
aagaaucuau ucaugcacua guu 23

<210> 1141
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1141
uagugcauga auagauucuc u 21

<210> 1142
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1142
agagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 1143
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1143
gaauagauuc ucuccugauu a 21

<210> 1144
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1144
uaaucaggag agaaucuauu cau 23

<210> 1145
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1145
cucuccugau uauuuaucac a 21

<210> 1146
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1146
ugugauaaau aaucaggaga gaa 23

<210> 1147
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1147
ucuccugauu auuuaucaca u 21

<210> 1148
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1148
augugataaa uaaucaggag aga 23

<210> 1149
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1149
cuccugauua uuuaucacau a 21

<210> 1150
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1150
uaugugauaa auaaucagga gag 23

<210> 1151
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1151
uccugauuau uuaucacaua u 21

<210> 1152
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1152
auaugugaua aauaaucagg aga 23

<210> 1153
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1153
ccugauuauu uaucacauag u 21

<210> 1154
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1154
acuaugtgau aaauaaucag gag 23

<210> 1155
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1155
gccaguugua uauuauucuu u 21

<210> 1156
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1156
aaagaataau auacaacugg cua 23

<210> 1157
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1157
uuguauauua uucuuguggu u 21

<210> 1158
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1158
aaccacaaga auaauauaca acu 23

<210> 1159
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1159
ucuuguggguu ugugacccaa u 21

<210> 1160
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1160
auugggtcac aaaccacaag aau 23

<210> 1161
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1161
cuuguggguuu gugacccaau u 21

<210> 1162
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1162
aauuggguca caaaccacaa gaa 23

<210> 1163
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1163
uugugguuug ugacccaauu a 21

<210> 1164
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1164
uaauuggguc acaaaccaca aga 23

<210> 1165
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1165
ugugguuugu gacccaauua a 21

<210> 1166
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1166
uuaauugggu cacaaaccac aag 23

<210> 1167
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1167
guuugugacc caauuaaguc u 21

<210> 1168
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1168
agacuuaauu gggucacaaa cca 23

<210> 1169
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1169
uuugugaccc aauuaagucc u 21

<210> 1170
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1170
aggacutaau ugggucacaa acc 23

<210> 1171
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1171
uugugaccca auuaaguccu a 21

<210> 1172
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1172
uaggactuaa uugggucaca aac 23

<210> 1173
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1173
ugugacccaa uuaaguccua u 21

<210> 1174
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1174
auaggacuua auugggucac aaa 23

<210> 1175
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1175
gugacccaau uaaguccuac u 21

<210> 1176
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1176
aguaggacuu aauuggguca caa 23

<210> 1177
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1177
gacccaauua aguccuacuu u 21

<210> 1178
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1178
aaaguaggac uuaauugggu cac 23

<210> 1179
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1179
acccaauuaa guccuacuuu a 21

<210> 1180
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1180
uaaaguagga cuuaauuggg uca 23

<210> 1181
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1181
cccaauuaag uccuacuuua u 21

<210> 1182
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1182
auaaagtagg acuuaauugg guc 23

<210> 1183
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1183
aauuaagucc uacuuuacau a 21

<210> 1184
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1184
uauguaaagu aggacuuaau ugg 23

<210> 1185
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1185
uaaguccuac uuuacauaug u 21

<210> 1186
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1186
acauauguaa aguaggacuu aau 23

<210> 1187
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1187
aguccuacuu uacauaugcu u 21

<210> 1188
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1188
aagcauaugu aaaguaggac uua 23

<210> 1189
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1189
guccuacuuu acauaugcuu u 21

<210> 1190
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1190
aaagcataug uaaaguagga cuu 23

<210> 1191
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1191
uccuacuuua cauaugcuuu a 21

<210> 1192
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1192
uaaagcauau guaaaguagg acu 23

<210> 1193
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1193
ccuacuuuac auaugcuuua a 21

<210> 1194
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1194
uuaaagcaua uguaaaguag gac 23

<210> 1195
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1195
cuacuuuaca uaugcuuuaa u 21

<210> 1196
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1196
auuaaagcau auguaaagua gga 23

<210> 1197
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1197
uacauaugcu uuaagaaucg a 21

<210> 1198
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1198
ucgauucuua aagcauaugu aaa 23

<210> 1199
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1199
cauaugcuuu aagaaucgau u 21

<210> 1200
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1200
aaucgatucu uaaagcauau gua 23

<210> 1201
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1201
auaugcuuua agaaucgaug u 21

<210> 1202
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1202
acaucgauuc uuaaagcaua ugu 23

<210> 1203
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1203
uaugcuuuaa gaaucgaugg u 21

<210> 1204
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1204
accaucgauu cuuaaagcau aug 23

<210> 1205
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1205
gggaugcuuc augugaacgu u 21

<210> 1206
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1206
aacguucaca ugaagcaucc ccc 23

<210> 1207
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1207
ugcuucucuu gccuaaguau u 21

<210> 1208
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1208
aauacutagg caagagaagc agc 23

<210> 1209
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1209
cuucucuugc cuaaguauuc u 21

<210> 1210
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1210
agaauacuua ggcaagagaa gca 23

<210> 1211
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1211
uucucuugcc uaaguauucc u 21

<210> 1212
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1212
aggaauacuu aggcaagaga agc 23

<210> 1213
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1213
cucuugccua aguauuccuu u 21

<210> 1214
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1214
aaaggaauac uuaggcaaga gaa 23

<210> 1215
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1215
cuugccuaag uauuccuuuc u 21

<210> 1216
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1216
agaaaggaau acuuaggcaa gag 23

<210> 1217
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1217
ugccuaagua uuccuuuccu u 21

<210> 1218
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1218
aaggaaagga auacuuaggc aag 23

<210> 1219
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1219
aaguauuccu uuccugauca u 21

<210> 1220
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1220
augaucagga aaggaauacu uag 23

<210> 1221
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1221
aguauuccuu uccugaucac u 21

<210> 1222
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1222
agugaucagg aaaggaauac uua 23

<210> 1223
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1223
guauuccuuu ccugaucacu a 21

<210> 1224
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1224
uagugatcag gaaaggaaua cuu 23

<210> 1225
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1225
uauuccuuuc cugaucacua u 21

<210> 1226
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1226
auagugauca ggaaaggaau acu 23

<210> 1227
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1227
auuccuuucc ugaucacuau u 21

<210> 1228
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1228
aauagugauc aggaaaggaa uac 23

<210> 1229
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1229
uccuuuccug aucacuaugc a 21

<210> 1230
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1230
ugcauaguga ucaggaaagg aau 23

<210> 1231
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1231
cuuuccugau cacuaugcau u 21

<210> 1232
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1232
aaugcatagu gaucaggaaa gga 23

<210> 1233
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1233
uuuccugauc acuaugcauu u 21

<210> 1234
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1234
aaaugcauag ugaucaggaa agg 23

<210> 1235
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1235
uuccugauca cuaugcauuu u 21

<210> 1236
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1236
aaaaugcaua gugaucagga aag 23

<210> 1237
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1237
cugaucacua ugcauuuuaa a 21

<210> 1238
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1238
uuuaaaaugc auagugauca gga 23

<210> 1239
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1239
cacuaugcau uuuaaaguua a 21

<210> 1240
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1240
uuaacutuaa aaugcauagu gau 23

<210> 1241
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1241
acuaugcauu uuaaaguuaa a 21

<210> 1242
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1242
uuuaactuua aaaugcauag uga 23

<210> 1243
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1243
uuccaugacu gcauuuuacu u 21

<210> 1244
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1244
aaguaaaaug cagucaugga aaa 23

<210> 1245
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1245
cugcauuuua cuguacagau u 21

<210> 1246
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1246
aaucugtaca guaaaaugca guc 23

<210> 1247
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1247
auugcugcuu cugcuauauu u 21

<210> 1248
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1248
aaauauagca gaagcagcaa ucu 23

<210> 1249
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1249
uucugcuaua uuugugauau a 21

<210> 1250
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1250
uauaucacaa auauagcaga agc 23

<210> 1251
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1251
ucugcuauau uugugauaua u 21

<210> 1252
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1252
auauaucaca aauauagcag aag 23

<210> 1253
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1253
ugcuauauuu gugauauagg a 21

<210> 1254
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1254
uccuauauca caaauauagc aga 23

<210> 1255
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1255
uuugugauau aggaauuaag a 21

<210> 1256
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1256
ucuuaatucc uauaucacaa aua 23

<210> 1257
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1257
ucuucgugcc uguuuuaugu u 21

<210> 1258
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1258
aacauaaaac aggcacgaag aaa 23

<210> 1259
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1259
cuucgugccu guuuuaugug u 21

<210> 1260
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1260
acacauaaaa caggcacgaa gaa 23

<210> 1261
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1261
guuuuaugug cacacauuag u 21

<210> 1262
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1262
acuaaugugu gcacauaaaa cag 23

<210> 1263
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1263
ugugcacaca uuaggcauug a 21

<210> 1264
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1264
ucaaugccua augugugcac aua 23

<210> 1265
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1265
ugcacacauu aggcauugag a 21

<210> 1266
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1266
ucucaatgcc uaaugugugc aca 23

<210> 1267
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1267
acacauuagg cauugagacu u 21

<210> 1268
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1268
aagucucaau gccuaaugug ugc 23

<210> 1269
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1269
uuuguccacg uaucuuuggg u 21

<210> 1270
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1270
acccaaagau acguggacaa aaa 23

<210> 1271
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1271
cacguaucuu ugggucuuug a 21

<210> 1272
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1272
ucaaagaccc aaagauacgu gga 23

<210> 1273
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1273
acguaucuuu gggucúuuga u 21

<210> 1274
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1274
aucaaagacc caaagauacg ugg 23

<210> 1275
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1275
ucuuuggguc uuugauaaag a 21

<210> 1276
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1276
ucuuuatcaa agacccaaag aua 23

<210> 1277
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1277
cuuugggucu uugauaaaga a 21

<210> 1278
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1278
uucuuuauca aagacccaaa gau 23

<210> 1279
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1279
uuggucuuu gauaaagaaa a 21

<210> 1280
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1280
uuuucutuau caaagaccca aag 23

<210> 1281
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1281
ugggucuuug auaaagaaaa u 21

<210> 1282
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1282
auuuuctuua ucaaagaccc aaa 23

<210> 1283
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1283
aaagaauccc uguucauugu a 21

<210> 1284
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1284
uacaaugaac agggauucuu uuc 23

<210> 1285
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1285
aagaaucccu guucauugua a 21

<210> 1286
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1286
uuacaatgaa cagggauucu uuu 23

<210> 1287
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1287
agaaucccug uucauuguaa u 21

<210> 1288
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1288
auuacaauga acagggauuc uuu 23

<210> 1289
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1289
gaaucccugu ucauuguaag u 21

<210> 1290
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1290
acuuacaaug aacagggauu cuu 23

<210> 1291
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1291
uguucauugu aagcacuuuu a 21

<210> 1292
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1292
uaaaagtgcu uacaaugaac agg 23

<210> 1293
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1293
guucauugua agcacuuuua u 21

<210> 1294
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1294
auaaaagugc uuacaaugaa cag 23

<210> 1295
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1295
ucauuguaag cacuuuuacg u 21

<210> 1296
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1296
acguaaaagu gcuuacaaug aac 23

<210> 1297
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1297
cauuguaagc acuuuuacgg u 21

<210> 1298
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1298
accguaaaag ugcuuacaau gaa 23

<210> 1299
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1299
cuggucuuca auuaccaaga a 21

<210> 1300
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1300
uucuugguaa uugaagacca gca 23

<210> 1301
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1301
ggucuucaau uaccaagaau u 21

<210> 1302
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1302
aauucutggu aauugaagac cag 23

<210> 1303
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1303
ucuucaauua ccaagaauuc u 21

<210> 1304
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1304
agaauucuug guaauugaag acc 23

<210> 1305
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1305
cuucaauuac caagaauucu u 21

<210> 1306
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1306
aagaautcuu gguaauugaa gac 23

<210> 1307
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1307
uucaauuacc aagaauucuc u 21

<210> 1308
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1308
agagaatucu ugguaauuga aga 23

<210> 1309
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1309
ucaauuacca agaauucucc a 21

<210> 1310
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1310
uggagaauuc uugguaauug aag 23

<210> 1311
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1311
aauuaccaag aauucuccaa a 21

<210> 1312
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1312
uuuggagaau ucuugguaau uga 23

<210> 1313
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1313
uuaccaagaa uucuccaaaa u 21

<210> 1314
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1314
auuuuggaga auucuuggua auu 23

<210> 1315
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1315
ugauuguaca gaaucauugc u 21

<210> 1316
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1316
agcaaugauu cuguacaauc auc 23

<210> 1317
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1317
ucauugcuua ugacaugauc u 21

<210> 1318
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1318
agaucatguc auaagcaaug auu 23

<210> 1319
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1319
cauugcuuau gacaugaucg u 21

<210> 1320
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1320
acgaucaugu cauaagcaau gau 23

<210> 1321
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1321
auugcuuaug acaugaucgc u 21

<210> 1322
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1322
agcgaucaug ucauaagcaa uga 23

<210> 1323
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1323
uugcuuauga caugaucgcu u 21

<210> 1324
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1324
aagcgatcau gucauaagca aug 23

<210> 1325
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1325
ugcuuaugac augaucgcuu u 21

<210> 1326
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1326
aaagcgauca ugucauaagc aau 23

<210> 1327
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1327
gcuuaugaca ugaucgcuuu c 21

<210> 1328
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1328
gaaagcgauc augucauaag caa 23

<210> 1329
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1329
cuuaugacau gaucgcuuuc u 21

<210> 1330
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1330
agaaagcgau caugucauaa gca 23

<210> 1331
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1331
uuaugacaug aucgcuuucu a 21

<210> 1332
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1332
uagaaagcga ucaugucaua agc 23

<210> 1333
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1333
uaugacauga ucgcuuucua u 21

<210> 1334
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1334
auagaaagcg aucaugucau aag 23

<210> 1335
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1335
augacaugau cgcuuucuac a 21

<210> 1336
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1336
uguagaaagc gaucauguca uaa 23

<210> 1337
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1337
ugacaugauc gcuuucuaca u 21

<210> 1338
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1338
auguagaaag cgaucauguc aua 23

<210> 1339
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1339
caugaucgcu uucuacacug u 21

<210> 1340
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1340
acagugtaga aagcgaucau guc 23

<210> 1341
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1341
ugaucgcuuu cuacacugua u 21

<210> 1342
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1342
auacagtgua gaaagcgauc aug 23

<210> 1343
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1343
gaucgcuuuc uacacuguau u 21

<210> 1344
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1344
aauacagugu agaaagcgau cau 23

<210> 1345
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1345
aucgcuuucu acacuguauu a 21

<210> 1346
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1346
uaauacagug uagaaagcga uca 23

<210> 1347
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1347
ucgcuuucua cacuguauua u 21

<210> 1348
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1348
auaauacagu guagaaagcg auc 23

<210> 1349
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1349
cgcuuucuac acuguauuac a 21

<210> 1350
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1350
uguaauacag uguagaaagc gau 23

<210> 1351
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1351
cuuucuacac uguauuacau a 21

<210> 1352
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1352
uauguaauac aguguagaaa gcg 23

<210> 1353
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1353
uucuacacug uauuacauaa a 21

<210> 1354
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1354
uuuaugtaau acaguguaga aag 23

<210> 1355
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1355
ucuacacugu auuacauaaa u 21

<210> 1356
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1356
auuuauguaa uacaguguag aaa 23

<210> 1357
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1357
gauucaauuu ucuuuaacca u 21

<210> 1358
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1358
augguuaaag aaaauugaau cug 23

<210> 1359
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1359
auuuucuuua accagucuga a 21

<210> 1360
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1360
uucagacugg uuaaagaaaa uug 23

<210> 1361
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1361
uuucuuuaac cagucugaag u 21

<210> 1362
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1362
acuucagacu gguuaaagaa aau 23

<210> 1363
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1363
ucuuuaacca gucugaaguu u 21

<210> 1364
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1364
aaacuucaga cugguuaaag aaa 23

<210> 1365
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1365
cuuuaaccag ucugaaguuu c 21

<210> 1366
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1366
gaaacutcag acugguuaaa gaa 23

<210> 1367
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1367
cugaaguuuc auuuaugaua u 21

<210> 1368
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1368
auaucataaa ugaaacuuca gac 23

<210> 1369
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1369
gaaguuucau uuaugauaca a 21

<210> 1370
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1370
uuguaucaua aaugaaacuu cag 23

<210> 1371
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1371
aaauggaagu ggcaauauaa u 21

<210> 1372
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1372
auuauatugc cacuuccauu uuc 23

<210> 1373
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1373
auggaagugg caauauaagg u 21

<210> 1374
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1374
accuuatauu gccacuucca uuu 23

<210> 1375
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1375
ugccuggaca aacccuucuu u 21

<210> 1376
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1376
aaagaagggu uuguccaggc aug 23

<210> 1377
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1377
uucuuuuaag augugucuuc a 21

<210> 1378
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1378
ugaagacaca ucuuaaaaga agg 23

<210> 1379
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1379
cuuuuaagau gugucuucaa u 21

<210> 1380
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1380
auugaagaca caucuuaaaa gaa 23

<210> 1381
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1381
uuuuaagaug ugucuucaau u 21

<210> 1382
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1382
aauugaagac acaucuuaaa aga 23

<210> 1383
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1383
uuuaagaugu gucuucaauu u 21

<210> 1384
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1384
aaauugaaga cacaucuuaa aag 23

<210> 1385
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1385
uuaagaugug ucuucaauuu g 21

<210> 1386
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1386
caaauugaag acacaucuua aaa 23

<210> 1387
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1387
uaagaugugu cuucaauuug u 21

<210> 1388
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1388
acaaautgaa gacacaucuu aaa 23

<210> 1389
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1389
aagauguguc uucaauuugu a 21

<210> 1390
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1390
uacaaatuga agacacaucu uaa 23

<210> 1391
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1391
agaugugucu ucaauuugua u 21

<210> 1392
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1392
auacaaauug aagacacauc uua 23

<210> 1393
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1393
augugucuuc aauuuguaua a 21

<210> 1394
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1394
uuauacaaau ugaagacaca ucu 23

<210> 1395
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1395
ugucuucaau uuguauaaaa u 21

<210> 1396
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1396
auuuuataca aauugaagac aca 23

<210> 1397
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1397
cuucaauuug uauaaaaugg u 21

<210> 1398
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1398
accauutuau acaaauugaa gac 23

<210> 1399
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1399
augguguuuu cauguaaaua a 21

<210> 1400
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1400
uuauuuacau gaaaacacca uuu 23

<210> 1401
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1401
guaaauaaau acauucuugg a 21

<210> 1402
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1402
uccaagaaug uauuuauuua cau 23

<210> 1403
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1403
cauguucugu gguaaacuca a 21

<210> 1404
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1404
uugaguuuac cacagaacau ggc 23

<210> 1405
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1405
gccauguucu gugguaaacu caa 23

<210> 1406
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1406
uguucugugg uaaacucaac a 21

<210> 1407
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1407
uguugaguuu accacagaac aug 23

<210> 1408
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1408
cauguucugu gguaaacuca aca 23

<210> 1409
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1409
auguucugug guaaacucaa a 21

<210> 1410
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1410
uuugaguuua ccacagaaca ugg 23

<210> 1411
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1411
ccauguucug ugguaaacuc aac 23

<210> 1412
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1412
cugugguaaa cucaacaugc a 21

<210> 1413
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1413
ugcauguuga guuuaccaca gaa 23

<210> 1414
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1414
uucuguggua aacucaacau gca 23

<210> 1415
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1415
gguaaacuca acaugcacau a 21

<210> 1416
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1416
uaugugcaug uugaguuuac cac 23

<210> 1417
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1417
gugguaaacu caacaugcac aug 23

<210> 1418
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1418
ugugguaaac ucaacaugca a 21

<210> 1419
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1419
uugcauguug aguuuaccac aga 23

<210> 1420
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1420
ucugugguaa acucaacaug cac 23

<210> 1421
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1421
gaagagcacu aacuugcacg a 21

<210> 1422
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1422
ucgugcaagu uagugcucuu cuc 23

<210> 1423
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1423
gagaagagca cuaacuugca cga 23

<210> 1424
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1424
ccgcugguac uuugauguca a 21

<210> 1425
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1425
uugacaucaa aguaccagcg gga 23

<210> 1426
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1426
ucccgcuggu acuuugaugu cac 23

<210> 1427
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1427
ccauguucug ugguaaacuc a 21

<210> 1428
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1428
ugaguuuacc acagaacaug gcg 23

<210> 1429
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1429
cgccauguuc ugugguaaac uca 23

<210> 1430
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1430
gugguaaacu caacaugcac a 21

<210> 1431
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1431
ugugcauguu gaguuuacca cag 23

<210> 1432
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1432
cugugguaaa cucaacaugc aca 23

<210> 1433
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1433
gaacugcaga ucacaaacgu a 21

<210> 1434
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1434
uacguuugug aucugcaguu cag 23

<210> 1435
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1435
cugaacugca gaucacaaac gug 23

<210> 1436
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1436
aagagcacua acuugcacga a 21

<210> 1437
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1437
uucgugcaag uuagugcucu ucu 23

<210> 1438
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1438
agaagagcac uaacuugcac gac 23

<210> 1439
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1439
agcacuaacu ugcacgacua a 21

<210> 1440
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1440
uuagucgugc aaguuagugc ucu 23

<210> 1441
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1441
agagcacuaa cuugcacgac uau 23

<210> 1442
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1442
gcacuaacuu gcacgacuau a 21

<210> 1443
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1443
uauagucgug caaguuagug cuc 23

<210> 1444
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1444
gagcacuaac uugcacgacu aug 23

<210> 1445
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1445
aaaguuuacu caagacuacc a 21

<210> 1446
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1446
ugguagucuu gaguaaacuu ugg 23

<210> 1447
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1447
ccaaaguuua cucaagacua cca 23

<210> 1448
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1448
cgcaugaacc agucucuguc a 21

<210> 1449
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1449
ugacagagac ugguucaugc gcu 23

<210> 1450
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1450
agcgcaugaa ccagucucug ucc 23

<210> 1451
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1451
cacaucguga uuccuuaccg a 21

<210> 1452
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1452
ucgguaagga aucacgaugu ggg 23

<210> 1453
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1453
cccacaucgu gauuccuuac cgu 23

<210> 1454
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1454
augcugaaga aguacguccg a 21

<210> 1455
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1455
ucggacguac uucuucagca ugu 23

<210> 1456
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1456
acaugcugaa gaaguacguc cgu 23

<210> 1457
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1457
gagcgcauga accagucucu a 21

<210> 1458
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1458
uagagacugg uucaugcgcu cgu 23

<210> 1459
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1459
acgagcgcau gaaccagucu cug 23

<210> 1460
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1460
gagcagaacu acuccgacga a 21

<210> 1461
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1461
uucgucggag uaguucugcu ccu 23

<210> 1462
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1462
aggagcagaa cuacuccgac gau 23

<210> 1463
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1463
cacccacauc gugauuccuu a 21

<210> 1464
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1464
uaaggaauca cgaugugggu gug 23

<210> 1465
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1465
cacacccaca ucgugauucc uua 23

<210> 1466
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1466
agagcacuaa cuugcacgac a 21

<210> 1467
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1467
ugucgugcaa guuagugcuc uuc 23

<210> 1468
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1468
gaagagcacu aacuugcacg acu 23

<210> 1469
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1469
cacuaacuug cacgacuaug a 21

<210> 1470
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1470
ucauagucgu gcaaguuagu gcu 23

<210> 1471
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1471
agcacuaacu ugcacgacua ugg 23

<210> 1472
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1472
cucaagacua ccagugaacc a 21

<210> 1473
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1473
ugguucacug guagucuuga gua 23

<210> 1474
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1474
uacucaagac uaccagugaa ccu 23

<210> 1475
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1475
agcacacccu aaagcauuuu a 21

<210> 1476
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1476
uaaaaugcuu uagggugugc ugu 23

<210> 1477
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1477
acagcacacc cuaaagcauu uug 23

<210> 1478
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1478
aaggagcaga acuacuccga a 21

<210> 1479
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1479
uucggaguag uucugcuccu ucu 23

<210> 1480
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1480
agaaggagca gaacuacucc gac 23

<210> 1481
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1481
ggagcagaac uacuccgacg a 21

<210> 1482
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1482
ucgucggagu aguucugcuc cuu 23

<210> 1483
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1483
aaggagcaga acuacuccga cga 23

<210> 1484
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1484
gaaacaguac acauccaucc a 21

<210> 1485
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1485
uggauggaug uguacuguuu cuu 23

<210> 1486
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1486
aagaaacagu acacauccau cca 23

<210> 1487
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1487
cugaacugca gaucacaaac a 21

<210> 1488
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1488
uguuugugau cugcaguuca ggg 23

<210> 1489
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1489
cccugaacug cagaucacaa acg 23

<210> 1490
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1490
ccacaucgug auuccuuacc a 21

<210> 1491
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1491
ugguaaggaa ucacgaugug ggu 23

<210> 1492
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1492
acccacaucg ugauuccuua ccg 23

<210> 1493
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1493
gugcccgaca agugcaaguu a 21

<210> 1494
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1494
uaacuugcac uugucgggca cga 23

<210> 1495
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1495
ucgugcccga caagugcaag uuc 23

<210> 1496
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1496
gacuaccagu gaaccucuuc a 21

<210> 1497
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1497
ugaagagguu cacugguagu cuu 23

<210> 1498
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1498
aagacuacca gugaaccucu ucc 23

<210> 1499
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1499
guccgccauc aaaaacuggu a 21

<210> 1500
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1500
uaccaguuuu ugauggcgga cuu 23

<210> 1501
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1501
aaguccgcca ucaaaaacug gug 23

<210> 1502
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1502
ggcccucgag aauuacauca a 21

<210> 1503
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1503
uugauguaau ucucgagggc cag 23

<210> 1504
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1504
cuggcccucg agaauuacau cac 23

<210> 1505
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1505
caugcugaag aaguacgucc a 21

<210> 1506
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1506
uggacguacu ucuucagcau guu 23

<210> 1507
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1507
aacaugcuga agaaguacgu ccg 23

<210> 1508
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1508
ugcugaagaa guacguccgu a 21

<210> 1509
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1509
uacggacgua cuucuucagc aug 23

<210> 1510
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1510
caugcugaag aaguacgucc gug 23

<210> 1511
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1511
uccgccauca aaaacuggug a 21

<210> 1512
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1512
ucaccaguuu uugauggcgg acu 23

<210> 1513
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1513
aguccgccau caaaaacugg ugu 23

<210> 1514
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1514
uugcacgacu auggcaugcu a 21

<210> 1515
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1515
uagcaugcca uagucgugca agu 23

<210> 1516
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1516
acuugcacga cuauggcaug cug 23

<210> 1517
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1517
ucccagguca ugagagaaug a 21

<210> 1518
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1518
ucauucucuc augaccuggg aca 23

<210> 1519
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1519
uguccccaggu caugagagaa ugg 23

<210> 1520
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1520
cugaagaagu acguccgugc a 21

<210> 1521
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1521
ugcacggacg uacuucuuca gca 23

<210> 1522
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1522
ugcugaagaa guacguccgu gcg 23

<210> 1523
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1523
cgugugaucu acgagcgcau a 21

<210> 1524
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1524
uaugcgcucg uagaucacac gga 23

<210> 1525
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1525
uccgugugau cuacgagcgc aug 23

<210> 1526
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1526
uacugccaag aggucuaccc a 21

<210> 1527
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1527
uggguagacc ucuuggcagu acu 23

<210> 1528
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1528
aguacugcca agaggucuac ccu 23

<210> 1529
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1529
caccgagaga gaauguccca a 21

<210> 1530
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1530
uugggacauu cucucucggu gcu 23

<210> 1531
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1531
agcaccgaga gagaaugucc cag 23

<210> 1532
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1532
caaggccuca ucauguguuc a 21

<210> 1533
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1533
ugaacacaug augaggccuu ggg 23

<210> 1534
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1534
cccaaggccu caucaugugu uca 23

<210> 1535
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1535
gcugaagaag uacguccgug a 21

<210> 1536
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1536
ucacggacgu acuucuucag cau 23

<210> 1537
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1537
augcugaaga aguacguccg ugc 23

<210> 1538
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1538
aagcauuuug aacaugugcg a 21

<210> 1539
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1539
ucgcacaugu ucaaaaugcu uua 23

<210> 1540
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1540
uaaagcauuu ugaacaugug cgc 23

<210> 1541
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1541
caccuccgug ugaucuacga a 21

<210> 1542
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1542
uucguagauc acacggaggu gug 23

<210> 1543
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1543
cacaccuccg ugugaucuac gag 23

<210> 1544
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1544
gaaggagcag aacuacuccg a 21

<210> 1545
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1545
ucggaguagu ucugcuccuu cug 23

<210> 1546
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1546
cagaaggagc agaacuacuc cga 23

<210> 1547
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1547
gaagaaacag uacacaucca a 21

<210> 1548
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1548
uuggaugugu acuguuucuu cuu 23

<210> 1549
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1549
aagaagaaac aguacacauc cau 23

<210> 1550
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1550
guacugccaa gaggucuacc a 21

<210> 1551
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1551
ugguagaccu cuuggcagua cug 23

<210> 1552
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1552
caguacugcc aagaggucua ccc 23

<210> 1553
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1553
acugccaaga ggucuacccu a 21

<210> 1554
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1554
uaggguagac cucuuggcag uac 23

<210> 1555
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1555
guacugccaa gaggucuacc cug 23

<210> 1556
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1556
acuaacuugc acgacuaugg a 21

<210> 1557
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1557
uccauagucg ugcaaguuag ugc 23

<210> 1558
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1558
gcacuaacuu gcacgacuau ggc 23

<210> 1559
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1559
gucccauucu uuuacggcgg a 21

<210> 1560
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1560
uccgccguaa aagaauggga cac 23

<210> 1561
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1561
gugucccauu cuuuuacggc gga 23

<210> 1562
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1562
aagcugacaa gaaggccguu a 21

<210> 1563
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1563
uaacggccuu cuugucagcu uug 23

<210> 1564
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1564
caaagcugac aagaaggccg uua 23

<210> 1565
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1565
ugacaagaag gccguuaucc a 21

<210> 1566
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1566
uggauaacgg ccuucuuguc agc 23

<210> 1567
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1567
gcugacaaga aggccguuau cca 23

<210> 1568
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1568
agcauuuuga acaugugcgc a 21

<210> 1569
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1569
ugcgcacaug uucaaaaugc uuu 23

<210> 1570
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1570
aaagcauuuu gaacaugugc gca 23

<210> 1571
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1571
ugugaucuac gagcgcauga a 21

<210> 1572
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1572
uucaugcgcu cguagaucac acg 23

<210> 1573
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1573
cgugugaucu acgagcgcau gaa 23

<210> 1574
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1574
cagcgagaag agcacuaacu a 21

<210> 1575
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1575
uaguuagugc ucuucucgcu gca 23

<210> 1576
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1576
ugcagcgaga agagcacuaa cuu 23

<210> 1577
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1577
agcgugucaa cccaaaguuu a 21

<210> 1578
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1578
uaaacuuugg guugacacgc ugc 23

<210> 1579
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1579
gcagcguguc aacccaaagu uua 23

<210> 1580
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1580
ugucaaccca aaguuuacuc a 21

<210> 1581
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1581
ugaguaaacu uuggguugac acg 23

<210> 1582
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1582
cgugucaacc caaaguuuac uca 23

<210> 1583
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1583
ugucccauuc uuuuacggcg a 21

<210> 1584
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1584
ucgccguaaa agaaaugggac aca 23

<210> 1585
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1585
ugugucccau ucuuuuacgg cgg 23

<210> 1586
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1586
gugucaaccc aaaguuuacu a 21

<210> 1587
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1587
uaguaaacuu uggguugaca cgc 23

<210> 1588
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1588
gcgugucaac ccaaaguuua cuc 23

<210> 1589
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1589
aagauccuga uaaacuuccc a 21

<210> 1590
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1590
ugggaaguuu aucaggaucu ugg 23

<210> 1591
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1591
ccaagauccu gauaaacuuc cca 23

<210> 1592
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1592
agauccugau aaacuuccca a 21

<210> 1593
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1593
uugggaaguu uaucaggauc uug 23

<210> 1594
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1594
caagauccug auaaacuucc cac 23

<210> 1595
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1595
cuuaccguug ccuaguuggu a 21

<210> 1596
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1596
uaccaacuag gcaacgguaa gga 23

<210> 1597
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1597
uccuuaccgu ugccuaguug gug 23

<210> 1598
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1598
gugugucccа uucuuuuacg a 21

<210> 1599
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1599
ucguaaaaga augggacaca cuu 23

<210> 1600
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1600
aagugugucc cauucuuuua cgg 23

<210> 1601
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1601
gugucccauu cuuuuacggc a 21

<210> 1602
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1602
ugccguaaaa gaaugggaca cac 23

<210> 1603
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1603
gugugucccca uucuuuuacg gcg 23

<210> 1604
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1604
cauagcaacc gugauuguca a 21

<210> 1605
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1605
uugacaauca cgguugcuau gac 23

<210> 1606
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1606
gucauagcaa ccgugauugu cau 23

<210> 1607
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1607
gaacggauau gagaauccaa a 21

<210> 1608
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1608
uuuggauucu cauauccguu cug 23

<210> 1609
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1609
cagaacggau augagaaucc aac 23

<210> 1610
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1610
ugugucccau ucuuuuacgg a 21

<210> 1611
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1611
uccguaaaag aaugggacac acu 23

<210> 1612
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1612
aguguguccc auucuuuuac ggc 23

<210> 1613
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1613
gcaaccguga uugucaucac a 21

<210> 1614
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1614
ugugaugaca aucacgguug cua 23

<210> 1615
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1615
uagcaaccgu gauugucauc acc 23

<210> 1616
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1616
gcagcgagaa gagcacuaac a 21

<210> 1617
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1617
uguuagugcu cuucucgcug cau 23

<210> 1618
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1618
augcagcgag aagagcacua acu 23

<210> 1619
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1619
cagaauucgg acaugauuca a 21

<210> 1620
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1620
uugaaucaug uccgaauucu gca 23

<210> 1621
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1621
ugcagaauuc ggacaugauu cag 23

<210> 1622
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1622
uccugauaaa cuucccacga a 21

<210> 1623
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1623
uucgugggaa guuuaucagg auc 23

<210> 1624
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1624
gauccugaua aacuucccac gac 23

<210> 1625
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1625
agaacggaua ugagaaucca a 21

<210> 1626
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1626
uuggauucuc auauccguuc ugc 23

<210> 1627
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1627
gcagaacgga uaugagaauc caa 23

<210> 1628
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1628
ccuuaccguu gccuaguugg a 21

<210> 1629
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1629
uccaacuagg caacgguaag gaa 23

<210> 1630
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1630
uuccuuaccg uugccuaguu ggu 23

<210> 1631
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1631
auccugauaa acuucccacg a 21

<210> 1632
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1632
ucgugggaag uuuaucagga ucu 23

<210> 1633
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1633
agauccugau aaacuuccca cga 23

<210> 1634
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1634
ccugauaaac uucccacgac a 21

<210> 1635
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1635
ugucguggga aguuuaucag gau 23

<210> 1636
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1636
auccugauaa acuucccacg aca 23

<210> 1637
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1637
cggauggaug uuugugagac a 21

<210> 1638
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1638
ugucucacaa acauccaucc gcu 23

<210> 1639
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1639
agcggaugga uguuugugag acc 23

<210> 1640
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1640
gacacggaag aguacugcau a 21

<210> 1641
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1641
uaugcaguac ucuuccgugu caa 23

<210> 1642
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1642
uugacacgga agaguacugc aug 23

<210> 1643
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1643
gcagcagaac ggauaugaga a 21

<210> 1644
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1644
uucucauauc cguucugcug cau 23

<210> 1645
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1645
augcagcaga acggauauga gaa 23

<210> 1646
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1646
gcagaacgga uaugagaauc a 21

<210> 1647
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1647
ugauucucau auccguucug cug 23

<210> 1648
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1648
cagcagaacg gauaugagaa ucc 23

<210> 1649
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1649
cagaacggau augagaaucc a 21

<210> 1650
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1650
uggauucuca uauccguucu gcu 23

<210> 1651
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1651
agcagaacgg auaugagaau cca 23

<210> 1652
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1652
accgucgcca aagagacaug a 21

<210> 1653
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1653
ucaugucucu uuggcgacgg ugu 23

<210> 1654
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1654
acaccgucgc caaagagaca ugc 23

<210> 1655
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1655
guucuguggu aaacucaaca a 21

<210> 1656
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1656
uuguugaguu uaccacagaa cau 23

<210> 1657
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1657
auguucugug guaaacucaa cau 23

<210> 1658
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1658
gguacuuuga ugucacugaa a 21

<210> 1659
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1659
uuucagugac aucaaaguac cag 23

<210> 1660
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1660
cugguacuuu gaugucacug aag 23

<210> 1661
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1661
cccaaaguuu acucaagacu a 21

<210> 1662
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1662
uagucuugag uaaacuuugg guu 23

<210> 1663
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1663
aacccaaagu uuacucaaga cua 23

<210> 1664
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1664
ccaaaguuua cucaagacua a 21

<210> 1665
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1665
uuagucuuga guaaacuuug ggu 23

<210> 1666
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1666
acccaaaguu uacucaagac uac 23

<210> 1667
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1667
caucaugugu ucaacaugcu a 21

<210> 1668
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1668
uagcauguug aacacaugau gag 23

<210> 1669
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1669
cucaucaugu guucaacaug cug 23

<210> 1670
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1670
aacaugcuga agaaguacgu a 21

<210> 1671
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1671
uacguacuuc uucagcaugu uga 23

<210> 1672
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1672
ucaacaugcu gaagaaguac guc 23

<210> 1673
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1673
uucuguggua aacucaacau a 21

<210> 1674
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1674
uauguugagu uuaccacaga aca 23

<210> 1675
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1675
uguucugugg uaaacucaac aug 23

<210> 1676
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1676
ucugugguaa acucaacaug a 21

<210> 1677
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1677
ucauguugag uuuaccacag aac 23

<210> 1678
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1678
guucuguggu aaacucaaca ugc 23

<210> 1679
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1679
ccauguucug ugguaaacuc a 21

<210> 1680
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1680
ugaguuuacc acagaacaug gcg 23

<210> 1681
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1681
cauguucugu gguaaacuca a 21

<210> 1682
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1682
uugaguuuac cacagaacau ggc 23

<210> 1683
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1683
auguucugug guaaacucaa a 21

<210> 1684
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1684
uuugaguuua ccacagaaca ugg 23

<210> 1685
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1685
uguucugugg uaaacucaac a 21

<210> 1686
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1686
uguugaguuu accacagaac aug 23

<210> 1687
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1687
guucuguggu aaacucaaca a 21

<210> 1688
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1688
uuguugaguu uaccacagaa cau 23

<210> 1689
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1689
uucuguggua aacucaacau a 21

<210> 1690
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1690
uauguugagu uuaccacaga aca 23

<210> 1691
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1691
ucugugguaa acucaacaug a 21

<210> 1692
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1692
ucauguugag uuuaccacag aac 23

<210> 1693
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1693
cugugguaaa cucaacaugc a 21

<210> 1694
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1694
ugcauguuga guuuaccaca gaa 23

<210> 1695
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1695
ugugguaaac ucaacaugca a 21

<210> 1696
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1696
uugcauguug aguuuaccac aga 23

<210> 1697
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1697
gugguaaacu caacaugcac a 21

<210> 1698
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1698
ugugcauguu gaguuuacca cag 23

<210> 1699
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1699
gguaaacuca acaugcacau a 21

<210> 1700
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1700
uaugugcaug uugaguuuac cac 23

<210> 1701
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1701
guacugccaa gaggucuacc a 21

<210> 1702
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1702
ugguagaccu cuuggcagua cug 23

<210> 1703
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1703
uacugccaag aggucuaccc a 21

<210> 1704
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1704
uggguagacc ucuuggcagu acu 23

<210> 1705
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1705
acugccaaga ggucuacccu a 21

<210> 1706
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1706
uaggguagac cucuuggcag uac 23

<210> 1707
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1707
cugaacugca gaucacaaac a 21

<210> 1708
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1708
uguuugugau cugcaguuca ggg 23

<210> 1709
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1709
gaacugcaga ucacaaacgu a 21

<210> 1710
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1710
uacguuugug aucugcaguu cag 23

<210> 1711
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1711
cacccacauc gugauuccuu a 21

<210> 1712
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1712
uaaggaauca cgaugugggu gug 23

<210> 1713
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1713
ccacaucgug auuccuuacc a 21

<210> 1714
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1714
ugguaaggaa ucacgaugug ggu 23

<210> 1715
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1715
cacaucguga uuccuuaccg a 21

<210> 1716
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1716
ucgguaagga aucacgaugu ggg 23

<210> 1717
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1717
ccuuaccguu gccuaguugg a 21

<210> 1718
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1718
uccaacuagg caacgguaag gaa 23

<210> 1719
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1719
cuuaccguug ccuaguuggu a 21

<210> 1720
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1720
uaccaacuag gcaacgguaa gga 23

<210> 1721
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1721
gugcccgaca agugcaaguu a 21

<210> 1722
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1722
uaacuugcac uugucgggca cga 23

<210> 1723
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1723
cggauggaug uuugugagac a 21

<210> 1724
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1724
ugucucacaa acauccaucc gcu 23

<210> 1725
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1725
accgucgcca aagagacaug a 21

<210> 1726
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1726
ucaugucucu uuggcgacgg ugu 23

<210> 1727
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1727
gcagcgagaa gagcacuaac a 21

<210> 1728
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1728
uguuagugcu cuucucgcug cau 23

<210> 1729
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1729
cagcgagaag agcacuaacu a 21

<210> 1730
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1730
uaguuagugc ucuucucgcu gca 23

<210> 1731
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1731
gaagagcacu aacuugcacg a 21

<210> 1732
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1732
ucgugcaagu uagugcucuu cuc 23

<210> 1733
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1733
aagagcacua acuugcacga a 21

<210> 1734
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1734
uucgugcaag uuagugcucu ucu 23

<210> 1735
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1735
agagcacuaa cuugcacgac a 21

<210> 1736
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1736
ugucgugcaa guuagugcuc uuc 23

<210> 1737
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1737
agcacuaacu ugcacgacua a 21

<210> 1738
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1738
uuagucgugc aaguuagugc ucu 23

<210> 1739
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1739
gcacuaacuu gcacgacuau a 21

<210> 1740
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1740
uauagucgug caaguuagug cuc 23

<210> 1741
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1741
cacuaacuug cacgacuaug a 21

<210> 1742
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1742
ucauagucgu gcaaguuagu gcu 23

<210> 1743
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1743
acuaacuugc acgacuaugg a 21

<210> 1744
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1744
uccauagucg ugcaaguuag ugc 23

<210> 1745
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1745
uugcacgacu auggcaugcu a 21

<210> 1746
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1746
uagcaugcca uagucgugca agu 23

<210> 1747
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1747
ccgcugguac uuugauguca a 21

<210> 1748
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1748
uugacaucaa aguaccagcg gga 23

<210> 1749
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1749
gguacuuuga ugucacugaa a 21

<210> 1750
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1750
uuucagugac aucaaaguac cag 23

<210> 1751
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1751
gugugucccа uucuuuuacg a 21

<210> 1752
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1752
ucguaaaaga augggacaca cuu 23

<210> 1753
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1753
ugugucccau ucuuuuacgg a 21

<210> 1754
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1754
uccguaaaag aaugggacac acu 23

<210> 1755
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1755
gugucccauu cuuuuacggc a 21

<210> 1756
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1756
ugccguaaaa gaaugggaca cac 23

<210> 1757
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1757
ugucccauuc uuuuacggcg a 21

<210> 1758
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1758
ucgccguaaa agaaugggac aca 23

<210> 1759
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1759
gucccauucu uuuacggcgg a 21

<210> 1760
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1760
uccgccguaa aagaauggga cac 23

<210> 1761
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1761
gacacggaag aguacugcau a 21

<210> 1762
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1762
uaugcaguac ucuuccgugu caa 23

<210> 1763
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1763
agcgugucaa cccaaaguuu a 21

<210> 1764
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1764
uaaacuuugg guugacacgc ugc 23

<210> 1765
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1765
gugucaaccc aaaguuuacu a 21

<210> 1766
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1766
uaguaaacuu uggguugaca cgc 23

<210> 1767
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1767
ugucaaccca aaguuuacuc a 21

<210> 1768
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1768
ugaguaaacu uuggguugac acg 23

<210> 1769
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1769
cccaaaguuu acucaagacu a 21

<210> 1770
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1770
uagucuugag uaaacuuugg guu 23

<210> 1771
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1771
ccaaaguuua cucaagacua a 21

<210> 1772
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1772
uuagucuuga guaaacuuug ggu 23

<210> 1773
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1773
aaaguuuacu caagacuacc a 21

<210> 1774
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1774
ugguagucuu gaguaaacuu ugg 23

<210> 1775
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1775
cucaagacua ccagugaacc a 21

<210> 1776
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1776
ugguucacug guagucuuga gua 23

<210> 1777
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1777
gacuaccagu gaaccucuuc a 21

<210> 1778
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1778
ugaagagguu cacugguagu cuu 23

<210> 1779
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1779
aagauccuga uaaacuuccc a 21

<210> 1780
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1780
ugggaaguuu aucaggaucu ugg 23

<210> 1781
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1781
agauccugau aaacuuccca a 21

<210> 1782
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1782
uugggaaguu uaucaggauc uug 23

<210> 1783
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1783
auccugauaa acuucccacg a 21

<210> 1784
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1784
ucgugggaag uuuaucagga ucu 23

<210> 1785
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1785
uccugauaaa cuucccacga a 21

<210> 1786
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1786
uucgugggaa guuuaucagg auc 23

<210> 1787
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1787
ccugauaaac uucccacgac a 21

<210> 1788
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1788
ugucguggga aguuuaucag gau 23

<210> 1789
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1789
caccgagaga gaauguccca a 21

<210> 1790
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1790
uugggacauu cucucucggu gcu 23

<210> 1791
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1791
ucccagguca ugagagaaug a 21

