I860300

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I860300 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：108137785 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 10 月 18 日

(51)Int. Cl.： *A61K48/00 (2006.01)* *C12N15/113 (2010.01)*
C12N15/90 (2006.01)

(30)優先權：2018/10/18 美國 62/747,402
2019/04/29 美國 62/840,346

(71)申請人：美商英特利亞醫療公司 (美國) INTELLIA THERAPEUTICS, INC. (US)
美國
美商再生元醫藥公司 (美國) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：芬 喬納森 道格拉斯 FINN, JONATHAN DOUGLAS (CA) ；黃 漢任 HUANG, HON REN (US) ；羅伊 莫伊特利 ROY, MOITRI (IN) ；賴 克迪 LAI, KEHDIH (US) ；薩特勒 瑞秋 SATTLER, RACHEL (US) ；奇拉喬斯 克里斯托斯 KYRATSOUS, CHRISTOS (GR) ；王 成 WANG, CHENG (CN)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

(56)參考文獻：

WO 2017/091512A1 WO 2017/158422A1

期刊 Jonathan D Finn et al., A Single Administration of CRISPR/Cas9 Lipid Nanoparticles Achieves Robust and Persistent In Vivo Genome Editing. Cell Rep. 22(9): doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.014. 2018 Feb 27; 2227-2235.

審查人員：吳淑君

申請專利範圍項數：39 項 圖式數：17 共 455 頁

(54)名稱

用於從白蛋白基因座表現轉殖基因的組成物及方法

(57)摘要

本發明提供用於在人類白蛋白基因內（例如在內含子 1 處）編輯，例如引入異源轉殖基因之方法。

Methods for editing,e.g., introducing a heterologous transgene, within the human albumin gene (e.g., at intron 1) are provided.

指定代表圖：

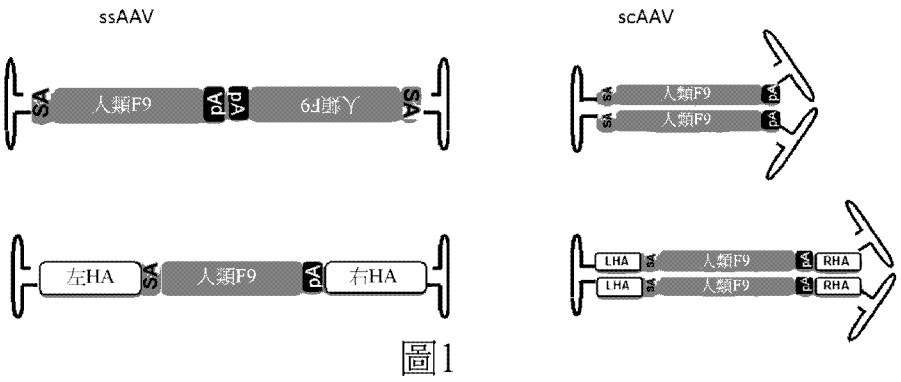

ssAAV
scAAV
SA
人類F9
pA
人類F9
SA
人類F9
pA
人類F9
左HA
SA
人類F9
pA
右HA
LHA
SA
人類F9
pA
RHA
LHA
SA
人類F9
pA
RHA

圖1

公告本

I860300

【發明摘要】

【中文發明名稱】　用於從白蛋白基因座表現轉殖基因的組成物及方法

【英文發明名稱】　COMPOSITIONS AND METHODS FOR TRANSGENE EXPRESSION FROM AN ALBUMIN LOCUS

【中文】

本發明提供用於在人類白蛋白基因內（例如在內含子1處）編輯，例如引入異源轉殖基因之方法。

【英文】

Methods for editing, *e.g.*, introducing a heterologous transgene, within the human albumin gene (*e.g.*, at intron 1) are provided.

【指定代表圖】　圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於從白蛋白基因座表現轉殖基因的組成物及方法

【英文發明名稱】 COMPOSITIONS AND METHODS FOR TRANSGENE EXPRESSION FROM AN ALBUMIN LOCUS

【0001】 本申請主張美國臨時專利申請第62/747,402號及第62/840,346號之優先權，該等案以引用之方式併入本文中。

【技術領域】

【0002】 本案係關於在人類白蛋白基因中編輯基因的方法以及相關的細胞與組成物。

【先前技術】

【0003】 基因療法方式中之基因體編輯起因於以下觀念：外源性引入遺漏或以其他方式受損之基因物質可矯正遺傳疾病。長期以來已辨識到基因療法在醫師如何接近且治療人類疾病方面之巨大潛能。代替依賴於藥物或手術，可藉由直接靶向基礎病因來治療具有基礎基因因素之患者。此外，藉由靶向基礎基因病因，基因療法可提供有效地治癒患者之潛能。然而，基因療法方式之臨床應用仍需要若干態樣中之改善。

【發明內容】

【0004】 本文提供適用於在宿主細胞之諸如安全港位點（safe harbor site）之基因體基因座內插入及表現異源（外源）基因之組成物及方法。已描述若干安全港基因座，包括CCR5、HPRT、AAVS1、Rosa及白蛋白。如本文所描述，

在白蛋白基因座處（例如在內含子1處）靶向及插入外源基因允許使用白蛋白之內源啟動子以驅動外源基因之穩健表現。本發明部分地基於對專一性地靶向白蛋白基因（例如白蛋白基因之內含子1）內之位點且提供有效之外源基因插入及/或表現之引導RNA的識別。提供以下具體實例。

【0005】 在一個態樣中，本發明提供將編碼異源多肽之核酸插入宿主細胞或細胞群之白蛋白基因座中之方法，其包含投予：i）gRNA，其包含選自以下者之序列：a）與選自由SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：28、SEQ ID NO：29、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33組成之群之序列具有至少95%、90%、85%、80%或75%一致性之序列；b）選自由SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：28、SEQ ID NO：29、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33組成之群之序列之至少17、18、19或20個鄰接核苷酸；c）選自由SEQ ID NO：34、SEQ ID NO：40、SEQ ID NO：45、SEQ ID NO：51、SEQ ID NO：60、SEQ ID NO：61、SEQ ID NO：63、SEQ ID NO：64、SEQ ID NO：65、SEQ ID NO：66、SEQ ID NO：72、SEQ ID NO：77、SEQ ID NO：83、SEQ ID NO：92、SEQ ID NO：93、SEQ ID NO：95、SEQ ID NO：96及SEQ ID NO：97組成之群之序列；d）與選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列具有至少95%、90%、85%、80%或75%一致性之序列；e）選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列之至少17、18、19或20個鄰接核苷酸；f）選自由SEQ ID NO：34-SEQ ID NO：97組成之群之序列；g）與對於SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33所列舉之基因體座標之15個連續核苷酸+/- 10個核苷酸互補之序列；h）與選自由SEQ ID NO：98-SEQ ID NO：119組成之群之序列具有至少95%、90%、85%、80%或75%一致性之序列；i）選自由SEQ ID NO：98-SEQ ID NO：119組成之群之序列之至少17、18、19或20個鄰接核苷酸；及j）選自由SEQ

ID NO：120-SEQ ID NO：163組成之群之序列；ii）由RNA引導之DNA結合劑；及iii）包含編碼異源多肽之核酸之構築體，從而將編碼異源多肽之核酸插入宿主細胞或細胞群之白蛋白基因座中。

【0006】 在另一態樣中，本發明提供從宿主細胞或細胞群之白蛋白基因座表現異源多肽之方法，其包含投予：i）gRNA，其包含選自以下者之序列：a）與選自由SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：28、SEQ ID NO：29、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33組成之群之序列具有至少95%、90%、85%、80%或75%一致性之序列；b）選自由SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：28、SEQ ID NO：29、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33組成之群之序列之至少17、18、19或20個鄰接核苷酸；c）選自由SEQ ID NO：34、SEQ ID NO：40、SEQ ID NO：45、SEQ ID NO：51、SEQ ID NO：60、SEQ ID NO：61、SEQ ID NO：63、SEQ ID NO：64、SEQ ID NO：65、SEQ ID NO：66、SEQ ID NO：72、SEQ ID NO：77、SEQ ID NO：83、SEQ ID NO：92、SEQ ID NO：93、SEQ ID NO：95、SEQ ID NO：96及SEQ ID NO：97組成之群之序列；d）與選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列具有至少95%、90%、85%、80%或75%一致性之序列；e）選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列之至少17、18、19或20個鄰接核苷酸；f）選自由SEQ ID NO：34-SEQ ID NO：97組成之群之序列；及g）包含與對於SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33所列舉之基因體座標之15個連續核苷酸+/- 10個核苷酸之序列；ii）由RNA引導之DNA結合劑；及iii）包含針對異源多肽之編碼序列之構築體，從而在宿主細胞或細胞群中表現異源多肽。

【0007】 在另一態樣中，本發明提供在非分裂細胞類型或細胞群中表現治療劑之方法，其包含投予：i）gRNA，其包含選自以下者之序列：a）與選自由

SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：28、SEQ ID NO：29、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33組成之群之序列具有至少95%、90%、85%、80%或75%一致性之序列；b）選自由SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：28、SEQ ID NO：29、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33組成之群之序列之至少17、18、19或20個鄰接核苷酸；c）選自由SEQ ID NO：34、SEQ ID NO：40、SEQ ID NO：45、SEQ ID NO：51、SEQ ID NO：60、SEQ ID NO：61、SEQ ID NO：63、SEQ ID NO：64、SEQ ID NO：65、SEQ ID NO：66、SEQ ID NO：72、SEQ ID NO：77、SEQ ID NO：83、SEQ ID NO：92、SEQ ID NO：93、SEQ ID NO：95、SEQ ID NO：96及SEQ ID NO：97組成之群之序列；d）與選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列具有至少95%、90%、85%、80%或75%一致性之序列；e）選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列之至少17、18、19或20個鄰接核苷酸；f）選自由SEQ ID NO：34-SEQ ID NO：97組成之群之序列；及g）包含與對於SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33所列舉之基因體座標之15個連續核苷酸+/- 10個核苷酸之序列；ii）由RNA引導之DNA結合劑；及iii）包含針對異源多肽之編碼序列之構築體，從而在非分裂細胞類型或細胞群中表現治療劑。

【0008】 在一些具體實例中，gRNA包含選自由以下者組成之群之引導序列：SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：3、SEQ ID NO：4、SEQ ID NO：5、SEQ ID NO：6、SEQ ID NO：7、SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：9、SEQ ID NO：10、SEQ ID NO：11、SEQ ID NO：12、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：14、SEQ ID NO：15、SEQ ID NO：16、SEQ ID NO：17、SEQ ID NO：18、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：20、SEQ ID NO：21、SEQ ID NO：22、SEQ ID NO：23、SEQ ID NO：24、SEQ ID NO：25、SEQ ID NO：26、SEQ ID NO：27、SEQ ID NO：

28、SEQ ID NO：29、SEQ ID NO：30、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32及SEQ ID NO：33。