<210> 1792
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1792
ucauucucuc augaccuggg aca 23

<210> 1793
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1793
aagcugacaa gaaggccguu a 21

<210> 1794
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1794
uaacggccuu cuugucagcu uug 23

<210> 1795
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1795
ugacaagaag gccguuaucc a 21

<210> 1796
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1796
uggauaacgg ccuucuuguc agc 23

<210> 1797
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1797
ggcccucgag aauuacauca a 21

<210> 1798
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1798
uugauguaau ucucgagggc cag 23

<210> 1799
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1799
caaggccuca ucauguguuc a 21

<210> 1800
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1800
ugaacacaug augaggccuu ggg 23

<210> 1801
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1801
caucaugugu ucaacaugcu a 21

<210> 1802
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1802
uagcauguug aacacaugau gag 23

<210> 1803
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1803
aacaugcuga agaaguacgu a 21

<210> 1804
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1804
uacguacuuc uucagcaugu uga 23

<210> 1805
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1805
caugcugaag aaguacgucc a 21

<210> 1806
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1806
uggacguacu ucuucagcau guu 23

<210> 1807
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1807
augcugaaga aguacguccg a 21

<210> 1808
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1808
ucggacguac uucuucagca ugu 23

<210> 1809
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1809
ugcugaagaa guacguccgu a 21

<210> 1810
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1810
uacggacgua cuucuucagc aug 23

<210> 1811
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1811
gcugaagaag uacguccgug a 21

<210> 1812
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1812
ucacggacgu acuucuucag cau 23

<210> 1813
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1813
cugaagaagu acguccgugc a 21

<210> 1814
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1814
ugcacggacg uacuucuuca gca 23

<210> 1815
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1815
agcacacccu aaagcauuuu a 21

<210> 1816
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1816
uaaaaugcuu uagggugugc ugu 23

<210> 1817
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1817
aagcauuuug aacaugugcg a 21

<210> 1818
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1818
ucgcacaugu ucaaaaugcu uua 23

<210> 1819
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1819
agcauuuuga acaugugcgc a 21

<210> 1820
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1820
ugcgcacaug uucaaaaugc uuu 23

<210> 1821
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1821
caccuccgug ugaucuacga a 21

<210> 1822
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1822
uucguagauc acacggaggu gug 23

<210> 1823
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1823
cgugugaucu acgagcgcau a 21

<210> 1824
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1824
uaugcgcucg uagaucacac gga 23

<210> 1825
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1825
ugugaucuac gagcgcauga a 21

<210> 1826
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1826
uucaugcgcu cguagaucac acg 23

<210> 1827
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1827
gagcgcauga accagucucu a 21

<210> 1828
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1828
uagagacugg uucaugcgcu cgu 23

<210> 1829
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1829
cgcaugaacc agucucuguc a 21

<210> 1830
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1830
ugacagagac ugguucaugc gcu 23

<210> 1831
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1831
gaaggagcag aacuacuccg a 21

<210> 1832
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1832
ucggaguagu ucugcuccuu cug 23

<210> 1833
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1833
aaggagcaga acuacuccga a 21

<210> 1834
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1834
uucggaguag uucugcuccu ucu 23

<210> 1835
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1835
ggagcagaac uacuccgacg a 21

<210> 1836
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1836
ucgucggagu aguucugcuc cuu 23

<210> 1837
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1837
gagcagaacu acuccgacga a 21

<210> 1838
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1838
uucgucggag uaguucugcu ccu 23

<210> 1839
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1839
cagaauucgg acaugauuca a 21

<210> 1840
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1840
uugaaucaug uccgaauucu gca 23

<210> 1841
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1841
guccgccauc aaaaacuggu a 21

<210> 1842
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1842
uaccaguuuu ugauggcgga cuu 23

<210> 1843
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1843
uccgccauca aaaacuggug a 21

<210> 1844
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1844
ucaccaguuu uugauggcgg acu 23

<210> 1845
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1845
cauagcaacc gugauuguca a 21

<210> 1846
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1846
uugacaauca cgguugcuau gac 23

<210> 1847
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1847
gcaaccguga uugucaucac a 21

<210> 1848
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1848
ugugaugaca aucacgguug cua 23

<210> 1849
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1849
gaagaaacag uacacaucca a 21

<210> 1850
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1850
uuggaugugu acuguuucuu cuu 23

<210> 1851
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1851
gaaacaguac acauccaucc a 21

<210> 1852
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1852
uggauggaug uguacuguuu cuu 23

<210> 1853
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1853
gcagcagaac ggauaugaga a 21

<210> 1854
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1854
uucucauauc cguucugcug cau 23

<210> 1855
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1855
gcagaacgga uaugagaauc a 21

<210> 1856
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1856
ugauucucau auccguucug cug 23

<210> 1857
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1857
cagaacggau augagaaucc a 21

<210> 1858
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1858
uggauucuca uauccguucu gcu 23

<210> 1859
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1859
agaacggaua ugagaaucca a 21

<210> 1860
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1860
uuggauucuc auauccguuc ugc 23

<210> 1861
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1861
gaacggauau gagaauccaa a 21

<210> 1862
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1862
uuuggauucu cauauccguu cug 23

<210> 1863
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1863

Tyr Glu Asn Pro Thr Tyr
1 5

<210> 1864
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1864

Ala Ile Cys Asp
1

<210> 1865
<211> 555
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1865
atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg gccgcctgga cggctcgggc gctggaggta 60

cccactgatg gtaatgctgg cctgctggct gaaccccaga ttgccatgtt ctgtggcaga 120

ctgaacatgc acatgaatgt ccagaatggg aagtgggatt cagatccatc agggaccaaa 180

acctgcattg ataccaagga aggcatcctg cagtattgcc aagaagtcta ccctgaactg 240

cagatcacca agatggatgc agaattccga catgactcag gatatgaagt tcatcatcaa 300

aaattggtgt tctttgcaga agatgtgggt tcaaacaaag gtgcaatcat tggactcatg 360

gtgggcggtg ttgtcatagc gacagtgatc gtcatcacct tggtgatgct gaagaagaaa 420

cagtacacat ccattcatca tggtgtggtg gaggttgacg ccgctgtcac cccagaggag 480

cgccacctgt ccaagatgca gcagaacggc tacgaaaatc caacctacaa gttctttgag 540

cagatgcaga actag 555

<210> 1866
<211> 555
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1866
atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg gccgcctgga cggctcgggc gctggaggta 60

cccactgatg gtaatgctgg cctgctggct gaaccccaga ttgccatgtt ctgtggcaga 120

ctgaacatgc acatgaatgt ccagaatggg aagtgggatt cagatccatc agggaccaaa 180

acctgcattg ataccaagga aggcatcctg cagtattgcc aagaagtcta ccctgaactg 240

cagatcacca agatggatgc agaattccga catgactcag gatatgaagt tcatcatcaa 300

aaattggtgt tctttgcaga agatgtgggt tcaaacaaag gtgcaatcat tggactcata 360

gtgggcggtg ttgtcatagc gacagtgatc gtcatcacct tggtgatgct gaagaagaaa 420

cagtacacat ccattcatca tggtgtggtg gaggttgacg ccgctgtcac cccagaggag 480

cgccacctgt ccaagatgca gcagaacggc tacgaaaatc caacctacaa gttctttgag 540

cagatgcaga actag 555

<210> 1867
<211> 258
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1867
atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg gccgcctgga cggctcgggc gctggaggta 60

cccactgatg gtaatgctgg cctgctggct gaaccccaga ttgccatgtt ctgtggcaga 120

ctgaacatgc acatgaatgt ccagaatggg aagtgggatt cagatccatc agggaccaaa 180

acctgcattg ataccaagga aggcatcctg cgctacgaaa atccaaccta caagttcttt 240

gagcagatgc agaactag 258

<210> 1868
<211> 816
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1868
atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg gccgcctgga cggctcgggc gctggaggta 60

cccactgatg gtaatgctgg cctgctggct gaaccccaga ttgccatgtt ctgtggcaga 120

ctgaacatgc acatgaatgt ccagaatggg aagtgggatt cagatccatc agggaccaaa 180

acctgcattg ataccaagga aggcatcctg cagtattgcc aagaagtcta ccctgaactg 240

cagatcacca atgtggtaga agccaaccaa ccagtgacca tccagaactg gtgcaagcgg 300

ggccgcaagc agtgcaagac ccatccccac tttgtgattc cctaccgctg cttagttggt 360

gagtttgtaa gtgatgccct tctcgttcct gacaagtgca aattcttaca ccaggagagg 420

atggatgttt gcgaaactca tcttcactgg cacaccgtcg ccaaagagac atgcagtgag 480

aagagtacca acttgcatga ctacggcatg ttgctgccct gcggaattga caagttccga 540

ggggtagagt ttgtgtgttg cccactggct gaagaaagtg acaatgtgga ttctgctgat 600

gcggaggagg atgactcgga tgtctggtgg ggcggagcag acacagacta tgcagatggg 660

agtgaagaca aagtagtaga agtagcagag gaggaagaag tggctgaggt ggaagaagaa 720

gaagccgatg atgacgagga gcgccacctg tccaagatgc agcagagcgg ctacgaaaat 780

ccaacctaca agttctttga gcagatgcag aactag 816

<210> 1869
<211> 684
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1869
atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg gccgcctgga cggctcgggc gctggaggta 60

cccactgatg gtaatgctgg cctgctggct gaaccccaga ttgccatgtt ctgtggcaga 120

ctgaacatgc acatgaatgt ccagaatggg aagtgggatt cagatccatc agggaccaaa 180

acctgcattg ataccaagga aggcatcctg cagtattgcc aagaagtcta ccctgaactg 240

cagatcacca atgtggtaga agccaacaca gaaaacgaag ttgagcctgt tgatgcccgc 300

cctgctgccg accgaggact gaccactcga ccaggttctg ggttgacaaa tatcaagacg 360

gaggagatct ctgaagtgaa gatggatgca gaattccgac atgactcagg atatgaagtt 420

catcatcaaa aattggtgtt ctttacagaa gatgtgggtt caaacaaagg tgcaatcatt 480

ggactcatgg tgggcggtgt tgtcatagcg acagtgatcg tcatcacctt ggtgatgctg 540

aagaagaaac agtacacatc cattcatcat ggtgtggtgg aggttgacgc cgctgtcacc 600

ccagaggagc gccacctgtc caagatgcag cagaacggct acgaaaatcc aacctacaag 660

ttctttgagc agatgcagaa ctag 684

<210> 1870
<211> 499
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1870
atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg gccgcctgga cggctcgggc gctggagata 60

cccactgatg gtaatgctgg cctgctggct gaaccccaga ttgccatgtt ctgtggcaga 120

ctgaacatgc acatgaatgt ccagaatggg aagtgggact cagatccatc agggaccaaa 180

acctgcattg ataccaagga aggcatcctg cagtattgcc aagaagtcta ccctgaactg 240

cagatcacca atgtggtaga agccaaccaa ccagtgacca tccagaactg gtgcaagcgg 300

ggccgcaagc agtgttgtca tagcgacagt gatcgtcatc accttggtga tgctgaagaa 360

gaaacagtac acatccattc atcatggtgt ggtggaggtt gacgccgctg tcaccccaga 420

ggagcgccac ctgtccaaga tgcagcagaa cggctacgaa aatccaacct acaagttctt 480

tgagcagatg cagaactag 499

<210> 1871
<211> 898
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1871
atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg gccgcctgga cggcctcgtc acgtgttcaa 60

tatgctaaag aagtatgtcc gcgcagaaca gaaggacaga cagcacaccc taaagcattt 120

cgagcatgtg cgcatggtgg atcccaagaa agccgctcag atccggtccc aggttatgac 180

acacctccgt gtgatttatg agcgcatgaa tcagtctctc tccctgctct acaacgtgcc 240

tgcagtggcc gaggagattc aggatgaagt tgatgagctg cttcagaaag agcaaaacta 300

ttcagatgac gtcttggcca acatgattag tgaaccaagg atcagttacg gaaacgatgc 360

tctcatgcca tctttgaccg aaacgaaaac caccgtggag ctccttcccg tgaatggaga 420

gttcagcctg gacgatctcc agccgtggca ttcttttggg gctgactctg tgccagccaa 480

cacagaaaac gaagttgagc ctgttgatgc ccgccctgct gccgaccgag gactgaccac 540

tcgaccaggt tctgggttga caaatatcaa gacggaggag atctctgaag tgaagatgga 600

tgcagaattc cgacatgact caggatatga agttcatcat caaaaattgg tgttctttgc 660

agaagatgtg ggttcaaaca aaggtgcaat cattggactc atggtgggtg gtgttgtcat 720

agcgacagtg atcgtcatca ccttggtgat gctgaagaag aaacagtaca catccattca 780

tcatggtgtg gtggaggttg acgccgctgt caccccagag gagcgccacc tgtccaagat 840

gcagcagaac ggctacgaaa atccaaccta caagttcttt gagcagatgc agaactag 898

<210> 1872
<211> 680
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1872
atgctgcccg gtttggcact gctcctgcag tgggaggaga ttcaggatga agttgatgaa 60

ctgcttcaga aagagcaaaa ctattcagat gacgtcttgg ccaacatgat tagtgaacca 120

aggatcagtt acggaaacga tgctctcatg ccatctttga ccgaaacgaa aaccaccgtg 180

gagctccttc ccgtgaatgg agagttcagc ctggacgatc tccagccgtg gcattctttt 240

ggggctgact ctgtgccagc caacacagaa aacgaagttg agcctgttga tgcccgccct 300

gctgccgacc gaggactgac cactcgacca ggttctgggt tgacaaatat caagacggag 360

gagatctctg aagtgaagat ggatgcagaa ttccgacatg actcaggata tgaagttcat 420

catcaaaaat tggtgttctt tgcagaagat gtgggttcaa acaaaggtgc aatcattgga 480

ctcatggtgg cggtgttgtc atagcgacag tgatcgtcat caccttggtg atgctgaaga 540

agaaacagta cacatccatt catcatggtg tggtggaggt tgacgccgct gtcaccccag 600

aggagcgcca cctgtccaag atgtggcaga acggctacga aaatccaacc tacaagttct 660

ttgagcagat gcagaactag 680

<210> 1873
<211> 899
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1873
atgctgcccg gtttggcact gctctgcagg ctgttcctcc tcggcctcgt cacgtgttca 60

atatgctaaa gaagtatgtc cgcgcagaac agaaggacag acagcacacc ctaaagcatt 120

tcgagcatgt gcgcatggtg gatcccaaga aagccgctca gatccggtcc caggttatga 180

cacacctccg tgtgatttat gagcgcatga atcagtctct ctccctgctc tacaacgtgc 240

ctgcagtggc cgaggagatt caggatgaag ttgatgagct gcttcagaaa gagcaaaact 300

attcagatga cgtcttggcc aacatgatta gtgaaccaag gatcagttac ggaaacgatg 360

ctctcatgcc atctttgacc gaaacgaaaa ccaccgtgga gctccttccc gtgaatggag 420

agttcagcct ggacgatctc cagccgtggc attcttttgg ggctgactct gtgccagcca 480

acacagaaaa cgaagttgag cctgttgatg cccgccctgc tgccgaccga ggactgacca 540

ctcgaccagg ttctgggttg acaaatatca agacggagga gatctctgaa gtgaagatgg 600

atgcagaatt ccgacatgac tcaggatatg aagttcatca tcaaaaattg gtgttctttg 660

cagaagatgt gggttcaaac aaaggtgcaa tcattggact catggtgggc ggtgttgtca 720

tagcgacagt gatcgtcatc accttggtga tgctgaagaa gaaacagtac acatccattc 780

atcatggtgt ggtggaggtt gacgccgctg tcaccccaga ggagcgccac ctgtccaaga 840

tgcagcagaa cggctacgaa aatccaacct acaagttctt tgagcagatg cagaactag 899

<210> 1874
<211> 541
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1874
atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg gccgcctgga cagctccttc ccgtgaatgg 60

agagttcagc ctggacgatc tccagccgtg gcattctttt ggggctgact ctgtgccagc 120

caacacagaa aacgaagttg agcctgttga tgcccgccct gctgccgacc gaggactgac 180

cactcgacca ggttctgggt tgacaaatat caagacggag gagatctctg aagtgaagat 240

ggatgcagaa ttccgacatg actcaggata tgaagttcat catcaaaaat tggtgttctt 300

tgcagaagat gtgggttcaa acaaaggtgc aatcattgga ctcatggtgg gcggtgttgt 360

catagcgaca gtgatcgtca tcaccttggt gatgctgaag aagaaacagt acacatccat 420

tcatcatggt gtggtggagg ttgacgccgc tgtcacccca gaggagcgcc acctgtccaa 480

gatgcagcag aacggctacg aaaatccaac ctacaagttc tttgagcaga tgcagaacta 540

g 541

<210> 1875
<211> 274
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1875
atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg gccgcctgga cggctcgggc gctggaggta 60

cccaatcatt ggactcatgg tgggcggtgt tgtcatagcg acagtgatcg tcatcacctt 120

ggtgatgctg aagaagaaac agtacacatc cattcatcat ggtgtggtgg aggttgacgc 180

cgctgtcacc ccagaggagc gccacctgtc caagatgcag cagaacggct acgaaaatcc 240

aacctacaag ttctttgagc agatgcagaa ctag 274

<210> 1876
<211> 515
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1876
atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg gccgcctgga cggctcgggc gctggaggta 60

cccactgatg gtaatgctgg cctgctggct gaaccccaga ttgccatgtt ctgtggcaga 120

ctgaacatgc acatgaatgt ccagaatggg aagtgggatt cagatccatc agggaccaaa 180

acctgcattg ataccaagga aggcatcctg cagtatatgc agaattccga catgactcag 240

gatatgaagt tcatcatcaa aaattggtgt tctttgcaga agatgtgggt tcaaacaaag 300

gtgcaatcat tggactcatg gtgggcggtg ttgtcatagc gacagtgatc gtcatcacct 360

tggtgatgct gaagaagaaa cagtacacat ccattcatca tggtgtggtg gaggttgacg 420

ccgctgtcac cccagaggag cgccacctgt ccaagatgca gcagaacggc tacgaaaatc 480

caacctacaa gttctttgag cagatgcaga actag 515

<210> 1877
<211> 888
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1877
atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg gccgcctgga cggctcgggc gctggaggta 60

cccactgatg gtaatgctgg cctgctggct gaaccccaga ttgccatgtt ctgtggcaga 120

ctgaacatgc acatgaatgt ccagaatggg aagtgggatt cagatccatc agggaccaaa 180

acctgcattg ataccaagga aggcatcctg cagtattgcc aagaagtcta ccctgaactg 240

cagatcacca atgtggtaga agccaaccaa ccagtgacca tccagaactg gtgcaagcgg 300

ggccgcaagc agtgcaagac ccatccccac tttgtgattc cctaccgctg cttagttggt 360

gagtttgtaa gtgatgccct tctcgttcct gacaagtgca aattcttaca ccaggagagg 420

atggatgttt gcgaaactca tcttcactgg cacaccgtcg ccaaagagac atgcagtgag 480

aagagtacca acttgcatga ctacggcatg ttgctgccct gcggaattga caagttccga 540

ggggtagagt ttgtgtgttg cccactggct gaagaaagtg acaatgtgga ttctgctgat 600

gcggaggagg atgactcgga tgtctggtgg ggcggagcag acacagacta tgcagatggg 660

agtgaagaca aaggtgcaat cattggactc atggtgggcg gtgttgtcat agcgacagtg 720

atcgtcatca ccttggtgat gctgaagaag aaacagtaca catccattca tcatggtgtg 780

gtggaggttg acgccgctgt caccccagag gagcgccacc tgtccaagat gcagcagaac 840

ggctacgaaa atccaaccta caagttcttt gagcagatgc agaactag 888

<210> 1878
<211> 757
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1878
atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg gccgcctgga cggctcgggc gctggaggta 60

cccactgatg gtaatgctgg cctgctggct gaaccccaga ttgccatgtt ctgtggcaga 120

ctgaacatgc acatgaatgt ccagaatggg aagtgggatt cagatccatc agggaccaaa 180

acctgcattg ataccaagga tcagttacgg aaacgatgct ctcatgccat ctttgaccga 240

aacgaaaacc accgtggagc tccttcccgt gaatggagag ttcagcctgg acgatctcca 300

gccgtggcat tcttttgggg ctgactctgt gccagccaac acagaaaacg aagttgagcc 360

tgttgatgcc cgccctgctg ccgaccgagg actgaccact cgaccaggtt ctgggttgac 420

aaatatcaag acggaggaga tctctgaagt gaagatggat gcagaattcc gacatgactc 480

aggatatgaa gttcatcatc aaaaattggt gttctttgca gaagatgtgg gttcaaacaa 540

aggtgcaatc attggactca tggtgggcgg tgttgtcata gcgacagtga tcgtcatcac 600

cttggtgatg ctgaagaaga aacagtacac atccattcat catggtgtgg tggaggttga 660

cgccgctgtc accccagagg agcgccacct gtccaagatg cagcagaacg gctacgaaaa 720

tccaacctac aagttctttg agcagatgca gaactag 757

<210> 1879
<211> 1879
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1879
atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg gccgcctgga cggctcgggc gctggaggta 60

cccactgatg gtaatgctgg cctgctggct gaaccccaga ttgccatgtt ctgtggcaga 120

ctgaacatgc acatgaatgt ccagaatggg aagtgggatt cagatccatc agggaccaaa 180

acctgcattg ataccaagga aggcatcctg cagtattgcc aagaagtcta ccctgaactg 240

cagatcacca atgtggtaga agccaaccaa ccagtgacca tccagaactg gtgcaagcgg 300

ggccgcaagc agtgcaagac ccatccccac tttgtgattc cctaccgctg cttagttggt 360

gagtttgtaa gtgatgccct tctcgttcct gacaagtgca aattcttaca ccaggagagg 420

atggatgttt gcgaaactca tcttcactgg cacaccgtcg ccaaagagac atgcagtgag 480

aagagtacca acttgcatga ctacggcatg ttgctgccct gcggaattga caagttccga 540

ggggtagagt ttgtgtgttg cccactggct gaagaaagtg acaatgtgga ttctgctgat 600

gcggaggagg atgactcgga tgtctggtgg ggcggagcag acacagacta tgcagatggg 660

agtgaagaca aagtagtaga agtagcagag gaggaagaag tggctgaggt ggaagaagaa 720

gaagccgatg atgacgagga cgatgaggat ggtgatgagg tagaggaaga ggctgaggaa 780

ccctacgaag aagccacaga gagaaccacc agcattgcca ccaccaccac caccaccaca 840

gagtctgtgg aagaggtggt tcgagaggtg tgctctgaac aagccgagac ggggccgtgc 900

cgagcaatga tctcccgctg gtactttgat gtgactgaag ggaagtgtgc cccattcttt 960

tacggcggat gtggcggcaa ccggaacaac tttgacacag aagagtactg catggccgtg 1020

tgtggcagcg ccattcctac aacagcagcc agtacccctg atgccgttga caagtatctc 1080

gagacacctg gggatgagaa tgaacatgcc catttccaga aagccaaaga gaggcttgag 1140

gccaagcacc gagagagaat gtcccaggtc atgagagaat gggaagaggc agaacgtcaa 1200

gcaaagaact tgcctaaagc tgataagaag gcagttatcc agcatttcca ggagaaagtg 1260

gaatctttgg aacaggaagc agccaacgag agacagcagc tggtggagac acacatggcc 1320

agagtggaag ccatgctcaa tgaccgccgc cgcctggccc tggagaacta catcaccgct 1380

ctgcaggctg ttcctcctcg gcctcgtcac gtgttcaata tgctaaagaa gtatgtacgc 1440

gcagaacaga aggacagaca gcacacccta aagcatttcg agcatgtgcg catggtggat 1500

cccaagaaag ccgctcagat ccggtcccag gttatgacac tcctccgtgt gatttatgag 1560

cgcatgaatc agtctctctc cctgctctac aacgtgcctg cagtggccga ggagattcag 1620

gatgaagttg gtgttctttg cagaagatgt gggttcaaac aaaggtgcaa tcattggact 1680

catggtgggc ggtgttgtca tagcgacagt gatcgtcatc accttggtga tgctgaagaa 1740

gaaacagtac acatccattc atcatggtgt ggtggaggtt gacgccgctg tcaccccaga 1800

ggagcgccac ctgtccaaga tgcagcagaa cggctacgaa aatccaacct acaagttctt 1860

tgagcagatg cagaactag 1879

<210> 1880

<211> 144
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1880
atgctgcccg gtttggcact gctcctgctg gccgcctgga cggctcgggc gctggaggta 60

cccactgatg gtaatgctgg cctgctggct gaaccccaga ttgccatgtt ctgtggcaga 120

aagttctttg agcagatgca gaac 144

<210> 1881
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1881
ugaacutgua gguuggauuu ucg 23

<210> 1882
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1882
ugaacutgua gguuggauuu ucg 23

<210> 1883
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1883
aaagagcaaa acuauucaga u 21

<210> 1884
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1884

aucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 1885
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1885
agaaagagca aaacuauuca gau 23

<210> 1886
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1886
uuggccaaca ugauuaguga u 21

<210> 1887
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1887
aucacuaauc auguuggcca aga 23

<210> 1888
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1888
ucuuggccaa caugauuagu gaa 23

<210> 1889
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 1889
ucuggguuga caaauaucaa u 21

<210> 1890
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1890
auugauauuu gucaacccag aac 23

<210> 1891
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1891
guucuggguu gacaaauauc aag 23

<210> 1892
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1892
uuuaugauuu acucauuauc u 21

<210> 1893
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1893
agauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 1894
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1894
guuuuaugau uuacucauua ucg 23

<210> 1895
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1895
augccugaac uugaauuaau u 21

<210> 1896
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1896
aauuaauuca aguucaggca ucu 23

<210> 1897
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1897
agaugccuga acuugaauua auc 23

<210> 1898
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1898
agaugccuga acuugaauua u 21

<210> 1899
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1899
auaauucaag uucaggcauc uac 23

<210> 1900
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1900
guagaugccu gaacuugaau uaa 23

<210> 1901
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1901
gccugaacuu gaauuaaucc u 21

<210> 1902
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1902
aggauuaauu caaguucagg cau 23

<210> 1903
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1903

augccugaac uugaauuaau cca 23

<210> 1904
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1904
gugguuugug acccaauuaa u 21

<210> 1905
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1905
auuaauuggg ucacaaacca caa 23

<210> 1906
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1906
uugugguuug ugacccaauu aag 23

<210> 1907
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1907
cagaugcuuu agagagauuu u 21

<210> 1908
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 1908
aaaaucucuc uaaagcaucu gaa 23

<210> 1909
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1909
uucagaugcu uuagagagau uuu 23

<210> 1910
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1910
ucuugccuaa guauuccuuu u 21

<210> 1911
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1911
aaaaggaaua cuuaggcaag aga 23

<210> 1912
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1912
ucucuugccu aaguauuccu uuc 23

<210> 1913
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1913
uugcugcuuc ugcuauauuu u 21

<210> 1914
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1914
aaaauauagc agaagcagca auc 23

<210> 1915
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1915
gauugcugcu ucugcuauau uug 23

<210> 1916
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1916
aaagagcaaa acuauucaga u 21

<210> 1917
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1917
aucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 1918
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1918
uuggccaaca ugauuaguga u 21

<210> 1919
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1919
aucacuaauc auguuggcca aga 23

<210> 1920
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1920
ucuggguuga caaauaucaa u 21

<210> 1921
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1921
auugauauuu gucaacccag aac 23

<210> 1922
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1922

uuuaugauuu acucauuauc u 21

<210> 1923
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1923
agauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 1924
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1924
augccugaac uugaauuaau u 21

<210> 1925
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1925
aauuaauuca aguucaggca ucu 23

<210> 1926
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1926
agaugccuga acuugaauua u 21

<210> 1927
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 1927
auaauucaag uucaggcauc uac 23

<210> 1928
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1928
gccugaacuu gaauuaaucc u 21

<210> 1929
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1929
aggauuaauu caaguucagg cau 23

<210> 1930
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1930
gugguuugug acccaauuaa u 21

<210> 1931
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1931
auuaauuggg ucacaaacca caa 23

<210> 1932
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1932
cagaugcuuu agagagauuu u 21

<210> 1933
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1933
aaaaucucuc uaaagcaucu gaa 23

<210> 1934
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1934
ucuugccuaa guauuccuuu u 21

<210> 1935
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1935
aaaaggaaua cuuaggcaag aga 23

<210> 1936
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1936
uugcugcuuc ugcuauauuu u 21

<210> 1937
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1937
aaaauauagc agaagcagca auc 23

<210> 1938
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1938
cgcuuucuac acuguauuac a 21

<210> 1939
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1939
uguaauacag uguagaaagc gau 23

<210> 1940
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1940
gcuuucuaca cuguauuaca a 21

<210> 1941
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1941

uuguaauaca guguagaaag cga 23

<210> 1942
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1942
uucuacacug uauuacauaa a 21

<210> 1943
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1943
uuuauguaau acaguguaga aag 23

<210> 1944
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1944
uuucuacacu guauuacaua a 21

<210> 1945
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1945
uuauguaaua caguguagaa agc 23

<210> 1946
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 1946
auuuagcugu aucaaacuag a 21

<210> 1947
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1947
ucuaguuuga uacagcuaaa uuc 23

<210> 1948
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1948
uuccugauca cuaugcauuu a 21

<210> 1949
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1949
uaaaugcaua gugaucagga aag 23

<210> 1950
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1950
gugcuguaac acaaguagau a 21

<210> 1951
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1951
uaucuacuug uguuacagca cag 23

<210> 1952
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1952
uuuagcugua ucaaacuagu a 21

<210> 1953
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1953
uacuaguuug auacagcuaa auu 23

<210> 1954
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1954
uuuccugauc acuaugcauu a 21

<210> 1955
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1955
uaaugcauag ugaucaggaa agg 23

<210> 1956
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1956
aauggguuuu guguacugua a 21

<210> 1957
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1957
uuacaguaca caaaacccau uaa 23

<210> 1958
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1958
auuguacaga aucauugcuu a 21

<210> 1959
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1959
uaagcaauga uucuguacaa uca 23

<210> 1960
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1960

uuguacagaa ucauugcuua a 21

<210> 1961
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1961
uuaagcaaug auucuguaca auc 23

<210> 1962
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1962
uuacuguaca gauugcugcu a 21

<210> 1963
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1963
uagcagcaau cuguacagua aaa 23

<210> 1964
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1964
auaugcugaa gaaguacguc a 21

<210> 1965
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 1965
ugacguacuu cuucagcaua uug 23

<210> 1966
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1966
accauugcuu cacuacccau a 21

<210> 1967
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1967
uauggguagu gaagcaaugg uuu 23

<210> 1968
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1968
cugugcugua acacaaguag a 21

<210> 1969
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1969
ucuacuugug uuacagcaca gcu 23

<210> 1970
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1970
ugcuguaaca caaguagaug a 21

<210> 1971
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1971
ucaucuacuu guguuacagc aca 23

<210> 1972
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1972
acagcugugc uguaacacaa a 21

<210> 1973
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1973
uuuguguuac agcacagcug uca 23

<210> 1974
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1974
gcuguaacac aaguagaugc a 21

<210> 1975
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1975
ugcaucuacu uguguuacag cac 23

<210> 1976
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1976
ucaaacuagu gcaugaauag a 21

<210> 1977
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1977
ucuauucaug cacuaguuug aua 23

<210> 1978
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1978
caaacuagug caugaauaga a 21

<210> 1979
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1979

uucuauucau gcacuaguuu gau 23

<210> 1980
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1980
ugcaggauga uuguacagaa a 21

<210> 1981
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1981
uuucuguaca aucauccugc aga 23

<210> 1982
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1982
gcaggaugau uguacagaau a 21

<210> 1983
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1983
uauucuguac aaucauccug cag 23

<210> 1984
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 1984
caggaugauu guacagaauc a 21

<210> 1985
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1985
ugauucugua caaucauccu gca 23

<210> 1986
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1986
uaucaaacua gugcaugaau a 21

<210> 1987
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1987
uauucaugca cuaguuugau aca 23

<210> 1988
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1988
uuugugccug uuuuaugugc a 21

<210> 1989
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1989
ugcacauaaa acaggcacaa aga 23

<210> 1990
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1990
uugugccugu uuuaugugca a 21

<210> 1991
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1991
uugcacauaa aacaggcaca aag 23

<210> 1992
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1992
cugcaggaug auuguacaga a 21

<210> 1993
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1993
uucuguacaa ucauccugca gaa 23

<210> 1994
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1994
caggucauga gagaauggga a 21

<210> 1995
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1995
uucccauucu cucaugaccu ggg 23

<210> 1996
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1996
uaugugcaca cauuaggcau a 21

<210> 1997
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1997
uaugccuaau gugugcacau aaa 23

<210> 1998
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1998
ugugcacaca uuaggcauug a 21

<210> 1999
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 1999
ucaaugccua augugugcac aua 23

<210> 2000
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2000
ggaugauugu acagaaucau a 21

<210> 2001
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2001
uaugauucug uacaaucauc cug 23

<210> 2002
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2002
accauccaga acuggugcaa a 21

<210> 2003
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2003
uuugcaccag uucuggaugg uca 23

<210> 2004
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2004
uaugcugaag aaguacgucc a 21

<210> 2005
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2005
uggacguacu ucuucagcau auu 23

<210> 2006
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2006
augcugaaga aguacguccg a 21

<210> 2007
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2007
ucggacguac uucuucagca uau 23

<210> 2008
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2008
aaaccauugc uucacuaccc a 21

<210> 2009
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2009
uggguaguga agcaaugguu uug 23

<210> 2010
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2010
aaccauugcu ucacuaccca a 21

<210> 2011
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2011
uuggguagug aagcaauggu uuu 23

<210> 2012
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2012
caccgagaga gaauguccca a 21

<210> 2013
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2013
uugggacauu cucucucggu gcu 23

<210> 2014
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2014
guuguauauu auucuugugg a 21

<210> 2015
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2015
uccacaagaa uaauauacaa cug 23

<210> 2016
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2016
uuaugugcac acauuaggca a 21

<210> 2017
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2017

uugccuaaug ugugcacaua aaa 23

<210> 2018
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2018
augugcacac auuaggcauu a 21

<210> 2019
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2019
uaaugccuaa ugugugcaca uaa 23

<210> 2020
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2020
gugcacacau uaggcauuga a 21

<210> 2021
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2021
uucaaugccu aaugugugca cau 23

<210> 2022
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2022
ugauuguaca gaaucauugc a 21

<210> 2023
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2023
ugcaaugauu cuguacaauc auc 23

<210> 2024
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2024
gcuucacuac ccaucggugu a 21

<210> 2025
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2025
uacaccgaug gguagugaag caa 23

<210> 2026
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2026
uuuuaugugc acacauuagg a 21

<210> 2027
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2027
uccuaaugug ugcacauaaa aca 23

<210> 2028
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2028
cgcuuucuac acuguauuac a 21

<210> 2029
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2029
uguaauacag uguagaaagc gau 23

<210> 2030
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2030
gcuuucuaca cuguauuaca a 21

<210> 2031
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2031
uuguaatаca guguagaaag cga 23

<210> 2032
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2032
uucuacacug uauuacauaa a 21

<210> 2033
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2033
uuuaugtaau acaguguaga aag 23

<210> 2034
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2034
uuucuacacu guauuacaua a 21

<210> 2035
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2035
uuauguaaua caguguagaa agc 23

<210> 2036
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2036

auuuagcugu aucaaacuag a 21

<210> 2037
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2037
ucuagutuga uacagcuaaa uuc 23

<210> 2038
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2038
uuccugauca cuaugcauuu a 21

<210> 2039
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2039
uaaaugcaua gugaucagga aag 23

<210> 2040
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2040
gugcuguaac acaaguagau a 21

<210> 2041
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2041
uaucuacuug uguuacagca cag 23

<210> 2042
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2042
uuuagcugua ucaaacuagu a 21

<210> 2043
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2043
uacuagtuug auacagcuaa auu 23

<210> 2044
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2044
uuuccugauc acuaugcauu a 21

<210> 2045
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2045
uaaugcauag ugaucaggaa agg 23

<210> 2046
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2046
aauggguuuu guguacugua a 21

<210> 2047
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2047
uuacagtaca caaaacccau uaa 23

<210> 2048
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2048
uuacuguaca gauugcugcu a 21

<210> 2049
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2049
uagcagcaau cuguacagua aaa 23

<210> 2050
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2050
auuguacaga aucauugcuu a 21

<210> 2051
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2051
uaagcaauga uucuguacaa uca 23

<210> 2052
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2052
uuguacagaa ucauugcuua a 21

<210> 2053
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2053
uuaagcaaug auucuguaca auc 23

<210> 2054
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2054
auaugcugaa gaaguacguc a 21

<210> 2055
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2055

ugacguacuu cuucagcaua uug 23

<210> 2056
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2056
accauugcuu cacuacccau a 21

<210> 2057
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2057
uaugggtagu gaagcaaugg uuu 23

<210> 2058
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2058
cugugcugua acacaaguag a 21

<210> 2059
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2059
ucuacutgug uuacagcaca gcu 23

<210> 2060
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2060
ugcuguaaca caaguagaug a 21

<210> 2061
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2061
ucaucuacuu guguuacagc aca 23

<210> 2062
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2062
acagcugugc uguaacacaa a 21

<210> 2063
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2063
uuugugtuac agcacagcug uca 23

<210> 2064
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2064
gcuguaacac aaguagaugc a 21

<210> 2065
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2065
ugcauctacu uguguuacag cac 23

<210> 2066
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2066
ucaaacuagu gcaugaauag a 21

<210> 2067
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2067
ucuauucaug cacuaguuug aua 23

<210> 2068
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2068
caaacuagug caugaauaga a 21

<210> 2069
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2069
uucuautcau gcacuaguuu gau 23

<210> 2070
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2070
ugcaggauga uuguacagaa a 21

<210> 2071
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2071
uuucugtaca aucauccugc aga 23

<210> 2072
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2072
gcaggaugau uguacagaau a 21

<210> 2073
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2073
uauucuguac aaucauccug cag 23

<210> 2074
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2074

caggaugauu guacagaauc a 21

<210> 2075
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2075
ugauuctgua caaucauccu gca 23

<210> 2076
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2076
uaucaaacua gugcaugaau a 21

<210> 2077
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2077
uauucatgca cuaguuugau aca 23

<210> 2078
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2078
uuugugccug uuuuaugugc a 21

<210> 2079
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2079
ugcacataaa acaggcacaa aga 23

<210> 2080
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2080
uugugccugu uuuaugugca a 21

<210> 2081
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2081
uugcacauaa aacaggcaca aag 23

<210> 2082
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2082
cugcaggaug auuguacaga a 21

<210> 2083
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2083
uucuguacaa ucauccugca gaa 23

<210> 2084
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2084
caggucauga gagaauggga a 21

<210> 2085
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2085
uucccatucu cucaugaccu ggg 23

<210> 2086
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2086
uaugcugaag aaguacgucc a 21

<210> 2087
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2087
uggacgtacu ucuucagcau auu 23

<210> 2088
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2088
augcugaaga aguacguccg a 21

<210> 2089
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2089
ucggacguac uucuucagca uau 23

<210> 2090
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2090
aaaccauugc uucacuaccc a 21

<210> 2091
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2091
uggguaguga agcaaugguu uug 23

<210> 2092
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2092
aaccauugcu ucacuaccca a 21

<210> 2093
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2093

uuggguagug aagcaauggu uuu 23

<210> 2094
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2094
uaugugcaca cauuaggcau a 21

<210> 2095
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2095
uaugcctaau gugugcacau aaa 23

<210> 2096
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2096
ugugcacaca uuaggcauug a 21

<210> 2097
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2097
ucaaugccua augugugcac aua 23

<210> 2098
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2098
ggaugauugu acagaaucau a 21

<210> 2099
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2099
uaugautcug uacaaucauc cug 23

<210> 2100
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2100
accauccaga acuggugcaa a 21

<210> 2101
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2101
uuugcaccag uucuggaugg uca 23

<210> 2102
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2102
caccgagaga gaaauguccca a 21

<210> 2103
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2103
uugggacauu cucucucggu gcu 23

<210> 2104
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2104
guuguauauu auucuugugg a 21

<210> 2105
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2105
uccacaagaa uaauauacaa cug 23

<210> 2106
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2106
uuaugugcac acauuaggca a 21

<210> 2107
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2107
uugccuaaug ugugcacaua aaa 23

<210> 2108
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2108
augugcacac auuaggcauu a 21

<210> 2109
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2109
uaaugccuaa ugugugcaca uaa 23

<210> 2110
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2110
gugcacacau uaggcauuga a 21

<210> 2111
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2111
uucaaugccu aaugugugca cau 23

<210> 2112
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2112

ugauuguaca gaaucauugc a 21

<210> 2113
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2113
ugcaaugauu cuguacaauc auc 23

<210> 2114
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2114
gcuucacuac ccaucggugu a 21

<210> 2115
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2115
uacaccgaug gguagugaag caa 23

<210> 2116
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2116
uuuuaugugc acacauuagg a 21

<210> 2117
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2117
uccuaatgug ugcacauaaa aca 23

<210> 2118
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2118
cgcuuucuac acuguauuac a 21

<210> 2119
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2119
uguaauacag uguagaaagc gau 23

<210> 2120
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2120
gcuuucuaca cuguauuaca a 21

<210> 2121
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2121
uuguaauaca guguagaaag cga 23

<210> 2122
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2122
uucuacacug uauuacauaa a 21

<210> 2123
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2123
uuuauguaau acaguguaga aag 23

<210> 2124
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2124
uuucuacacu guauuacaua a 21

<210> 2125
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2125
uuauguaaua caguguagaa agc 23

<210> 2126
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2126
auuuagcugu aucaaacuag a 21

<210> 2127
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2127
ucuaguuuga uacagcuaaa uuc 23

<210> 2128
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2128
uuccugauca cuaugcauuu a 21

<210> 2129
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2129
uaaaugcaua gugaucagga aag 23

<210> 2130
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2130
gugcuguaac acaaguagau a 21

<210> 2131
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2131

uaucuacuug uguuacagca cag 23

<210> 2132
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2132
uuuagcugua ucaaacuagu a 21

<210> 2133
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2133
uacuaguuug auacagcuaa auu 23

<210> 2134
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2134
uuuccugauc acuaugcauu a 21

<210> 2135
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2135
uaaugcauag ugaucaggaa agg 23

<210> 2136
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2136
aauggguuuu guguacugua a 21

<210> 2137
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2137
uuacaguaca caaaacccau uaa 23

<210> 2138
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2138
auuguacaga aucauugcuu a 21

<210> 2139
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2139
uaagcaauga uucuguacaa uca 23

<210> 2140
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2140
uuguacagaa ucauugcuua a 21

<210> 2141
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2141
uuaagcaaug auucuguaca auc 23

<210> 2142
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2142
uuacuguaca gauugcugcu a 21

<210> 2143
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2143
uagcagcaau cuguacagua aaa 23

<210> 2144
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2144
auaugcugaa gaaguacguc a 21

<210> 2145
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2145
ugacguacuu cuucagcaua uug 23

<210> 2146
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2146
accauugcuu cacuacccau a 21

<210> 2147
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2147
uauggguagu gaagcaaugg uuu 23

<210> 2148
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2148
cugugcugua acacaaguag a 21

<210> 2149
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2149
ucuacuugug uuacagcaca gcu 23

<210> 2150
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2150

ugcuguaaca caaguagaug a 21

<210> 2151
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2151
ucaucuacuu guguuacagc aca 23

<210> 2152
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2152
acagcugugc uguaacacaa a 21

<210> 2153
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2153
uuuguguuac agcacagcug uca 23

<210> 2154
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2154
gcuguaacac aaguagaugc a 21

<210> 2155
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2155
ugcaucuacu uguguuacag cac 23

<210> 2156
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2156
ucaaacuagu gcaugaauag a 21

<210> 2157
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2157
ucuauucaug cacuaguuug aua 23

<210> 2158
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2158
caaacuagug caugaauaga a 21

<210> 2159
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2159
uucuauucau gcacuaguuu gau 23

<210> 2160
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2160
ugcaggauga uuguacagaa a 21

<210> 2161
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2161
uuucuguaca aucauccugc aga 23

<210> 2162
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2162
gcaggaugau uguacagaau a 21

<210> 2163
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2163
uauucuguac aaucauccug cag 23

<210> 2164
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2164
caggaugauu guacagaauc a 21

<210> 2165
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2165
ugauucugua caaucauccu gca 23

<210> 2166
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2166
uaucaaacua gugcaugaau a 21

<210> 2167
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2167
uauucaugca cuaguuugau aca 23

<210> 2168
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2168
uuugugccug uuuuaugugc a 21

<210> 2169
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2169

ugcacauaaa acaggcacaa aga 23

<210> 2170
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2170
uugugccugu uuuaugugca a 21

<210> 2171
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2171
uugcacauaa aacaggcaca aag 23

<210> 2172
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2172
cugcaggaug auuguacaga a 21

<210> 2173
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2173
uucuguacaa ucauccugca gaa 23

<210> 2174
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2174
caggucauga gagaauggga a 21

<210> 2175
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2175
uucccauucu cucaugaccu ggg 23

<210> 2176
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2176
uaugugcaca cauuaggcau a 21

<210> 2177
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2177
uaugccuaau gugugcacau aaa 23

<210> 2178
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2178
ugugcacaca uuaggcauug a 21

<210> 2179
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2179
ucaaugccua augugugcac aua 23

<210> 2180
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2180
ggaugauugu acagaaucau a 21

<210> 2181
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2181
uaugauucug uacaaucauc cug 23

<210> 2182
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2182
accauccaga acuggugcaa a 21

<210> 2183
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2183
uuugcaccag uucuggaugg uca 23

<210> 2184
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2184
uaugcugaag aaguacgucc a 21

<210> 2185
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2185
uggacguacu ucuucagcau auu 23

<210> 2186
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2186
augcugaaga aguacguccg a 21

<210> 2187
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2187
ucggacguac uucuucagca uau 23

<210> 2188
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2188

aaaccauugc uucacuaccc a 21

<210> 2189
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2189
uggguaguga agcaaugguu uug 23

<210> 2190
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2190
aaccauugcu ucacuaccca a 21

<210> 2191
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2191
uuggguagug aagcaauggu uuu 23

<210> 2192
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2192
caccgagaga gaauguccca a 21

<210> 2193
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2193
uugggacauu cucucucggu gcu 23

<210> 2194
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2194
guuguauauu auucuugugg a 21

<210> 2195
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2195
uccacaagaa uaauauacaa cug 23

<210> 2196
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2196
uuaugugcac acauuaggca a 21

<210> 2197
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2197
uugccuaaug ugugcacaua aaa 23

<210> 2198
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2198
augugcacac auuaggcauu a 21

<210> 2199
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2199
uaaugccuaa ugugugcaca uaa 23

<210> 2200
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2200
gugcacacau uaggcauuga a 21

<210> 2201
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2201
uucaaugccu aaugugugca cau 23

<210> 2202
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2202
ugauuguaca gaaucauugc a 21

<210> 2203
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2203
ugcaaugauu cuguacaauc auc 23

<210> 2204
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2204
gcuucacuac ccaucggugu a 21

<210> 2205
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2205
uacaccgaug gguagugaag caa 23

<210> 2206
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2206
uuuuaugugc acacauuagg a 21

<210> 2207
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2207

uccuaaugug ugcacauaaa aca 23

<210> 2208
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2208
cgcuuucuac acuguauuac a 21

<210> 2209
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2209
uguaauacag uguagaaagc gau 23

<210> 2210
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2210
gcuuucuaca cuguauuaca a 21

<210> 2211
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2211
uuguaataca guguagaaag cga 23

<210> 2212
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2212
uucuacacug uauuacauaa a 21

<210> 2213
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2213
uuuaugtaau acaguguaga aag 23

<210> 2214
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2214
uuucuacacu guauuacaua a 21

<210> 2215
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2215
uuauguaaua caguguagaa agc 23

<210> 2216
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2216
auuuagcugu aucaaaacuag a 21

<210> 2217
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2217
ucuagutuga uacagcuaaa uuc 23

<210> 2218
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2218
uuccugauca cuaugcauuu a 21

<210> 2219
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2219
uaaaugcaua gugaucagga aag 23

<210> 2220
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2220
gugcuguaac acaaguagau a 21

<210> 2221
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2221
uaucuacuug uguuacagca cag 23

<210> 2222
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2222
uuuagcugua ucaaacuagu a 21

<210> 2223
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2223
uacuagtuug auacagcuaa auu 23

<210> 2224
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2224
uuuccugauc acuaugcauu a 21

<210> 2225
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2225
uaaugcauag ugaucaggaa agg 23

<210> 2226
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2226

aauggguuuu guguacugua a 21

<210> 2227
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2227
uuacagtaca caaaacccau uaa 23

<210> 2228
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2228
uuacuguaca gauugcugcu a 21

<210> 2229
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2229
uagcagcaau cuguacagua aaa 23

<210> 2230
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2230
auuguacaga aucauugcuu a 21

<210> 2231
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2231
uaagcaauga uucuguacaa uca 23

<210> 2232
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2232
uuguacagaa ucauugcuua a 21

<210> 2233
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2233
uuaagcaaug auucuguaca auc 23

<210> 2234
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2234
auaugcugaa gaaguacguc a 21

<210> 2235
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2235
ugacguacuu cuucagcaua uug 23

<210> 2236
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2236
accauugcuu cacuacccau a 21

<210> 2237
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2237
uaugggtagu gaagcaaugg uuu 23

<210> 2238
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2238
cugugcugua acacaaguag a 21

<210> 2239
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2239
ucuacutgug uuacagcaca gcu 23

<210> 2240
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2240
ugcuguaaca caaguagaug a 21

<210> 2241
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2241
ucaucuacuu guguuacagc aca 23

<210> 2242
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2242
acagcugugc uguaacacaa a 21

<210> 2243
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2243
uuugugtuac agcacagcug uca 23

<210> 2244
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2244
gcuguaacac aaguagaugc a 21

<210> 2245
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2245

ugcauctacu uguguuacag cac 23

<210> 2246
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2246
ucaaacuagu gcaugaauag a 21

<210> 2247
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2247
ucuauucaug cacuaguuug aua 23

<210> 2248
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2248
caaacuagug caugaauaga a 21

<210> 2249
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2249
uucuautcau gcacuaguuu gau 23

<210> 2250
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2250
ugcaggauga uuguacagaa a 21

<210> 2251
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2251
uuucugtaca aucauccugc aga 23

<210> 2252
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2252
gcaggaugau uguacagaau a 21

<210> 2253
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2253
uauucuguac aaucauccug cag 23

<210> 2254
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2254
caggaugauu guacagaauc a 21

<210> 2255
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2255
ugauuctgua caaucauccu gca 23

<210> 2256
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2256
uaucaaacua gugcaugaau a 21

<210> 2257
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2257
uauucatgca cuaguuugau aca 23

<210> 2258
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2258
uuugugccug uuuuaugugc a 21

<210> 2259
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2259
ugcacataaa acaggcacaa aga 23

<210> 2260
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2260
uugugccugu uuuaugugca a 21

<210> 2261
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2261
uugcacauaa aacaggcaca aag 23

<210> 2262
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2262
cugcaggaug auuguacaga a 21

<210> 2263
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2263
uucuguacaa ucauccugca gaa 23

<210> 2264
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2264

caggucauga gagaauggga a 21

<210> 2265
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2265
uucccatucu cucaugaccu ggg 23

<210> 2266
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2266
uaugcugaag aaguacgucc a 21

<210> 2267
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2267
uggacgtacu ucuucagcau auu 23

<210> 2268
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2268
augcugaaga aguacguccg a 21

<210> 2269
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2269
ucggacguac uucuucagca uau 23

<210> 2270
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2270
aaaccauugc uucacuaccc a 21

<210> 2271
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2271
uggguaguga agcaaugguu uug 23

<210> 2272
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2272
aaccauugcu ucacuaccca a 21

<210> 2273
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2273
uuggguagug aagcaauggu uuu 23

<210> 2274
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2274
uaugugcaca cauuaggcau a 21

<210> 2275
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2275
uaugcctaau gugugcacau aaa 23

<210> 2276
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2276
ugugcacaca uuaggcauug a 21

<210> 2277
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2277
ucaaugccua augugugcac aua 23

<210> 2278
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2278
ggaugauugu acagaaucau a 21

<210> 2279
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2279
uaugautcug uacaaucauc cug 23

<210> 2280
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2280
accauccaga acuggugcaa a 21

<210> 2281
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2281
uuugcaccag uucuggaugg uca 23

<210> 2282
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2282
caccgagaga gaaauguccca a 21

<210> 2283
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2283

uugggacauu cucucucggu gcu 23

<210> 2284
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2284
guuguauauu auucuugugg a 21

<210> 2285
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2285
uccacaagaa uaauauacaa cug 23

<210> 2286
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2286
uuaugugcac acauuaggca a 21

<210> 2287
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2287
uugccuaaug ugugcacaua aaa 23

<210> 2288
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2288
augugcacac auuaggcauu a 21

<210> 2289
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2289
uaaugccuaa ugugugcaca uaa 23

<210> 2290
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2290
gugcacacau uaggcauuga a 21

<210> 2291
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2291
uucaaugccu aaugugugca cau 23

<210> 2292
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2292
ugauuguaca gaaucauugc a 21

<210> 2293
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2293
ugcaaugauu cuguacaauc auc 23

<210> 2294
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2294
gcuucacuac ccaucggugu a 21

<210> 2295
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2295
uacaccgaug gguagugaag caa 23

<210> 2296
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2296
uuuuaugugc acacauuagg a 21

<210> 2297
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2297
uccuaatgug ugcacauaaa aca 23

<210> 2298
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2298
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2299
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2299
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2300
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2300
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2301
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2301
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2302
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2302

uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2303
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2303
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2304
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2304
uagugcaudg adauagauuc uca 23

<210> 2305
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2305
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2306
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2306
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2307
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2307
udgagaatcu auucaugcac uagu 24

<210> 2308
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2308
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2309
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2309
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2310
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2310
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2311
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2311
ugagaatcua uucaudgcac uagu 24

<210> 2312
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2312
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2313
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2313
ugagaatcua udtcaudgca cuagu 25

<210> 2314
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2314
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2315
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2315
ugagaatcua udtcaugcac uagu 24

<210> 2316
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2316
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2317
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2317
udgagaatcu auucaudgca cuagu 25

<210> 2318
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2318
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2319
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2319
udgagaatcu audtcaudgc acuagu 26

<210> 2320
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2320
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2321
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2321

udgagaatcu auucaugcac uagu 24

<210> 2322
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2322
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2323
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2323
ugagaatcua uucaudgcac uagu 24

<210> 2324
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2324
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2325
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2325
ugagaatcua udtcaudgca cuagu 25

<210> 2326
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2326
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2327
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2327
ugagaatcua udtcaugcac uagu 24

<210> 2328
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2328
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2329
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2329
udgagaatcu auucaudgca cuagu 25

<210> 2330
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2330
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2331
<211> 25
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2331
udgagaatcu auucaudgca cuagu 25

<210> 2332
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2332
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2333
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2333
udgagaatcu audtcaudgc acuagu 26

<210> 2334
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2334
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2335
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2335
udgagaatcu audtcaudgc acuagu 26

<210> 2336
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2336
uagugcaudg adauagauuc uca 23

<210> 2337
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2337
udgagaatcu audtcaudgc acuagu 26

<210> 2338
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2338
uagugcaudg adauagauuc uca 23

<210> 2339
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2339
udgagaatcu audtcaudgc acuagu 26

<210> 2340
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2340

uagugcaudg adauagauuc uca 23

<210> 2341
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2341
udgagaatcu audtcaudgc acuagu 26

<210> 2342
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2342
uagugcaudg adauagauuc uca 23

<210> 2343
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2343
udgagaatcu auucaudgca cuagu 25

<210> 2344
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2344
uagugcaudg adauagauuc uca 23

<210> 2345
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2345
udgadgadau cuauucaudg cacuagu 27

<210> 2346
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2346
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2347
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2347
udgagaatcu auucaudgca cuagu 25

<210> 2348
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2348
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2349
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2349
udgagadatc uauucaudgc acuagu 26

<210> 2350
<211> 22
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2350
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2351
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2351
udgagdaatc uauucaudgc acuagu 26

<210> 2352
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2352
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2353
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2353
udgagadatc uaudtcaudg cacuagu 27

<210> 2354
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2354
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2355
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2355
udgagdaatc uaudtcaudg cacuagu 27

<210> 2356
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2356
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2357
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2357
udgagadatc uaudtcaugc acuagu 26

<210> 2358
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2358
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2359
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2359

udgagdaatc uaudtcaugc acuagu 26

<210> 2360
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2360
uagugcaudg adauagauuc uca 23

<210> 2361
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2361
udgagdaatc uaudtcaugc acuagu 26

<210> 2362
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2362
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2363
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2363
udgagadatc uauucaudgc acuagu 26

<210> 2364
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2364
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2365
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2365
udgagdaatc uauucaudgc acuagu 26

<210> 2366
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2366
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2367
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2367
udgagadatc uaudtcaudg cacuagu 27

<210> 2368
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2368
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2369
<211> 27
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2369
udgagdaatc uaudtcaudg cacuagu 27

<210> 2370
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2370
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2371
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2371
udgagadatc uaudtcaugc acuagu 26

<210> 2372
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2372
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2373
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2373
udgagdaatc uaudtcaugc acuagu 26

<210> 2374
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2374
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2375
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2375
ugagaatcua uucaugcacu aug 23

<210> 2376
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2376
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2377
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2377
udgagadatc uaudtcaudg cacuaug 27

<210> 2378
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2378

uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2379
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2379
udgagdaatc uaudtcaudg cacuaug 27

<210> 2380
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2380
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2381
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2381
uuaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2382
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2382
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2383
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2383
uuaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2384
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2384
ggcuacdgaa aauccaaccu aa 22

<210> 2385
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2385
uuaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2386
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2386
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2387
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2387
uuaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2388
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2388
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2389
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2389
uuaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2390
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2390
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2391
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2391
uuaggutgga uuuucdguag ccgu 24

<210> 2392
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2392
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2393
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2393
uuaggutgga udtuucdgua gccgu 25

<210> 2394
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2394
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2395
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2395
uuaggutgga udtuucdgua gccgu 25

<210> 2396
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2396
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2397
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2397

uuaggutgga uuuucdguag ccgu 24

<210> 2398
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2398
ggcuacgada adauccaacc uaa 23

<210> 2399
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2399
uuaggutgga udtuucdgua gccgu 25

<210> 2400
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2400
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2401
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2401
uuaggutgga udtuucgùag ccgu 24

<210> 2402
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2402
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2403
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2403
uuaggutgga udtuucguag ccgu 24

<210> 2404
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2404
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2405
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2405
uuaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2406
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2406
ggcuacgada adauccaacc uaa 23

<210> 2407
<211> 24

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2407
uuaggutgga udtuucguag ccgu 24

<210> 2408
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2408
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2409
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2409
uuaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2410
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2410
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2411
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2411
uuaggutgga uuuucdguag ccgu 24

<210> 2412
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2412
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2413
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2413
uuaggutgga udtuucdgua gccgu 25

<210> 2414
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2414
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2415
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2415
uuaggutgga udtuucguag ccgu 24

<210> 2416
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2416

ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2417
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2417
uuaggdttgg auuuucguag ccgu 24

<210> 2418
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2418
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2419
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2419
uuaggdttgg auuuucdgua gccgu 25

<210> 2420
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2420
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2421
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2421
uuaggdttgg audtuucdgu agccgu 26

<210> 2422
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2422
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2423
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2423
uuaggdttgg audtuucgua gccgu 25

<210> 2424
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2424
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2425
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2425
uuagdgutgg auuuucguag ccgu 24

<210> 2426
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2426
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2427
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2427
uuagdgutgg auuuucdgua gccgu 25

<210> 2428
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2428
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2429
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2429
uuagdgutgg audtuucdgu agccgu 26

<210> 2430
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2430
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2431
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2431
uuagdgutgg audtuucgua gccgu 25

<210> 2432
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2432
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2433
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2433
uuaggutgga uuuucguagc cug 23

<210> 2434
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2434
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2435
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2435

uuaggutgga uuuucdguag ccug 24

<210> 2436
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2436
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2437
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2437
uuaggdttgg audtuucdgu agccug 26

<210> 2438
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2438
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2439
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2439
uuagdgutgg audtuucdgu agccug 26

<210> 2440
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2440
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2441
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2441
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2442
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2442
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2443
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2443
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2444
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2444
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2445
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2445
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2446
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2446
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2447
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2447
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2448
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2448
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2449
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2449
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2450
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2450
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2451
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2451
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2452
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2452
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2453
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2453
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2454
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2454

aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2455
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2455
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2456
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2456
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2457
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2457
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2458
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2458
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2459
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2459
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2460
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2460
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2461
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2461
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2462
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2462
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2463
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2463
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2464
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2464
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2465
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2465
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2466
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2466
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2467
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2467
uucugaauag udtuugcucu uucu 24

<210> 2468
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2468
aaagagcada adacuauuca gaa 23

<210> 2469
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2469
uucugaauag udtuugcucu uucu 24

<210> 2470
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2470
aaagagcada adacuauuca gaa 23

<210> 2471
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2471
uucugdaaua gudtuugdcu cuuucu 26

<210> 2472
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2472
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2473
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2473

uucugaauag uuuugcucuu uug 23

<210> 2474
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2474
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2475
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2475
uucugaauag uuuugcucuu uug 23

<210> 2476
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2476
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2477
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2477
uucugaauag uuuugcucuu uug 23

<210> 2478
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2478
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2479
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2479
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2480
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2480
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2481
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2481
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2482
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2482
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2483
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2483
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2484
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2484
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2485
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2485
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2486
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2486
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2487
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2487
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2488
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2488
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2489
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2489
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2490
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2490
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2491
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2491
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2492
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2492

uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2493
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2493
udgauaauga guaaaucaua aaac 24

<210> 2494
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2494
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2495
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2495
udgauaauga guaaaucaua aaac 24

<210> 2496
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2496
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2497
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2497
udgauaauga guaaaucaua aaac 24

<210> 2498
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2498
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2499
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2499
udgauaauga guaaaucaua aaac 24

<210> 2500
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2500
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2501
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2501
udgauaauga guaaaucaua aaac 24

<210> 2502
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2502
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2503
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2503
udgauaauga guaaaucaua aaac 24

<210> 2504
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2504
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2505
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2505
udgauadaug agudaaauca uaaaac 26

<210> 2506
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2506
uuuaugauuu dacucauuau ca 22

<210> 2507
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2507
udgauadaug agudaaauca uaaaac 26

<210> 2508
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2508
uuuaugauuu dacucauuau ca 22

<210> 2509
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2509
udgauadaug agudaaaudc auaaaac 27

<210> 2510
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2510
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2511
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2511

ugauaaugag uaaaucauaa aug 23

<210> 2512
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2512
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2513
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2513
udgauaauga guaaaucaua aaug 24

<210> 2514
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2514
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2515
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2515
udgauaauga guaaaucaua aaug 24

<210> 2516
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2516
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2517
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2517
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2518
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2518
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2519
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2519
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2520
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2520
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2521
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2521
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2522
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2522
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2523
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2523
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2524
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2524
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2525
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2525
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2526
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2526
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2527
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2527
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2528
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2528
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2529
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2529
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2530
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2530

uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2531
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2531
ugagaatcua utcaugcacu agu 23

<210> 2532
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2532
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2533
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2533
ugagaatcua utcaugcacu agu 23

<210> 2534
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2534
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2535
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2535
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2536
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2536
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2537
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2537
ugagaatcua utcaugcacu agu 23

<210> 2538
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2538
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2539
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2539
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2540
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2540
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2541
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2541
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2542
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2542
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2543
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2543
ugagaatcua utcaugcacu agu 23

<210> 2544
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2544
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2545
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2545
ugagaatcua utcaugcacu agu 23

<210> 2546
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2546
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2547
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2547
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2548
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2548
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2549
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2549

ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2550
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2550
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2551
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2551
ugagaatcua utcaugcacu agu 23

<210> 2552
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2552
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2553
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2553
ugagaatcua utcaugcacu agu 23

<210> 2554
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2554
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2555
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2555
ugagaatcua utcaugcacu agu 23

<210> 2556
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2556
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2557
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2557
ugagaatcua utcaugcacu agu 23

<210> 2558
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2558
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2559
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2559
ugagaatcua utcaugcacu agu 23

<210> 2560
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2560
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2561
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2561
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2562
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2562
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2563
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2563
ugagaaucua uucaugcacu agu 23

<210> 2564
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2564
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2565
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2565
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2566
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2566
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2567
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2567
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2568
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2568

uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2569
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2569
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2570
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2570
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2571
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2571
ugagaatcua utcaugcacu agu 23

<210> 2572
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2572
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2573
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2573
ugagaatcua utcaugcacu agu 23

<210> 2574
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2574
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2575
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2575
ugagaatcua utcaugcacu agu 23

<210> 2576
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2576
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2577
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2577
ugagaatcua utcaugcacu agu 23

<210> 2578
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2578
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2579
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2579
ugagaatcua utcaugcacu agu 23

<210> 2580
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2580
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2581
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2581
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2582
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2582
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2583
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2583
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2584
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2584
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2585
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2585
ugagaatcua utcaugcacu agu 23

<210> 2586
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2586
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2587
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2587

ugagaatcua utcaugcacu agu 23

<210> 2588
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2588
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2589
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2589
ugagaatcua utcaugcacu agu 23

<210> 2590
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2590
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2591
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2591
ugagaatcua utcaugcacu agu 23

<210> 2592
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2592
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2593
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2593
ugagaatcua uucaugcacu aug 23

<210> 2594
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2594
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2595
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2595
ugagaatcua utcaugcacu aug 23

<210> 2596
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2596
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2597
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2597
ugagaatcua utcaugcacu aug 23

<210> 2598
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2598
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2599
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2599
uuaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2600
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2600
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2601
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2601
uuaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2602
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2602
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2603
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2603
uuaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2604
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2604
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2605
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2605
uuaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2606
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2606

ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2607
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2607
uuaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2608
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2608
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2609
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2609
uuaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2610
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2610
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2611
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2611
uuaggutgga utuucguagc cgu 23

<210> 2612
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2612
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2613
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2613
uuaggutgga utuucguagc cgu 23

<210> 2614
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2614
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2615
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2615
uuaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2616
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2616
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2617
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2617
uuaggutgga utuucguagc cgu 23

<210> 2618
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2618
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2619
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2619
uuaggutgga utuucguagc cgu 23

<210> 2620
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2620
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2621
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2621
uuaggutgga utuucguagc cgu 23

<210> 2622
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2622
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2623
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2623
uuaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2624
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2624
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2625
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2625

uuaggutgga utuucguagc cgu 23

<210> 2626
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2626
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2627
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2627
uuaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2628
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2628
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2629
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2629
uuaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2630
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2630
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2631
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2631
uuaggutgga utuucguagc cgu 23

<210> 2632
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2632
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2633
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2633
uuaggutgga utuucguagc cgu 23

<210> 2634
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2634
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2635
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2635
uuaggttgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2636
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2636
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2637
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2637
uuaggttgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2638
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2638
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2639
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2639
uuaggttgga utuucguagc cgu 23

<210> 2640
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2640
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2641
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2641
uuaggttgga utuucguagc cgu 23

<210> 2642
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2642
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2643
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2643
uuaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2644
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2644

ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2645
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2645
uuaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2646
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2646
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2647
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2647
uuaggutgga utuucguagc cgu 23

<210> 2648
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2648
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2649
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2649
uuaggutgga utuucguagc cgu 23

<210> 2650
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2650
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2651
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2651
uuaggutgga uuuucguagc cug 23

<210> 2652
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2652
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2653
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2653
uuaggutgga uuuucguagc cug 23

<210> 2654
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2654
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2655
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2655
uuaggttgga utuucguagc cug 23

<210> 2656
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2656
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2657
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2657
uuaggutgga utuucguagc cug 23

<210> 2658
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2658
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2659
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2659
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2660
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2660
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2661
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2661
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2662
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2662
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2663
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2663

uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2664
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2664
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2665
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2665
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2666
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2666
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2667
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2667
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2668
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2668
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2669
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2669
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2670
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2670
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2671
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2671
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2672
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2672
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2673
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2673
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2674
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2674
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2675
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2675
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2676
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2676
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2677
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2677
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2678
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2678
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2679
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2679
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2680
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2680
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2681
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2681
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2682
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2682

aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2683
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2683
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2684
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2684
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2685
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2685
uucugaauag utuugcucuu ucu 23

<210> 2686
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2686
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2687
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2687
uucugaauag utuugcucuu ucu 23

<210> 2688
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2688
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2689
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2689
uucugaauag utuugcucuu ucu 23

<210> 2690
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2690
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2691
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2691
uucugaauag uuuugcucuu uug 23

<210> 2692
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2692
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2693
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2693
uucugaauag uuuugcucuu uug 23

<210> 2694
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2694
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2695
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2695
uucugaauag uuuugcucuu uug 23

<210> 2696
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2696
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2697
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2697
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2698
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2698
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2699
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2699
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2700
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2700
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2701
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2701
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2702
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2702
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2703
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2703
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2704
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2704
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2705
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2705
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2706
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2706
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2707
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2707
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2708
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2708
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2709
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2709
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2710
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2710
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2711
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2711
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2712
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2712
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2713
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2713
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2714
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2714
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2715
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2715
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2716
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2716
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2717
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2717
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2718
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2718
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2719
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2719
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2720
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2720

uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2721
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2721
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2722
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2722
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2723
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2723
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2724
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2724
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2725
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2725
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2726
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2726
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2727
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2727
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2728
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2728
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2729
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2729
ugauaaugag uaaaucauaa aug 23

<210> 2730
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2730
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2731
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2731
ugauaaugag uaaaucauaa aug 23

<210> 2732
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2732
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2733
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2733
ugauaaugag uaaaucauaa aug 23

<210> 2734
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2734
ggcuacgada adauccaacc uaa 23

<210> 2735
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2735
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2736
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2736
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2737
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2737
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2738
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2738
aaagagcada adacuauuca gaa 23

<210> 2739
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2739
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2740
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2740
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2741
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2741
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2742
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2742
uuaggutgga udtuucdgua gccgu 25

<210> 2743
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2743
uuaggutgga utuucguagc cgu 23

<210> 2744
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2744
uucugaauag udtuugcucu uucu 24

<210> 2745
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2745
uucugaauag utuugcucuu ucu 23

<210> 2746
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2746
uucugdaaua gudtuugdcu cuuucu 26

<210> 2747
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2747
uucugaauag utuugcucuu ucu 23

<210> 2748
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2748
ugauaaugag uaaaucauaa aug 23

<210> 2749
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2749
ugauaaugag uaaaucauaa aug 23

<210> 2750
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2750
uagugcauga auagauucuc u 21

<210> 2751
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2751
agagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2752
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2752
aaagagcaaa acuauucaga u 21

<210> 2753
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2753
aucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2754
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2754
agaaagagca aaacuauuca gau 23

<210> 2755
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2755
uuggccaaca ugauuaguga u 21

<210> 2756
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2756
aucacuaauc auguuggcca aga 23

<210> 2757
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2757
ucuuggccaa caugauuagu gaa 23

<210> 2758
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2758

ucuggguuga caaauaucaa u 21

<210> 2759
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2759
auugauauuu gucaacccag aac 23

<210> 2760
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2760
guucuggguu gacaaauauc aag 23

<210> 2761
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2761
uuuaugauuu acucauuauc u 21

<210> 2762
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2762
agauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2763
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2763
guuuuaugau uuacucauua ucg 23

<210> 2764
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2764
augccugaac uugaauuaau u 21

<210> 2765
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2765
aauuaauuca aguucaggca ucu 23

<210> 2766
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2766
agaugccuga acuugaauua auc 23

<210> 2767
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2767
agaugccuga acuugaauua u 21

<210> 2768
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2768
auaauucaag uucaggcauc uac 23

<210> 2769
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2769
guagaugccu gaacuugaau uaa 23

<210> 2770
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2770
gccugaacuu gaauuaaucc u 21

<210> 2771
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2771
aggauuaauu caaguucagg cau 23

<210> 2772
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2772
augccugaac uugaauuaau cca 23

<210> 2773
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2773
gugguuugug acccaauuaa u 21

<210> 2774
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2774
auuaauuggg ucacaaacca caa 23

<210> 2775
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2775
uugugguuug ugacccaauu aag 23

<210> 2776
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2776
cagaugcuuu agagagauuu u 21

<210> 2777
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2777

aaaaucucuc uaaagcaucu gaa 23

<210> 2778
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2778
uucagaugcu uuagagagau uuu 23

<210> 2779
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2779
ucuugccuaa guauuccuuu u 21

<210> 2780
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2780
aaaaggaaua cuuaggcaag aga 23

<210> 2781
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2781
ucucuugccu aaguauuccu uuc 23

<210> 2782
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2782
uugcugcuuc ugcuauauuu u 21

<210> 2783
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2783
aaaauauagc agaagcagca auc 23

<210> 2784
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2784
gauugcugcu ucugcuauau uug 23

<210> 2785
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2785
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2786
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2786
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2787
<211> 22
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2787
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2788
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2788
udgagaatcu auucaudgca cuagu 25

<210> 2789
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2789
uagugcaudg adauagauuc uca 23

<210> 2790
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2790
udgagaatcu auucaudgca cuagu 25

<210> 2791
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2791
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2792
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2792
udgagdaatc uaudtcaugc acuagu 26

<210> 2793
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2793
uagugcaudg aauagauucu ca 22

<210> 2794
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2794
udgagdaatc uaudtcaudg cacuagu 27

<210> 2795
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2795
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2796
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2796

uuaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2797
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2797
ggcuacgada adauccaacc uaa 23

<210> 2798
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2798
uuaggutgga udtuucdgua gccgu 25

<210> 2799
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2799
ggcuacgada adauccaacc uaa 23

<210> 2800
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2800
uuaggutgga udtuucguag ccgu 24

<210> 2801
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2801
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2802
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2802
uuaggutgga uuuucdguag ccgu 24

<210> 2803
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2803
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2804
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2804
uuaggdttgg auuuucdgua gccgu 25

<210> 2805
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2805
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2806
<211> 26
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2806
uuaggdttgg audtuucdgu agccgu 26

<210> 2807
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2807
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2808
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2808
uuagdgutgg audtuucgua gccgu 25

<210> 2809
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2809
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2810
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2810
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2811
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2811
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2812
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2812
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2813
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2813
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2814
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2814
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2815
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2815

aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2816
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2816
uucugaauag udtuugcucu uucu 24

<210> 2817
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2817
aaagagcada adacuauuca gaa 23

<210> 2818
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2818
uucugaauag udtuugcucu uucu 24

<210> 2819
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2819
aaagagcada adacuauuca gaa 23

<210> 2820
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2820
uucugdaaua gudtuugdcu cuuucu 26

<210> 2821
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2821
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2822
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2822
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2823
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2823
uuuaugauuu dacucauuau ca 22

<210> 2824
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2824
udgauadaug agudaaaudc auaaaac 27

<210> 2825
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2825
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2826
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2826
udgauaauga guaaaucaua aaug 24

<210> 2827
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2827
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2828
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2828
udgauaauga guaaaucaua aaug 24

<210> 2829
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2829
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2830
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2830
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2831
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2831
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2832
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2832
ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2833
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2833
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2834
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2834

ugagaatcua uucaugcacu agu 23

<210> 2835
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2835
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2836
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2836
ugagaatcua utcaugcacu agu 23

<210> 2837
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2837
uagugcauga auagauucuc a 21

<210> 2838
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2838
ugagaatcua utcaugcacu agu 23

<210> 2839
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2839
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2840
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2840
uuaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2841
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2841
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2842
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2842
uuaggutgga utuucguagc cgu 23

<210> 2843
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2843
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2844
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2844
uuaggutgga utuucguagc cgu 23

<210> 2845
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2845
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2846
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2846
uuaggutgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2847
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2847
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2848
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2848
uuaggttgga uuuucguagc cgu 23

<210> 2849
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2849
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2850
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2850
uuaggttgga utuucguagc cgu 23

<210> 2851
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2851
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2852
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2852
uuaggutgga utuucguagc cgu 23

<210> 2853
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2853

aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2854
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2854
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2855
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2855
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2856
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2856
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2857
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2857
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2858
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2858
uucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2859
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2860
uucugaauag utuugcucuu ucu 23

<210> 2861
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2861
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2862
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2862
uucugaauag utuugcucuu ucu 23

<210> 2863
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2863
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2864
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2864
uucugaauag utuugcucuu ucu 23

<210> 2865
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2865
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2866
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2866
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2867
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2867
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2868
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2868
ugauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2869
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2869
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2870
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2870
ugauaaugag uaaaucauaa aug 23

<210> 2871
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2871
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2872
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2872
ugauaaugag uaaaucauaa aug 23

<210> 2873
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2873
aaaauccaac cuacaaguuc a 21

<210> 2874
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2874
ugaacutgua gguuggauuu ucg 23

<210> 2875
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2875
ggcuacgada adauccaacc uaa 23

<210> 2876
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2876
uuaggutgga udtuucdgua gccgu 25

<210> 2877
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2877
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2878
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2878
uucugaauag udtuugcucu uucu 24

<210> 2879
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2879
aaagagcada adacuauuca gaa 23

<210> 2880
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2880
uucugdaaua gudtuugdcu cuuucu 26

<210> 2881
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2881
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2882
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2882
ugauaaugag uaaaucauaa aug 23

<210> 2883
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2883
cgaaaaucca accuacaagu ucu 23

<210> 2884
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2884
agaacuugua gguuggauuu ucg 23

<210> 2885
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2885
acggcuacga aaauccaacc uac 23

<210> 2886
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2886
guagguugga uuuucguagc cgu 23

<210> 2887
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2887
agaaagagca aaacuauuca gau 23

<210> 2888
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2888
aucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2889
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2889
agaaagagca aaacuauuca gau 23

<210> 2890
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2890
aucugaauag uuuugcucuu ucu 23

<210> 2891
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2891

guuuuaugau uuacucauua ucg 23

<210> 2892
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2892
cgauaaugag uaaaucauaa aac 23

<210> 2893
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2893
aaaauccaac cuacaaguuc a 21

<210> 2894
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2894
ugaacutgua gguuggauuu ucg 23

<210> 2895
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2895
ggcuacgaaa auccaaccua a 21

<210> 2896
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>

<223> 合成

<400> 2896
uuaggutgga utuucguagc cgu 23

<210> 2897
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2897
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2898
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2898
uucugaauag utuugcucuu ucu 23

<210> 2899
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2899
aaagagcaaa acuauucaga a 21

<210> 2900
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2900
uucugaauag utuugcucuu ucu 23

<210> 2901
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2901
uuuaugauuu acucauuauc a 21

<210> 2902
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 合成

<400> 2902
ugauaaugag uaaaucauaa aug 23

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種抑制類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中該 RNAi 劑包含正義股與反義股，及

其中該反義股包含互補區，其包含至少 15 個連續核苷酸，其與表 2A、2B、3、5A、5B、6、9、10 至 15、16A、16B、26、與 30 中任一個表所列任一反義序列之差異不超過 3 個核苷酸。

【第2項】 一種抑制類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中該 RNAi 劑包含正義股與反義股，

其中該正義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與表 2A、2B、3、5A、5B、6、9、10 至 15、16A、16B、26、與 30 中所示任一正義股序列之差異不超過 3 個核苷酸；及

其中該反義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與表 2A、2B、3、5A、5B、6、9、10-15、16A、16B、26、與 30 中所示任一反義股核苷酸序列之差異不超過 3 個核苷酸。

【第3項】 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中至少一個該正義股與該反義股包含一個或多個親脂性部份體，可視需要利用連接子或載劑，接合至一個或多個內部核苷酸位置。

【第4項】 一種抑制類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中該 dsRNA 劑包含正義股與反義股，

其中該正義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與 SEQ ID NO：1 至 14 中任一個核苷酸序列之差異不超過 3 個核苷酸，其中 SEQ ID NO：1 至 14 中取代任何胸腺嘧啶之尿嘧啶不計算在造成與 SEQ ID NO：1 至 14 中任一個核苷酸序列不

超過 3 個核苷酸之該差異中；及

其中該反義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與 SEQ ID NO：15-28 中任一個核苷酸序列之差異不超過 3 個核苷酸，其中 SEQ ID NO：15-28 中取代任何胸腺嘧啶之尿嘧啶不計算在造成與 SEQ ID NO：15-28 中任一個核苷酸序列不超過 3 個核苷酸之該差異中，

其中至少一個該正義股與該反義股包含一個或多個親脂性部份體，可視需要利用連接子或載劑，接合至一個或多個內部核苷酸位置。

【第5項】 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所述之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中該正義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與選自下列各物所組成群中之雙螺旋正義股核苷酸序列之核苷酸序列之差異不超過 3 個核苷酸：AD-392911、AD-392912、AD-392816、AD-392704、AD-392843、AD-392855、AD-392840、AD-392835、AD-392729、AD-392916、AD-392876、AD-392863、AD-392917、AD-392783、AD-392765、AD-392791、AD-392800、AD-392711、AD-392801、AD-392826、AD-392818、AD-392792、AD-392802、AD-392766、AD-392767、AD-392834、AD-392974、AD-392784、AD-392744、AD-392752、AD-392737、AD-392918、AD-392919、AD-392803、AD-392804、AD-392827、AD-392828、AD-392785、AD-392829、AD-392920、AD-392921、AD-392768、AD-392805、AD-392769、AD-392753、AD-392714、AD-392703、AD-392715、AD-392836、AD-392966、AD-392832、AD-392972、AD-392961、AD-392967、AD-392894、AD-392864、AD-392865、AD-392922、AD-392833、AD-392968、AD-392962、AD-392963、AD-392969、AD-392973、AD-392923、AD-392866、AD-392877、AD-392707、AD-392926、AD-392927、AD-392717、AD-392700、AD-392878、

AD-392718、AD-392929、AD-392819、AD-392745、AD-392770、AD-392806、

AD-392771、AD-392820、AD-392821、AD-392786、AD-392772、AD-392699、

AD-392868、AD-392719、AD-392880、AD-392930、AD-392932、AD-392869、

AD-392870、AD-392896、AD-392720、AD-392746、AD-392773、AD-392807、

AD-392730、AD-392721、AD-392933、AD-392881、AD-392897、AD-392898、

AD-392899、AD-392935、AD-392882、AD-392738、AD-392739、AD-392936、

AD-392900、AD-392901、AD-392937、AD-392883、AD-392975、AD-392938、

AD-392902、AD-392941、AD-392942、AD-392943、AD-392944、AD-392903、

AD-392775、AD-392758、AD-392945、AD-392884、AD-392947、AD-392748、

AD-392759、AD-392837、AD-392970、AD-392976、AD-392965、AD-392831、

AD-392904、AD-392885、AD-392886、AD-392776、AD-392887、AD-392722、

AD-392760、AD-392731、AD-392709、AD-392723、AD-392948、AD-392724、

AD-392949、AD-392725、AD-392950、AD-392732、AD-392726、AD-392862、

AD-392951、AD-392871、AD-392872、AD-397183、AD-397175、AD-397177、

AD-397176、AD-397260、AD-397266、AD-397267、AD-397178、AD-397180、

AD-397184、AD-397179、AD-397224、AD-397225、AD-397203、AD-397185、

AD-397195、AD-397204、AD-397191、AD-397251、AD-397240、AD-397205、

AD-397254、AD-397259、AD-397247、AD-397233、AD-397181、AD-397196、

AD-397197、AD-397226、AD-397212、AD-397182、AD-397227、AD-397217、

AD-397213、AD-397229、AD-397264、AD-397265、AD-397209、AD-397192、

AD-397210、AD-397219、AD-397214、AD-397220、AD-397230、AD-397231、

AD-397193、AD-397190、AD-397200、AD-397248、AD-397207、AD-397211、

AD-397243、AD-397246、AD-397223、AD-397202、AD-397256、AD-397257、AD-397258、AD-397250、AD-397244、AD-454972、AD-454973、AD-454842、AD-454843、AD-454844、AD-994379、AD-961583、AD-961584、AD-961585、與 AD-961586。

【第6項】 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所述之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中反義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與選自下列各物所組成群中之雙螺旋之反義股核苷酸序列之差異不超過 3 個核苷酸：AD-392911、AD-392912、AD-392816、AD-392704、AD-392843、AD-392855、AD-392840、AD-392835、AD-392729、AD-392916、AD-392876、AD-392863、AD-392917、AD-392783、AD-392765、AD-392791、AD-392800、AD-392711、AD-392801、AD-392826、AD-392818、AD-392792、AD-392802、AD-392766、AD-392767、AD-392834、AD-392974、AD-392784、AD-392744、AD-392752、AD-392737、AD-392918、AD-392919、AD-392803、AD-392804、AD-392827、AD-392828、AD-392785、AD-392829、AD-392920、AD-392921、AD-392768、AD-392805、AD-392769、AD-392753、AD-392714、AD-392703、AD-392715、AD-392836、AD-392966、AD-392832、AD-392972、AD-392961、AD-392967、AD-392894、AD-392864、AD-392865、AD-392922、AD-392833、AD-392968、AD-392962、AD-392963、AD-392969、AD-392973、AD-392923、AD-392866、AD-392877、AD-392707、AD-392926、AD-392927、AD-392717、AD-392700、AD-392878、AD-392718、AD-392929、AD-392819、AD-392745、AD-392770、AD-392806、AD-392771、AD-392820、AD-392821、AD-392786、AD-392772、AD-392699、AD-392868、AD-392719、AD-392880、AD-392930、AD-392932、AD-392869、AD-392870、

AD-392896、AD-392720、AD-392746、AD-392773、AD-392807、AD-392730、AD-392721、AD-392933、AD-392881、AD-392897、AD-392898、AD-392899、AD-392935、AD-392882、AD-392738、AD-392739、AD-392936、AD-392900、AD-392901、AD-392937、AD-392883、AD-392975、AD-392938、AD-392902、AD-392941、AD-392942、AD-392943、AD-392944、AD-392903、AD-392775、AD-392758、AD-392945、AD-392884、AD-392947、AD-392748、AD-392759、AD-392837、AD-392970、AD-392976、AD-392965、AD-392831、AD-392904、AD-392885、AD-392886、AD-392776、AD-392887、AD-392722、AD-392760、AD-392731、AD-392709、AD-392723、AD-392948、AD-392724、AD-392949、AD-392725、AD-392950、AD-392732、AD-392726、AD-392862、AD-392951、AD-392871、AD-392872、AD-397183、AD-397175、AD-397177、AD-397176、AD-397260、AD-397266、AD-397267、AD-397178、AD-397180、AD-397184、AD-397179、AD-397224、AD-397225、AD-397203、AD-397185、AD-397195、AD-397204、AD-397191、AD-397251、AD-397240、AD-397205、AD-397254、AD-397259、AD-397247、AD-397233、AD-397181、AD-397196、AD-397197、AD-397226、AD-397212、AD-397182、AD-397227、AD-397217、AD-397213、AD-397229、AD-397264、AD-397265、AD-397209、AD-397192、AD-397210、AD-397219、AD-397214、AD-397220、AD-397230、AD-397231、AD-397193、AD-397190、AD-397200、AD-397248、AD-397207、AD-397211、AD-397243、AD-397246、AD-397223、AD-397202、AD-397256、AD-397257、AD-397258、AD-397250、AD-397244、AD-454972、AD-454973、AD-454842、AD-454843、AD-454844、AD-994379、AD-961583、AD-961584、AD-961585、與 AD-961586。

【第7項】 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之雙股 RNAi 劑，其中雙股 RNAi 劑包含至少一個經修飾核苷酸。

【第8項】 如申請專利範圍第 3 至 6 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中以 $logK_{ow}$ 測定親脂性部份體之親脂性超過 0。

【第9項】 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中由雙股 RNAi 劑於血漿蛋白質結合分析法中之未結合比例所測定雙股 RNAi 劑之疏水性超過 0.2。

【第10項】 如申請專利範圍第 9 項所述之雙股 RNAi 劑，其中血漿蛋白質結合分析法為使用人類血清白蛋白之蛋白質之電泳位移分析法。

【第11項】 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中該正義股之所有核苷酸為經修飾核苷酸。

【第12項】 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中反義股之實質上所有核苷酸為經修飾核苷酸。

【第13項】 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中該正義股之所有核苷酸為經修飾核苷酸。

【第14項】 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中反義股之所有核苷酸為經修飾核苷酸。

【第15項】 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中該正義股之所有核苷酸與反義股之所有核苷酸為經修飾核苷酸。

【第16項】 如申請專利範圍第 7 及 11 至 15 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中至少一個經修飾核苷酸係選自下列各物所組成群中：去氧-核苷酸、3’-末端去氧-胸腺嘧啶(dT)核苷酸、2'-O-甲基修飾核苷酸、2'-氟修飾核苷酸、2'-去氧

修飾核苷酸、鎖核苷酸、非鎖核苷酸、構型限制性核苷酸、限制性乙基核苷酸、去鹼基核苷酸、2'-胺基修飾核苷酸、2'-O-烯丙基修飾核苷酸、2'-C-烷基修飾核苷酸、2'-羥基修飾核苷酸、2'-甲氧基乙基修飾核苷酸、2'-O-烷基修飾核苷酸、嗎啉基核苷酸、胺基磷酸酯、包含非天然鹼基之核苷酸、四氫哌喃修飾核苷酸、1,5-脫水己糖醇修飾核苷酸、環己烯基修飾核苷酸、包含 5'-硫代磷酸根之核苷酸、包含 5'-甲基膦酸根之核苷酸、包含 5'-磷酸酯或 5'-磷酸酯擬似物之核苷酸、包含乙烯基磷酸酯之核苷酸、包含腺苷-二醇核酸(GNA)之核苷酸、包含胸苷-二醇核酸(GNA) S-異構物之核苷酸、包含 2-羥基甲基-四氫呋喃-5-磷酸酯之核苷酸、包含 2'-去氧胸苷-3'磷酸酯之核苷酸、包含 2'-去氧鳥苷-3'-磷酸酯之核苷酸、及鏈接至膽固醇基衍生物與十二碳烷酸雙癸基醯胺基之末端核苷酸。

【第17項】 如申請專利範圍第 16 項所述之雙股 RNAi 劑，其中該經修飾核苷酸係選自下列各物所組成群中：2'-去氧-2'-氟修飾核苷酸、2'-去氧修飾核苷酸、3'-末端去氧-胸腺嘧啶核苷酸(dT)、鎖核苷酸、去鹼基核苷酸、2'-胺基修飾核苷酸、2'-烷基修飾核苷酸、嗎啉基核苷酸、胺基磷酸酯、及包含非天然鹼基之核苷酸。

【第18項】 如申請專利範圍第 16 項所述之雙股 RNAi 劑，其中該經修飾核苷酸包含 3'-末端去氧-胸腺嘧啶核苷酸(dT)之短序列。

【第19項】 如申請專利範圍第 16 項所述之雙股 RNAi 劑，其中核苷酸上之修飾為 2'-O-甲基、GNA 及 2'氟修飾。

【第20項】 如申請專利範圍第 16 項所述之雙股 RNAi 劑，其進一步包含至少一個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結。

【第21項】 如申請專利範圍第 20 項所述之雙股 RNAi 劑，其中雙股 RNAi 劑

包含 6 至 8 個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結。

【第22項】 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑，其中互補區之長度為至少 17 個核苷酸。

【第23項】 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑，其中互補區之長度為 19 至 23 個核苷酸。

【第24項】 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑，其中互補區之長度為 19 個核苷酸。

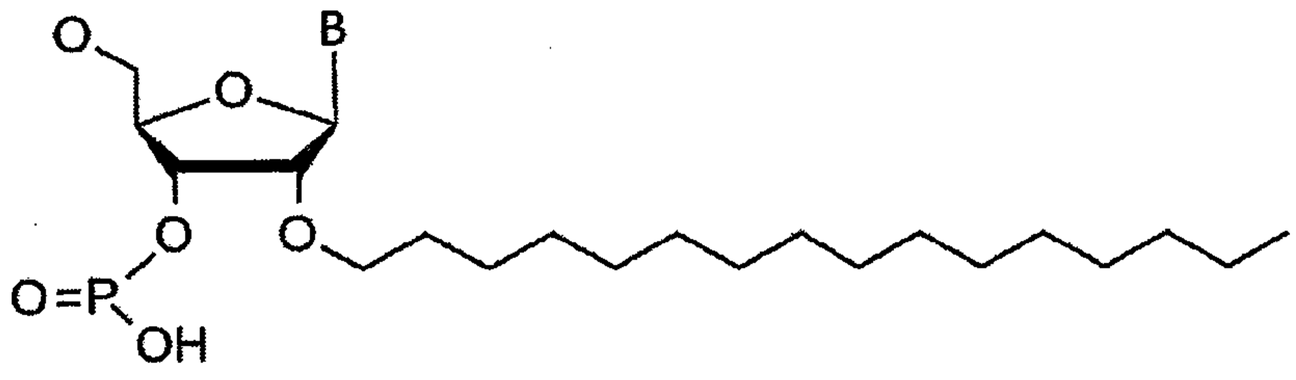
【第25項】 如申請專利範圍第 1 至 24 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中各股之長度不超過 30 個核苷酸。