【0009】 在一些具體實例中，該方法係在活體內執行。在一些具體實例中，該方法係在試管內執行。

【0010】 在一些具體實例中，gRNA結合原型間隔區相鄰模體（protospacer adjacent motif；PAM）上游之區域。在一些具體實例中，PAM係選自NGG、NNGRRT、NNGRR(N)、NNAGAAW、NNNNG(A/C)TT及NNNNRYAC。

【0011】 在一些具體實例中，gRNA為雙gRNA（dual gRNA；dgRNA）。在一些具體實例中，gRNA為單gRNA（single gRNA；sgRNA）。在一些具體實例中，sgRNA且包含一或多個經修飾之核苷。在一些具體實例中，Cas核酸酶為第2類Cas核酸酶。在一些具體實例中，Cas核酸酶係選自由以下者組成之群：釀膿鏈球菌（*S. pyogenes*）核酸酶、金黃色葡萄球菌（*S. aureus*）核酸酶、空腸曲桿菌（*C. jejuni*）核酸酶、嗜熱鏈球菌（*S. thermophilus*）核酸酶、腦膜炎雙球菌（*N. meningitidis*）核酸酶及其變異體。在一些具體實例中，Cas核酸酶為Cas9。在一些具體實例中，Cas核酸酶為切口酶。

【0012】 在一些具體實例中，構築體為雙向核酸構築體。在一些具體實例中，構築體包含：i.包含針對異源多肽之編碼序列之第一區段；及ii.包含異源多肽之編碼序列之反向互補序列之第二區段。在一些具體實例中，構築體包含聚腺苷酸化信號序列。在一些具體實例中，構築體包含剪接接受位。在一些具體實例中，構築體不包含同源臂。

【0013】 在一些具體實例中，gRNA係在載體及/或脂質奈米粒子中投予。在一些具體實例中，由RNA引導之DNA結合劑係在載體及/或脂質奈米粒子中投予。在一些具體實例中，包含異源基因之構築體係在載體及/或脂質奈米粒子中投予。在一些具體實例中，載體為病毒載體。在一些具體實例中，病毒載體係

選自由以下者組成之群：腺相關病毒（adeno-associated viral；AAV）載體、腺病毒載體、反轉錄病毒載體及慢病毒載體。在一些具體實例中，AAV載體係選自由以下者組成之群：AAV1、AAV2、AAV3、AAV3B、AAV4、AAV5、AAV6、AAV6.2、AAV7、AAVrh.64R1、AAVhu.37、AAVrh.8、AAVrh.32.33、AAV8、AAV9、AAV-DJ、AAV2/8、AAVrh10、AAVLK03、AV10、AAV11、AAV12、rh10及其雜合體。

【0014】 在一些具體實例中，gRNA、由RNA引導之DNA結合劑及包含針對異源多肽之編碼序列之構築體係單獨地或以任何組合形式同時投予。在一些具體實例中，gRNA、由RNA引導之DNA結合劑及包含針對異源多肽之編碼序列之構築體係按任何次序及/或以任何組合形式相繼投予。在一些具體實例中，由RNA引導之DNA結合劑或由RNA引導之DNA結合劑與gRNA的組合係在提供構築體之前投予。在一些具體實例中，包含針對異源多肽之編碼序列之構築體係在gRNA及/或由RNA引導之DNA結合劑之前投予。

【0015】 在一些具體實例中，異源多肽為經分泌之多肽。在一些具體實例中，異源多肽為胞內多肽。

【0016】 在一些具體實例中，細胞為肝臟細胞。在一些具體實例中，肝臟細胞（liver cell）為肝細胞（hepatocyte）。

【0017】 在一些具體實例中，在宿主細胞中之異源多肽之表現相對於在投予gRNA、由RNA引導之DNA結合劑及包含針對異源多肽之編碼序列之構築體之前細胞中之量而言增加至少約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%或更多。

【0018】 在一些具體實例中，gRNA包含SEQ ID NO：301。

【0019】 在一些具體實例中，gRNA介導透過由RNA引導之DNA結合劑進行之目標專一性切割，引起在白蛋白基因之內含子1內插入針對異源多肽之編碼

序列。在一些具體實例中，切割引起在細胞群中之至少約10%異源核酸插入率。在一些具體實例中，切割引起介於約30%與35%、約35%與40%、約40%與45%、約45%與50%、約50%與55%、約55%與60%、約60%與65%、約65%與70%、約70%與75%、約75%與80%、約80%與85%、約85%與90%、約90%與95%或約95%與99%之間之針對異源多肽之編碼序列插入率。

【0020】 在一些具體實例中，由RNA引導之DNA結合蛋白為釀膿鏈球菌Cas9核酸酶。在一些具體實例中，核酸酶為裂解酶或切口酶。

【0021】 在一些具體實例中，該方法進一步包含投予包含gRNA之LNP。在一些具體實例中，該方法進一步包含投予包含編碼由RNA引導之DNA結合劑之mRNA之LNP。在一些具體實例中，LNP包含gRNA及編碼由RNA引導之DNA結合劑之mRNA。在一些具體實例中，gRNA及由RNA引導之DNA結合蛋白係以RNP投予。在一些具體實例中，構築體係經由載體投予。

【0022】 在一個態樣中，本發明提供藉由前述方法中之任一者或多者製得之宿主細胞。

【0023】 在一個態樣中，本發明提供包含在宿主細胞之白蛋白基因座之內含子1內整合之編碼異源多肽之雙向核酸構築體之細胞。在一些具體實例中，宿主細胞為肝臟細胞。在一些具體實例中，肝臟細胞為肝細胞。