【第26項】 如申請專利範圍第 1 至 25 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中至少一股包含具有至少 1 個核苷酸之 3’突出段。

【第27項】 如申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中至少一股包含具有至少 2 個核苷酸之 3’ 突出段。

【第28項】 如申請專利範圍第 1 至 27 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中雙股 RNAi 劑進一步包含 C16 配體，其利用單價或分支二價或三價連接子接合至正義股之 3’端、5’端、或 3’端與 5’端。

【第29項】 如申請專利範圍第 28 項所述之雙股 RNAi 劑，其中配體為



，

其中 B 為核苷酸鹼基或核苷酸鹼基類似物，視需要其中 B 係選自下列各物

所組成群中：腺嘌呤、鳥嘌呤、胞嘧啶、胸腺嘧啶與尿嘧啶。

【第30項】 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑，其中互補區包含表 2A、2B、3、5A、5B、6、9、10 至 15、16A、16B、26 與 30 中任一個表之任一反義序列。

【第31項】 如申請專利範圍第 1 項所述之雙股 RNAi 劑，其中互補區係由表 2A、2B、3、5A、5B、6、9、10 至 15、16A、16B、26 與 30 中任一個表之任一反義序列組成。

【第32項】 如申請專利範圍第 3 至 6 及 8 至 10 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中內部位置包括除了股的各端起末端兩個位置以外之所有位置。

【第33項】 如申請專利範圍第 32 項所述之雙股 RNAi 劑，其中內部位置包括除了股的各端起末端三個位置以外之所有位置。

【第34項】 如申請專利範圍第 32 或 33 項所述之雙股 RNAi 劑，其中內部位置不包括正義股之裂解位點區。

【第35項】 如申請專利範圍第 32 項所述之雙股 RNAi 劑，其中內部位置不包括從正義股 5’-端算起之位置 9 至 12。

【第36項】 如申請專利範圍第 32 項所述之雙股 RNAi 劑，其中內部位置不包括從正義股 3’-端算起之位置 11 至 13。

【第37項】 如申請專利範圍第 32 或 33 項所述之雙股 RNAi 劑，其中內部位置不包括反義股之裂解位點區。

【第38項】 如申請專利範圍第 37 項所述之雙股 RNAi 劑，其中內部位置不包括從反義股 5’-端算起之位置 12 至 14。

【第39項】 如申請專利範圍第 32 或 33 項所述之雙股 RNAi 劑，其中內部位

置不包括正義股上從 3’-端算起之位置 11 至 13 及反義股上從 5’-端算起之位置 12 至 14。

【第40項】 如申請專利範圍第 3 至 6 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中一個或多個親脂性部份體係接合至一個或多個下列內部位置：正義股上位置 4 至 8 與 13 至 18 及反義股上位置 6 至 10 與 15 至 18(從各股之 5’-端算起)。

【第41項】 如申請專利範圍第 40 項所述之雙股 RNAi 劑，其中一個或多個親脂性部份體係接合至一個或多個下列內部位置：正義股上位置 5、6、7、15、與 17 及反義股上位置 15 與 17(從各股之 5’-端算起)。

【第42項】 如申請專利範圍第 3 或 4 項所述之雙股 RNAi 劑，其中親脂性部份體為脂系、脂環系、或多脂環系化合物。

【第43項】 如申請專利範圍第 3 或 4 項所述之雙股 RNAi 劑，其中親脂性部份體為脂質、膽固醇、視黃酸、膽酸、金剛烷乙酸、1-芘丁酸、二氫睾固酮、1,3-雙-O(十六碳烷基)甘油、香葉草基氧己醇、十六碳烷基甘油、龍腦、薄荷醇、1,3-丙二醇、十七碳烷基、棕櫚酸、肉荳蔻酸、O3-(油醯基)石膽酸、O3-(油醯基)膽烯酸、二甲氧基三苯甲基、或啡噁吡(phenoxazine)。

【第44項】 如申請專利範圍第 3 或 4 項所述之雙股 RNAi 劑，其中親脂性部份體包含飽和或不飽和 C_4-C_{30} 烴鏈，及選自下列之視需要選用之官能基：羥基、胺、羧酸、磺酸酯、磷酸酯、硫醇、疊氮化物、與炔。

【第45項】 如申請專利範圍第 44 項所述之雙股 RNAi 劑，其中親脂性部份體包含飽和或不飽和 C_6-C_{18} 烴鏈。

【第46項】 如申請專利範圍第 45 項所述之雙股 RNAi 劑，其中親脂性部份體包含飽和或不飽和 C_{16} 烴鏈。

【第47項】 如申請專利範圍第 3 或 4 項所述之雙股 RNAi 劑，其中親脂性部份體係利用載劑接合，該載劑置換內部位置中一個或多個核苷酸(群)。

【第48項】 如申請專利範圍第47項所述之雙股RNAi劑，其中載劑為選自下列各物所組成群中之環狀基團：吡咯啶基、吡唑啉基、吡唑啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、哌啶基、哌咔基、[1,3]二氧雜環戊烷基、噁唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、喹噁啉基、嗒咔酮基、四氫呋喃基、及十氫萘基；或為以絲胺醇主幹或二乙醇胺主幹為主之無環部份體。

【第49項】 如申請專利範圍第 3 至 6 及 8 至 48 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中親脂性部份體係利用包含醚、硫醚、脲、碳酸酯、胺、醯胺、馬來醯亞胺-硫醚、二硫化物、磷酸二酯、磺醯胺、點擊反應(click reaction)產物、或胺甲酸酯之連接子接合雙股 RNAi 劑。

【第50項】 如申請專利範圍第 3 至 6 及 8 至 49 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中親脂性部份體係接合核鹼基、糖部分體、或核苷酸之間鏈結。

【第51項】 如申請專利範圍第 1 至 50 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其進一步在反義股 5’-端包含磷酸酯或磷酸酯擬似物。

【第52項】 如申請專利範圍第 51 項所述之雙股 RNAi 劑，其中磷酸酯擬似物為 5’-乙烯基膦酸酯(VP)。

【第53項】 如申請專利範圍第 1 至 52 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其進一步包含靶向配體，其靶向介導傳遞至 CNS 組織之受體。

【第54項】 如申請專利範圍第 53 項所述之雙股 RNAi 劑，其中靶向配體為 C16 配體。

【第55項】 如申請專利範圍第 1 至 54 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其

進一步包含靶向腦組織之靶向配體。

【第56項】 如申請專利範圍第1至55項中任一項所述之雙股RNAi劑，其中親脂性部份體或靶向配體係利用選自下列各物所組成群中之生物可裂解性連接子接合：DNA、RNA、二硫化物、醯胺；半乳糖胺、葡糖胺、葡萄糖、半乳糖、甘露糖之官能基化單糖或寡醣，及其組合。

【第57項】 如申請專利範圍第 3 至 6 及 8 至 56 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中該正義股之 3’端係利用封端基保護，其為具有胺之環狀基團，該環狀基團係選自下列各物所組成群中：吡咯啶基、吡唑啉基、吡唑啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、哌啶基、哌吡基、[1,3]二氧雜環戊烷基、噁唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、喹噁啉基、嗒吡酮基、四氫呋喃基、與十氫萘基。

【第58項】 如申請專利範圍中第 1 至 57 項任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中 RNAi 劑包含至少一個選自下列各物所組成群中之經修飾核苷酸：2'-O-甲基修飾核苷酸、2'-氟修飾核苷酸、包含二醇核酸(GNA)之核苷酸、與包含乙烯基磷酸酯之核苷酸，視需要其中 RNAi 劑包含至少一個下列各修飾：2'-O-甲基修飾核苷酸、2'-氟修飾核苷酸、包含二醇核酸(GNA)之核苷酸、與包含乙烯基磷酸酯之核苷酸。

【第59項】 如申請專利範圍第 1 至 58 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中 RNAi 劑包含如第 1A 圖、第 1B 圖、表 2A 或表 5A 所示之經修飾核苷酸型態(其中 2’-C16、2’-O-甲基、GNA、硫代磷酸酯與 2’-氟修飾之位置示於第 1A 圖、第 1B 圖、表 2A 或表 5A，與所出示 RNAi 劑之個別核苷酸鹼基序列無關)。

【第60項】 一種抑制類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中該雙股 RNAi 劑包含與反義股互補之正義股，其中該反義股包含一個與

編碼 APP 之 mRNA 之一部份互補之區，其中各股之長度為約 14 至約 30 個核苷酸，其中該雙股 RNAi 劑係由式(III)代表：

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

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

其中：

i、j、k、與 l 分別獨立為 0 或 1；

p、p'、q、與 q'分別獨立為 0 至 6；

各 N_a 與 N_a'分別獨立代表包含 0 至 25 個核苷酸之寡核苷酸序列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合，各序列包含至少兩個不同修飾之核苷酸；

各 N_b 與 N_b'分別獨立代表包含 0 至 10 個核苷酸之寡核苷酸序列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合；

各 n_p、n_p'、n_q、與 n_q'(其分別可能存在或不存在)分別獨立代表突出段核苷酸；

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'、與 Z'Z'Z'分別獨立代表一個在三個連續核苷酸上具有三個相同修飾之基序；

N_b 上之修飾不同於 Y 上之修飾，及 N_b'上之修飾不同於 Y'上之修飾；及

其中該正義股係接合至少一個配體。

【第61項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中 i 為 0；j 為 0；i 為 1；j 為 1；i 與 j 二者均為 0；或 i 與 j 二者均為 1。

【第62項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中 k 為 0；l 為 0；k 為 1；l 為 1；k 與 l 二者均為 0；或 k 與 l 二者均為 1。

【第63項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中 XXX 係與 X'X'X'互補，YYY 係與 Y'Y'Y'互補，及 ZZZ 係與 Z'Z'Z'互補。

【第64項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中 YYY 基序出現在或接近正義股之裂解位點。

【第65項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中 Y'Y'Y'基序出現在反義股從 5'-端起之 11、12 與 13 位置。

【第66項】 如申請專利範圍第 65 項所述之雙股 RNAi 劑，其中 Y'為 2'-O-甲基。

【第67項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中式(III)係由式(IIIa)代表：

正義：5' n_p -N_a -Y Y Y -N_a - n_q 3'

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

【第68項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中式(III)係由式(IIIb)代表：

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

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

其中各 N_b 與 N_b'分別獨立代表包含 1 至 5 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【第69項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中式(III)係由式(IIIc)代表：

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

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

其中各 N_b 與 N_b'分別獨立代表包含 1 至 5 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【第70項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中式(III)係由式(IIId)代表：

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

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

其中各 N_b 與 N_b'分別獨立代表包含 1 至 5 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列，及各 N_a 與 N_a'分別獨立代表包含 2 至 10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【第71項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中雙股區之長度為 15 至 30 對核苷酸。

【第72項】 如申請專利範圍第 71 項所述之雙股 RNAi 劑，其中雙股區之長度為 17 至 23 對核苷酸。

【第73項】 如申請專利範圍第 71 項所述之雙股 RNAi 劑，其中雙股區之長度為 17 至 25 對核苷酸。

【第74項】 如申請專利範圍第 71 項所述之雙股 RNAi 劑，其中雙股區之長度為 23 至 27 對核苷酸。

【第75項】 如申請專利範圍第 71 項所述之雙股 RNAi 劑，其中雙股區之長度為 19 至 21 對核苷酸。

【第76項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中雙股區之長度為 21 至 23 對核苷酸。

【第77項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中各股具有 15 至 30 個核苷酸。

【第78項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中各股具有 19 至 30 個核苷酸。

【第79項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中核苷酸上之修飾為選自下列各物所組成群中：LNA、二醇核酸(GNA)、HNA、CeNA、2′-甲氧基乙基、2′-O-烷基、2′-O-烯丙基、2′-C-烯丙基、2′-氟、2′-去氧、2’-羥基、及其組合，較佳係其中核苷酸上之修飾為選自下列各物所組成群中：2'-O-甲基、2'-氟、GNA、及其組合。

【第80項】 如申請專利範圍第 79 項所述之雙股 RNAi 劑，其中核苷酸上之修飾為 2′-O-甲基或 2′-氟修飾。

【第81項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中配體為透過二價或三價分支連接子附接之一個或多個 C16 部份體。

【第82項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中配體係附接正義股之 3’端、5’端、或 3’與 5’端。

【第83項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中該製劑進一步包含至少一個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結。

【第84項】 如申請專利範圍第 83 項所述之雙股 RNAi 劑，其中硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結在一股的 3’-末端。

【第85項】 如申請專利範圍第 84 項所述之雙股 RNAi 劑，其中該股為反義股。

【第86項】 如申請專利範圍第 84 項所述之雙股 RNAi 劑，其中該股為正義股。

【第87項】 如申請專利範圍第 83 項所述之雙股 RNAi 劑，其中硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結在一股的 5’-末端。

【第88項】 如申請專利範圍第 87 項所述之雙股 RNAi 劑，其中該股為反義

股。

【第89項】 如申請專利範圍第 87 項所述之雙股 RNAi 劑，其中該股為正義股。

【第90項】 如申請專利範圍第 83 項所述之雙股 RNAi 劑，其中硫代磷酸酯或甲基膦酸酯之核苷酸之間鏈結在一股的 5’-與 3’-兩個末端。

【第91項】 如申請專利範圍第 90 項所述之雙股 RNAi 劑，其中該股為反義股。

【第92項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中雙螺旋反義股 5′-端 1 位置之鹼基對為 AU 鹼基對。

【第93項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中 Y 核苷酸包含 2′-氟修飾。

【第94項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中 Y′核苷酸包含 2′-O-甲基修飾。

【第95項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中 p′>0。

【第96項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中 p′=2。

【第97項】 如申請專利範圍第 96 項所述之雙股 RNAi 劑，其中 q’=0，p=0，q=0，及 p’突出段核苷酸係與標靶 mRNA 互補。

【第98項】 如申請專利範圍第 96 項所述之雙股 RNAi 劑，其中 q’=0，p=0，q=0，及 p’突出段核苷酸不與標靶 mRNA 互補。

【第99項】 如申請專利範圍第 90 項所述之雙股 RNAi 劑，其中該正義股共具有 21 個核苷酸，及反義股共具有 23 個核苷酸。

【第100項】 如申請專利範圍第 95 至 99 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，

其中至少一個 n_p'係利用硫代磷酸酯鏈結鏈接至相鄰核苷酸。

【第101項】 如申請專利範圍第 100 項所述之雙股 RNAi 劑，其中所有 n_p'係利用硫代磷酸酯鏈結鏈接至相鄰核苷酸。

【第102項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中該 RNAi 劑係選自表 2A、2B、3、5A、5B、6、與 9 中任一個表所列 RNAi 劑之群中。

【第103項】 如申請專利範圍第 60 項所述之雙股 RNAi 劑，其中該正義股之所有核苷酸與該反義股之所有核苷酸包含修飾。

【第104項】 一種抑制細胞中類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中該雙股 RNAi 劑包含與反義股互補之正義股，其中該反義股包含一個與編碼 APP 之 mRNA 之一部份互補之區，其中各股之長度為約 14 至約 30 個核苷酸，其中該雙股 RNAi 劑係由式(III)代表：

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

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

其中：

i、j、k、與 l 分別獨立為 0 或 1；

p、p’、q、與 q′分別獨立為 0 至 6；

各 N_a 與 N_a'分別獨立代表包含 0 至 25 個核苷酸之寡核苷酸序列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合，各序列包含至少兩個不同修飾之核苷酸；

各 N_b 與 N_b'分別獨立代表包含 0 至 10 個核苷酸之寡核苷酸序列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合；

各 n_p、n_p'、n_q、與 n_q'(其分別可能存在或不存在)分別獨立代表突出段核苷酸；

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'、與 Z'Z'Z'分別獨立代表一個在三個連續核苷酸上具有三個相同修飾之基序，及其中該修飾為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾；

N_b 上之修飾不同於 Y 上之修飾，及 N_b' 上之修飾不同於 Y' 上之修飾；及

其中該正義股係接合至少一個配體。

【第105項】一種抑制細胞中類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中該雙股 RNAi 劑包含與反義股互補之正義股，其中該反義股包含一個與編碼 APP 之 mRNA 之一部份互補之區，其中各股長度為約 14 至約 30 個核苷酸，其中該雙股 RNAi 劑係由式(III)代表：

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

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

其中：

i、j、k、與 l 分別獨立為 0 或 1；

各 n_p、n_q、與 n_q'(其分別可能存在或不存在)分別獨立代表突出段核苷酸；

p、q、與 q'分別獨立為 0 至 6；

n_p' >0，及至少一個 n_p' 係利用硫代磷酸酯鍵結鏈接至相鄰核苷酸；

各 N_a 與 N_a' 分別獨立代表包含 0 至 25 個核苷酸之寡核苷酸序列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合，各序列包含至少兩個不同修飾之核苷酸；

各 N_b 與 N_b' 分別獨立代表包含 0 至 10 個核苷酸之寡核苷酸序列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合；

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'、與 Z'Z'Z'分別獨立代表一個在三個連續核苷酸上具有三個相同修飾之基序，及其中該修飾為 2'-O-甲基、二醇核酸

(GNA)或 2′-氟修飾；

N_b上之修飾不同於 Y 上之修飾，及 N_b′上之修飾不同於 Y′上之修飾；及

其中該正義股係接合至少一個配體。

【第106項】 一種抑制細胞中類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中該雙股 RNAi 劑包含與反義股互補之正義股，其中該反義股包含一個與編碼 APP 之 mRNA 之一部份互補之區，其中各股長度為約 14 至約 30 個核苷酸，其中該雙股 RNAi 劑係由式(III)代表：

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

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

其中：

i、j、k、與 l 分別獨立為 0 或 1；

各 n_p、n_q、與 n_q′(其分別可能存在或不存在)分別獨立代表突出段核苷酸；

p、q、與 q′分別獨立為 0 至 6；

n_p′>0，及至少一個 n_p′係利用硫代磷酸酯鍵結鏈接至相鄰核苷酸；

各 N_a與 N_a′分別獨立代表包含 0 至 25 個核苷酸之寡核苷酸序列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合，各序列包含至少兩個不同修飾之核苷酸；

各 N_b與 N_b′分別獨立代表包含 0 至 10 個核苷酸之寡核苷酸序列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合；

XXX、YYY、ZZZ、X′X′X′、Y′Y′Y′、與 Z′Z′Z′分別獨立代表一個在三個連續核苷酸上具有三個相同修飾之基序，及其中該修飾為 2′-O-甲基或 2′-氟修飾；

N_b上之修飾不同於 Y 上之修飾，及 N_b′上之修飾不同於 Y′上之修飾；及

其中該正義股係接合至少一個配體，視需要其中該配體為一個或多個 C16 配體。

【第107項】 一種抑制細胞中類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中該雙股 RNAi 劑包含與反義股互補之正義股，其中該反義股包含一個與編碼 APP 之 mRNA 之一部份互補之區，其中各股長度為約 14 至約 30 個核苷酸，其中該雙股 RNAi 劑係由式(III)代表：

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

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

其中：

i、j、k、與 l 分別獨立為 0 或 1；

各 n_p、n_q、與 n_q'(其分別可能存在或不存在)分別獨立代表突出段核苷酸；

p、q、與 q'分別獨立為 0 至 6；

n_p' >0，及至少一個 n_p'係利用硫代磷酸酯鏈結鏈接至相鄰核苷酸；

各 N_a與 N_a'分別獨立代表包含 0 至 25 個核苷酸之寡核苷酸序列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合，各序列包含至少兩個不同修飾之核苷酸；

各 N_b與 N_b'分別獨立代表包含 0 至 10 個核苷酸之寡核苷酸序列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合；

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'、與 Z'Z'Z'分別獨立代表一個在三個連續核苷酸上具有三個相同修飾之基序，且其中該修飾為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾；

N_b上之修飾不同於 Y 上之修飾，及 N_b'上之修飾不同於 Y'上之修飾；

其中該正義股包含至少一個硫代磷酸酯鏈結；及

其中該正義股係接合至少一個配體，視需要其中該配體為一個或多個 C16 配體。

【第108項】 一種抑制細胞中類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中該雙股 RNAi 劑包含與反義股互補之正義股，其中該反義股包含一個與編碼 APP 之 mRNA 之一部份互補之區，其中各股長度為約 14 至約 30 個核苷酸，其中該雙股 RNAi 劑係由式(III)代表：

正義： 5' n_p -N_a -Y Y Y - N_a - n_q 3'

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

其中：

各 n_p、n_q、與 n_q'(其分別可能存在或不存在)分別獨立代表突出段核苷酸；

p、q、與 q'分別獨立為 0 至 6；

n_p' >0，及至少一個 n_p'係利用硫代磷酸酯鏈結鏈接至相鄰核苷酸；

各 N_a與 N_a'分別獨立代表包含 0 至 25 個核苷酸之寡核苷酸序列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合，各序列包含至少兩個不同修飾之核苷酸；

YYY 與 Y'Y'Y'分別獨立代表一個在三個連續核苷酸上具有三個相同修飾之基序，及其中該修飾為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾；

其中該正義股包含至少一個硫代磷酸酯鏈結；及

其中該正義股係接合至少一個配體，視需要其中該配體為一個或多個 C16 配體。

【第109項】 一種抑制類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，

其中該雙股 RNAi 劑包含形成雙股區之正義股與反義股，

其中該正義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與 SEQ ID NO：1 至 14 中任一個核苷酸序列之差異不超過 3 個核苷酸，及該反義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與 SEQ ID NO：15 至 28 中任一個核苷酸序列之差異不超過 3 個核苷酸，

其中該正義股之實質上所有核苷酸包含選自下列各物所組成群中之修飾：2’-O-甲基修飾與 2’-氟修飾，

其中該正義股在 5’-末端包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結，

其中該反義股之實質上所有核苷酸包含選自下列各物所組成群中之修飾：2’-O-甲基修飾與 2’-氟修飾，

其中該反義股在 5’-末端包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結，及在 3’-末端包含兩個硫代磷酸酯之核苷酸之間鏈結，及

其中該正義股係接合一個或多個 C16 配體。

【第110項】一種抑制類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，

其中該雙股 RNAi 劑包含形成雙股區之正義股與反義股，

其中該正義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與 SEQ ID NO：1 至 14 中任一個核苷酸序列之差異不超過 3 個核苷酸，及該反義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與 SEQ ID NO：15 至 28 中任一個核苷酸序列之差異不超過 3 個核苷酸，

其中該正義股包含至少一個 3’-末端去氧-胸腺嘧啶核苷酸(dT)，及

其中該反義股包含至少一個 3’-末端去氧-胸腺嘧啶核苷酸(dT)。

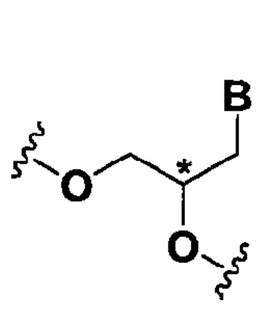
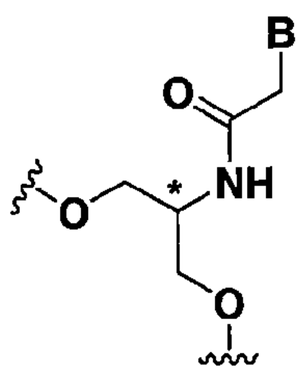
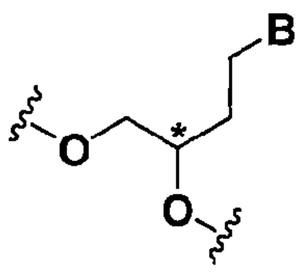
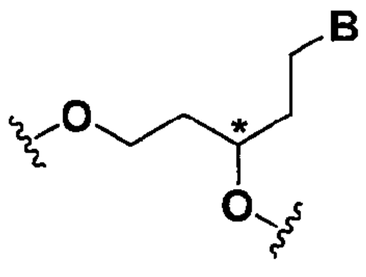
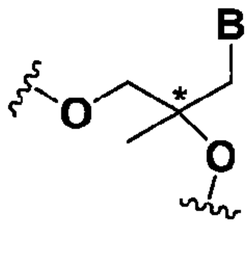
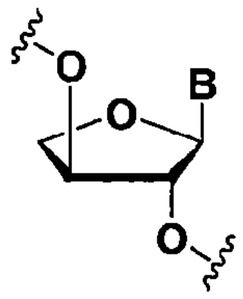
【第111項】如申請專利範圍第 109 項所述之雙股 RNAi 劑，其中該正義股之所有核苷酸及該反義股之所有核苷酸為經修飾核苷酸。

【第112項】如申請專利範圍第 109 或 110 項所述之雙股 RNAi 劑，其中各

股具有 19 至 30 個核苷酸。

【第113項】 如申請專利範圍第 1 至 112 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中 RNAi 劑之反義股在 5′區的前 9 個核苷酸位置內包含雙螺旋之至少一個熱失穩修飾或其前驅物。

【第114項】 如申請專利範圍第 114 項所述之雙股 RNAi 劑，其中雙螺旋之熱失穩修飾係選自下列各物所組成群中：


，

，

，

，

，與


其中 B 為核鹼基。

【第115項】 一種細胞，其包含如申請專利範圍第 1 至 114 或 151 至 168 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑。

【第116項】 一種抑制 APP 基因表現之醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 至 114 或 151 至 168 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑。

【第117項】 如申請專利範圍第 116 項所述之醫藥組成物，其中雙股 RNAi 劑係呈未緩衝溶液投藥。

【第118項】 如申請專利範圍第 117 項所述之醫藥組成物，其中該未緩衝溶液為生理食鹽水或水。

【第119項】 如申請專利範圍第 116 項所述之醫藥組成物，其中該雙股 RNAi

劑係使用緩衝溶液投藥。

【第120項】 如申請專利範圍第 119 項所述之醫藥組成物，其中該緩衝溶液包含乙酸鹽、檸檬酸鹽、醇溶蛋白、碳酸鹽、或磷酸鹽或其任何組合。

【第121項】 如申請專利範圍第 119 項所述之醫藥組成物， 其中該緩衝溶液為磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)。

【第122項】 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 至 114 或 151 至 168 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，及脂質調配物。

【第123項】 如申請專利範圍第 122 項所述之醫藥組成物，其中脂質調配物包含 LNP。

【第124項】 一種抑制細胞中類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之方法，該方法包括：

(a)由細胞與如申請專利範圍第 1 至 114 或 151 至 168 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑或如申請專利範圍第 114 至 121 項中任一項之醫藥組成物接觸；及

(b)維持步驟(a)所產生之細胞一段足以達到 APP 基因之 mRNA 轉錄本降解之時間，藉以抑制細胞中之 APP 基因表現。

【第125項】 如申請專利範圍第 124 項所述之方法，其中該細胞在個體內。

【第126項】 如申請專利範圍第 125 項所述之方法，其中該個體為人類。

【第127項】 如申請專利範圍第 125 項所述之方法，其中該個體係選自下列各物所組成群中：恆河猴、食蟹獼猴、小鼠、與大鼠。

【第128項】 如申請專利範圍第 126 項所述之方法，其中該人類個體罹患 APP-相關病變。

【第129項】 如申請專利範圍第 128 項所述之方法，其中該 APP-相關疾病為

腦部類澱粉血管病變(CAA)。

【第130項】 如申請專利範圍第 128 項所述之方法，其中該 APP-相關病變為早發型家族性阿茲海默症(EOFAD)。

【第131項】 如申請專利範圍第 128 項所述之方法，其中該 APP-相關病變為阿茲海默症(AD)。

【第132項】 如申請專利範圍第 124 至 131 項中任一項所述之方法，其中該 APP 表現受到抑制至少約 30%。

【第133項】 一種治療患有可因降低 APP 基因表現而受益之病變之個體之方法，其包括對該個體投與醫療有效量之如申請專利範圍第 1 至 114 或 151 至 168 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑或如申請專利範圍第 116 至 123 項中任一項所述之醫藥組成物，藉以治療該個體。

【第134項】 如申請專利範圍第 133 項所述之方法，其中該個體罹患 APP-相關病變。

【第135項】 如申請專利範圍第 133 項所述之方法，其中該個體為人類。

【第136項】 如申請專利範圍第 134 項所述之方法，其中該 APP-相關疾病為腦部類澱粉血管病變(CAA)。

【第137項】 如申請專利範圍第 134 項所述之方法，其中該 APP-相關疾病為早發型家族性阿茲海默症(EOFAD)。

【第138項】 如申請專利範圍第 134 項所述之方法，其中該 APP-相關疾病為阿茲海默症(AD)。

【第139項】 如申請專利範圍第 133 至 138 項中任一項所述之方法，其中該 APP 表現受到抑制至少約 30%。

【第140項】 如申請專利範圍第 133 至 139 項中任一項所述之方法，其進一步包括對個體投與額外醫療劑。

【第141項】 如申請專利範圍第 133 至 140 項中任一項所述之方法，其中雙股 RNAi 劑之投藥劑量為約 0.01 mg/kg 至約 50 mg/kg。

【第142項】 如申請專利範圍第 133 至 141 項中任一項所述之方法，其中雙股 RNAi 劑係經鞘內投與個體。

【第143項】 如申請專利範圍第 133 至 142 項中任一項所述之方法，其中對個體投與雙股 RNAi 會降低 Aβ 累積，視需要對個體投與雙股 RNAi 會降低 Aβ(1-40)與/或 Aβ(1-42)累積。

【第144項】 如申請專利範圍第 133 至 143 項中任一項所述之方法，其中對個體投與 dsRNA 會降低個體中類澱粉斑形成與/或累積。

【第145項】 如申請專利範圍第 133 項所述之方法，其中該方法降低腦或脊椎組織中標靶基因表現。

【第146項】 如申請專利範圍第 145 項所述之方法，其中腦或脊椎組織係選自下列各物所組成群中：皮質、小腦、紋狀體、頸椎、腰椎、與胸椎。

【第147項】 一種抑制個體中 APP 表現之方法，該方法包括：

對該個體投與醫療有效量之如申請專利範圍第 1 至 114 或 151 至 168 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑或如申請專利範圍第 116 至 123 項中任一項所述之醫藥組成物，藉以抑制該個體之 APP 表現。

【第148項】 一種治療或預防個體之 APP-相關疾病或病變之方法，該方法包括：

對該個體投與醫療有效量之如申請專利範圍第 1 至 114 或 151 至 168 項中

任一項所述之雙股 RNAi 劑或如申請專利範圍第 116 至 123 項中任一項所述之醫藥組成物，藉以治療或預防個體之 APP-相關疾病或病變。

【第149項】 如申請專利範圍第 148 項所述之方法，其中該 APP-相關疾病或病變為選自下列各物所組成群中：腦部類澱粉血管病變(CAA)與阿茲海默症(AD)，視情況其中 AD 為早發型家族性阿茲海默症(EOFAD)。

【第150項】 一種用於執行如申請專利範圍第 124 至 149 項中任一項所述之方法之套組，其包含

a)雙股 RNAi 劑，及

b)使用說明書，及

c)視需要選用對個體投與雙股 RNAi 劑之方式。

【第151項】 一種抑制類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中該 RNAi 劑包含正義股與反義股，及

其中該反義股包含互補區，其包含至少 15 個連續核苷酸，其與選自下列各物所組成群中之雙螺旋之任一反義股核鹼基序列之差異不超過 3 個核苷酸：AD-392911、AD-392912、AD-392816、AD-392704、AD-392843、AD-392855、AD-392840、AD-392835、AD-392729、AD-392916、AD-392876、AD-392863、AD-392917、AD-392783、AD-392765、AD-392791、AD-392800、AD-392711、AD-392801、AD-392826、AD-392818、AD-392792、AD-392802、AD-392766、AD-392767、AD-392834、AD-392974、AD-392784、AD-392744、AD-392752、AD-392737、AD-392918、AD-392919、AD-392803、AD-392804、AD-392827、AD-392828、AD-392785、AD-392829、AD-392920、AD-392921、AD-392768、AD-392805、AD-392769、AD-392753、AD-392714、AD-392703、AD-392715、AD-

392836、AD-392966、AD-392832、AD-392972、AD-392961、AD-392967、AD-392894、AD-392864、AD-392865、AD-392922、AD-392833、AD-392968、AD-392962、AD-392963、AD-392969、AD-392973、AD-392923、AD-392866、AD-392877、AD-392707、AD-392926、AD-392927、AD-392717、AD-392700、AD-392878、AD-392718、AD-392929、AD-392819、AD-392745、AD-392770、AD-392806、AD-392771、AD-392820、AD-392821、AD-392786、AD-392772、AD-392699、AD-392868、AD-392719、AD-392880、AD-392930、AD-392932、AD-392869、AD-392870、AD-392896、AD-392720、AD-392746、AD-392773、AD-392807、AD-392730、AD-392721、AD-392933、AD-392881、AD-392897、AD-392898、AD-392899、AD-392935、AD-392882、AD-392738、AD-392739、AD-392936、AD-392900、AD-392901、AD-392937、AD-392883、AD-392975、AD-392938、AD-392902、AD-392941、AD-392942、AD-392943、AD-392944、AD-392903、AD-392775、AD-392758、AD-392945、AD-392884、AD-392947、AD-392748、AD-392759、AD-392837、AD-392970、AD-392976、AD-392965、AD-392831、AD-392904、AD-392885、AD-392886、AD-392776、AD-392887、AD-392722、AD-392760、AD-392731、AD-392709、AD-392723、AD-392948、AD-392724、AD-392949、AD-392725、AD-392950、AD-392732、AD-392726、AD-392862、AD-392951、AD-392871、AD-392872、AD-397183、AD-397175、AD-397177、AD-397176、AD-397260、AD-397266、AD-397267、AD-397178、AD-397180、AD-397184、AD-397179、AD-397224、AD-397225、AD-397203、AD-397185、AD-397195、AD-397204、AD-397191、AD-397251、AD-397240、AD-397205、AD-397254、AD-397259、AD-397247、AD-397233、AD-397181、AD-

397196、AD-397197、AD-397226、AD-397212、AD-397182、AD-397227、AD-397217、AD-397213、AD-397229、AD-397264、AD-397265、AD-397209、AD-397192、AD-397210、AD-397219、AD-397214、AD-397220、AD-397230、AD-397231、AD-397193、AD-397190、AD-397200、AD-397248、AD-397207、AD-397211、AD-397243、AD-397246、AD-397223、AD-397202、AD-397256、AD-397257、AD-397258、AD-397250 AD-397244、AD-454972、AD-454973、AD-454842、AD-454843、AD-454844、AD-994379、AD-961583、AD-961584、AD-961585、與 AD-961586。

【第152項】 如申請專利範圍第 151 項所述之雙股 RNAi 劑，其中該 RNAi 劑包含一或多個選自下列各物所組成群中之修飾：2'-O-甲基修飾核苷酸、2'-氟修飾核苷酸、2'-C-烷基修飾核苷酸、包含二醇核酸(GNA)、硫代磷酸酯(PS)與乙烯基膦酸酯(VP)之核苷酸，視需要其中該 RNAi 劑包含至少一個選自以下各物所組成群中之各修飾：2'-O-甲基修飾核苷酸、2'-氟修飾核苷酸、2'-C-烷基修飾核苷酸、包含二醇核酸(GNA)、硫代磷酸酯(PS)與乙烯基膦酸酯(VP)之核苷酸。

【第153項】 如申請專利範圍第 151 或 152 項所述之雙股 RNAi 劑，其中該 RNAi 劑包含四個或更多個 PS 修飾，視需要為 6 至 10 個 PS 修飾，視需要為 8 個 PS 修飾。

【第154項】 如申請專利範圍第 153 項所述之雙股 RNAi 劑，其中 RNAi 劑之正義股與反義股分別包含 5'-末端與 3'-末端，且其中 RNAi 劑包含位在從 RNAi 劑之各正義股與反義股之分別 3'-與 5'-末端起倒數第二個與最後一個核苷酸之間鏈結的 8 個 PS 修飾。

【第155項】 如申請專利範圍第 151 至 154 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，

其中 RNAi 劑之正義股與反義股分別包含 5’-末端與 3’-末端，且其中 RNAi 劑僅包含一個包含 GNA 之核苷酸，視需要其中該包含 GNA 之核苷酸位在反義股上從反義股 5’-末端起第七個核鹼基殘基。

【第156項】 如申請專利範圍第 151 至 155 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中 RNAi 劑之正義股與反義股分別包含 5’-末端與 3’-末端，且其中 RNAi 劑包含 1 至 4 個 2’-C-烷基修飾核苷酸，視需要其中 2’-C-烷基修飾核苷酸為 2’-C16-修飾核苷酸，視需要其中 RNAi 劑包含單一 2’-C16-修飾核苷酸，視需要該單一 2’-C16-修飾核苷酸位在正義股上從正義股 5’-末端起第六個核鹼基位置或在 5’ 端之末端核鹼基位置。

【第157項】 如申請專利範圍第 151 至 156 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中 RNAi 劑之正義股與反義股分別包含 5’-末端與 3’-末端，且其中 RNAi 劑包含兩個或更多個 2’-氟修飾核苷酸，視需要其中 RNAi 劑之正義股與反義股分別包含兩個或更多個 2’-氟修飾核苷酸，視需要其中 2’-氟修飾核苷酸位在正義股上從正義股 5’-末端起之核鹼基位置 7、9、10 與 11 及反義股上從反義股 5’-末端起之核鹼基位置 2、14 與 16。

【第158項】 如申請專利範圍第 151 至 157 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中 RNAi 劑之正義股與反義股分別包含 5’-末端與 3’-末端，且其中 RNAi 劑包含一個或多個 VP 修飾，視需要其中 RNAi 劑在反義股 5’-末端包含單一 VP 修飾。

【第159項】 如申請專利範圍第 151 至 158 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中 RNAi 劑之正義股與反義股分別包含 5’-末端與 3’-末端，且其中 RNAi 劑包含兩個或更多個 2'-O-甲基修飾核苷酸，視需要其中 RNAi 劑在所有未經 2’-氟、2’-C-烷基或二醇核酸(GNA)修飾之核鹼基位置包含 2’-O-甲基修飾核苷酸，視需

要其中兩個或更多個 2'-O-甲基修飾核苷酸位在正義股上從正義股 5'-末端起之位置 1、2、3、4、5、8、12、13、14、15、16、17、18、19、20 與 21 及反義股上從反義股 5'-末端起之位置 1、3、4、5、6、8、9、10、11、12、13、15、17、18、19、20、21、22 與 23。

【第160項】一種抑制類澱粉前驅蛋白(APP)基因表現之雙股核糖核酸(RNAi)劑，其中該 RNAi 劑包含正義股與反義股，及

其中該反義股包含長度為至少 15 個連續核鹼基的一區，其與選自下列各物所組成群中之標靶 APP 序列充份互補：APP NM_00484 位置 1891-1919；APP NM_00484 位置 2282-2306；APP NM_00484 位置 2464-2494；APP NM_00484 位置 2475-2638；APP NM_00484 位置 2621-2689；APP NM_00484 位置 2682-2725；APP NM_00484 位置 2705-2746；APP NM_00484 位置 2726-2771；APP NM_00484 位置 2754-2788；APP NM_00484 位置 2782-2813；APP NM_00484 位置 2801-2826；APP NM_00484 位置 2847-2890；APP NM_00484 位置 2871-2896；APP NM_00484 位置 2882-2960；APP NM_00484 位置 2942-2971；APP NM_00484 位置 2951-3057；APP NM_00484 位置 3172-3223；APP NM_00484 位置 3209-3235；NM_00484 位置 3256-3289；NM_00484 位置 3302-3338；APP NM_00484 位置 3318-3353；APP NM_00484 位置 3334-3361, APP NM_001198823.1 位置 251-284；APP NM_001198823.1 位置 362-404；APP NM_001198823.1 位置 471-510；APP NM_001198823.1 位置 532-587；APP NM_001198823.1 位置 601-649；APP NM_001198823.1 位置 633-662；APP NM_001198823.1 位置 1351-1388；APP NM_001198823.1 位置 1609-1649；APP NM_001198823.1 位置 1675-1698；APP NM_001198823.1 位置 1752-1787；APP NM_001198823.1 位置 2165-2217；APP

NM_001198823.1 位置 2280-2344；及 APP NM_001198823.1 位置 2403-2431，以進行減弱 APP，且其在與該 APP 標靶序列充份互補之至少 15 個連續核鹼基上之差異不超過 3 個核苷酸，以進行減弱 APP。

【第161項】 如申請專利範圍第 160 項所述之雙股 RNAi 劑，其中該 RNAi 劑包含一或多個選自下列各物所組成群中之修飾：2'-O-甲基修飾核苷酸、2'-氟修飾核苷酸、2'-C-烷基修飾核苷酸、包含二醇核酸(GNA)、硫代磷酸酯(PS)與乙烯基膦酸酯(VP)之核苷酸，視需要其中該 RNAi 劑包含至少一個選自以下各物所組成群中之各修飾：2'-O-甲基修飾核苷酸、2'-氟修飾核苷酸、2'-C-烷基修飾核苷酸、包含二醇核酸(GNA)、硫代磷酸酯(PS)與乙烯基膦酸酯(VP)之核苷酸。

【第162項】 如申請專利範圍第 160 或 161 項所述之雙股 RNAi 劑，其中該 RNAi 劑包含四個或更多個 PS 修飾，視需要為 6 至 10 個 PS 修飾，視需要為 8 個 PS 修飾。

【第163項】 如申請專利範圍第 162 項所述之雙股 RNAi 劑，其中該 RNAi 劑之正義股與反義股分別包含 5'-末端與 3'-末端，且其中該 RNAi 劑在從該 RNAi 劑之各正義股與反義股之分別 3'-與 5'-末端起倒數第二個與最後一個核苷酸之間鏈結包含 8 個 PS 修飾。

【第164項】 如申請專利範圍第 160 至 163 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中該 RNAi 劑之正義股與反義股分別包含 5'-末端與 3'-末端，且其中該 RNAi 劑僅包含一個包含 GNA 之核苷酸，視需要其中該包含 GNA 之核苷酸位在反義股上從反義股 5'-末端起第七個核鹼基殘基。

【第165項】 如申請專利範圍第 160 至 164 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中該 RNAi 劑之正義股與反義股分別包含 5'-末端與 3'-末端，且其中該 RNAi

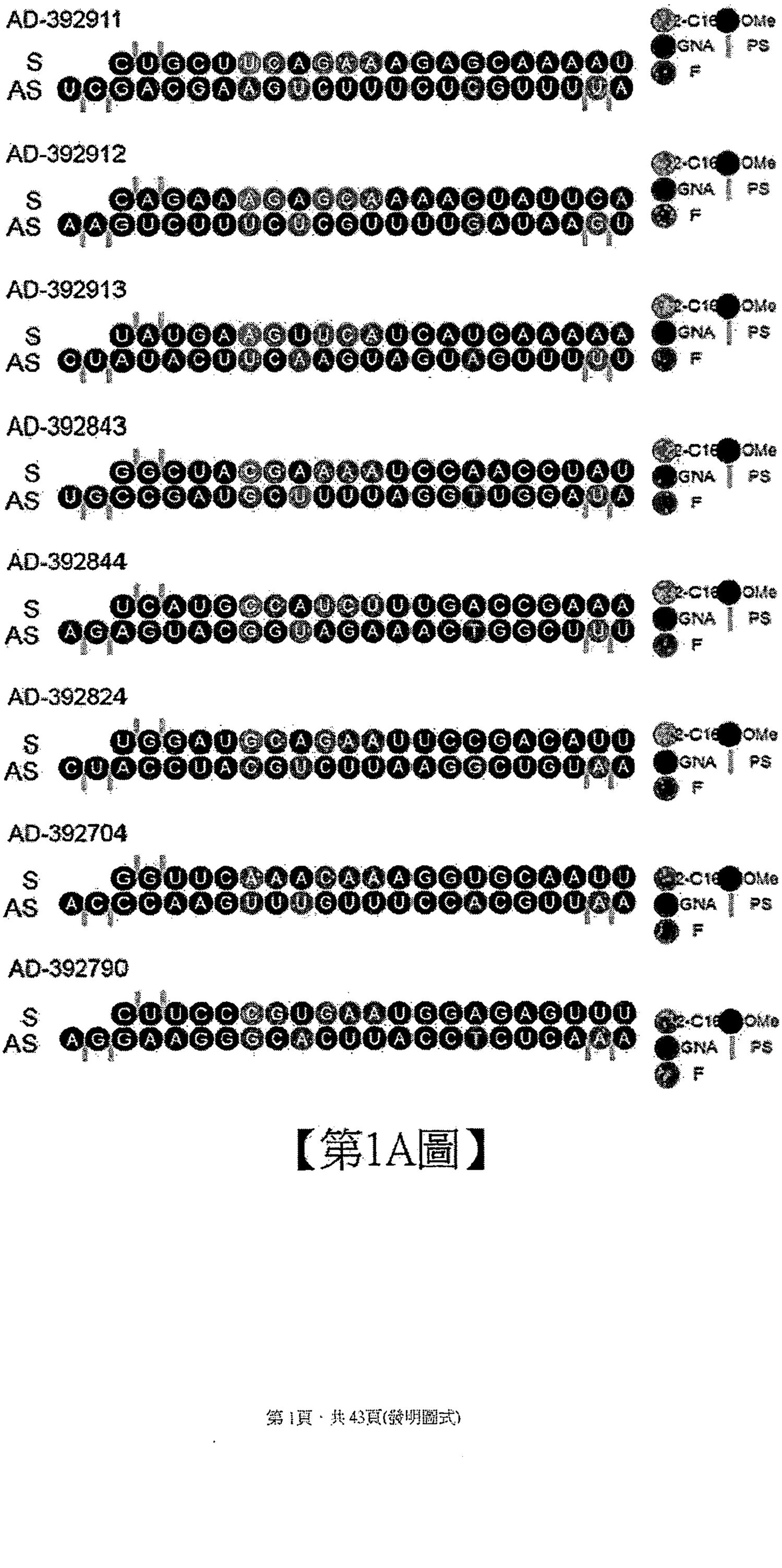
劑包含 1 至 4 個 2’-C-烷基修飾核苷酸，視需要其中 2’-C-烷基修飾核苷酸為 2’-C16-修飾核苷酸，視需要其中該 RNAi 劑包含單一 2’-C16-修飾核苷酸，視需要該單一 2’-C16-修飾核苷酸位在該正義股上從該正義股 5’-末端起第六個核鹼基位置或在 5’端之末端核鹼基位置。

【第166項】 如申請專利範圍第 160 至 165 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中該 RNAi 劑之正義股與反義股分別包含 5’-末端與 3’-末端，且其中該 RNAi 劑包含兩個或更多個 2’-氟修飾核苷酸，視需要其中該 RNAi 劑之正義股與反義股分別包含兩個或更多個 2’-氟修飾核苷酸，視需要其中該 2’-氟修飾核苷酸位在該正義股上從該正義股 5’-末端起之核鹼基位置 7、9、10 與 11 及該反義股上從該反義股 5’-末端起之核鹼基位置 2、14 與 16。

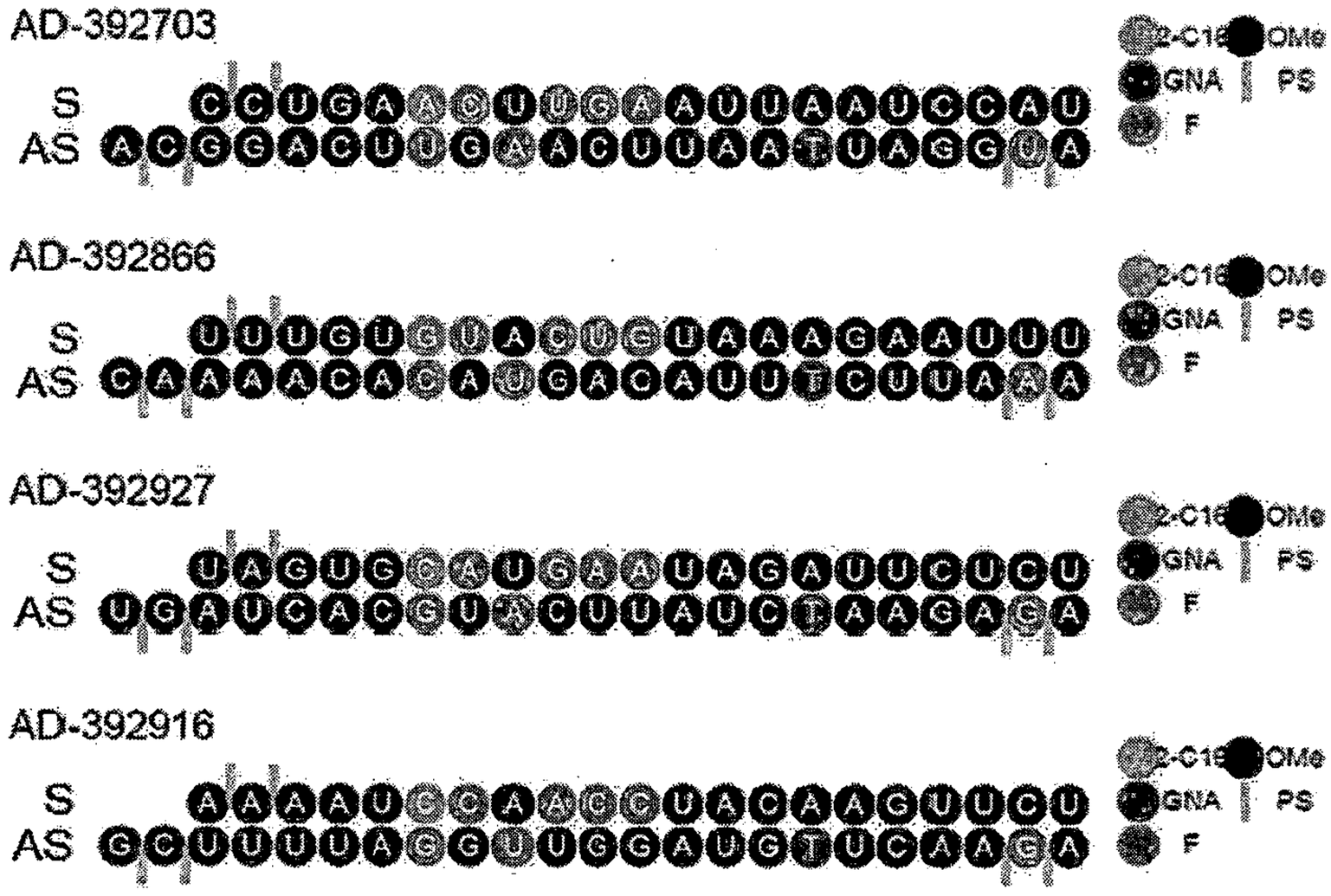
【第167項】 如申請專利範圍第 160 至 166 項中任一項所述之雙股 RNAi 劑，其中該 RNAi 劑之正義股與反義股分別包含 5’-末端與 3’-末端，且其中該 RNAi 劑包含一個或多個 VP 修飾，視需要其中該 RNAi 劑在反義股 5’-末端包含單一 VP 修飾。

【第168項】 如申請專利範圍第160至167項中任一項所述之雙股RNAi劑，其中該RNAi劑之正義股與反義股分別包含5’-末端與3’-末端，且其中該RNAi劑包含兩個或更多個2'-O-甲基修飾核苷酸，視需要其中該RNAi劑在所有未經2’-氟、2’-C-烷基或二醇核酸(GNA)修飾之核鹼基位置包含2’-O-甲基修飾核苷酸，視需要其中兩個或更多個2'-O-甲基修飾核苷酸位在該正義股上從該正義股5’-末端起之位置1、2、3、4、5、8、12、13、14、15、16、17、18、19、20與21及該反義股上從該反義股5’-末端起之位置1、3、4、5、6、8、9、10、11、12、13、15、17、18、19、20、21、22與23。

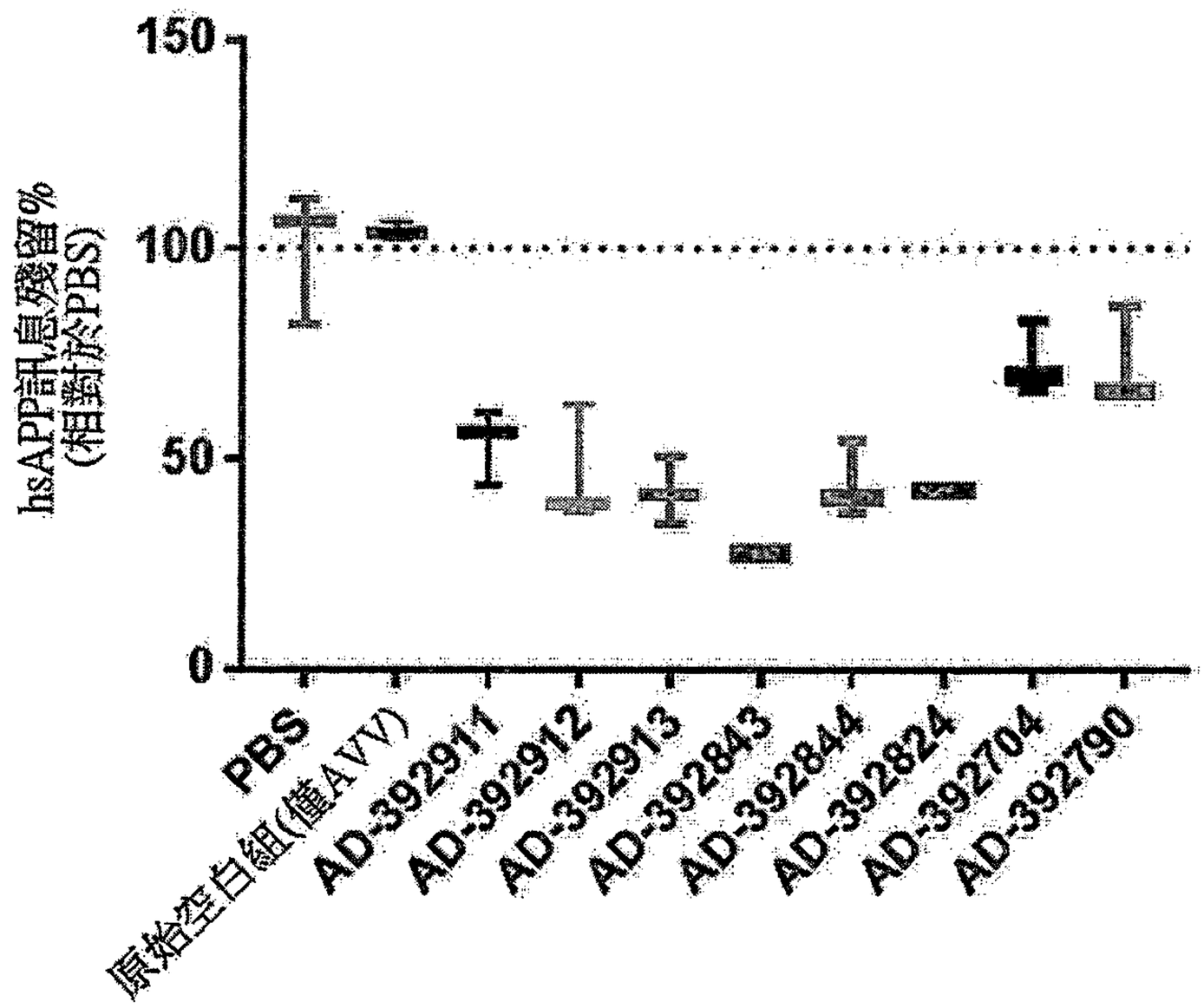
【發明圖式】


AD-392911
S CUGCUUCAGAAGAGCAAAAU
AS UCGACGAAGUCUUUCUCGUUUUA
2-C16 OMe
GNA PS
F
AD-392912
S CAGAAACAGCAAAACUAUUCA
AS AAGUCUUUCUCGUUUUGAUAAGU
AD-392913
S UAUGAAGUUCAUCAUCAAAAA
AS CUAUACUUCAAGUAGUAGUUUUU
AD-392843
S GGCUACGAAAAUCCAACCUAU
AS UGCCGAUGCUUUUAGGUUGGAUA
AD-392844
S UCAUGCCAUCUUUGACCGAAA
AS AGAGUACGGUAGAAACUGGCUUU
AD-392824
S UGGAUGCAGAAUUCCGACAUU
AS CUACCUACGUCUUAAGGCUGUAA
AD-392704
S GCUUCAAACAAAGGUGCAAUU
AS ACCAAGUUUGUUUCCACGUUAA
AD-392790
S CUUCCGUGAAUGGAGAGUUU
AS AGGAAGGGCACUUACCUCUCAAA

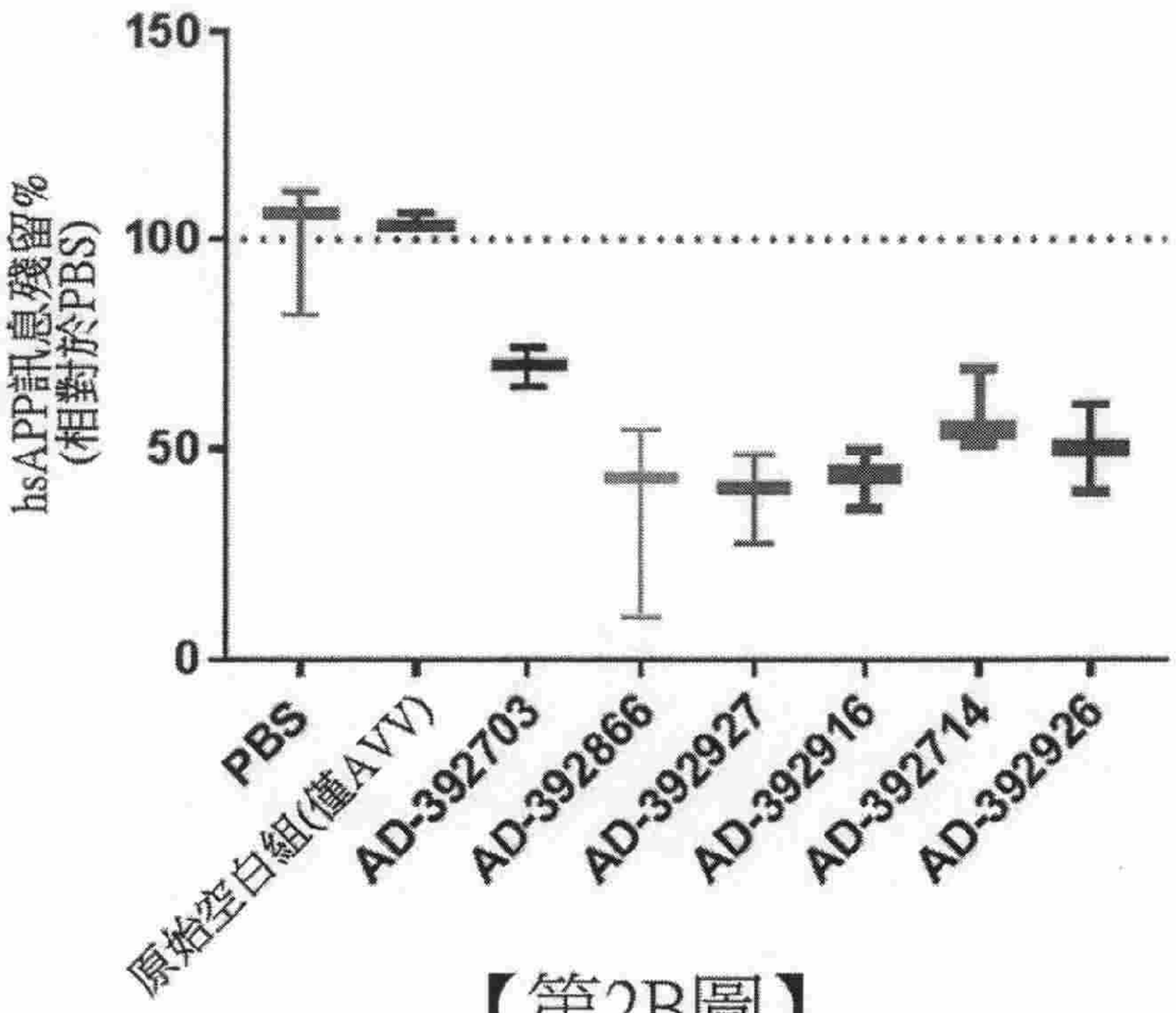
【第1A圖】


AD-392703
S
AS
2-C16 OMe
GNA PS
F
AD-392866
AD-392927
AD-392916
AD-392714
AD-392926

【第1B圖】


150
100
50
0
hsAPP訊息殘留%
(相對於PBS)
PBS
原始空白組(僅AVV)
AD-392911
AD-392912
AD-392913
AD-392843
AD-392844
AD-392824
AD-392704
AD-392790

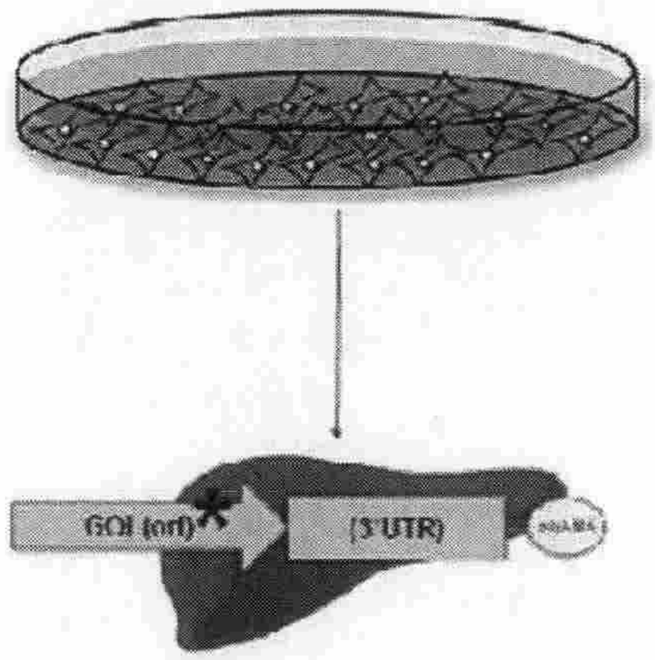
【第2A圖】



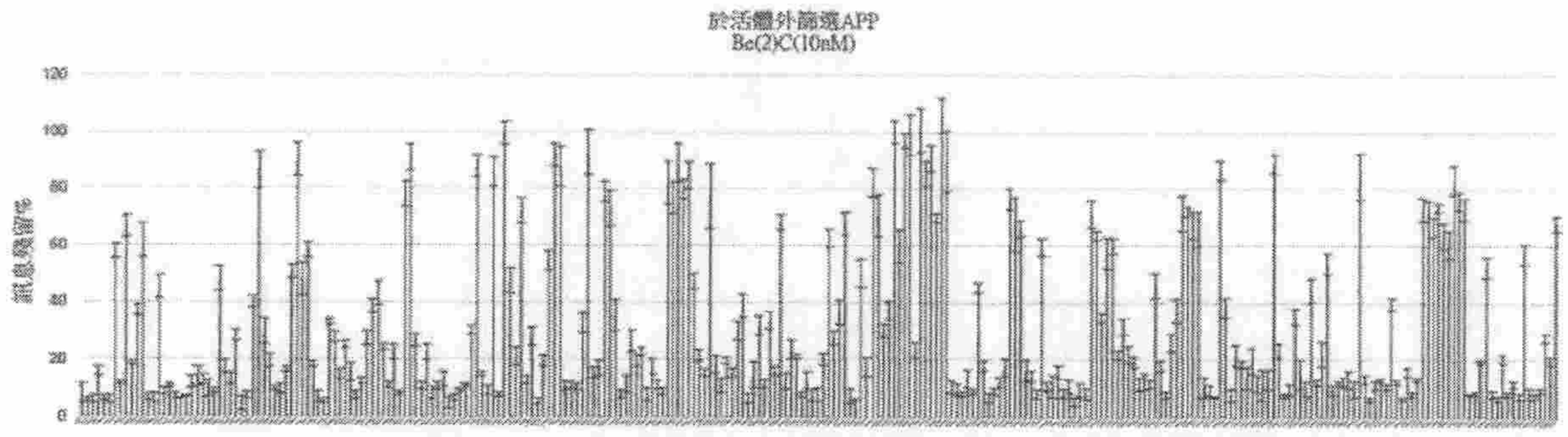
【第2B圖】

hCAA前導判別策略

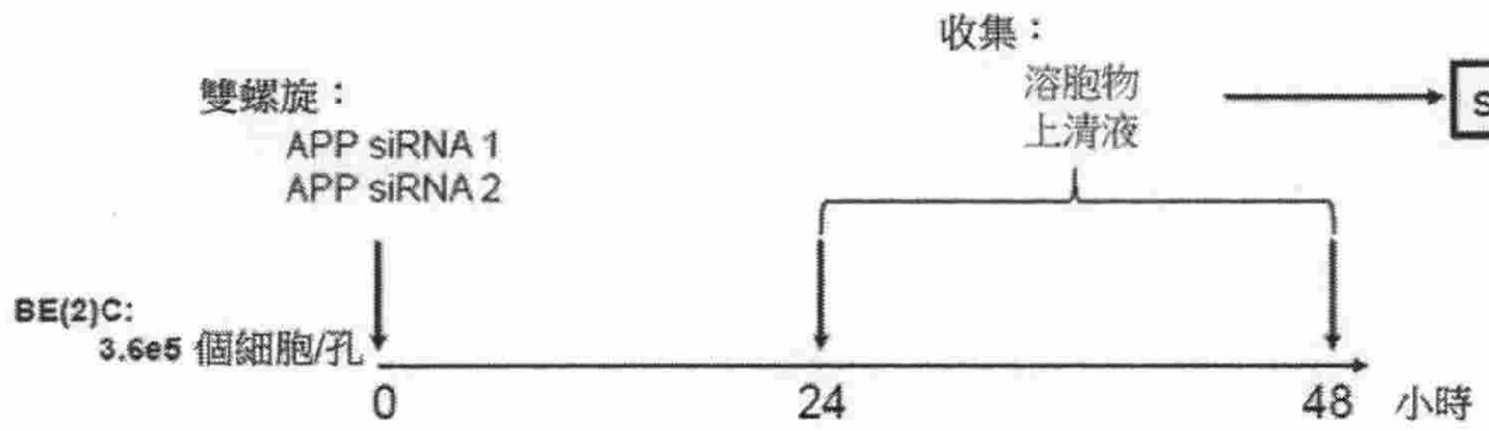
- 於活體外藉由轉染法篩選300+siRNA
- 在經過AVV-hAPP轉導之小鼠肝臟中進行活體內篩選
- 轉化雙螺旋成為CNS接合物並於NHP中執行活體內前導探索試驗



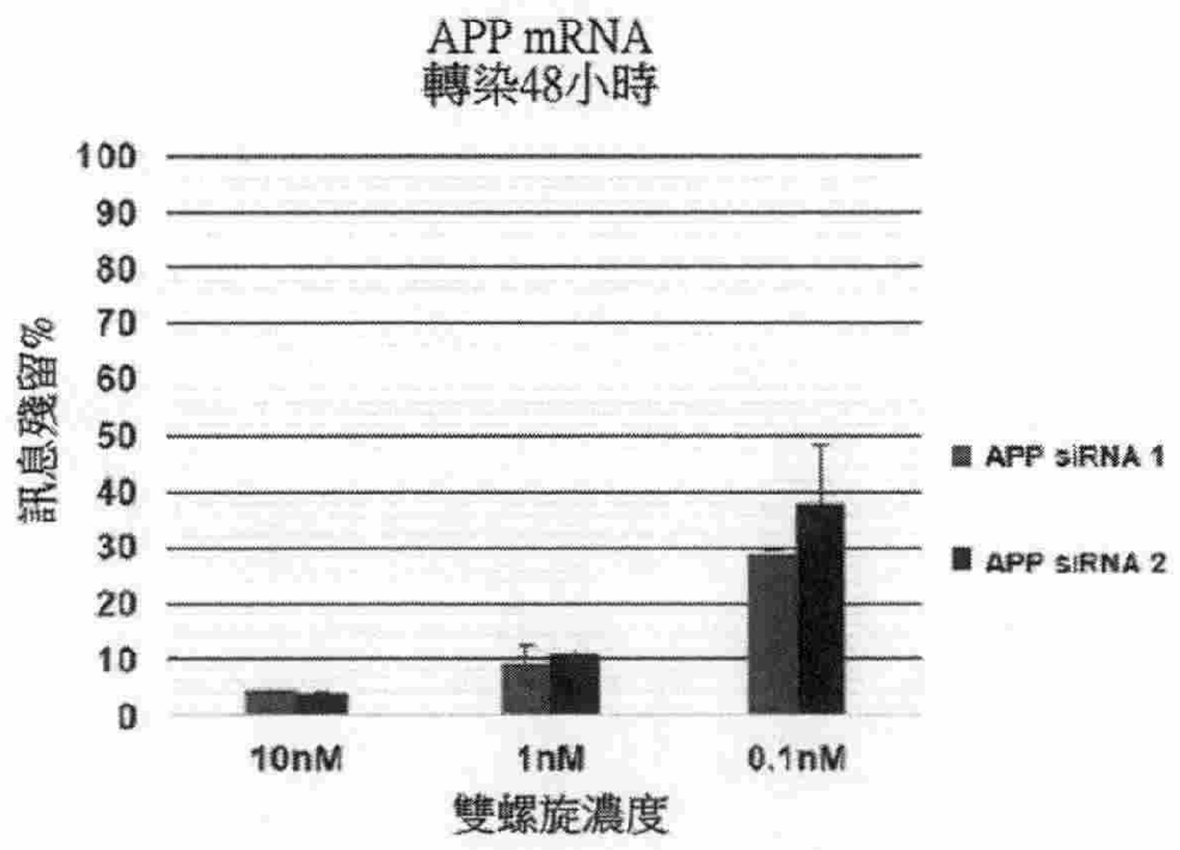
【第3A圖】



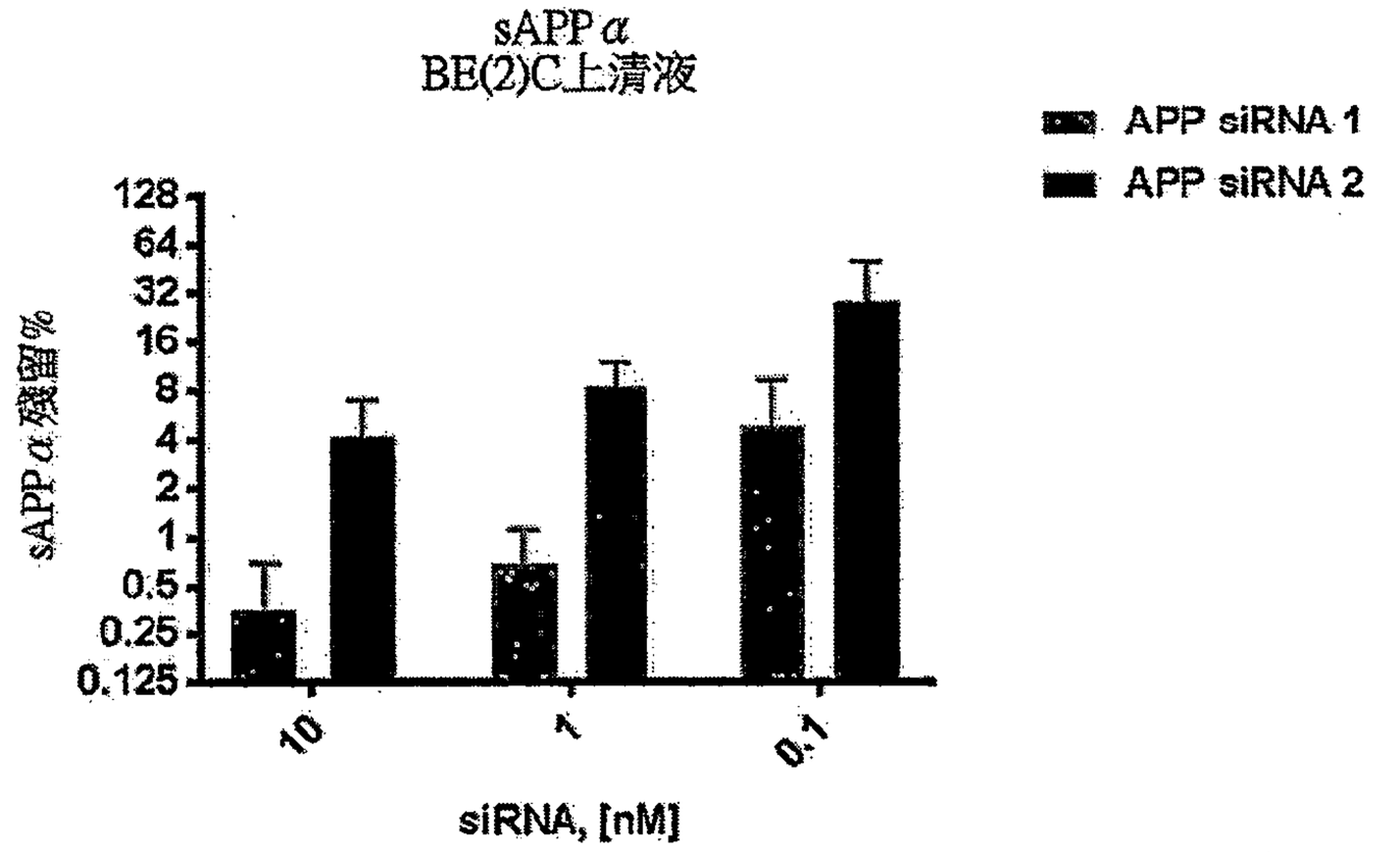
【第3B圖】


雙螺旋：
APP siRNA 1
APP siRNA 2
BE(2)C:
3.6e5 個細胞/孔
收集：
溶胞物
上清液
sAPPα/β
0
24
48
小時

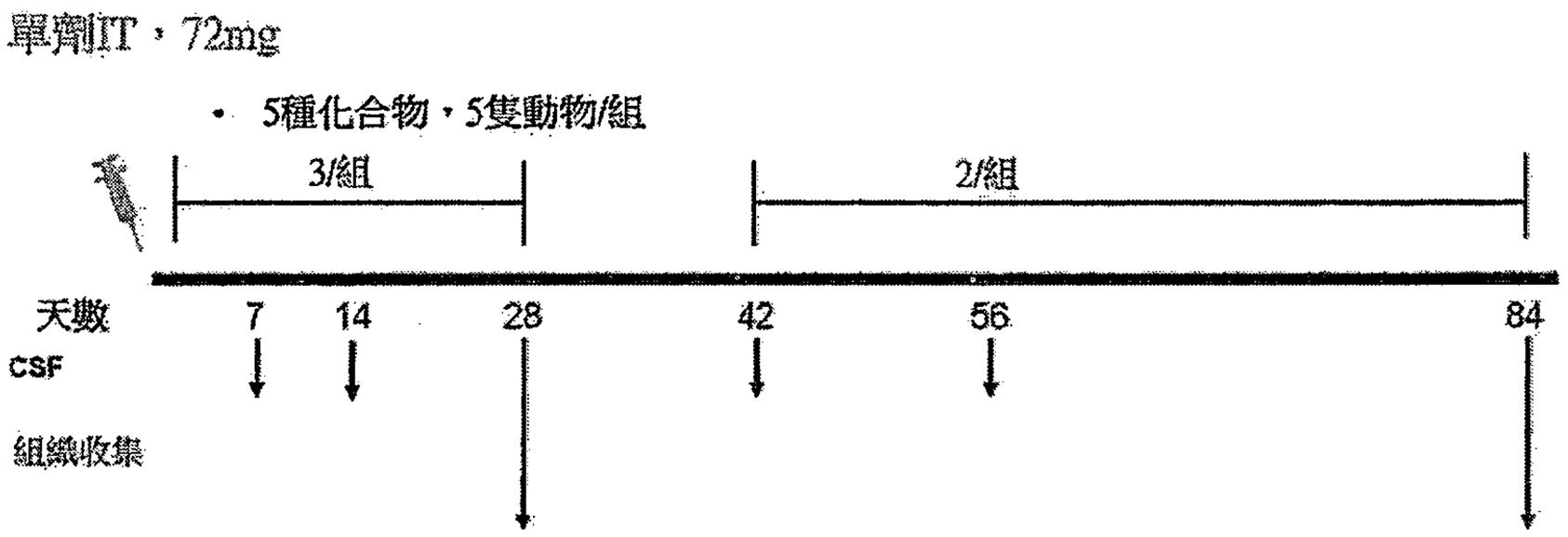
【第4A圖】


APP mRNA
轉染48小時
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
%
訊息殘留
APP siRNA 1
APP siRNA 2
10nM
1nM
0.1nM
雙螺旋濃度

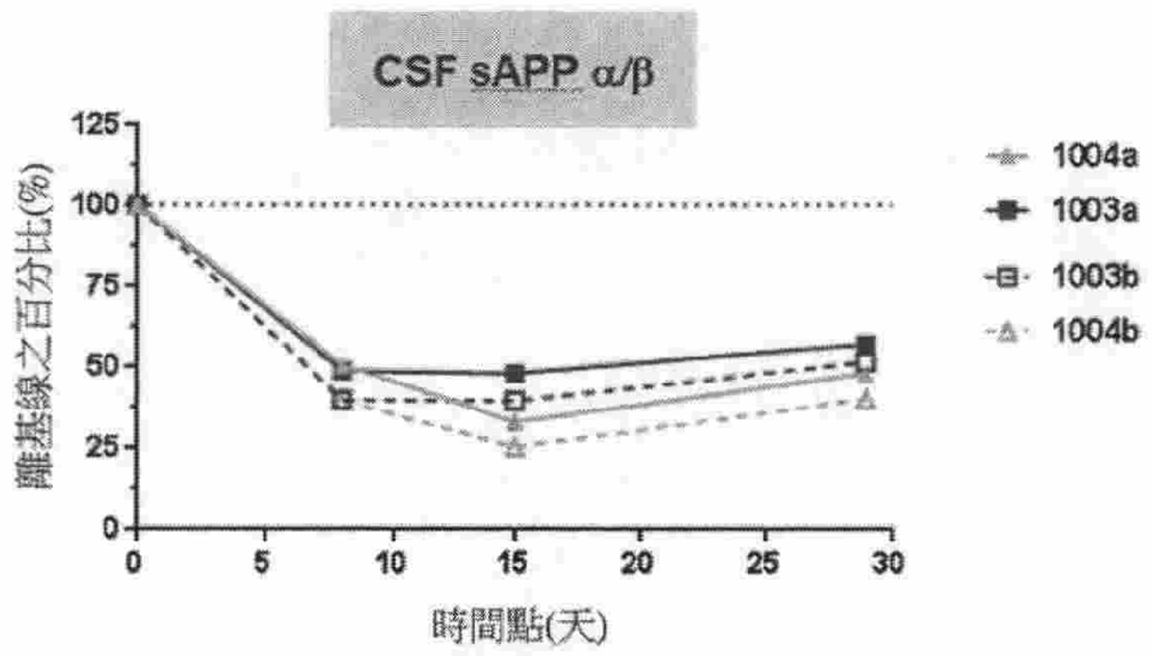
【第4B圖】

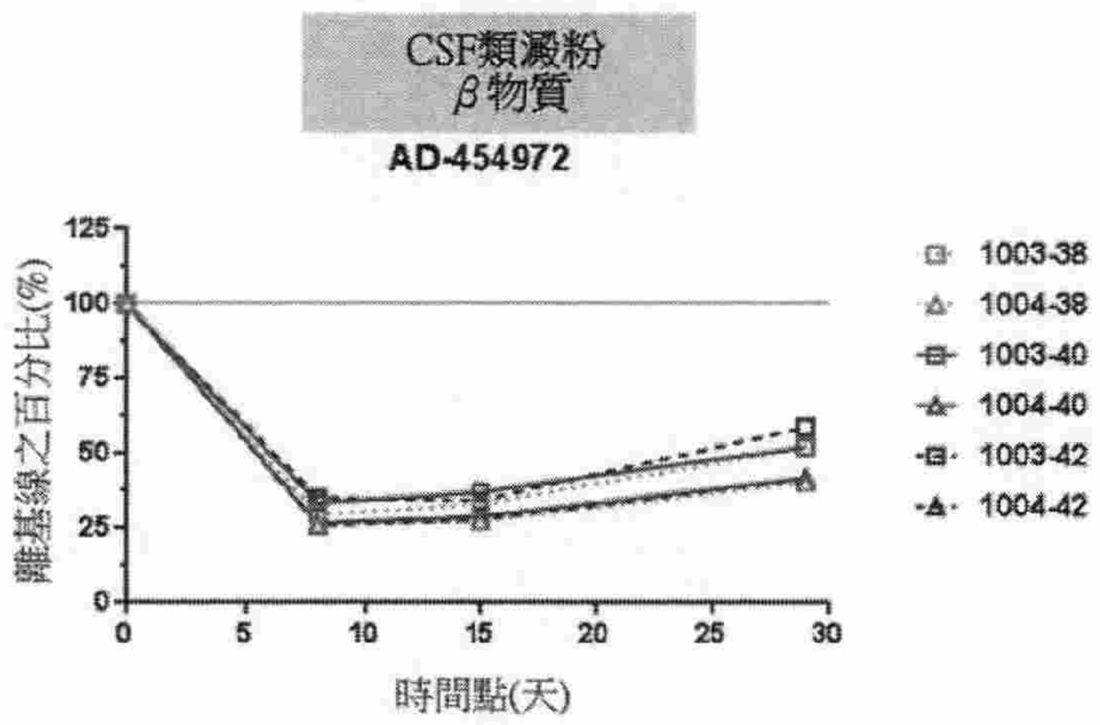

sAPP α
BE(2)C上清液
APP siRNA 1
APP siRNA 2
sAPP α 殘留%
128
64
32
16
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
10
1
0.1
siRNA, [nM]
sAPP β
BE(2)C上清液
APP siRNA 1
APP siRNA 2
sAPP β 殘留%
128
64
32
16
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
10
1
0.1
siRNA, [nM]

【第4C圖】

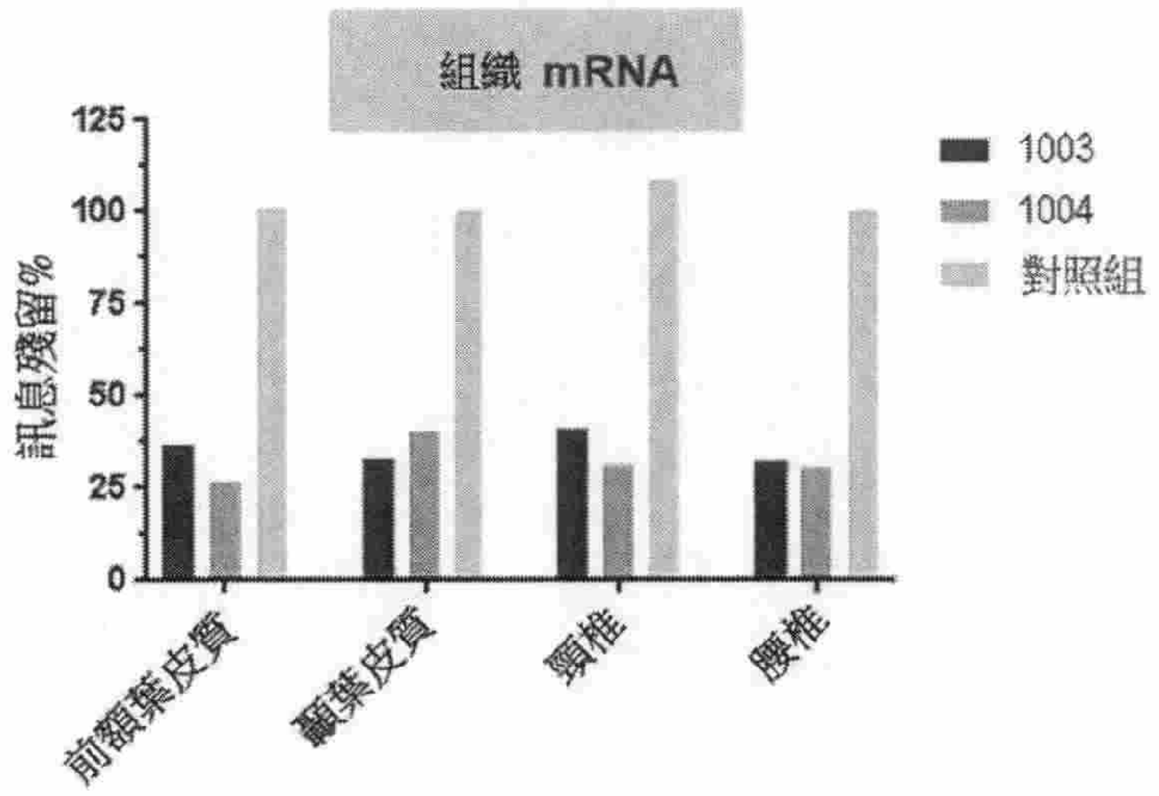

單劑IT，72mg
• 5種化合物，5隻動物/組
3/組
2/組
天數
7
14
28
42
56
84
CSF
組織收集
組織：脊椎：腰椎、胸椎、與頸椎
腦：前額葉皮質、頂葉皮質、小腦、
腦幹、海馬迴、紋狀體
流體：CSF與血漿
分析： mRNA、組織siRNA含量、含RISC之siRNA

【第5A圖】


CSF sAPP α/β
離基線之百分比(%)
125
100
75
50
25
0
0
5
10
15
20
25
30
時間點(天)
1004a
1003a
1003b
1004b


CSF類澱粉
β物質
AD-454972
離基線之百分比(%)
125
100
75
50
25
0
0
5
10
15
20
25
30
時間點(天)
1003-38
1004-38
1003-40
1004-40
1003-42
1004-42

【第5B圖】



【第5C圖】

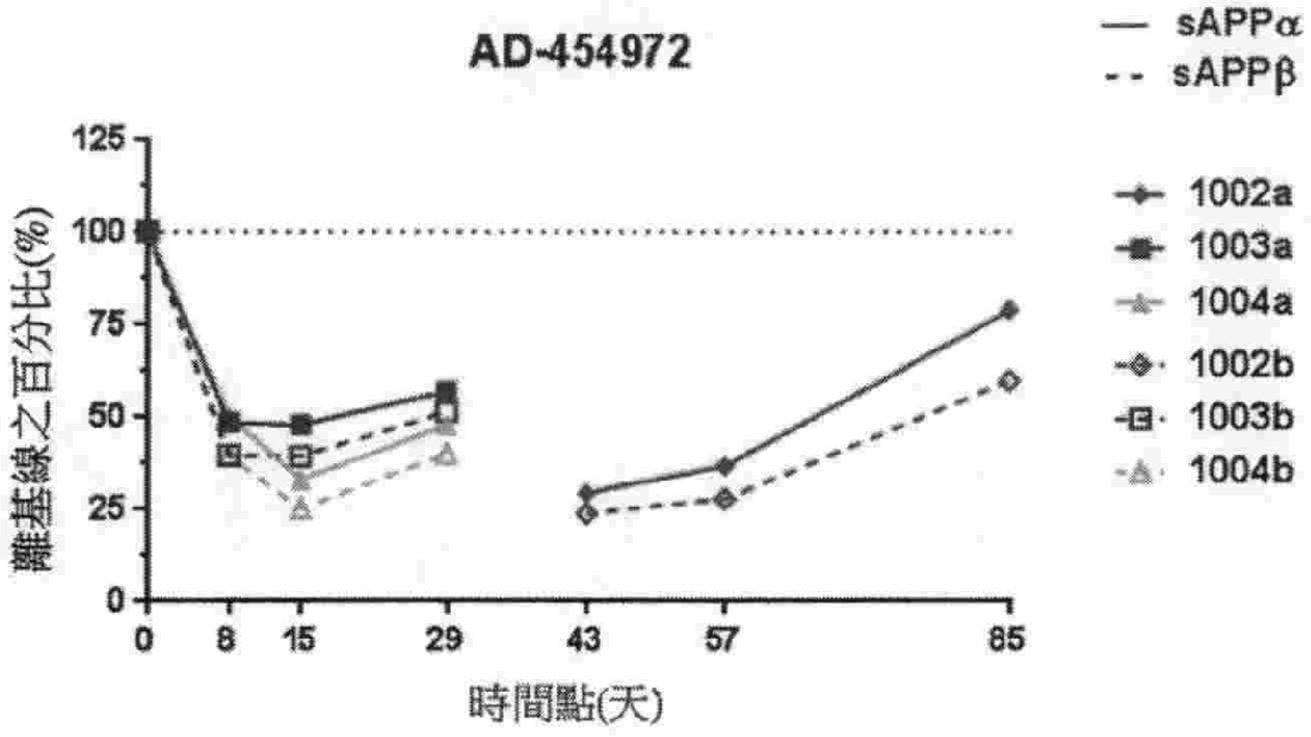


組織 siRNA

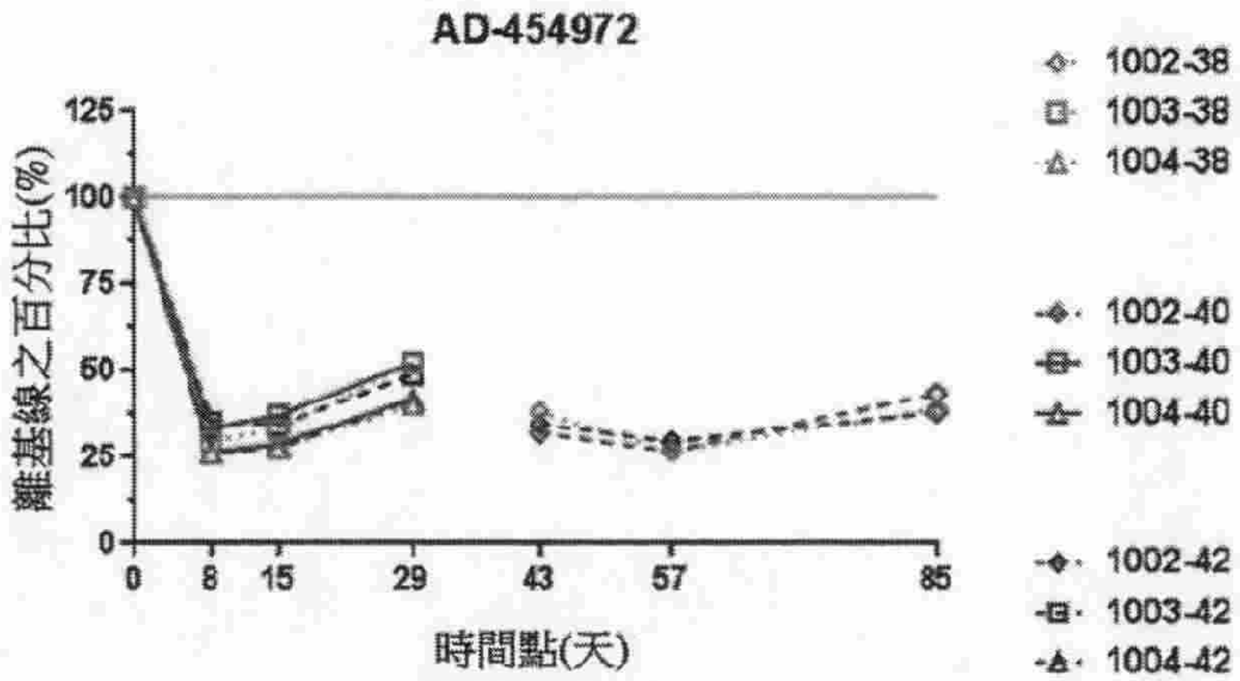
動物ID	基質	最終雙螺旋 (ng/g)
1003	腰椎	13695
1004		12096
1003	頸椎	7154
1004		7826
1003	前額葉皮質	6413
1004		5163
1003	顳葉皮質	5115
1004		2660