【圖式簡單說明】

【0024】

圖1顯示如在AAV基因體中表示之構築體格式。SA=剪接受體；pA= polyA信號序列；HA=同源臂；LHA=左同源臂；RHA=右同源臂。

圖2顯示不具有同源臂之載體在永生化肝臟細胞系（Hepa1-6）中無效。來源於質體P00204之包含200 bp同源臂之scAAV引起在分裂細胞中之hFIX之表

現。來源於P00123之AAV載體（缺乏同源臂之scAAV）及來源於P00147之AAV載體（缺乏同源臂之ssAAV雙向構築體）之使用不引起可偵測之hFIX表現。

圖3A及3B顯示使用來源於P00123、P00147或P00204之載體進行之具有及不具有同源臂之插入模板之活體內測試之結果。圖3A顯示在經包含CRISPR/Cas9組分之LNP治療之各動物組中偵測到如藉由~60%插入缺失形成所量測之肝編輯量。圖3B顯示接受不具有同源臂之ssAAV載體（來源於P00147）與LNP組合治療之動物引起血清中之最高hFIX表現量。

圖4A及4B顯示具有及不具有同源臂之ssAAV插入模板之活體內測試之結果。圖4A比較用來源於質體P00350之載體、來源於質體P00356之載體、來源於質體P00362之載體（具有如所示之不對稱同源臂）及來源於質體P00147之載體（如圖4B中所示之雙向構築體）進行之靶向插入。圖4B比較向用來源於質體P00353之載體、來源於質體P00354之載體（具有如所示之對稱同源臂）及來源於質體P00147之載體靶向之第二位點中的插入。

圖5A-5D顯示在初級小鼠肝細胞中在20個目標位點上之雙向構築體之靶向插入的結果。圖5A顯示所測試之載體中之各者之示意圖。圖5B顯示跨所測試之各組合之治療組中之各者之如藉由插入缺失形成所量測的編輯。圖5C及圖5D顯示相當大編輯量（呈在專一性目標位點處之插入缺失形成形式）並不一定引起更高效之轉殖基因插入或表現。hSA=人類F9剪接受體；mSA=小鼠白蛋白剪接受體；HiBit=用於基於螢光素酶之偵測之標籤；pA= polyA信號序列；Nluc=奈米螢光素酶報導體；GFP=綠色螢光報導體。

圖6顯示使用來源於P00147之ssAAV進行之在10個目標位點上之用雙向構築體進行之靶向插入之活體內篩選的結果。如所示，相當大水準之插入缺失形成並不一定引起高量轉殖基因表現。

圖7A-7D顯示使用來源於P00147之ssAAV進行之在20個目標位點上之雙向

構築體之活體內篩選的結果。圖7A顯示偵測到跨所測試之各LNP/載體組合之治療組中之各者的如藉由插入缺失形成所量測之變化之編輯量。圖7B提供對應之靶向插入資料。結果顯示插入缺失形成與雙向構築體插入或表現之間之不良相關性（圖7B及圖7D），及試管內結果與活體內結果之間之正相關性（圖7C）。

圖8A及8B顯示使用原位雜合法使用可偵測hFIX轉殖基因與小鼠白蛋白外顯子1序列之間之接合點之探針進行之呈細胞含量之雙向構築體插入（圖8A）。對於雜合轉錄物，循環hFIX含量與細胞數目正相關（圖8B）。

圖9顯示改變包含雙向hFIX構築體之ssAAV與LNP遞送之間之時序對靶向插入的影響。

圖10顯示在遞送雙向hFIX構築體之後重複給藥（例如1、2或3次給藥）LNP對靶向插入的影響。

圖11A顯示活體內hFIX表現之持久性。圖11B證實從白蛋白之內含子1進行之表現持續。

圖12A及圖12B顯示改變AAV或LNP劑量可調節在活體內從白蛋白基因之內含子1表現hFIX之量。

圖13A-13C顯示在初級食蟹獼猴肝細胞中篩選在目標位點上之雙向構築體之結果。圖13A顯示偵測到樣品中之各者之如藉由插入缺失形成所量測之變化之編輯量。圖13B及圖13C顯示相當大水準之插入缺失形成不預測雙向構築體向白蛋白基因之內含子1中之插入或表現。

圖14A-14D顯示在初級人類肝細胞中篩選在目標位點上之雙向構築體之結果。圖14A顯示偵測到樣品中之各者之如藉由插入缺失形成所量測之編輯。圖14B、圖14C及14 D顯示相當大水準之插入缺失形成不預測雙向構築體向白蛋白基因之內含子1中之插入或表現。

圖15顯示其中非人類靈長類動物給藥有LNP以及雙向hFIX插入模板（來源

於P00147）之活體內研究之結果。僅在經LNP及AAV兩者治療之動物中達成全身性hFIX含量，其中無可僅使用AAV或LNP偵測之hFIX。

圖16A及16B顯示注射後第6週之血漿樣品中之人類因子IX表現量。

圖17顯示多個葉上之陽性細胞百分比之平均值與第7週血清中之hFIX含量之間的關聯。

【實施方式】

【0025】 現將詳細參考本發明之某些具體實例，其實例在附圖中加以說明。儘管本發明教示內容與各種具體實例結合描述，但不意欲使本發明教示內容限於彼等具體實例。相反地，如所屬技術領域中具有通常知識者應瞭解，本發明教示內容涵蓋各種替代方案、修改及等效方案。

【0026】 在詳細描述本發明教示內容之前，應理解，本發明不限於特定組成物或方法步驟，因而可加以改變。應注意，除非上下文另外指示，否則如本說明書及所附申請專利範圍中所使用之單數形式「一（a/an）」及「該/該等」包括複數個提及物。因此，舉例而言，對「結合物」之提及包括複數個結合物，且對「細胞」之提及包括複數個細胞及其類似物。如本文所使用之術語「包括」及其語法變型意欲為非限制性的，以使得清單中之項目之列舉不排除可取代或添加至所列項目之其他類似項目。