【第5D圖】

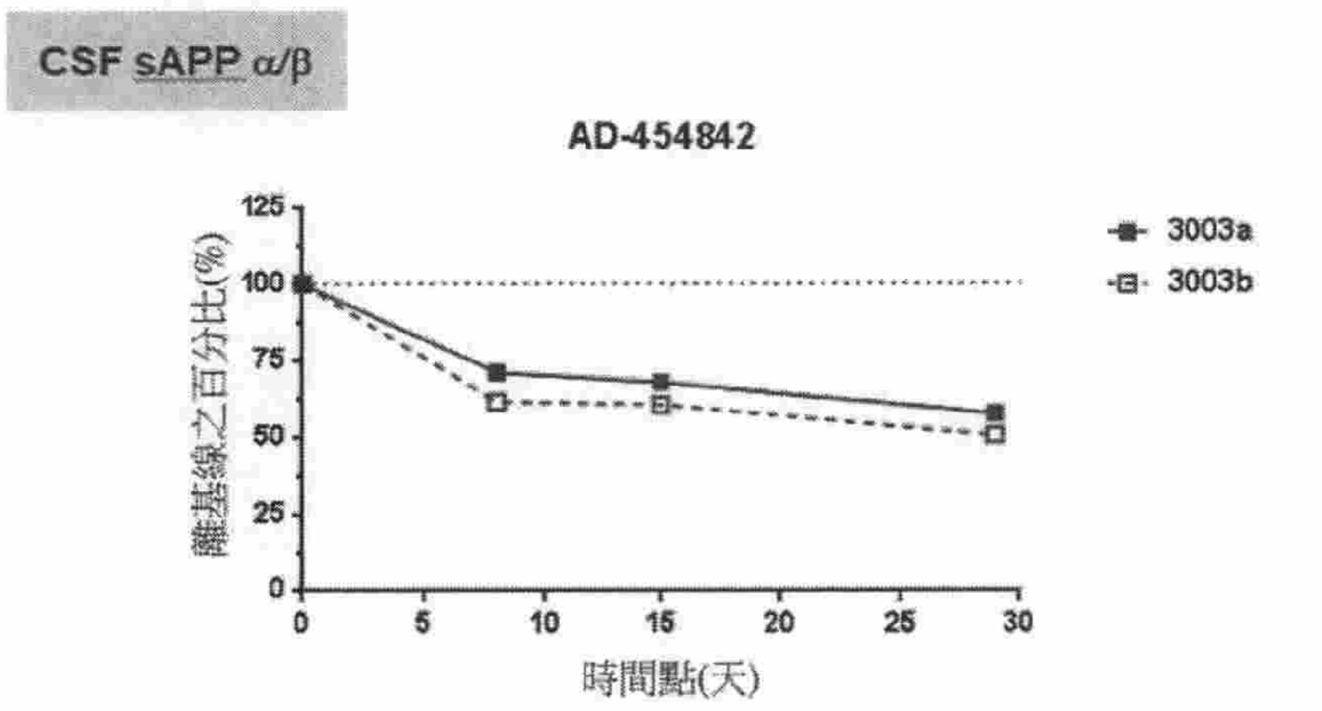
CSF sAPP α/β

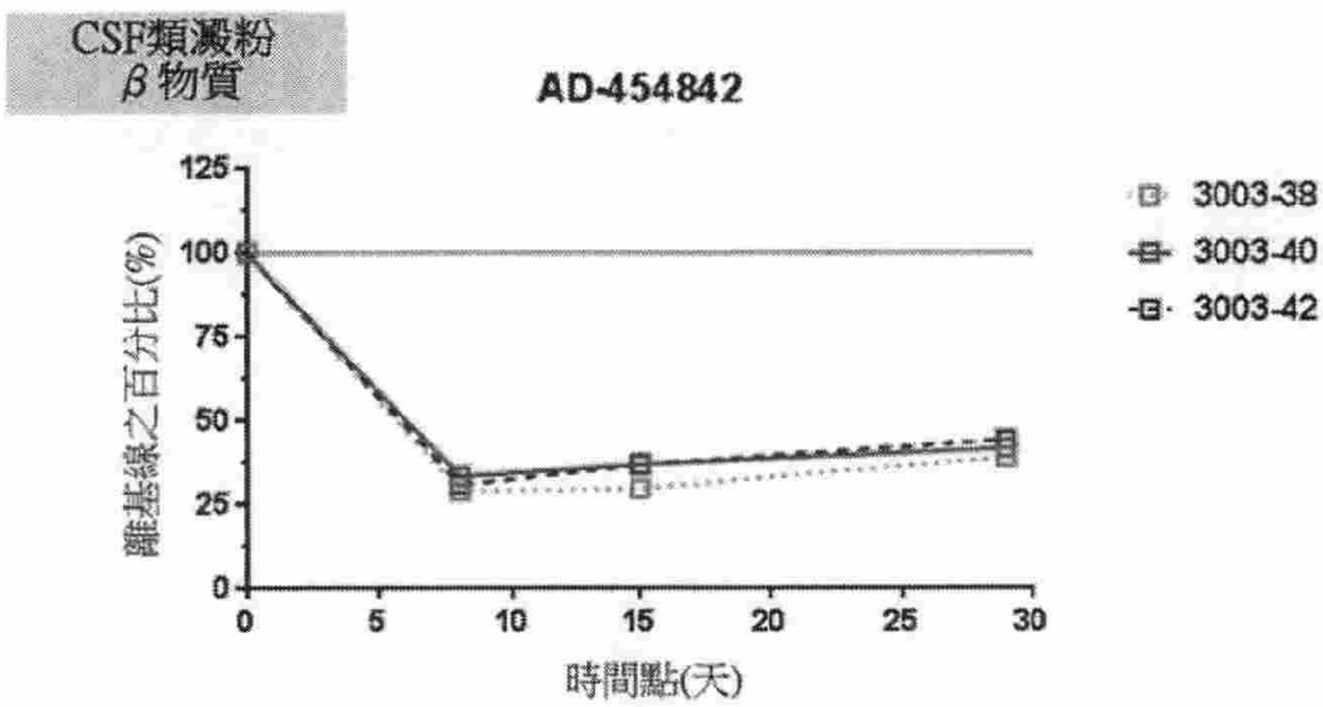


CSF類澱粉
β物質



【第6圖】

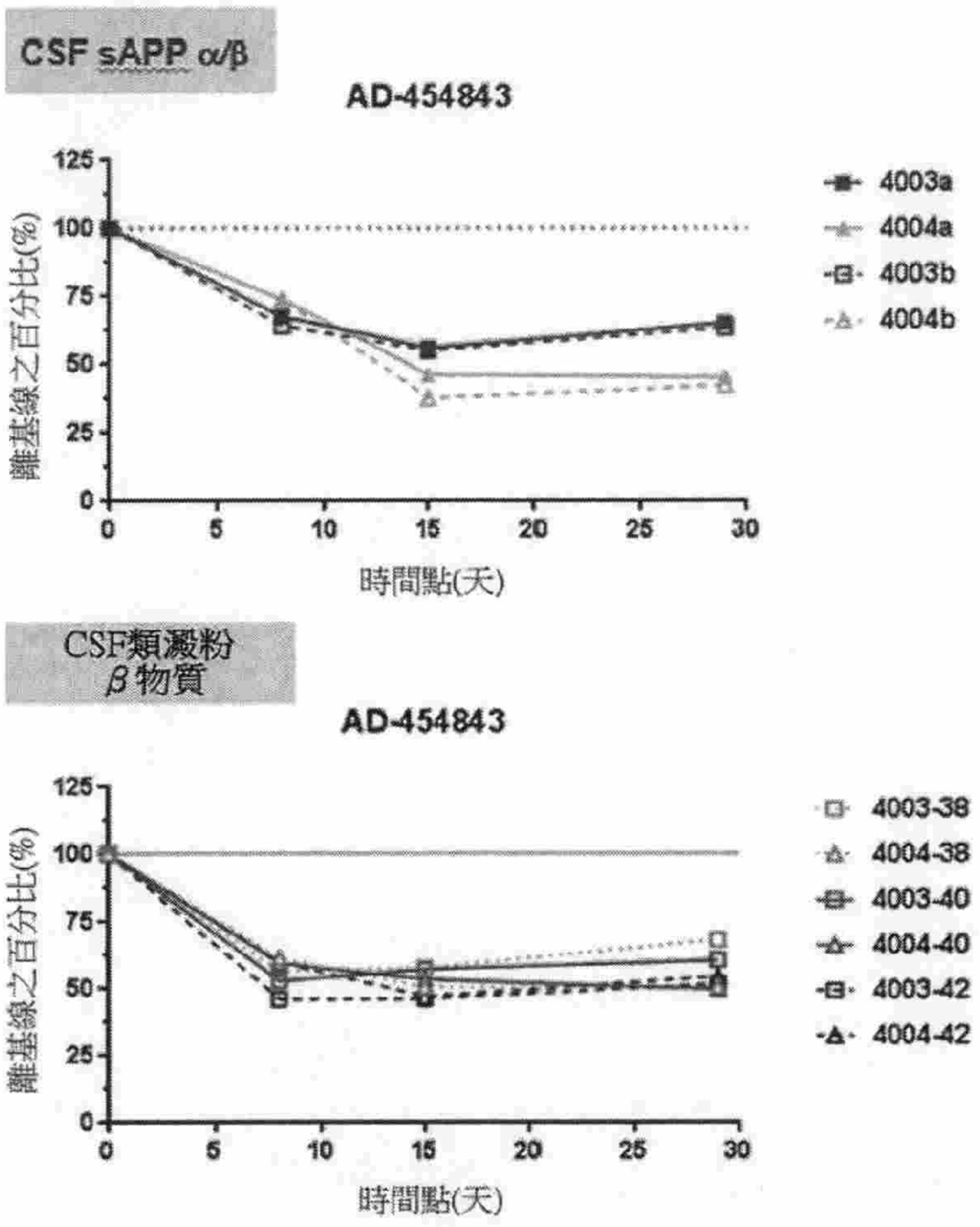




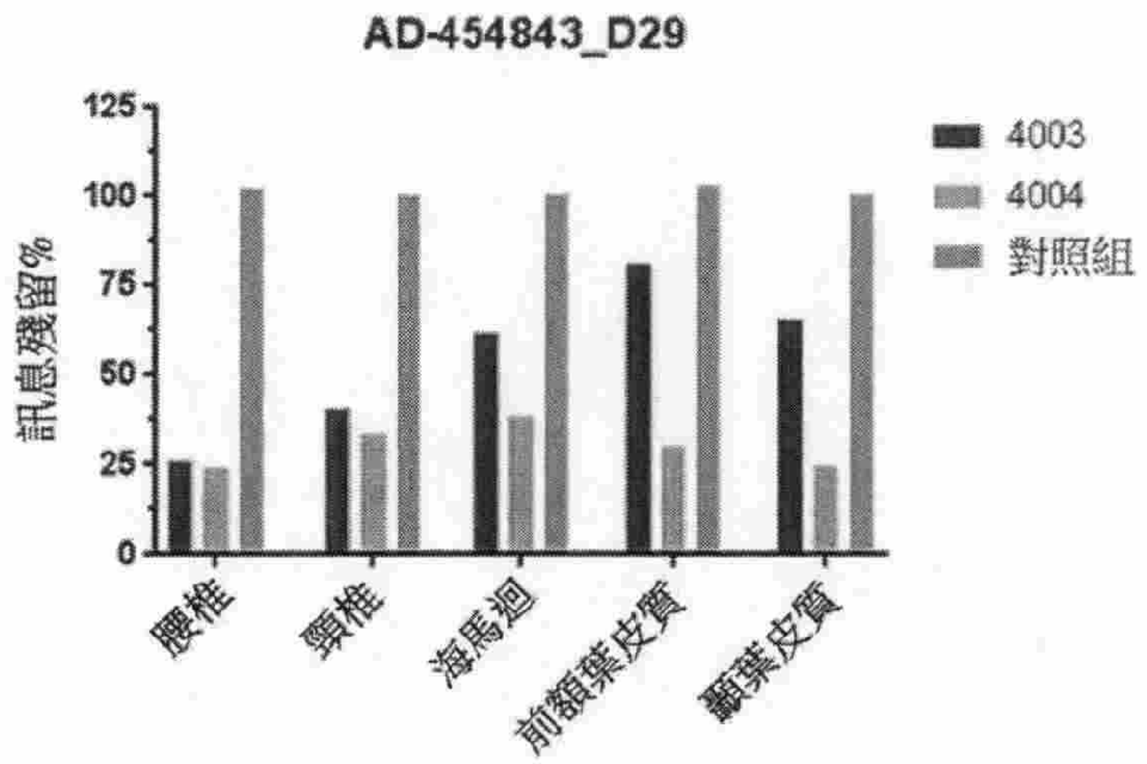
【第7A圖】

組織 siRNA		
動物ID	基質	最終雙螺旋 (ng/g)
3003	腰椎	30410
3003	頸椎	7839
3003	前額葉皮質	14631
3003	顳葉皮質	10408

【第7B圖】


CSF sAPP α/β
AD-454843
125
100
75
50
25
0
離基線之百分比(%)
0
5
10
15
20
25
30
時間點(天)
4003a
4004a
4003b
4004b
CSF類澱粉
β物質
AD-454843
125
100
75
50
25
0
離基線之百分比(%)
0
5
10
15
20
25
30
時間點(天)
4003-38
4004-38
4003-40
4004-40
4003-42
4004-42

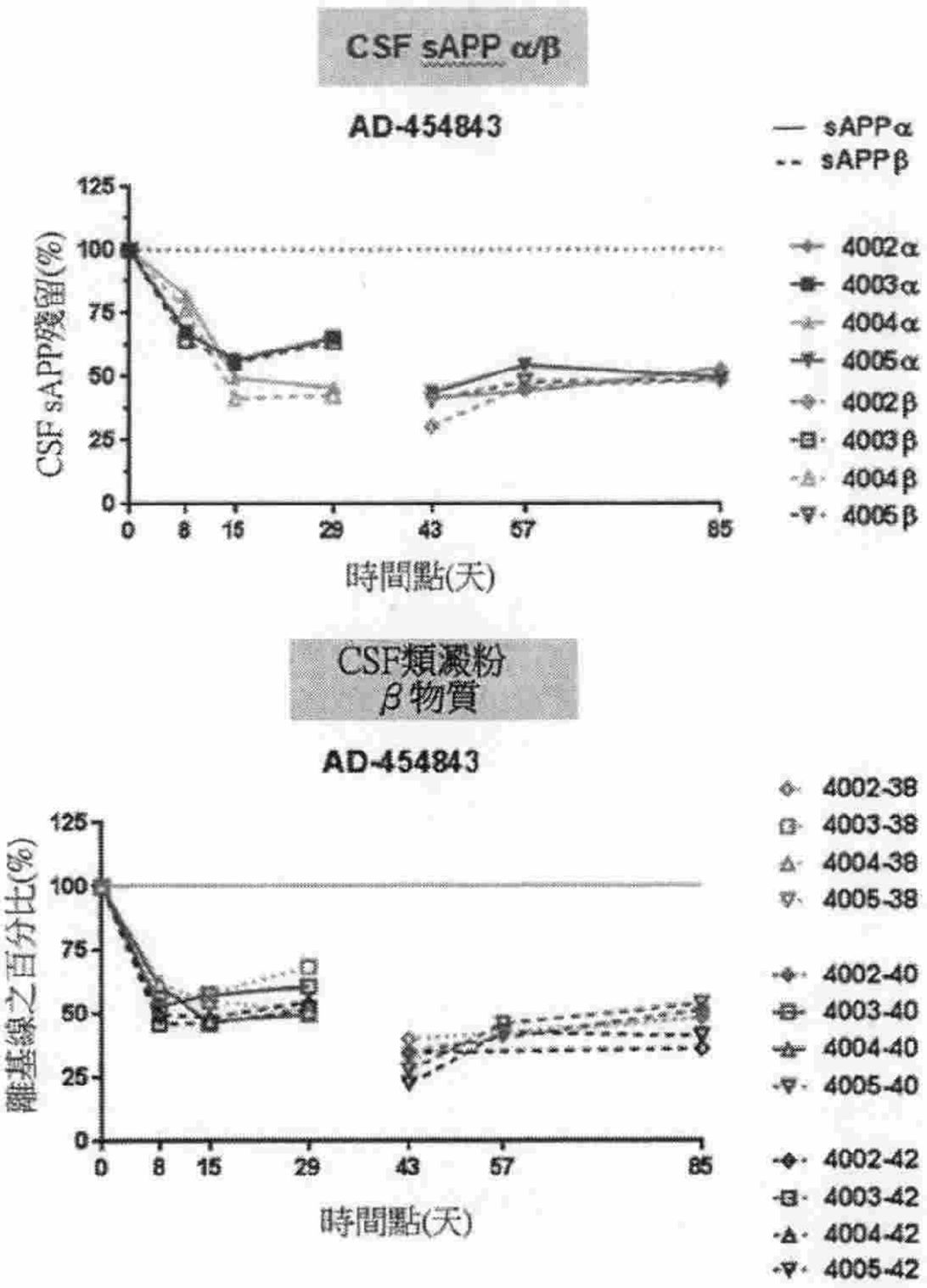
【第8A圖】



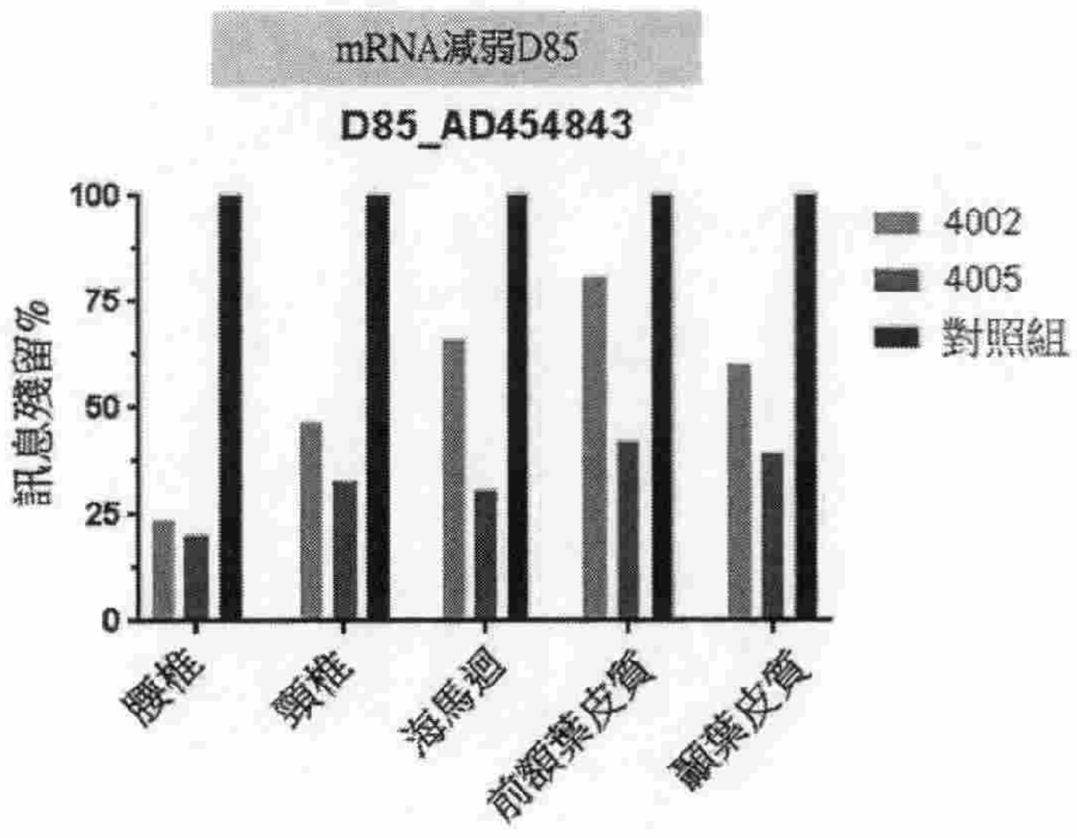
【第8B圖】

組織 siRNA		
動物ID	基質	最終雙螺旋 (ng/g)
4003	腰椎	8278
4004		9000
4003	頸椎	4906
4004		3408
4003	前額葉皮質	1910
4004		6233
4003	顳葉皮質	950
4004		6384

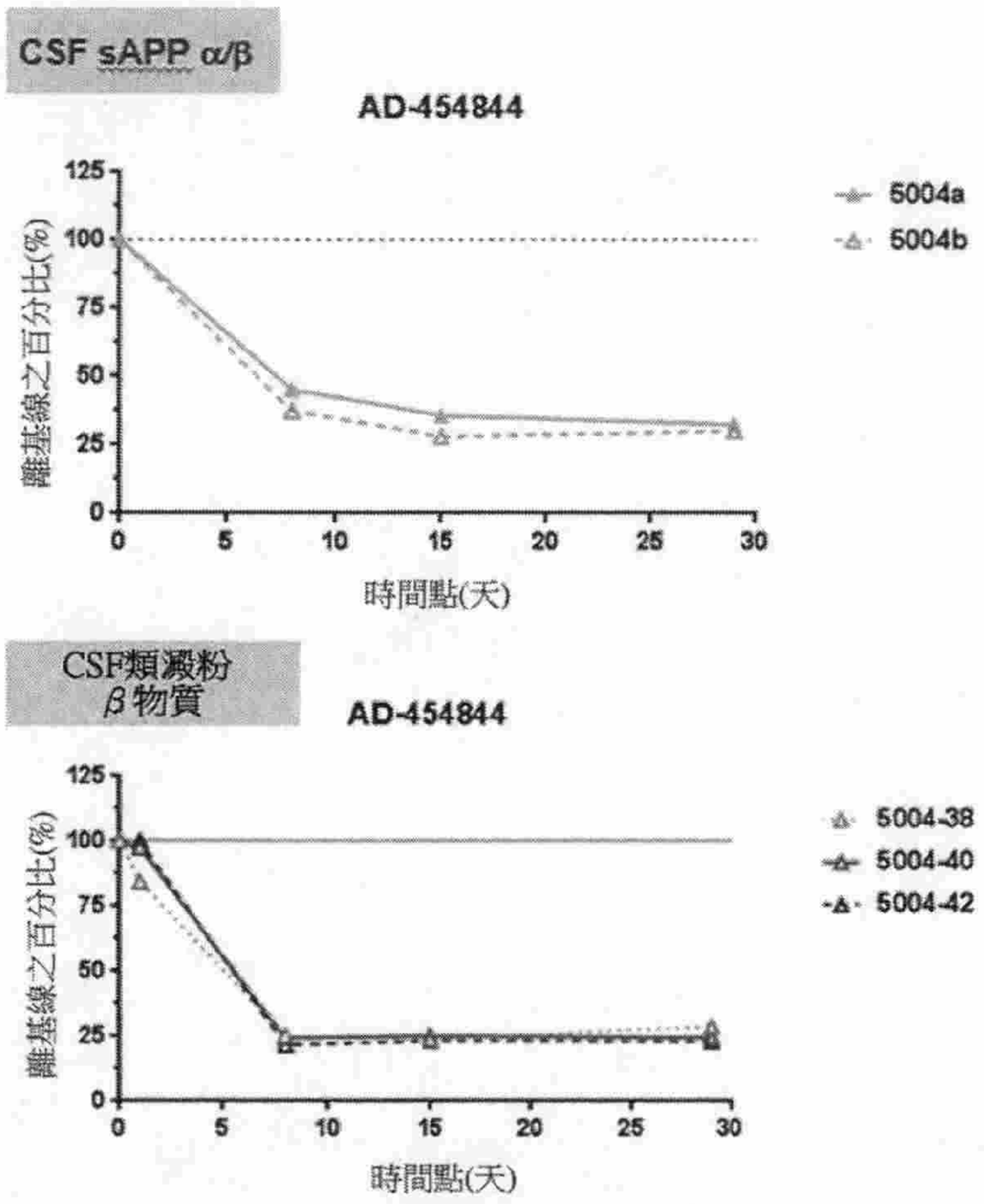
【第8C圖】


CSF sAPP α/β
AD-454843
— sAPPα
-- sAPPβ
CSF sAPP殘留(%)
125
100
75
50
25
0
0
8
15
29
43
57
85
時間點(天)
4002α
4003α
4004α
4005α
4002β
4003β
4004β
4005β
CSF類澱粉
β物質
AD-454843
離基線之百分比(%)
125
100
75
50
25
0
0
8
15
29
43
57
85
時間點(天)
4002-38
4003-38
4004-38
4005-38
4002-40
4003-40
4004-40
4005-40
4002-42
4003-42
4004-42
4005-42

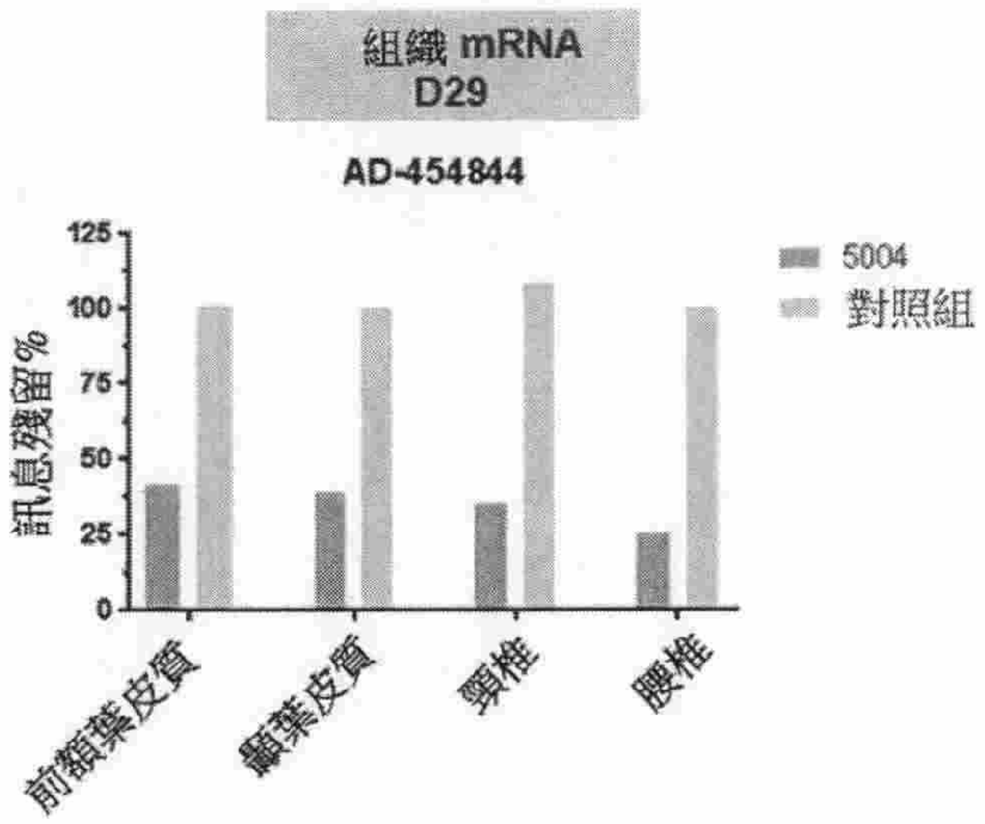
【第9A圖】


mRNA減弱D85
D85_AD454843
訊息殘留%
100
75
50
25
0
4002
4005
對照組
腰椎
頸椎
海馬迴
前額葉皮質
顳葉皮質

【第9B圖】


CSF sAPP α/β
AD-454844
5004a
5004b
離基線之百分比(%)
125
100
75
50
25
0
0
5
10
15
20
25
30
時間點(天)
CSF類澱粉
β物質
AD-454844
5004-38
5004-40
5004-42
離基線之百分比(%)
時間點(天)

【第10A圖】



【第10B圖】



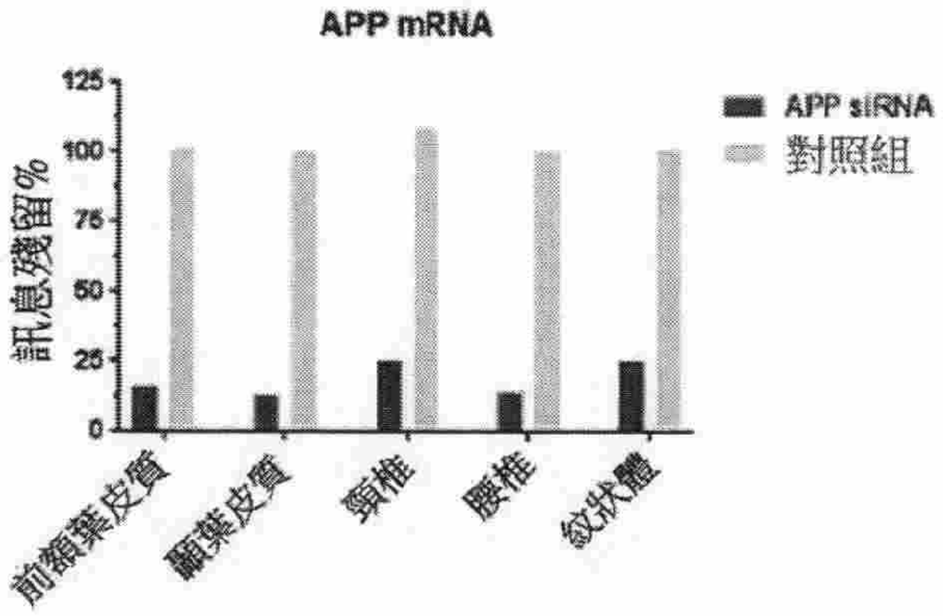
組織 siRNA

動物ID	基質	最終雙螺旋 (ng/g)
5004	腰椎	10138
5004	頸椎	4672
5004	前額葉皮質	2779
5004	顳葉皮質	2662

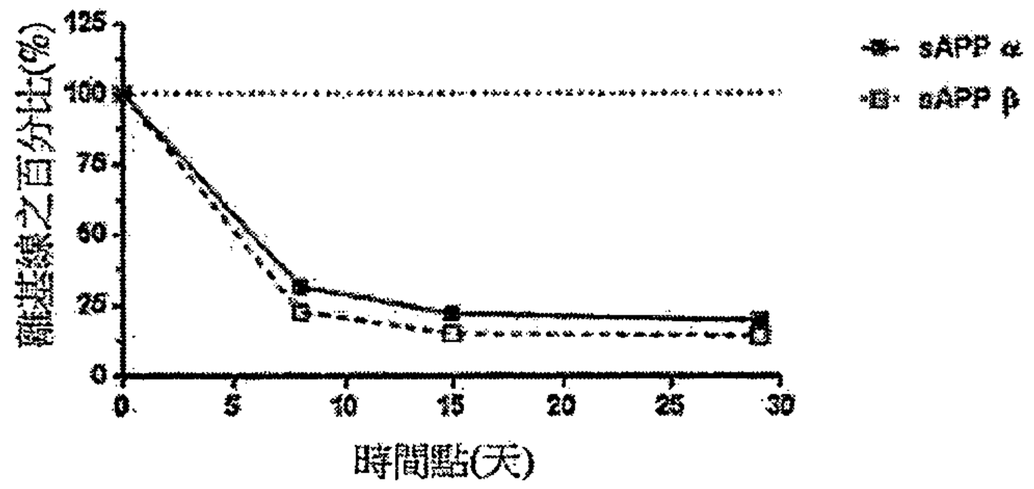
【第10C圖】

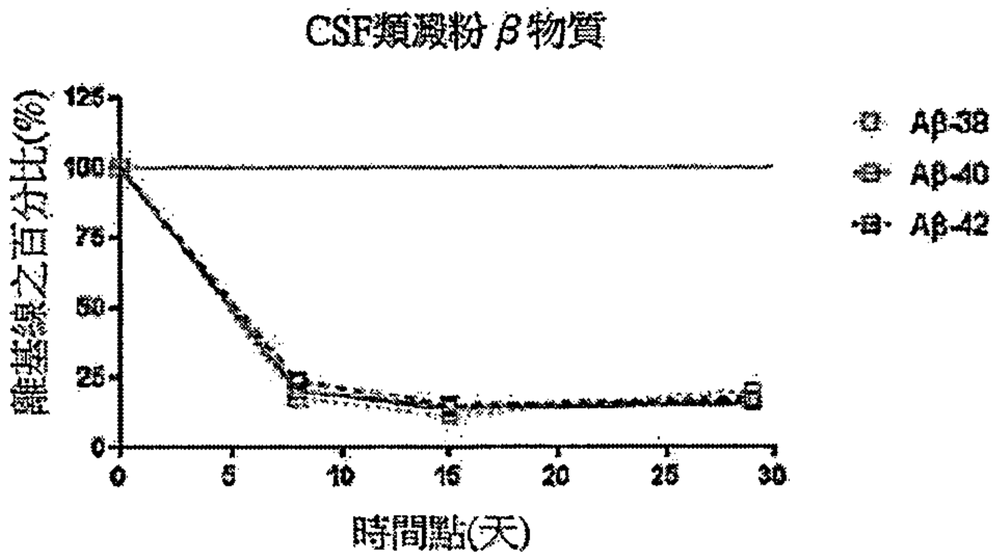
基質	最終雙螺旋 (μg/g)
腰椎	25.6
頸椎	14.9
前額葉皮質	36.7
顳葉皮質	29.5

【第11A圖】

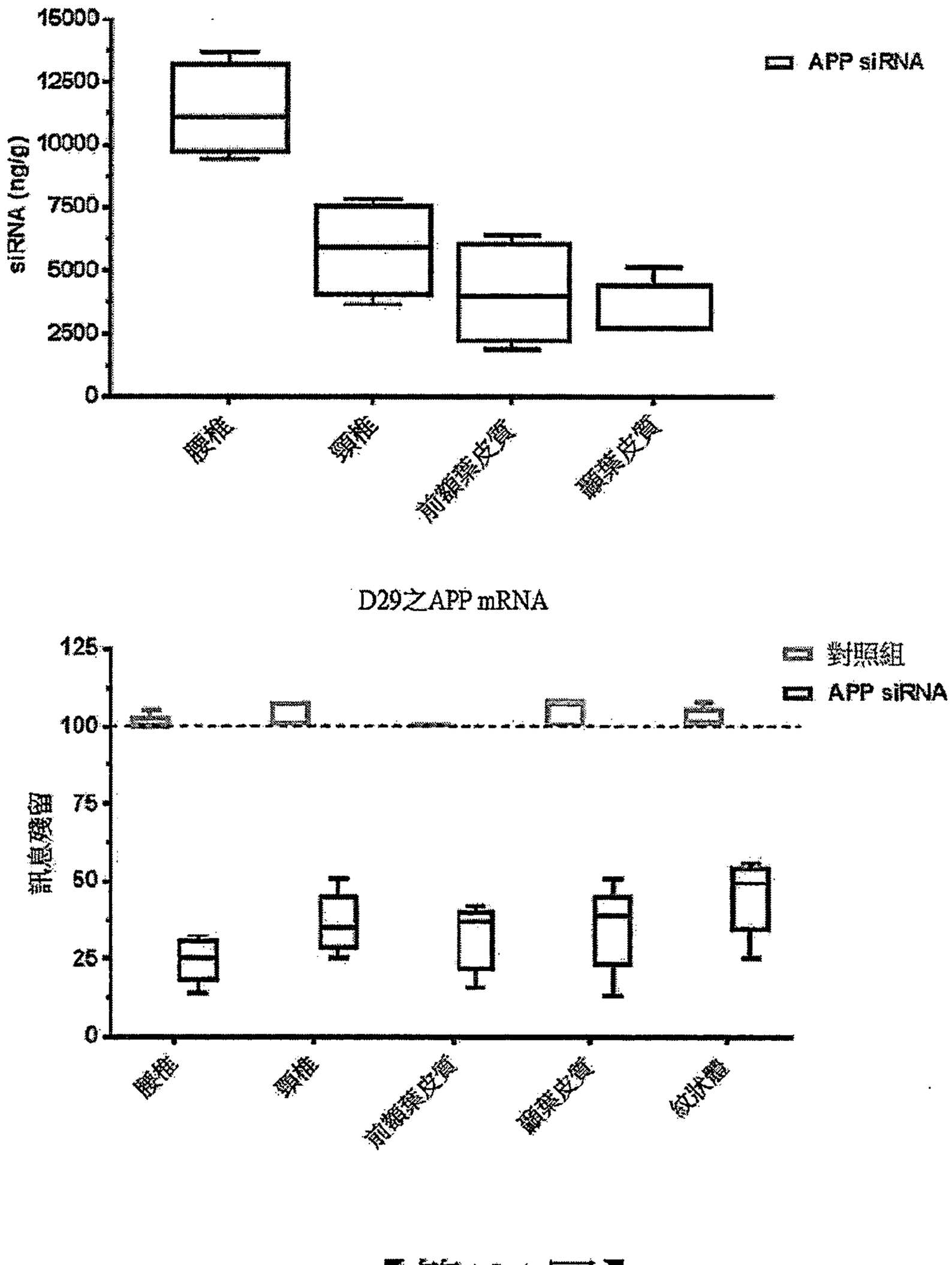


【第11B圖】

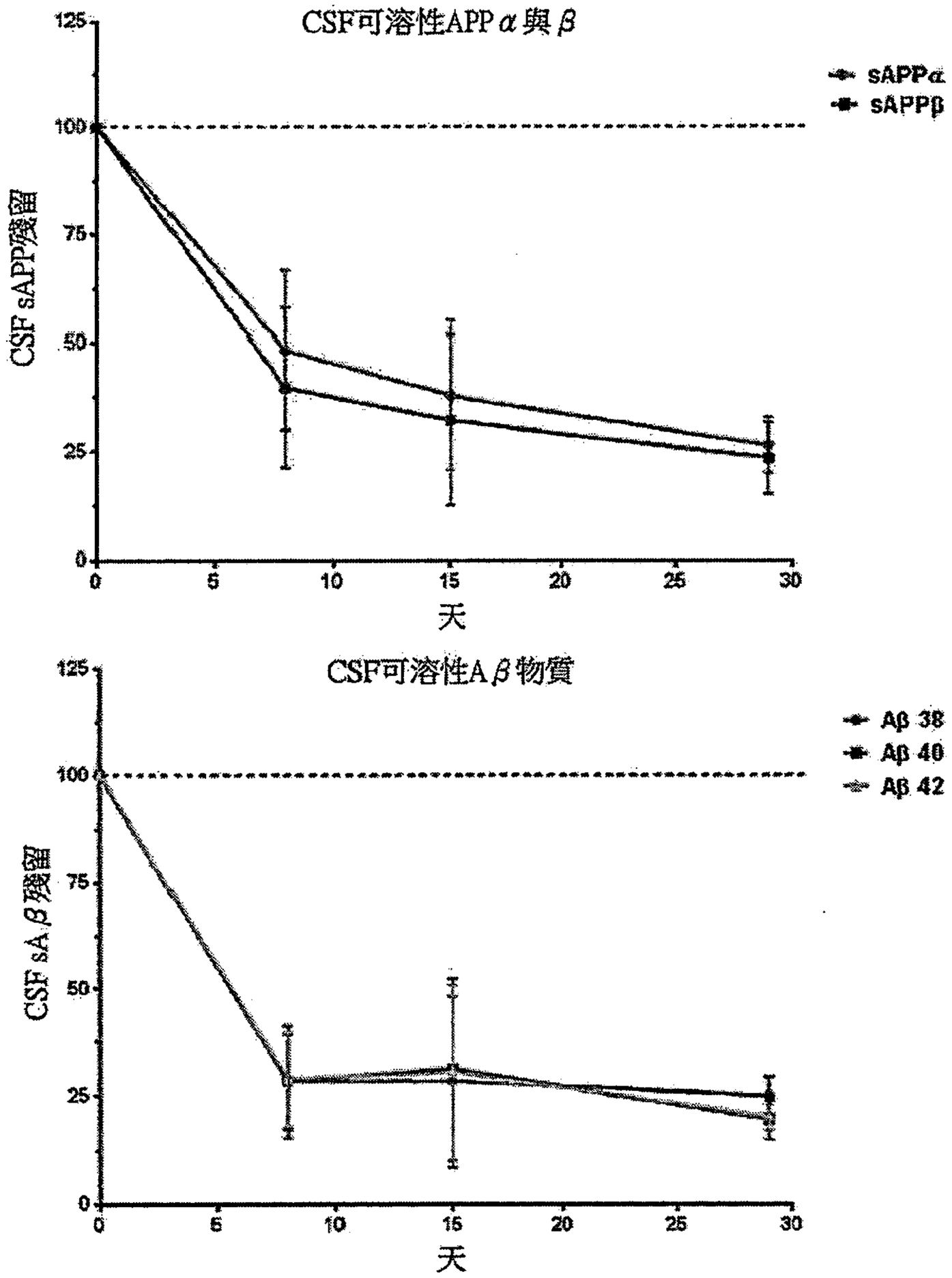

CSF可溶性APPα與β
離基線之百分比(%)
125
100
75
50
25
0
0
5
10
15
20
25
30
時間點(天)
sAPP α
sAPP β


CSF類澱粉β物質
離基線之百分比(%)
125
100
75
50
25
0
0
5
10
15
20
25
30
時間點(天)
Aβ-38
Aβ-40
Aβ-42

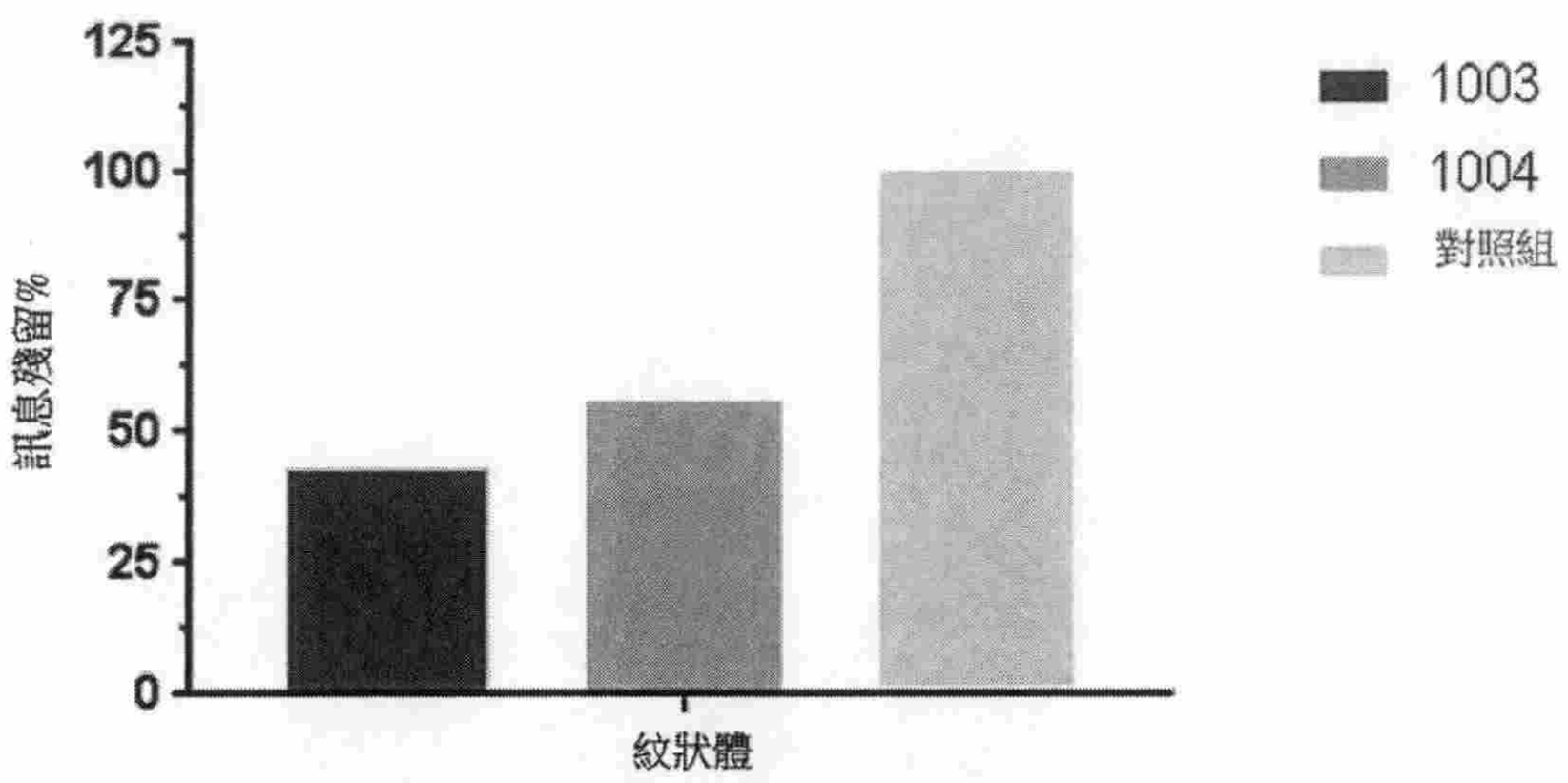
【第11C圖】


D29之APP siRNA
APP siRNA
siRNA (ng/g)
15000
12500
10000
7500
5000
2500
0
腰椎
頸椎
前額葉皮質
顳葉皮質
D29之APP mRNA
對照組
APP siRNA
訊息殘留
125
100
75
50
25
0
腰椎
頸椎
前額葉皮質
顳葉皮質
紋狀體

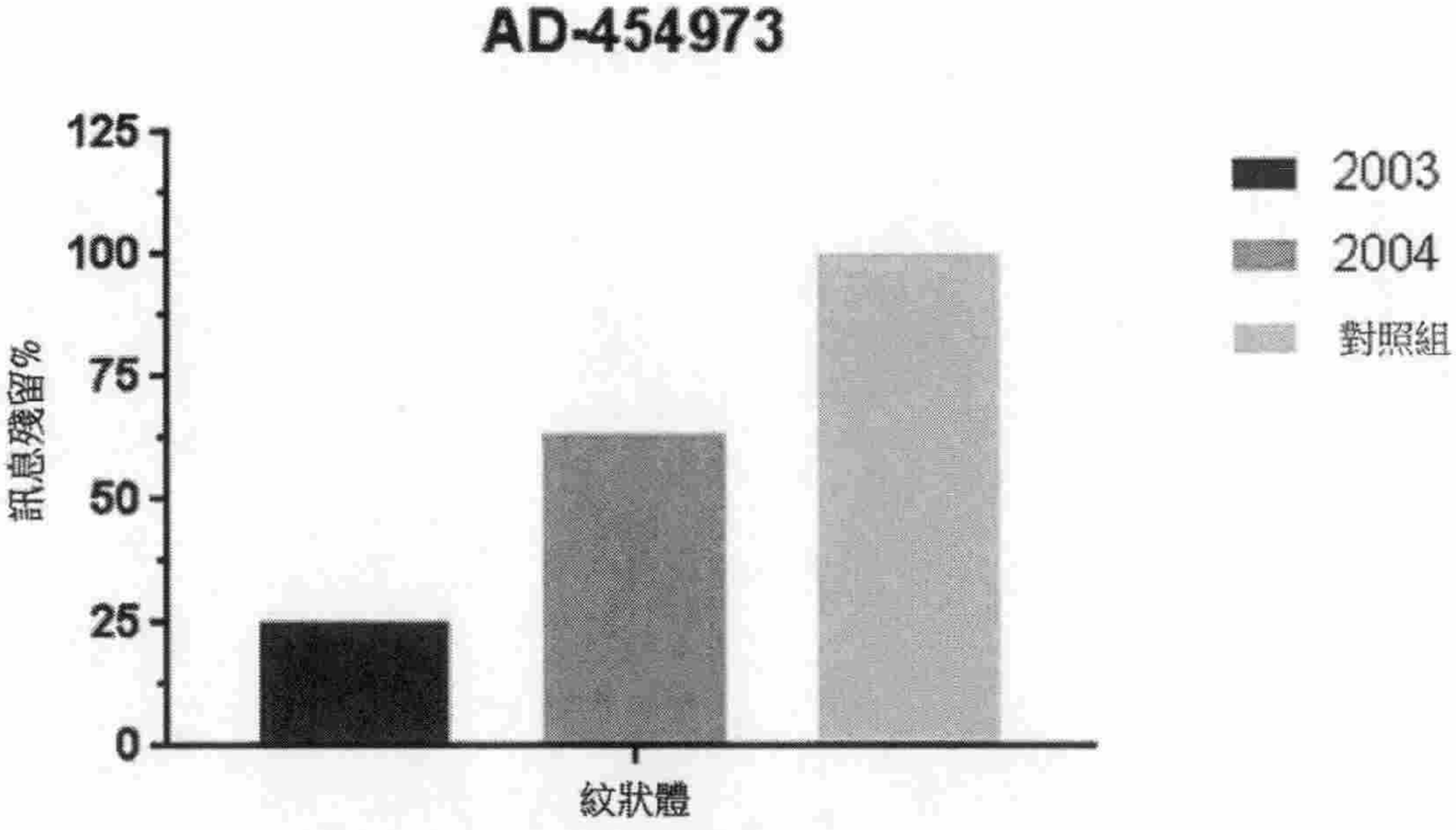
【第12A圖】


CSF可溶性APPα與β
sAPPα
sAPPβ
CSF sAPP殘留
125
100
75
50
25
0
0
5
10
15
20
25
30
天
CSF可溶性Aβ物質
Aβ 38
Aβ 40
Aβ 42
CSF sAβ殘留
125
100
75
50
25
0
0
5
10
15
20
25
30
天

【第12B圖】

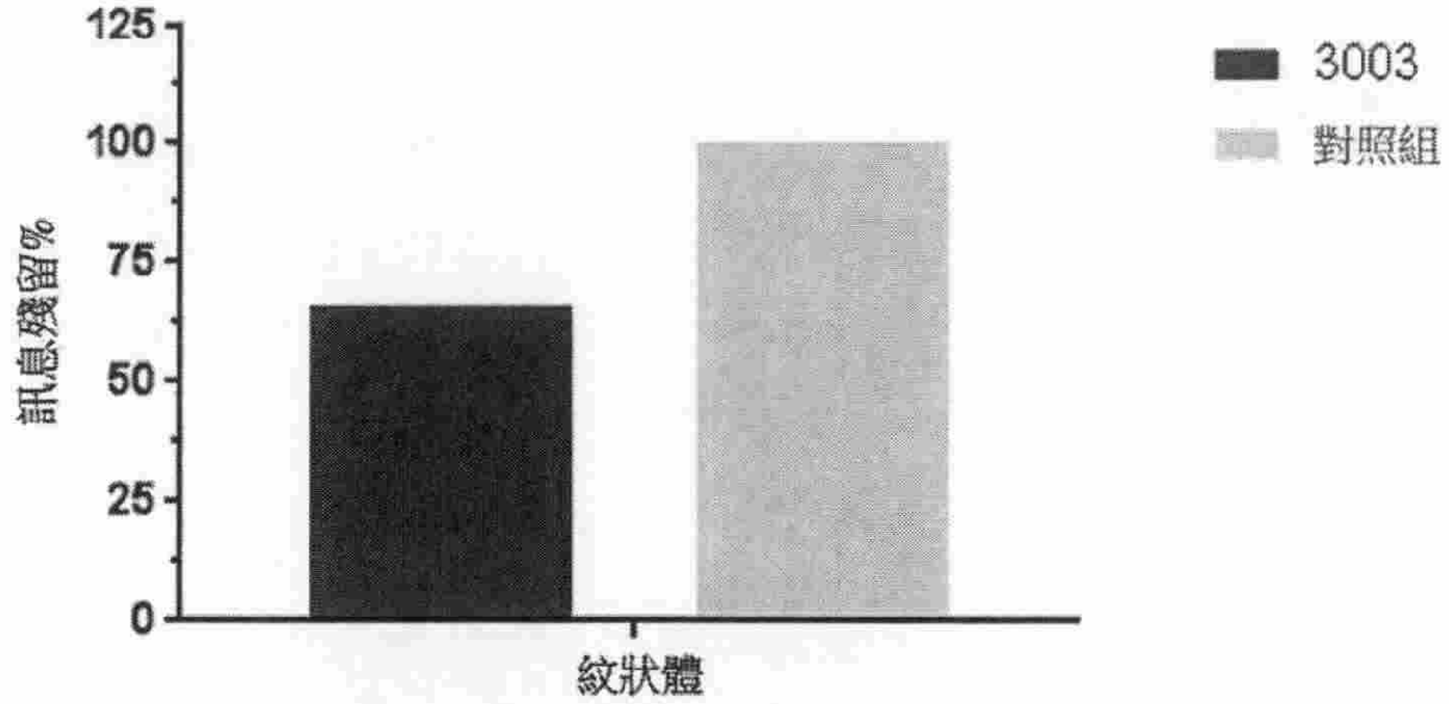

AD-454972
125
100
75
50
25
0
訊息殘留%
紋狀體
1003
1004
對照組

【第13A圖】


AD-454973
125
100
75
50
25
0
訊息殘留%
紋狀體
2003
2004
對照組

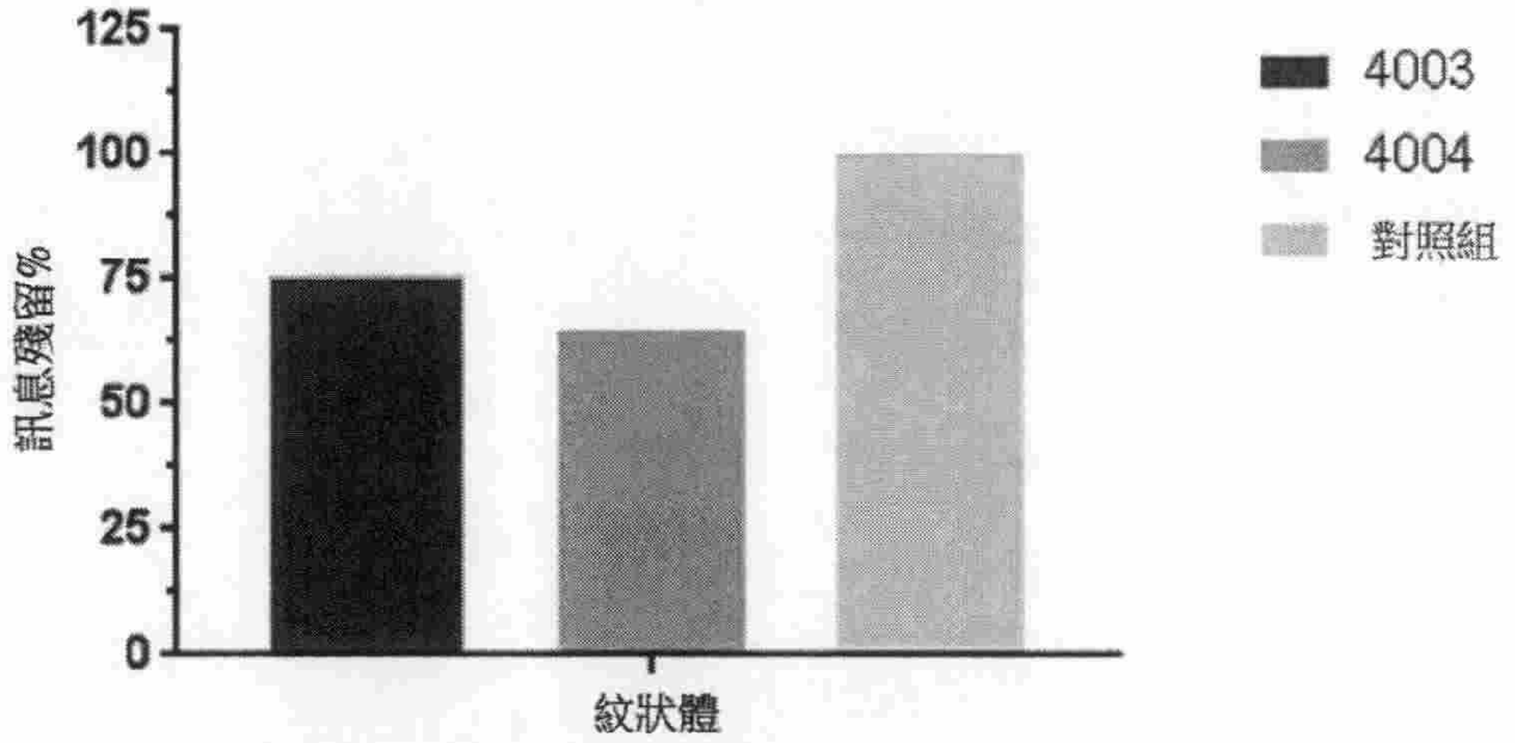
【第13B圖】

AD-454842

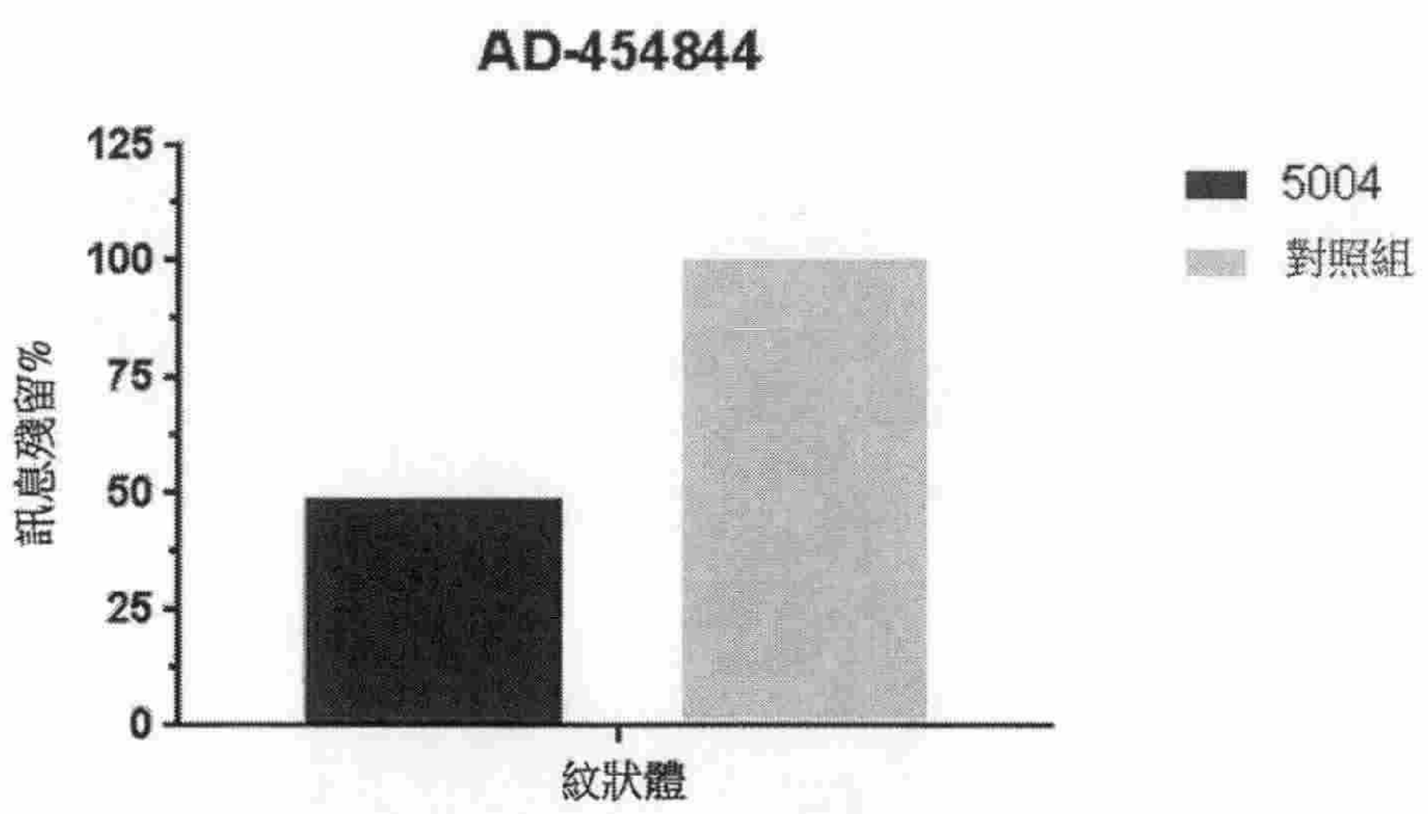


【第13C圖】

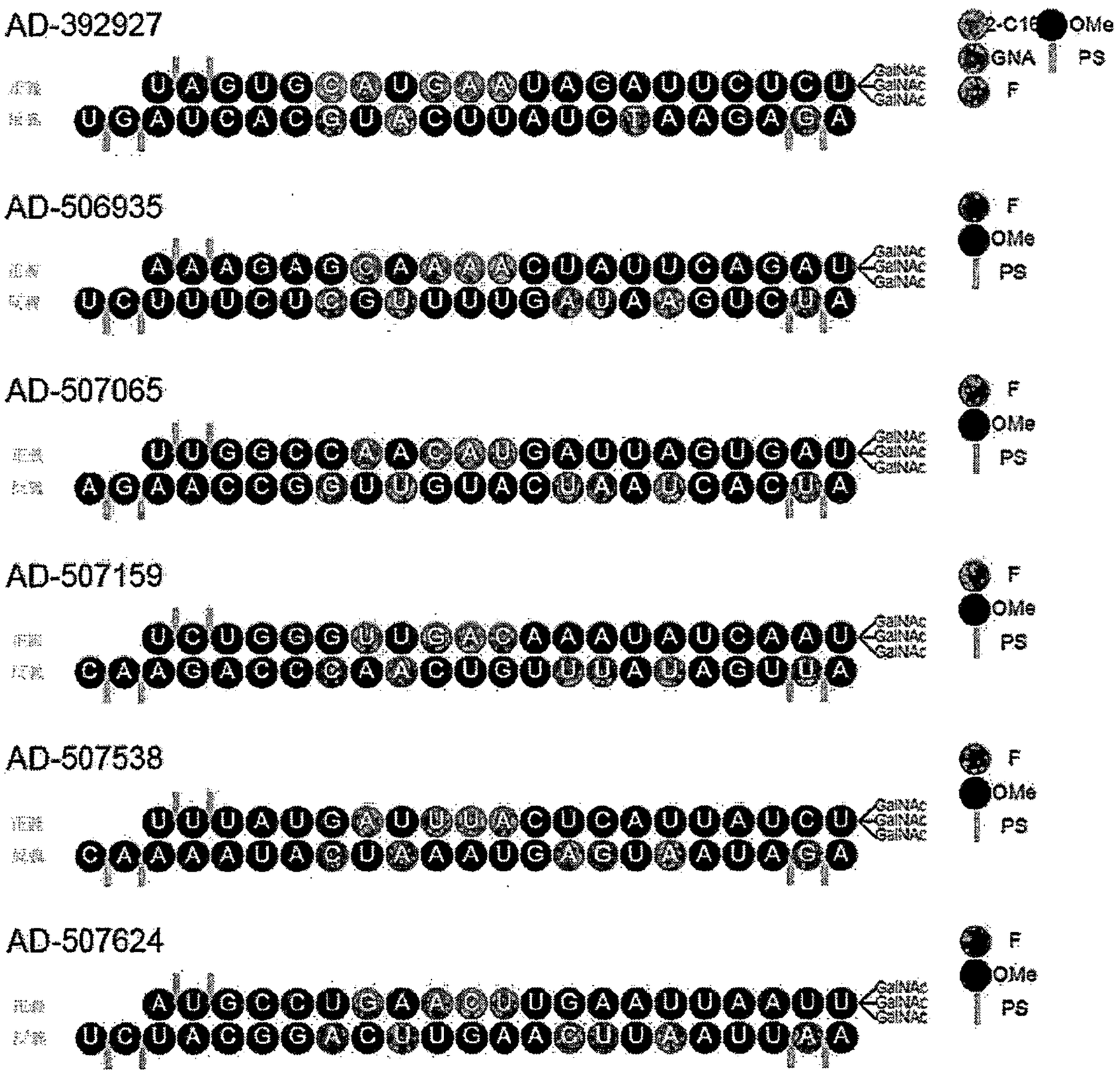
AD-454843



【第13D圖】



【第13E圖】


AD-392927
2-C16
OMe
GNA
PS
F
GalNAc
GalNAc
GalNAc
AD-506935
F
OMe
PS
AD-507065
F
OMe
PS
AD-507159
F
OMe
PS
AD-507538
F
OMe
PS
AD-507624
F
OMe
PS

【第14A圖】

AD-507724



AD-507725



AD-507789



AD-507874



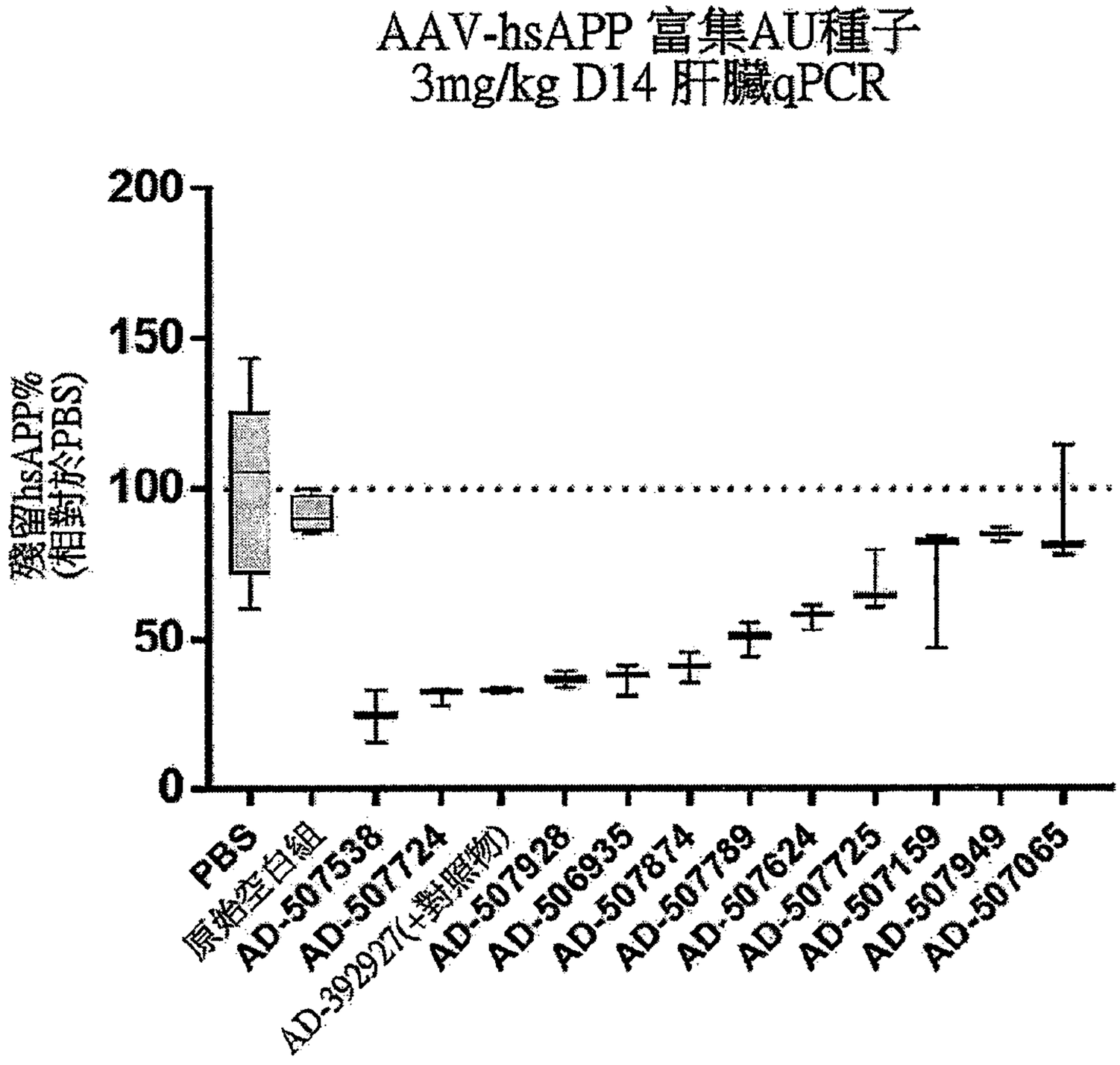
AD-507928



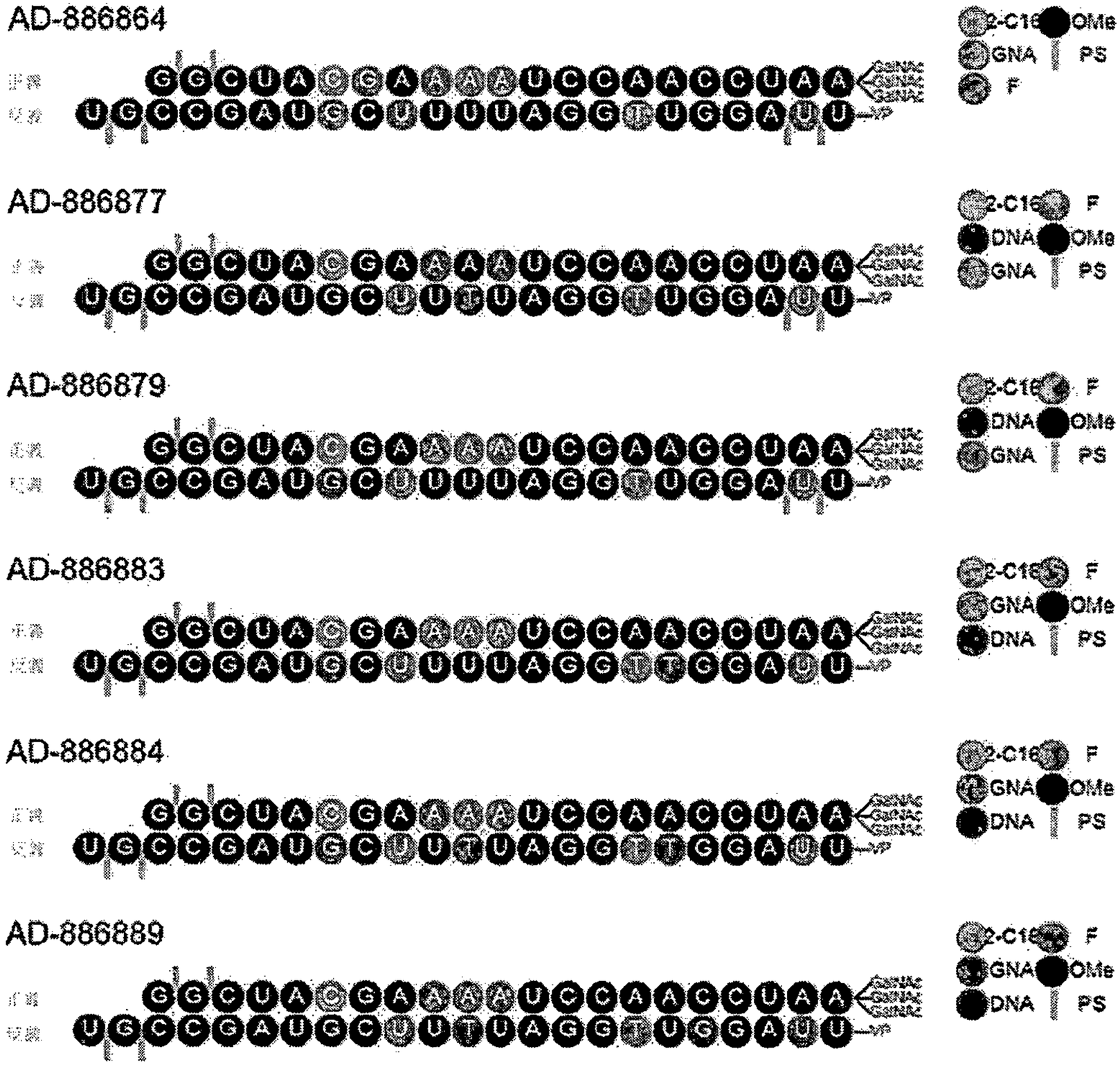
AD-507949



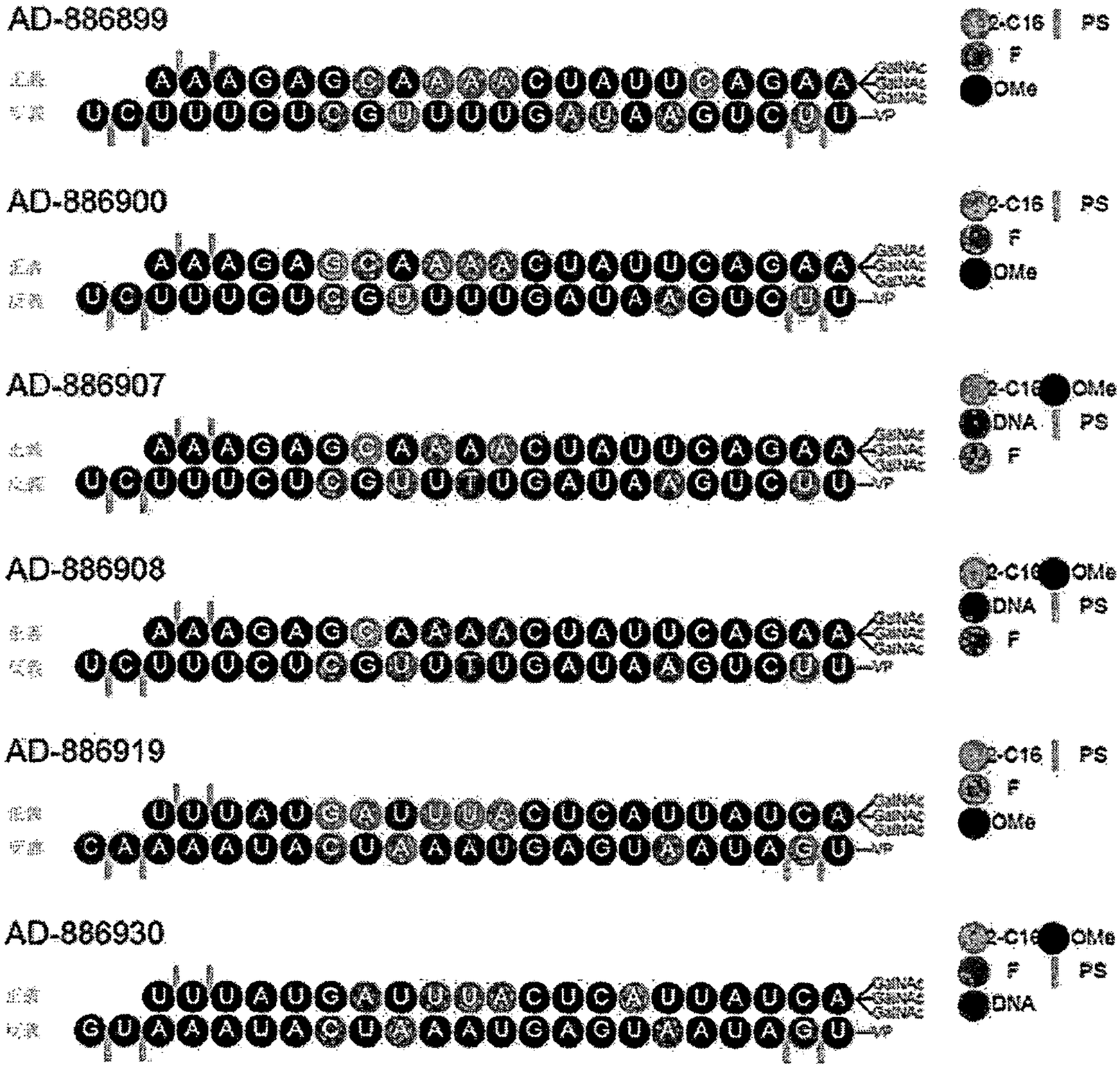
【第14B圖】


AAV-hsAPP 富集AU種子
3mg/kg D14 肝臟qPCR
殘留hsAPP%
(相對於PBS)
200
150
100
50
0
PBS
原始空白組
AD-507538
AD-507724
AD-392927(+對照物)
AD-507928
AD-506935
AD-507874
AD-507789
AD-507624
AD-507725
AD-507159
AD-507949
AD-507065

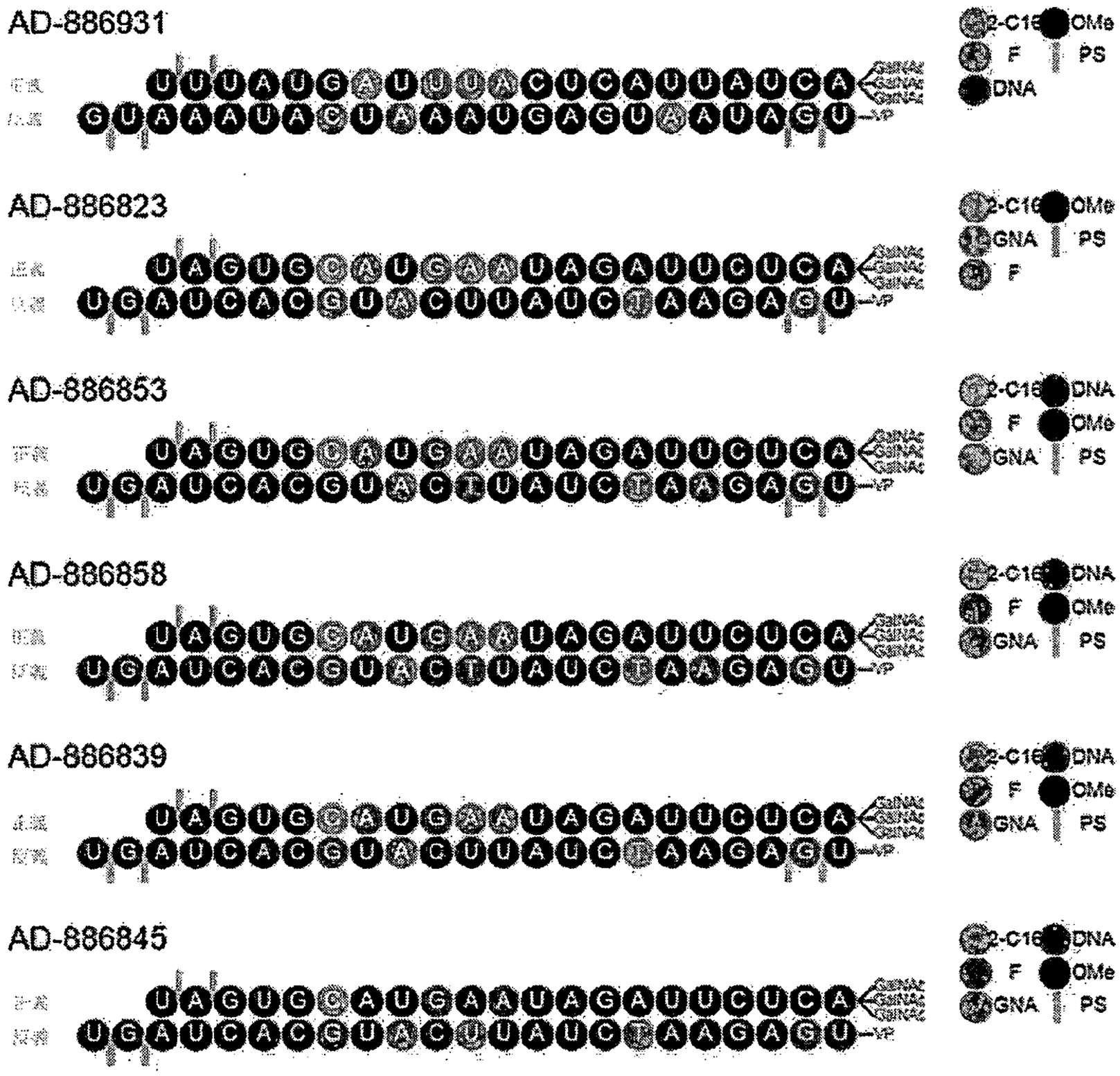
【第15圖】


AD-886864
AD-886877
AD-886879
AD-886883
AD-886884
AD-886889
2-C16
OMe
GNA
PS
F
DNA

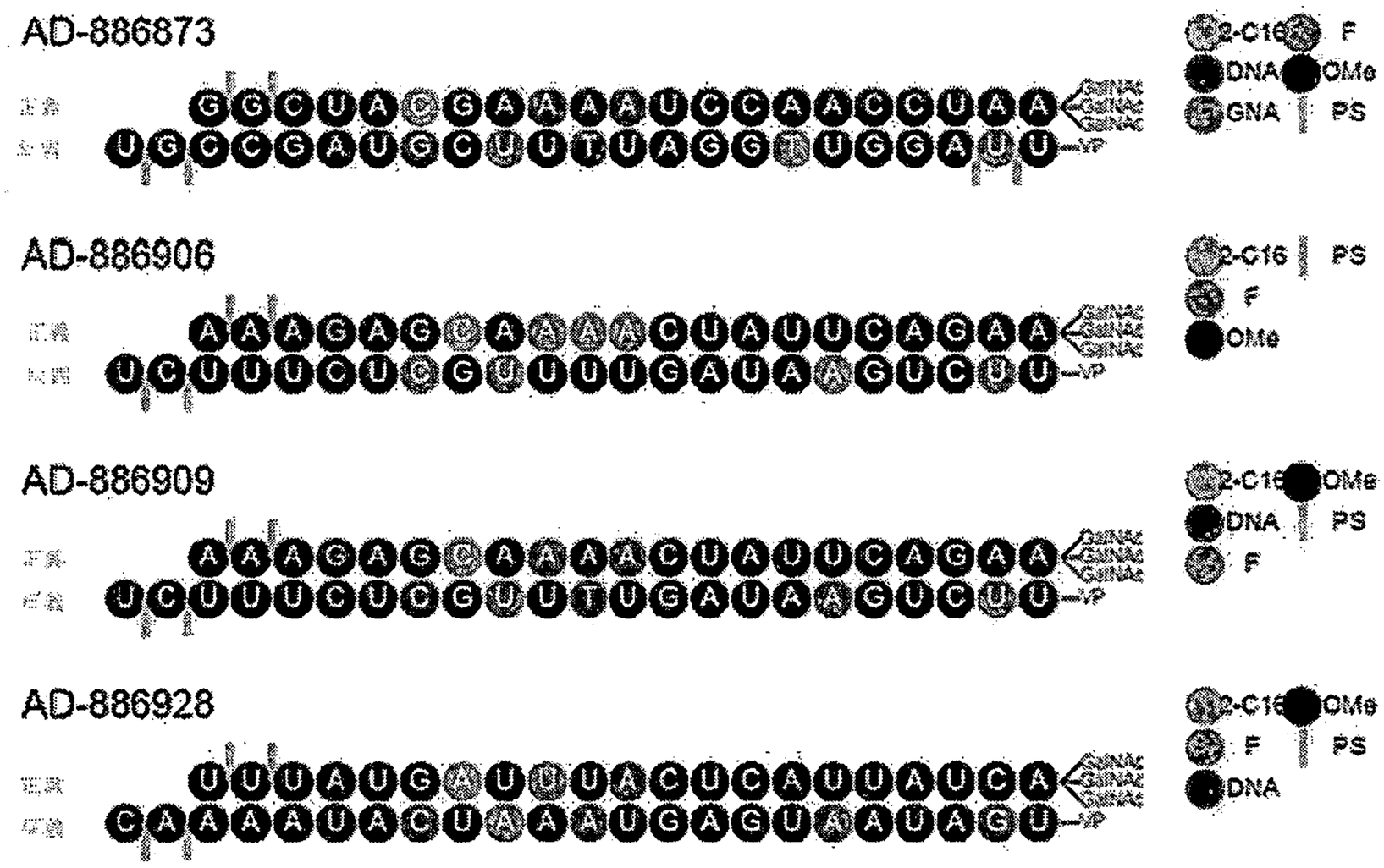
【第16A圖】


AD-886899
AD-886900
AD-886907
AD-886908
AD-886919
AD-886930
2'-C16
PS
F
OMe
DNA

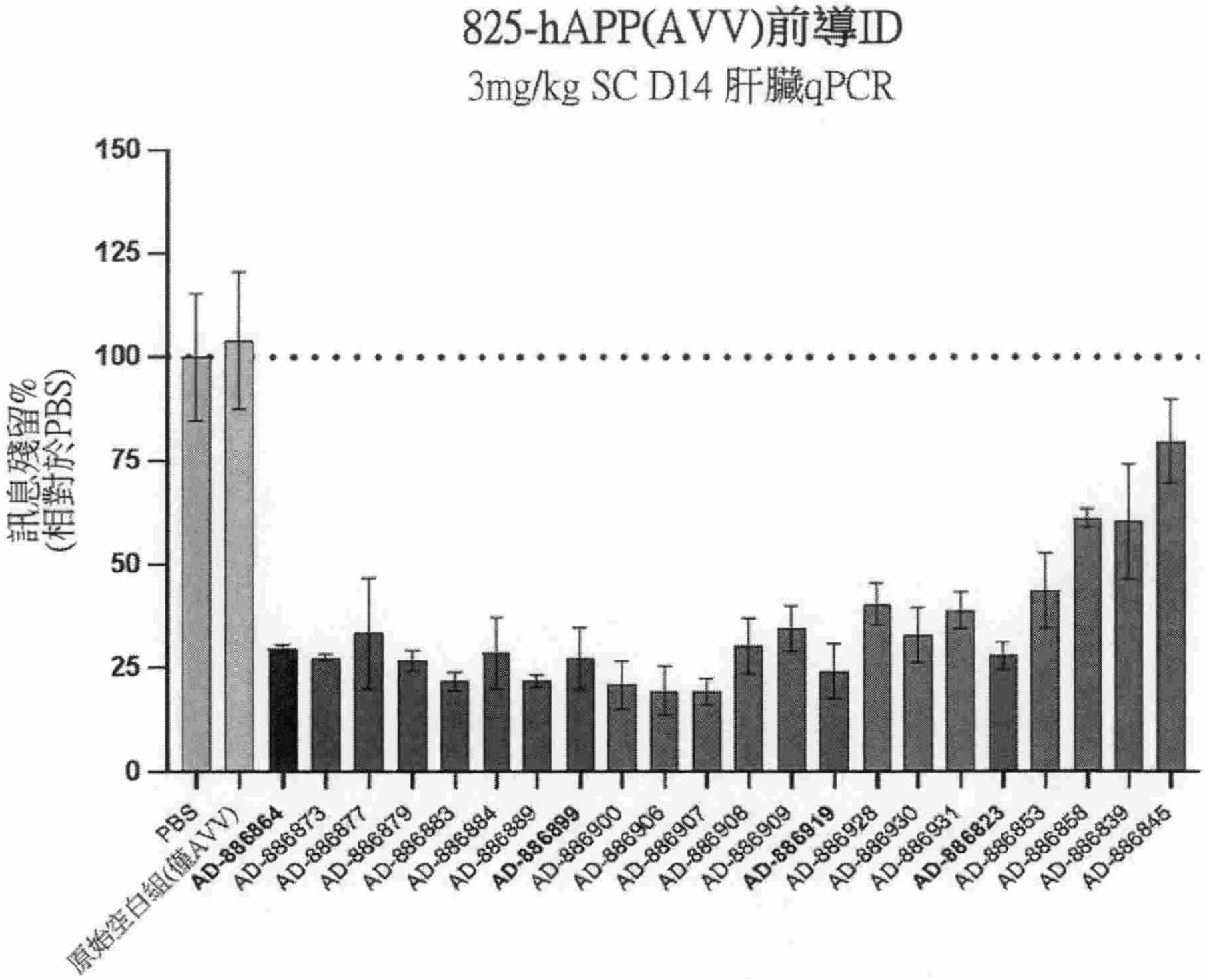
【第16B圖】


AD-886931
AD-886823
AD-886853
AD-886858
AD-886839
AD-886845
2'-C16
OMe
F
PS
DNA
GNA

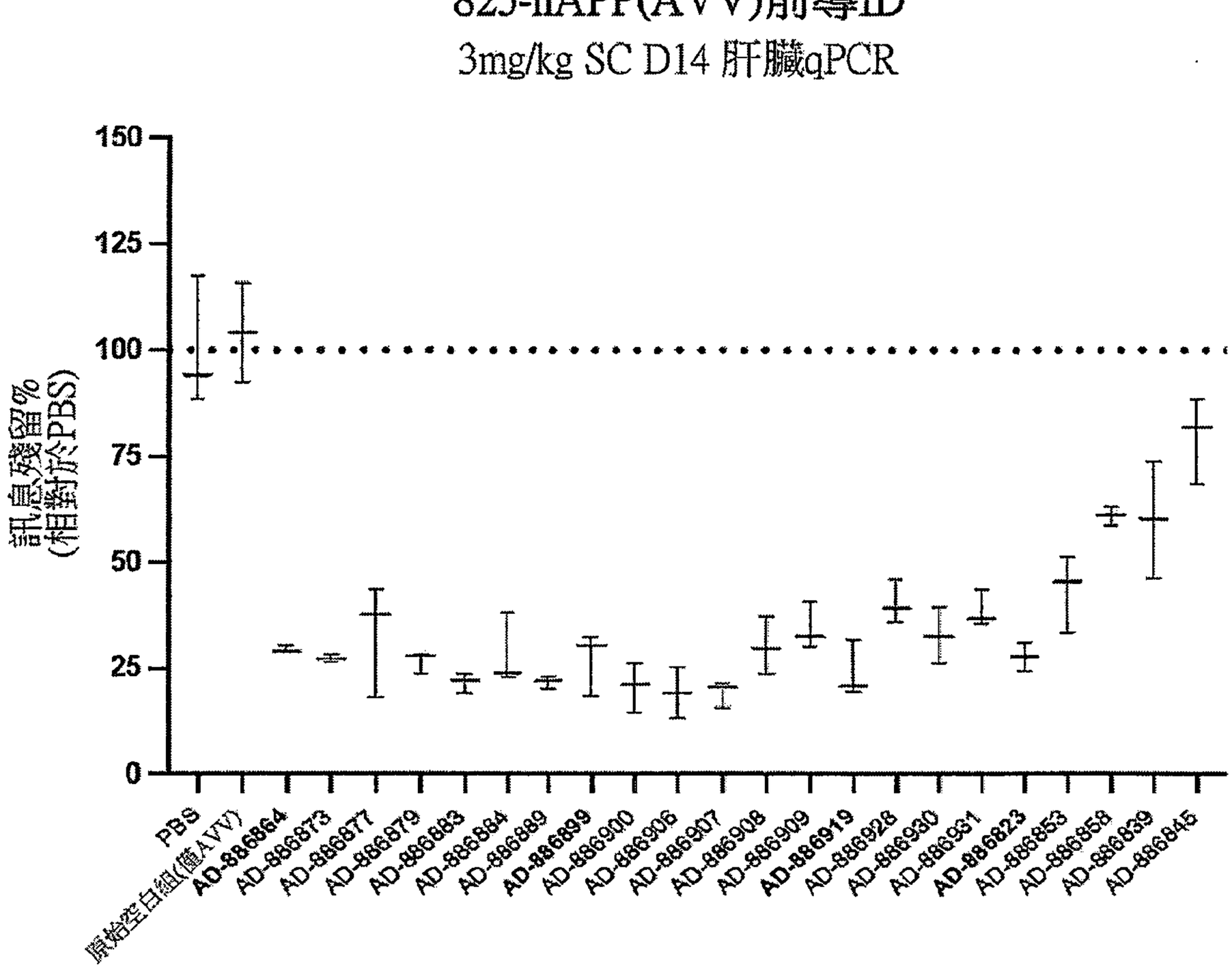
【第16C圖】



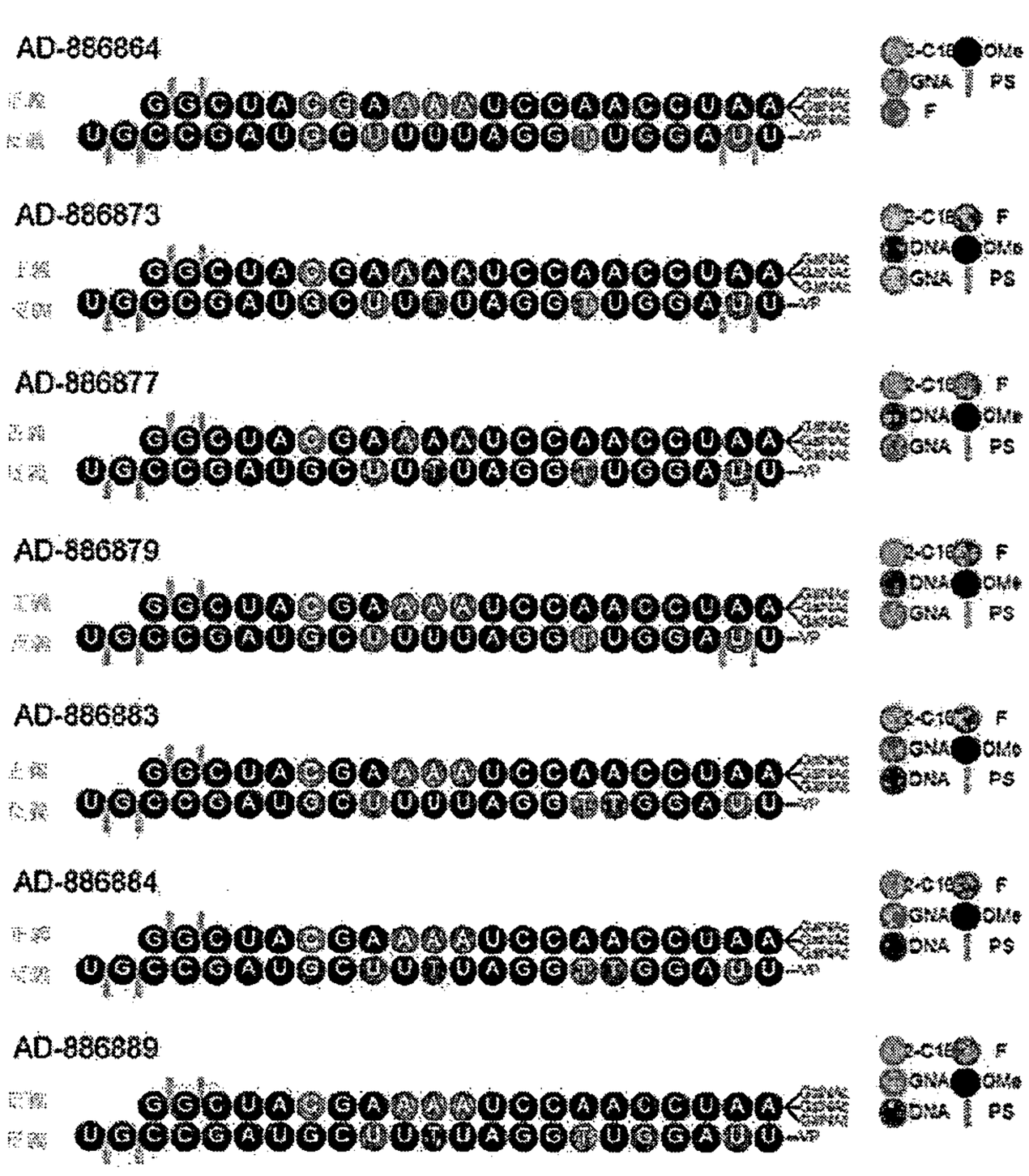
【第16D圖】


825-hAPP(AVV)前導ID
3mg/kg SC D14 肝臟qPCR
訊息殘留%
(相對於PBS)
150
125
100
75
50
25
0
PBS
原始蛋白組(僅AVV)
AD-886864
AD-886873
AD-886877
AD-886879
AD-886883
AD-886884
AD-886889
AD-886899
AD-886900
AD-886906
AD-886907
AD-886908
AD-886909
AD-886919
AD-886928
AD-886930
AD-886931
AD-886823
AD-886853
AD-886858
AD-886839
AD-886845