【0027】 數值範圍包括界定該範圍之數值。考慮到有效數位及與量測結果相關之誤差，所量測及可量測之值應理解為近似的。此外，「包含（comprise/comprises/comprising）」、「含有（contain/contains/containing）」、「包括（include/includes/including）」之使用並不意欲為限制性的。應理解，前述一般描述及詳細描述兩者僅為例示性及解釋性的，且並不限制教示內容。

【0028】 除非本說明書中具體指出，否則本說明書中列舉「包含」各種組

分之具體實例亦考慮為「由所列舉組分組成」或「基本上由所列舉組分組成」；本說明書中列舉「由各種組分組成」之具體實例亦考慮為「包含」所列舉組分或「基本上由所列舉組分組成」；且本說明書中列舉「基本上由各種組分組成」之具體實例亦考慮為「由所列舉組分組成」或「包含」所列舉組分（此互換性並不適用於此等術語在申請專利範圍中之使用）。除非上下文另外明確指示，否則術語「或」以包括性意義使用，亦即等效於「及/或」。術語「約」在清單之前使用時修飾該清單之各成員。術語「約（about/approximately）」意謂如由所屬技術領域中具有通常知識者所測定之特定值之可接受誤差，其部分視如何量測或測定該值而定。

【0029】 術語「約」在清單之前使用時修飾該清單之各成員。術語「約（about/approximately）」意謂如由所屬技術領域中具有通常知識者所測定之特定值之可接受誤差，其部分視如何量測或測定該值而定。

【0030】 本文所使用之部分標題僅出於組織目的且不應解釋為以任何方式限制所需標題。在以引用之方式併入之任何材料與本說明書中所定義之任何術語或本說明書之任何其他表述內容相矛盾之情況下，以本說明書為準。儘管本發明教示內容與各種具體實例結合描述，但不意欲使本教示內容限於該等具體實例。相反地，如所屬技術領域中具有通常知識者應瞭解，本發明教示內容涵蓋各種替代方案、修改及等效方案。

I. 定義

【0031】 除非另外陳述，否則如本文所使用之以下術語及片語意欲具有以下含義：

【0032】 「多核苷酸（Polynucleotide）」及「核酸（nucleic acid）」在本文中用於指包含具有沿骨架連接在一起之含氮雜環鹼基或鹼基類似物之核苷或

核苷類似物之多聚化合物，其包括習知RNA、DNA、混合RNA-DNA及作為其類似物之聚合物。核酸「骨架」可由各種鍵構成，該等鍵包括糖-磷酸二酯鍵、肽-核酸鍵（「肽核酸（peptide nucleic acid；PNA」；PCT第WO 95/32305號）、硫代磷酸酯鍵、膦酸甲酯鍵或其組合中之一或多者。核酸之糖部分可為核糖、去氧核糖或具有視需要選用之取代（例如2'甲氧基或2'鹵基取代）之類似化合物。含氮鹼基可為習知鹼基（A、G、C、T、U）、其類似物（例如經修飾之尿苷，諸如5-甲氧基尿苷、假尿苷或N1-甲基假尿苷或其他經修飾之尿苷）、肌核苷、嘌呤或嘧啶之衍生物（例如N^4-甲基去氧鳥苷、去氮嘌呤或氮雜嘌呤、去氮嘧啶或氮雜嘧啶、在5位或6位處具有取代基之嘧啶鹼基（例如5-甲基胞嘧啶）、在2位、6位或8位處具有取代基之嘌呤鹼基、2-胺基-6-甲胺基嘌呤、O^6-甲基鳥嘌呤、4-硫基-嘧啶、4-胺基-嘧啶、4-二甲基肼-嘧啶及O^4-烷基-嘧啶；美國專利第5,378,825號及PCT第WO 93/13121號）。對於一般論述，參見*The Biochemistry of the Nucleic Acids* 5-36, Adams等人編, 第11版, 1992。核酸可包括一或多種「無鹼基」殘基，其中骨架不包括針對聚合物位置之含氮鹼基（美國專利第5,585,481號）。核酸可僅包含習知RNA或DNA糖、鹼及鍵，或可包括習知組分及取代兩者（例如具有2'甲氧基取代基之習知核苷，或含有習知核苷酸及一或多種核苷酸類似物兩者之聚合物）。核酸包括「鎖定核酸（locked nucleic acid；LNA）」、含有一或多種LNA核苷酸單體之類似物，該一或多種LNA核苷酸單體具有模擬糖構形之鎖定於RNA中之雙環呋喃醣單元，增強針對互補RNA及DNA序列之雜合親和力（Vester及Wengel, 2004, *Biochemistry* 43(42):13233-41）。RNA及DNA具有不同糖部分且可藉由在RNA中存在尿嘧啶或其類似物及在DNA中存在胸腺嘧啶或其類似物而有所不同。

【0033】 「引導RNA」、「gRNA」及簡稱「引導物」可在本文中互換地用於指包含引導序列之引導物，例如crRNA（亦稱為CRISPR RNA）或crRNA與

trRNA（亦稱為tracrRNA）組合。crRNA及trRNA可以單一RNA分子（單引導RNA，sgRNA）或例如以兩個單獨RNA分子（雙引導RNA，dgRNA）形式締合。「引導RNA（guide RNA；gRNA）」係指各類型。trRNA可為天然存在之序列或與天然存在之序列相比具有修飾或變化之trRNA序列。諸如sgRNA或dgRNA之引導RNA可包括如本文所描述之經修飾之RNA。