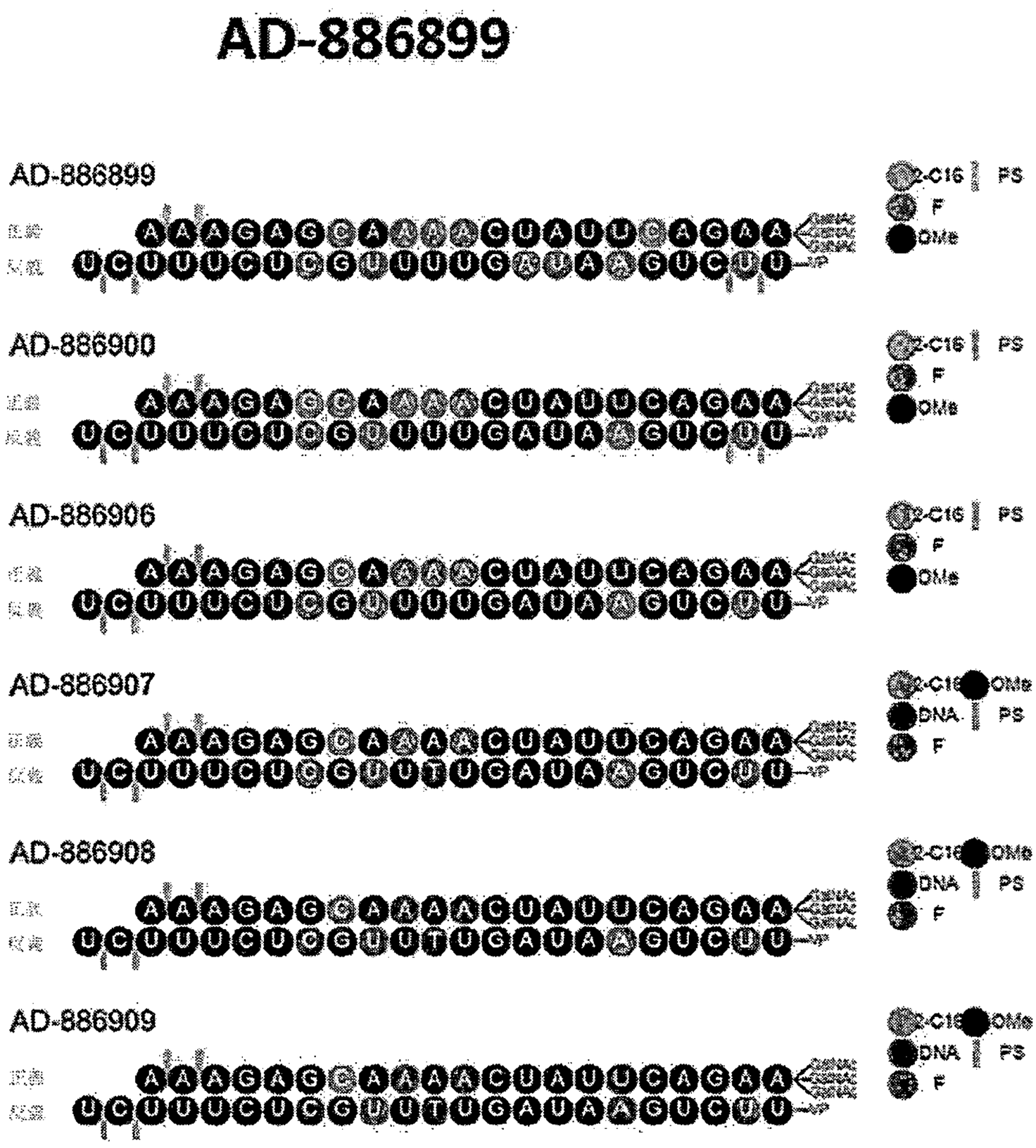
【第17A圖】


825-hAPP(AVV)前導ID
3mg/kg SC D14 肝臟qPCR
訊息殘留%
(相對於PBS)
150
125
100
75
50
25
0
PBS
原始空白組(值AVV)
AD-886864
AD-886873
AD-886877
AD-886879
AD-886883
AD-886884
AD-886889
AD-886899
AD-886900
AD-886906
AD-886907
AD-886908
AD-886909
AD-886919
AD-886928
AD-886930
AD-886931
AD-886823
AD-886853
AD-886858
AD-886839
AD-886845

【第17B圖】

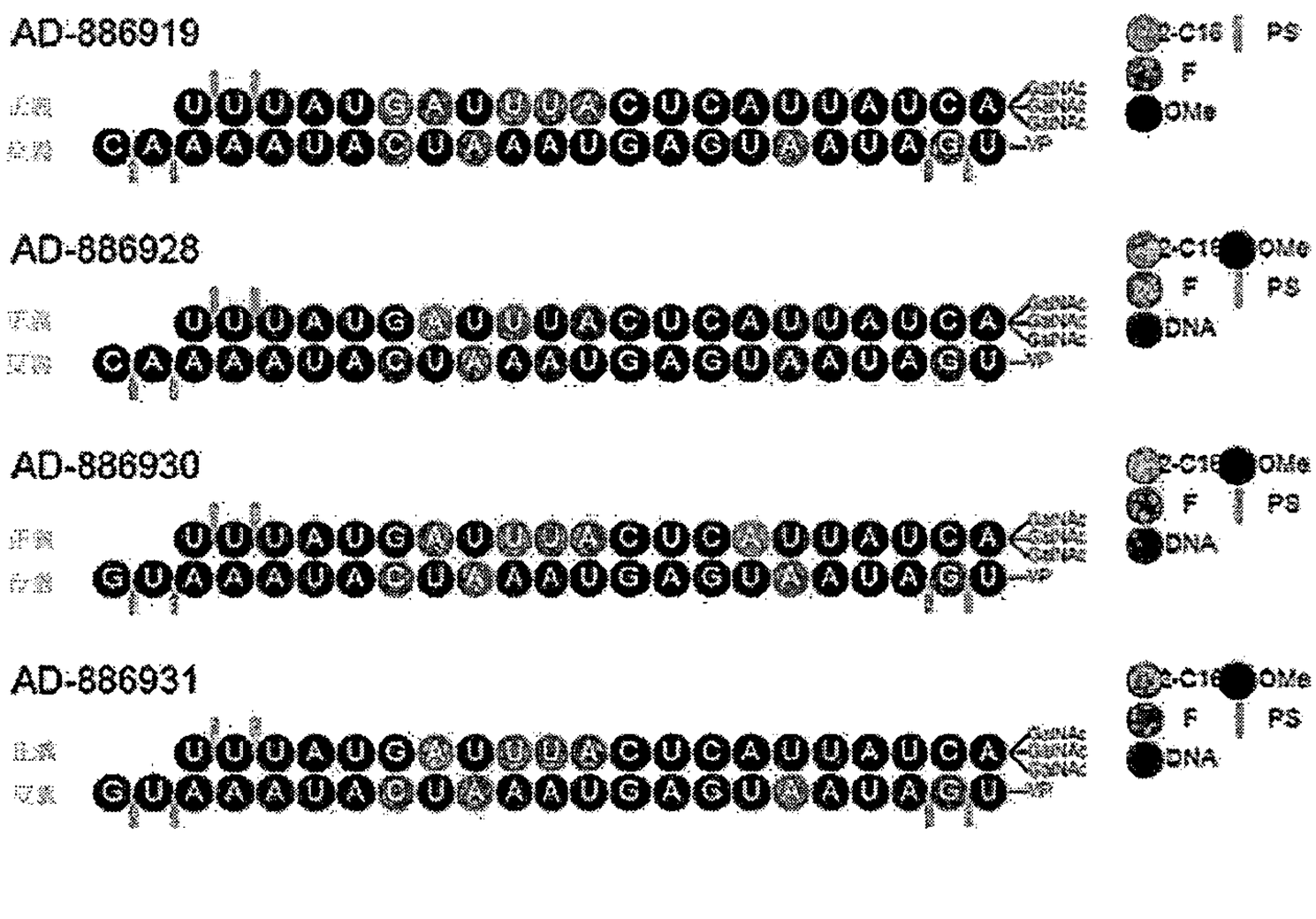

AD-886864
AD-886873
AD-886877
AD-886879
AD-886883
AD-886884
AD-886889

【第18A圖】

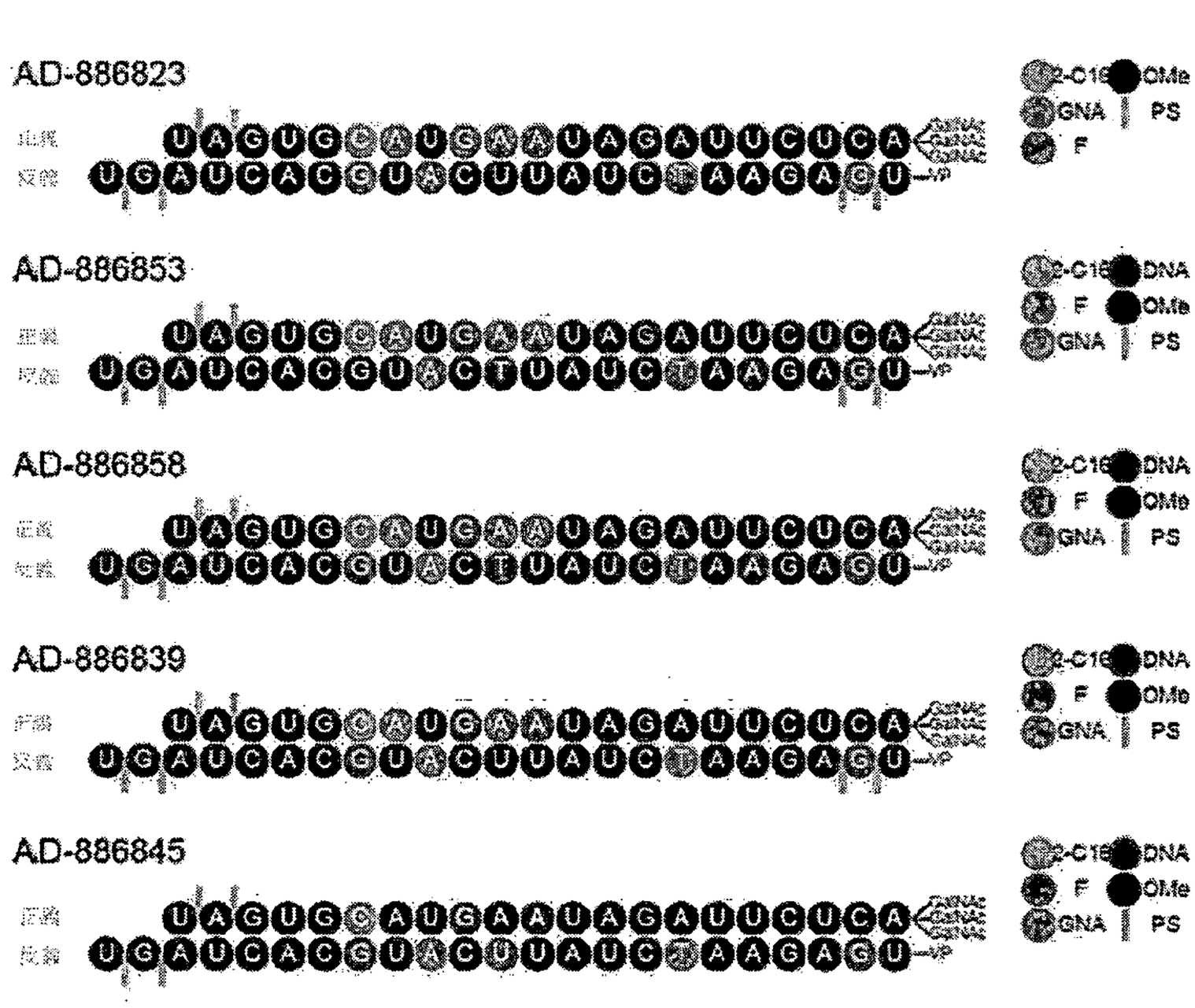

AD-886899
AD-886900
AD-886906
AD-886907
AD-886908
AD-886909
2'-C16
PS
F
OMe
DNA

【第18B圖】

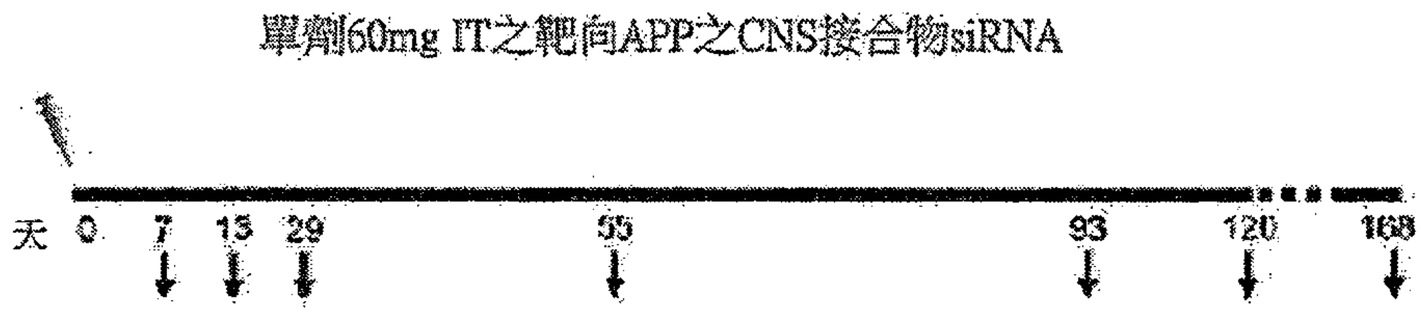
AD-886919



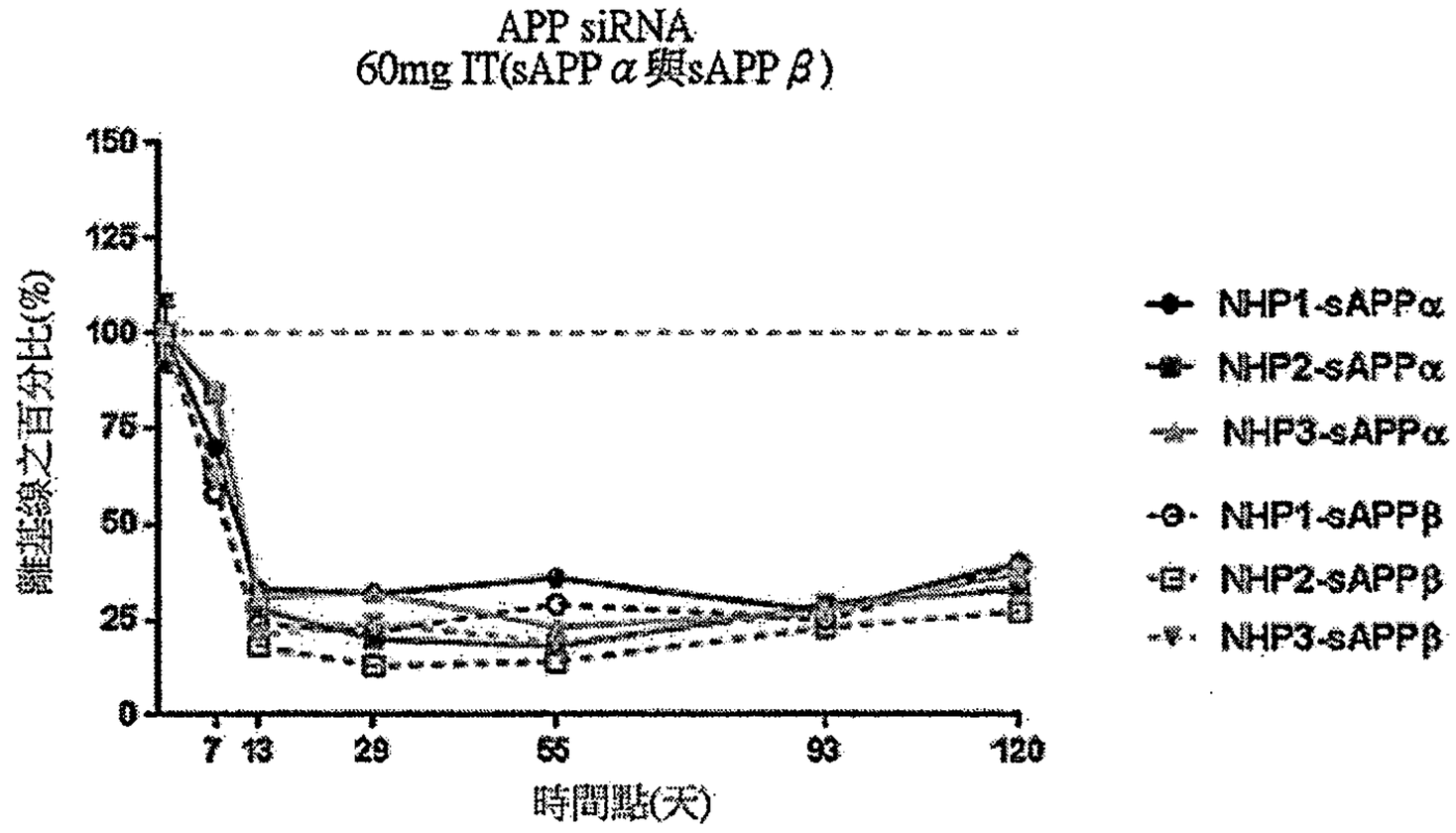
【第18C圖】


AD-886823
AD-886853
AD-886858
AD-886839
AD-886845
2-C16
OMe
DNA
GNA
PS
F

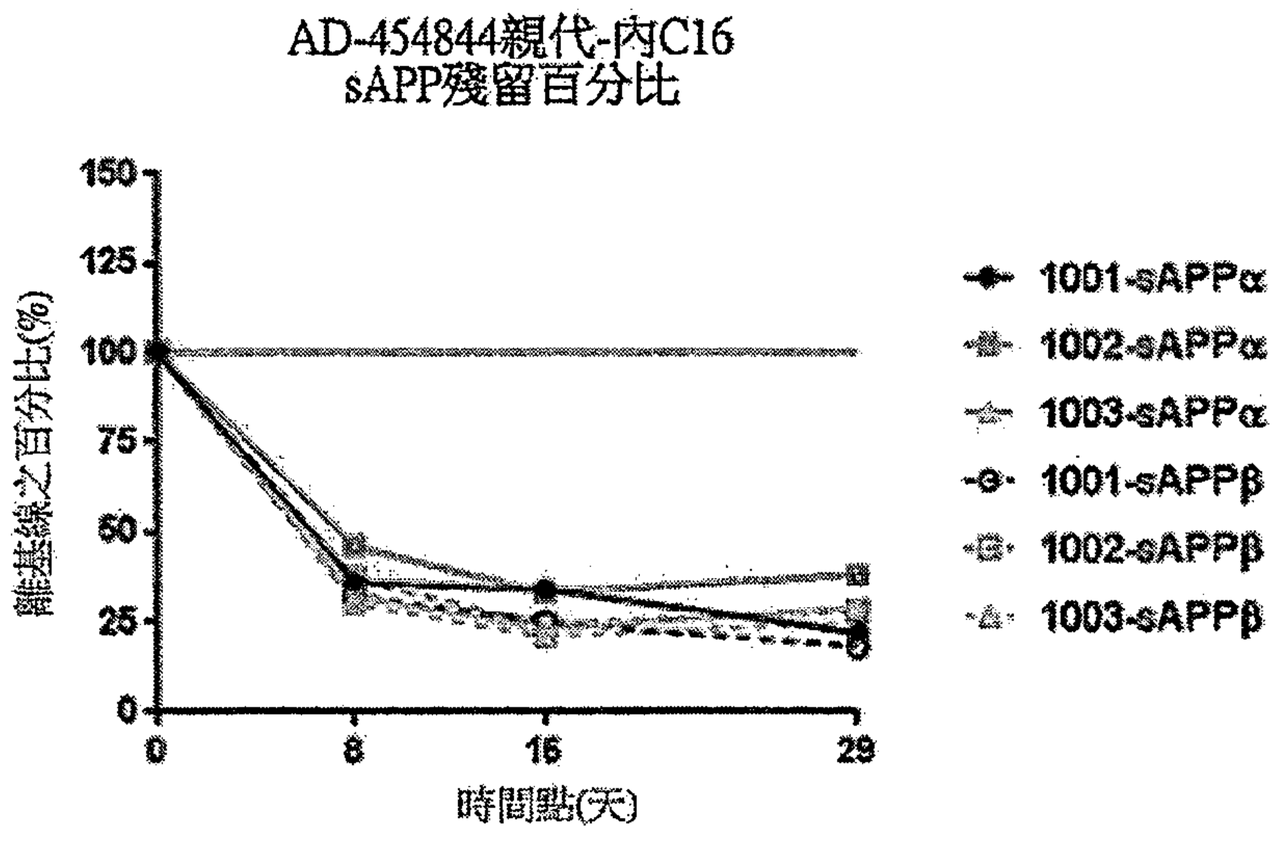
【第18D圖】


單劑60mg IT之靶向APP之CNS接合物siRNA
天
0
7
15
29
57
93
120
168

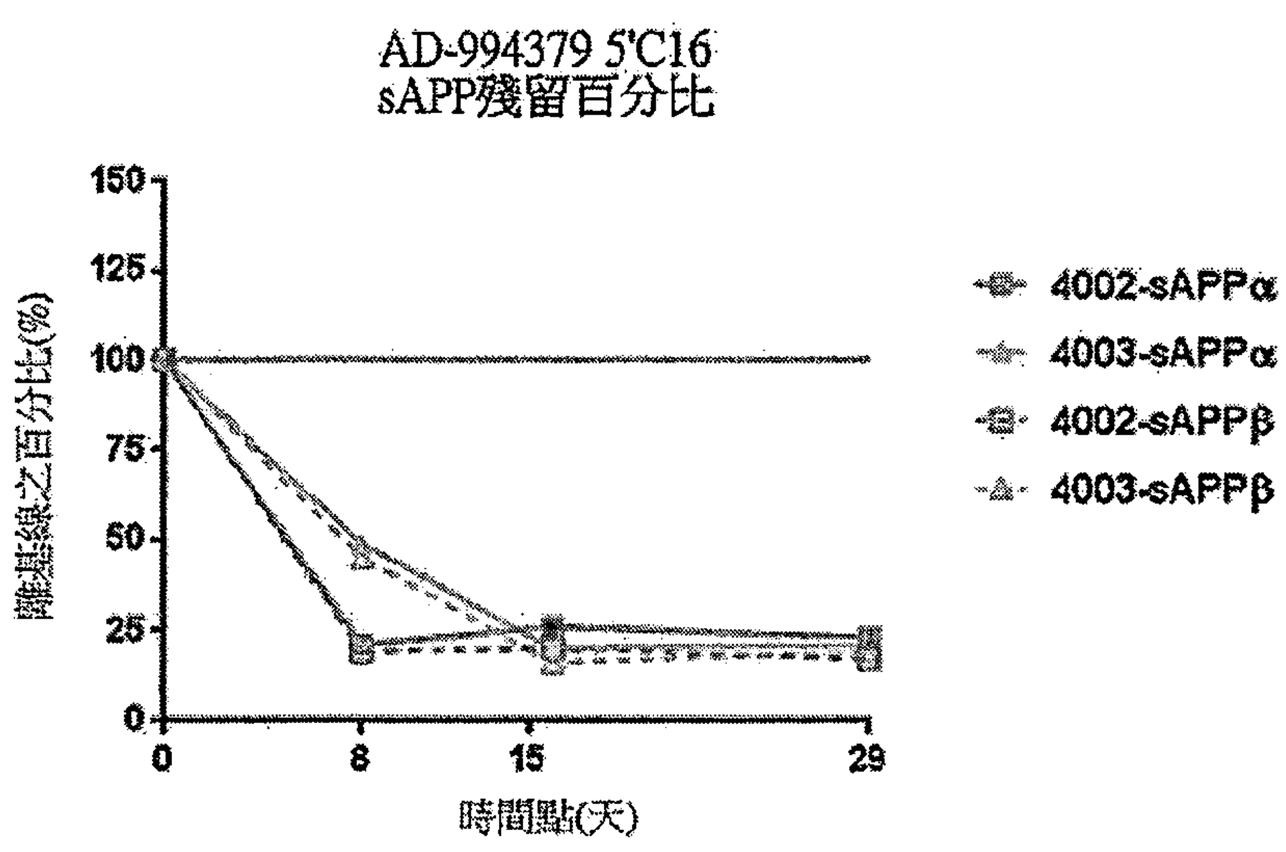
【第19圖】


APP siRNA
60mg IT(sAPP α與sAPP β)
離基線之百分比(%)
150
125
100
75
50
25
0
7
13
29
55
93
120
時間點(天)
NHP1-sAPPα
NHP2-sAPPα
NHP3-sAPPα
NHP1-sAPPβ
NHP2-sAPPβ
NHP3-sAPPβ

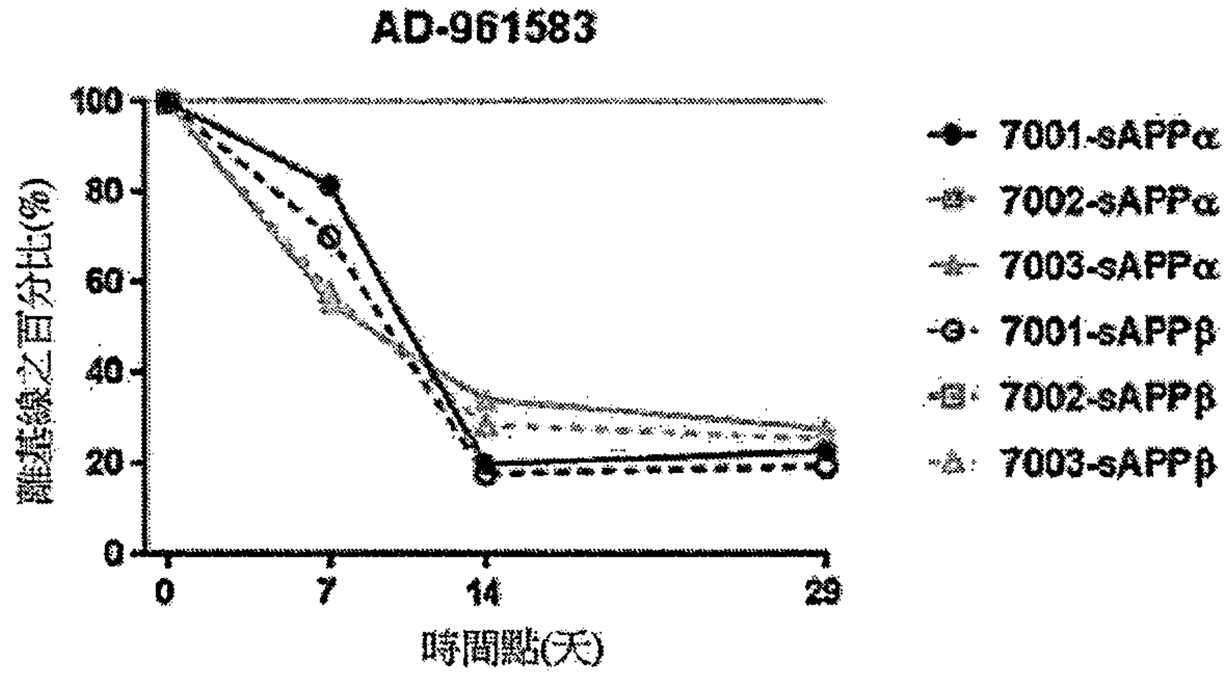
【第20A圖】


AD-454844親代-內C16
sAPP殘留百分比
離基線之百分比(%)
150
125
100
75
50
25
0
0
8
15
29
時間點(天)
1001-sAPPα
1002-sAPPα
1003-sAPPα
1001-sAPPβ
1002-sAPPβ
1003-sAPPβ

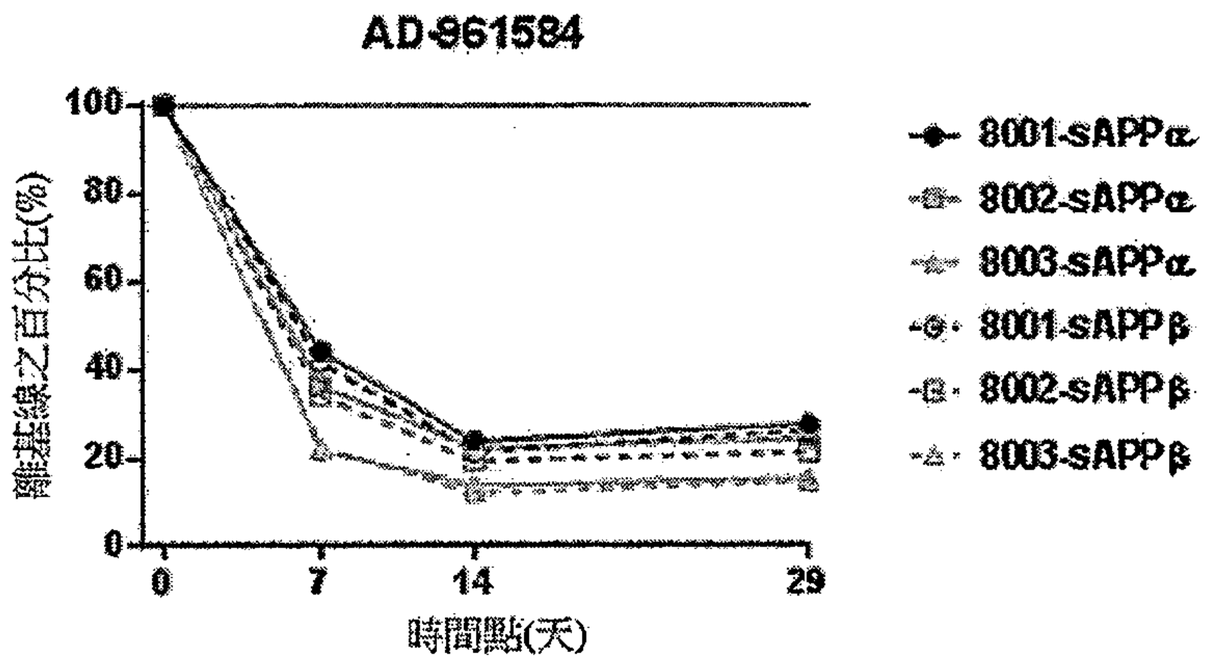
【第20B圖】


AD-994379 5'C16
sAPP殘留百分比
150
125
100
75
50
25
0
離基線之百分比(%)
0
8
15
29
時間點(天)
4002-sAPPα
4003-sAPPα
4002-sAPPβ
4003-sAPPβ

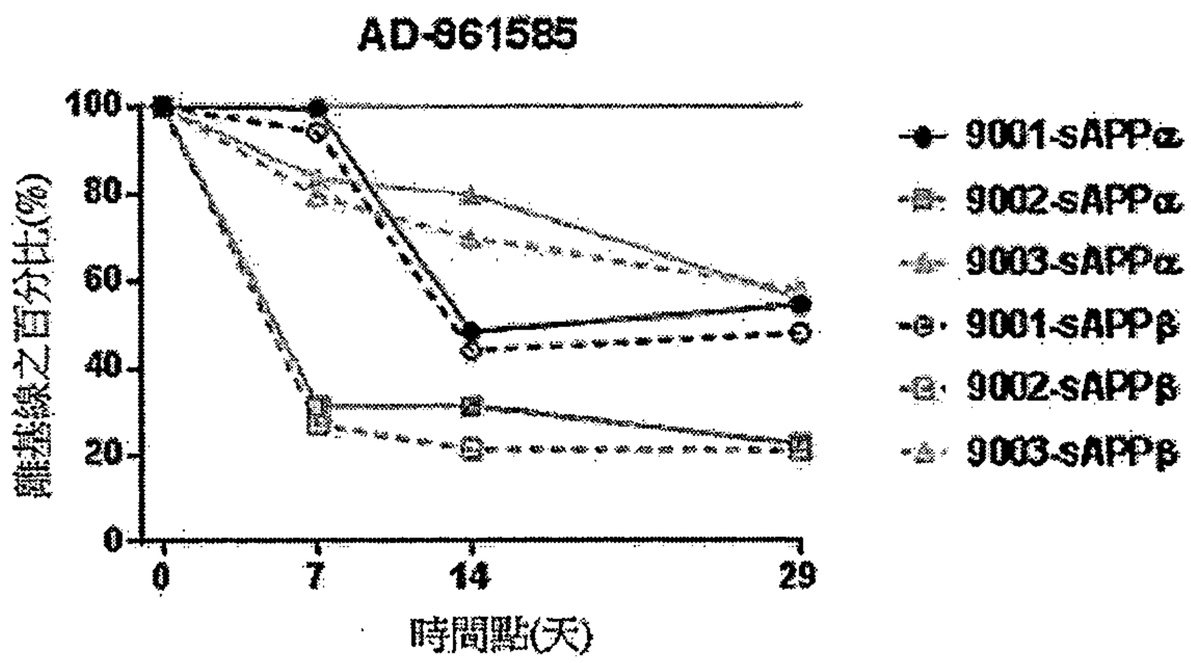
【第20C圖】


AD-961583
100
80
60
40
20
0
離基線之百分比(%)
0
7
14
29
時間點(天)
7001-sAPPα
7002-sAPPα
7003-sAPPα
7001-sAPPβ
7002-sAPPβ
7003-sAPPβ

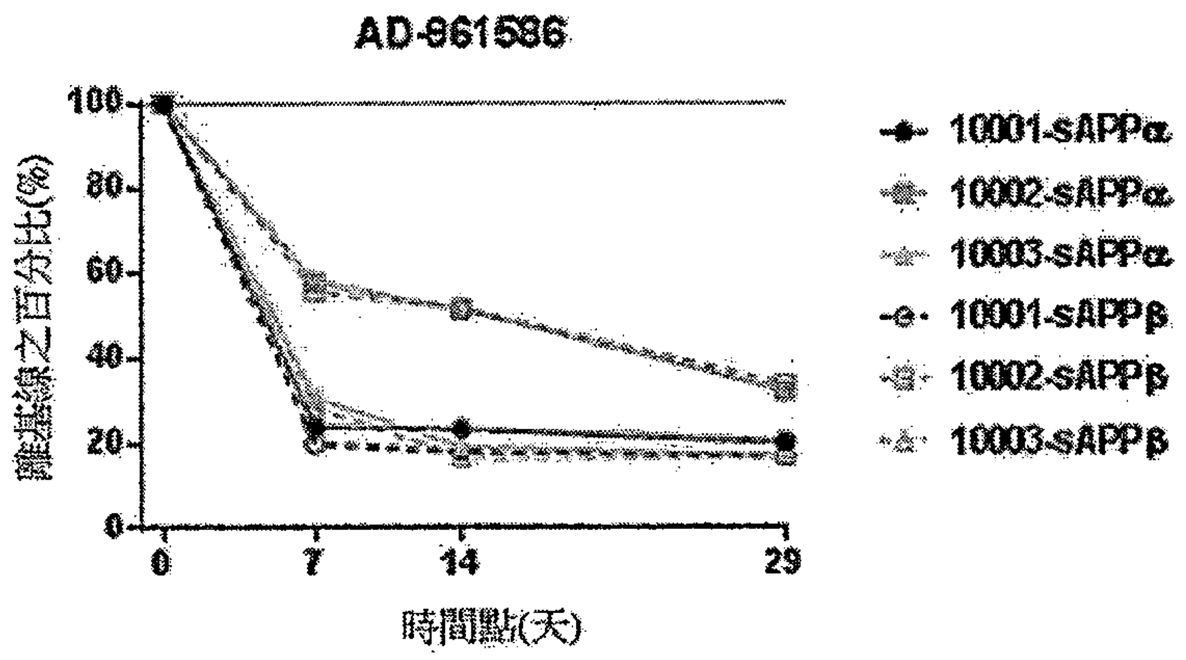
【第20D圖】


AD-961584
100
80
60
40
20
0
離基線之百分比(%)
0
7
14
29
時間點(天)
8001-sAPPα
8002-sAPPα
8003-sAPPα
8001-sAPPβ
8002-sAPPβ
8003-sAPPβ

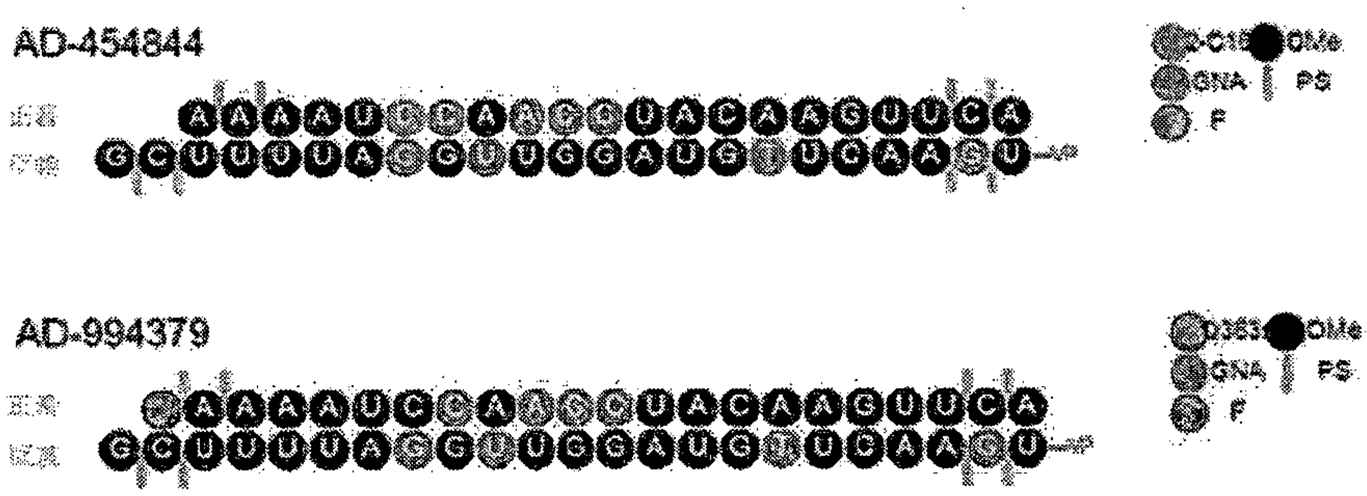
【第20E圖】


AD-961585
100
80
60
40
20
0
離基線之百分比(%)
0
7
14
29
時間點(天)
9001-sAPPα
9002-sAPPα
9003-sAPPα
9001-sAPPβ
9002-sAPPβ
9003-sAPPβ

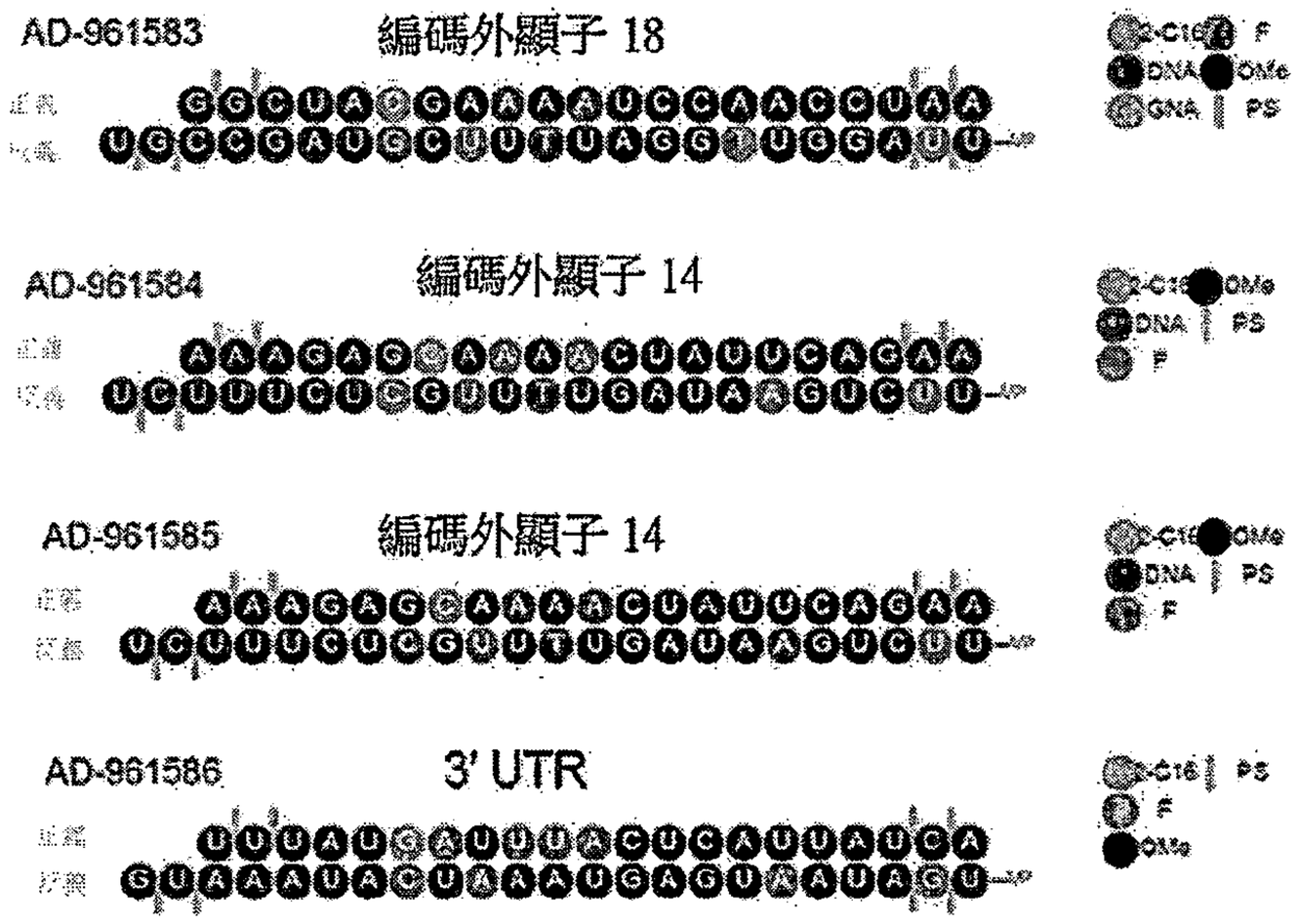
【第20F圖】


AD-961586
100
80
60
40
20
0
0
7
14
29
殘基線之百分比(%)
時間點(天)
10001-sAPPα
10002-sAPPα
10003-sAPPα
10001-sAPPβ
10002-sAPPβ
10003-sAPPβ

【第20G圖】


AD-454844
AD-994379

【第21A圖】


AD-961583
編碼外顯子 18
AD-961584
編碼外顯子 14
AD-961585
編碼外顯子 14
AD-961586
3' UTR

【第21B圖】