【0034】 如本文所使用之「引導序列」係指與目標序列互補且用以透過由RNA引導之DNA結合劑將引導RNA導引至目標序列以用於結合或修飾（例如裂解）之引導RNA內的序列。「引導序列」亦可稱為「目標序列」或「間隔序列」。引導序列之長度可為20個鹼基對，例如在釀膿鏈球菌（亦即Spy Cas9）及相關Cas9同源物/異種同源物之情況下如此。較短或較長序列亦可用作例如長度為15、16、17、18、19、21、22、23、24或25個核苷酸之引導物。在一些具體實例中，目標序列處於例如基因中或染色體上，且與引導序列互補。在一些具體實例中，引導序列與其對應目標序列之間之互補性或一致性之程度可為約75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。在一些具體實例中，引導序列與目標區可具有100%互補性或一致性。在其他具體實例中，引導序列及目標區可含有至少一個錯配。舉例而言，引導序列及目標序列可含有1、2、3或4個錯配，其中目標序列之總長度為至少17、18、19、20個或更多個鹼基對。在一些具體實例中，引導序列及目標區可含有1-4個錯配，其中引導序列包含至少17、18、19、20個或更多個核苷酸。在一些具體實例中，引導序列及目標區可含有1、2、3或4個錯配，其中引導序列包含20個核苷酸。

【0035】 針對由RNA引導之DNA結合劑之目標序列包括基因體DNA之正股及負股兩者（亦即既定序列及序列之反向互補序列），此係因為由RNA引導之DNA結合劑之核酸受質為雙股核酸。因此，在引導序列稱為「與目標序列互補」之情況下，應理解，引導序列可導引引導RNA以結合至目標序列之有義股

或反義股（例如反向互補序列）。因此，在一些具體實例中，在引導序列結合目標序列之反向互補序列之情況下，引導序列與目標序列（例如不包括PAM之目標序列）之某些核苷酸具有一致性，不同之處在於在引導序列中U取代T。

【0036】 如本文所使用之「由RNA引導之DNA結合劑（RNA-guided DNA-binding agent）」意謂具有RNA及DNA結合活性之多肽或多肽複合物或此類複合物之DNA結合次單元，其中DNA結合活性具有序列專一性且視RNA之序列而定。術語由RNA引導之DNA結合劑亦包括編碼該等多肽之核酸。例示性由RNA引導之DNA結合劑包括Cas裂解酶/切口酶。舉例而言，若例示性由RNA引導之DNA結合劑例如經由與FokI裂解酶域融合進行修飾以准許DNA裂解，則彼等藥劑可包括其不活化形式（「dCas DNA結合劑」）。如本文所使用之「Cas核酸酶」涵蓋Cas裂解酶及Cas切口酶。Cas裂解酶及Cas切口酶包括第III型CRISPR系統之Csm或Cmr複合物、其Cas10、Csm1或Cmr2次單元、第I型CRISPR系統之級聯複合物、其Cas3次單元及第2類Cas核酸酶。如本文所使用之「第2類Cas核酸酶」為具有由RNA引導之DNA結合活性之單鏈多肽。第2類Cas核酸酶包括第2類Cas裂解酶/切口酶（例如H840A、D10A或N863A變異體），其進一步具有由RNA引導之DNA裂解酶或切口酶活性；及第2類dCas DNA結合劑，其中裂解酶/切口酶活性未活化，此係在彼等藥劑經修飾以准許DNA裂解之情況下如此。第2類Cas核酸酶包括例如Cas9、Cpf1、C2c1、C2c2、C2c3、HF Cas9（例如N497A、R661A、Q695A、Q926A變異體）、HypaCas9（例如N692A、M694A、Q695A、H698A變異體）、eSPCas9（1.0）（例如K810A、K1003A、R1060A變異體）及eSPCas9（1.1）（例如K848A、K1003A、R1060A變異體）蛋白及其變體。Cpf1蛋白（Zetsche等人, *Cell*, 163: 1-13 (2015)）亦含有類RuvC核酸酶域。Zetsche之Cpf1序列以全文引用之方式併入。參見例如Zetsche, 表S1及S3。參見例如Makarova等人, *Nat Rev Microbiol*, 13(11): 722-36 (2015)；Shmakov等人,

Molecular Cell, 60:385-397 (2015)。如本文所使用之由RNA引導之DNA結合劑（例如Cas核酸酶、Cas9核酸酶或釀膿鏈球菌Cas9核酸酶）之遞送包括多肽或mRNA之遞送。

【0037】 如本文所使用之「核糖核蛋白（ribonucleoprotein，RNP）」或「RNP複合物（RNP complex）」係指引導RNA以及諸如Cas核酸酶（例如Cas裂解酶、Cas切口酶、Cas9裂解酶或Cas9切口酶）之由RNA引導之DNA結合劑。在一些具體實例中，引導RNA將諸如Cas9之由RNA引導之DNA結合劑引導至目標序列，且引導RNA與目標序列雜合且該藥劑結合至目標序列；且結合之後可為裂解或切口。

【0038】 如本文所使用，若第一序列與第二序列之比對表明整個第二序列之X%或更多之位置與第一序列匹配，則第一序列被認為「包含與第二序列具有至少X%一致性之序列」。舉例而言，序列AAGA包含與序列AAG具有100%一致性之序列，此係因為由於第二序列之全部三個位置均存在匹配，因此比對將給予100%一致性。RNA與DNA之間之差異（一般而言，尿苷交換為胸苷，或反之亦然）及諸如經修飾之尿苷之核苷類似物的存在不造成多核苷酸之間之一致性或互補性的差異，只要相關核苷酸（諸如胸苷、尿苷或經修飾之尿苷）具有相同互補序列（例如對於胸苷、尿苷或經修飾之尿苷全體而言，為腺苷；另一實例為胞嘧啶及5-甲基胞嘧啶，兩者均具有作為互補序列之鳥苷或經修飾之鳥苷）。因此，舉例而言，序列5'-AXG（其中X為任何經修飾之尿苷，諸如假尿苷、N1-甲基假尿苷或5-甲氧基尿苷）被認為與AUG具有100%一致性，此係因為兩者均與同一序列（5'-CAU）完美互補。例示性比對演算法為在所屬技術領域中眾所周知之Smith-Waterman及Needleman-Wunsch演算法。所屬技術領域中具有通常知識者應理解何種演算法選擇及參數設定適合於給定之待比對之序列對；對於具有一般類似長度及針對胺基酸之>50%預期一致性或針對核苷酸之>75%預

期一致性的序列而言，由EBI於www.ebi.ac.uk網站伺服器提供之Needleman-Wunsch演算法介面之具有默認設定之Needleman-Wunsch演算法一般為適當的。

【0039】 如本文所使用，若第一序列之X%鹼基與第二序列鹼基配對，則第一序列被認為「與第二序列具有X%互補性」。舉例而言，第一序列5'AAGA3'與第二序列3'TTCT5'具有100%互補性，且第二序列與第一序列具有100%互補性。在一些具體實例中，第一序列5'AAGA3'與第二序列3'TTCTGTGA5'具有100%互補性，然而第二序列與第一序列具有50%互補性。

【0040】 「mRNA」在本文中用於指包含可轉譯成多肽之開放閱讀框架（亦即可充當用於藉由核糖體及胺基醯化tRNA進行之轉譯之受質）之多核苷酸。mRNA主要包含RNA或經修飾之RNA，且其可包含包括核糖殘基或例如2'-甲氧基核糖殘基之其類似物之磷酸酯-糖骨架。在一些具體實例中，mRNA磷酸酯-糖骨架之糖基本上由核糖殘基、2'-甲氧基核糖殘基或其組合組成。mRNA之鹼基可為諸如假尿苷、N-1-甲基-假尿苷之經修飾之鹼基或其他天然存在之鹼基或非天然存在之鹼基。

【0041】 適用於本文所描述之組成物及方法中之例示性引導序列示於表1及整個申請中。

【0042】 如本文所使用之「插入缺失（indel）」係指由在目標核酸中之雙股斷裂（double-stranded break；DSB）位點處插入或缺失之多種核苷酸組成之插入/刪除突變。

【0043】 如本文所使用之「多肽（polypeptide）」係指野生型蛋白或變異蛋白（例如突變體、片段、融合體或其組合）。變異多肽可具有野生型多肽之至少或約5%、10%、15%、20%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%功能活性。在一些具體實例

中，變異體與野生型多肽之序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性。在一些具體實例中，變異多肽可為高度活躍變異體。在某些情況下，變異體具有野生型多肽之介於約80%與約120%、140%、160%、180%、200%、300%、400%、500%或更多之間之功能活性。

【0044】 如本文所使用之「目標序列（target sequence）」係指目標基因中與gRNA之引導序列互補之核酸序列。目標序列與引導序列之相互作用導引由RNA引導之DNA結合劑在目標序列內結合且潛在地切口或裂解（視藥劑活性而定）。

【0045】 如本文所使用之「異源基因（heterologous gene）」係指已作為外源性來源引入宿主細胞基因體內之位點（例如白蛋白內含子1位點）中之基因。亦即，所引入之基因相對於其插入位點為異源的。從該異源基因表現之多肽稱為「異源多肽」。異源基因可為天然存在的或經工程改造的，且可為野生型或變異體。異源基因可包括除編碼異源多肽之序列（例如內部核糖體進入位點）以外之核苷酸序列。異源基因可為呈野生型或變異體（例如突變體）形式之天然存在於宿主基因體中之基因。舉例而言，儘管宿主細胞含有所關注之基因（呈野生型形式或呈變異體形式），但相同基因或其變異體可作為外源性來源引入以用於例如在基因座處表現，該表現為高度表現。異源基因亦可為不天然存在於宿主基因體中或表現不天然存在於宿主基因體中之異源多肽之基因。「異源基因」、「外源基因」及「轉殖基因」可互換使用。在一些具體實例中，異源基因或轉殖基因包括外源性核酸序列，例如對於受體細胞並非內源性之核酸序列。在一些具體實例中，異源基因或轉殖基因包括外源性核酸序列，例如不天然存在於受體細胞中之核酸序列。舉例而言，異源基因相對於其插入位點且相對於其受體細胞可為異源的。

【0046】 可將異源基因插入基因體內之安全港基因座中而相較於對照細胞而言對例如肝細胞之宿主細胞無顯著不利之影響，例如不造成細胞凋亡、壞死及/或老化，或不造成超過5%、10%、15%、20%、25%、30%或40%之細胞凋亡、壞死及/或老化。參見例如Hsin等人,「Hepatocyte death in liver inflammation, fibrosis, and tumorigenesis」, 2017.。在一些具體實例中，安全港基因座允許過度表現外源基因而相較於對照細胞而言對例如肝細胞之宿主細胞無顯著不利之影響，例如不造成細胞凋亡、壞死及/或老化，或不造成超過5%、10%、15%、20%、25%、30%或40%之細胞凋亡、壞死及/或老化。在一些具體實例中，所需安全港基因座可為其中所插入之基因序列之表現不受來自鄰近基因之通讀表現擾動之安全港基因座。在一些具體實例中，安全港基因座允許表現外源基因而相較於對照細胞或細胞群而言對諸如肝細胞或肝臟細胞之宿主細胞或細胞群無顯著不利之影響，例如不造成細胞凋亡、壞死及/或老化，或不造成超過5%、10%、15%、20%、25%、30%或40%之細胞凋亡、壞死及/或老化。

【0047】 在一些具體實例中，可將異源基因插入安全港基因座中且使用安全港基因座之內源性信號序列，例如由外顯子1編碼之白蛋白信號序列。舉例而言，可將編碼序列插入人類白蛋白內含子1中以使得其處於人類白蛋白外顯子1之信號序列之下游且與其融合。

【0048】 在一些具體實例中，基因可包含其自身信號序列，可插入安全港基因座中，且可進一步使用安全港基因座之內源性信號序列。舉例而言，可將包含其原生信號序列之編碼序列插入人類白蛋白內含子1中以使得其處於由外顯子1編碼之人類白蛋白之信號序列之下游且與其融合。

【0049】 在一些具體實例中，基因可包含其自身信號序列及內部核糖體進入位點（internal ribosomal entry site；IRES），可插入安全港基因座中，且可進一步使用安全港基因座之內源性信號序列。舉例而言，可將包含其原生信號序

列及IRES序列之編碼序列插入人類白蛋白內含子1中以使得其處於由外顯子1編碼之人類白蛋白之信號序列之下游且與其融合。

【0050】 在一些具體實例中，基因可包含其自身信號序列及IRES，可插入安全港基因座中，且不使用安全港基因座之內源性信號序列。舉例而言，可將包含其原生信號序列及IRES序列之編碼序列插入人類白蛋白內含子1中以使得其不與由外顯子1編碼之人類白蛋白之信號序列融合。在此等具體實例中，蛋白質係從IRES位點轉譯且不為可有利地為非免疫原性或低免疫原性之嵌合蛋白（例如與異源蛋白融合之白蛋白信號肽）。在一些具體實例中，蛋白質不為細胞外分泌及/或轉運的。

【0051】 在一些具體實例中，可將基因插入安全港基因座中且可包含IRES且並非不使用任何信號序列。舉例而言，可將包含IRES序列且不包含原生信號序列之編碼序列插入人類白蛋白內含子1中以使得其不與由外顯子1編碼之人類白蛋白之信號序列融合。在一些具體實例中，蛋白質在不具有任何信號序列之情況下從IRES位點轉譯。在一些具體實例中，蛋白質不為細胞外分泌及/或轉運的。

【0052】 如本文所使用之「雙向核酸構築體」（在本文中可互換地稱為「雙向構築體」）包含至少兩個核酸區段，其中一個區段（第一區段）包含編碼所關注之藥劑之編碼序列（編碼序列在本文中可稱為「轉殖基因」或第一轉殖基因），而另一區段（第二區段）包含其中序列之互補序列編碼所關注之藥劑之序列或第二轉殖基因。

【0053】 在一個具體實例中，雙向構築體包含至少兩個順式核酸區段，其中一個區段（第一區段）包含編碼序列（有時在本文中可互換地稱為「轉殖基因」），而另一區段（第二區段）包含其中序列之互補序列編碼轉殖基因之序列。第一轉殖基因及第二轉殖基因可相同或不同。雙向構築體可包含至少兩個

順式核酸區段，其中一個區段（第一區段）包含在一個位向編碼異源基因之編碼序列，而另一區段（第二區段）包含其中其互補序列在另一位向編碼異源基因之序列。亦即，第一區段為第二區段之互補序列（不一定為完美互補序列）；第二區段之互補序列為第一區段之反向互補序列（不一定為完美反向互補序列，但兩者均編碼同一異源蛋白）。雙向構築體可包含編碼與剪接受體連接之異源基因之第一編碼序列及其中互補序列在另一位向編碼異源基因、亦與剪接受體連接之第二編碼序列。

【0054】 藥劑可為諸如多肽、功能性RNA、mRNA或其類似物之治療劑。轉殖基因可編碼諸如多肽、功能性RNA或mRNA之藥劑。在一些具體實例中，雙向核酸構築體包含至少兩個核酸區段，其中一個區段（第一區段）包含編碼所關注之多肽之編碼序列，而另一區段（第二區段）包含其中序列之互補序列編碼所關注之多肽之序列或第二轉殖基因。亦即，至少兩個區段可編碼一致或不同多肽或一致或不同藥劑。當兩個區段編碼一致多肽時，第一區段之編碼序列不必與第二區段之序列之互補序列具有一致性。在一些具體實例中，第二區段之序列為第一區段之編碼序列之反向互補序列。雙向構築體可為單股的或雙股的。本文所揭示之雙向構築體涵蓋能夠表現任何所關注之多肽之構築體。雙向構築體適用於轉殖基因序列之基因體插入，詳言之轉殖基因之靶向插入。

【0055】 在一些具體實例中，雙向核酸構築體包含有包含編碼第一多肽之編碼序列（第一轉殖基因）之第一區段及包含其中序列之互補序列編碼第二多肽之序列（第二轉殖基因）之第二區段。在一些具體實例中，第一多肽及第二多肽具有至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性。在一些具體實例中，第一多肽及第二多肽包含例如在50、100、200、500、1000個或更多個胺基酸殘基上具有至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%、99%或100%一致性之胺基酸序列。

【0056】 如本文所使用之「反向互補序列（reverse complement）」係指作為參考序列之互補序列之序列，其中互補序列在反向位向書寫。舉例而言，對於假想序列5' CTGGACCGA 3'（SEQ ID NO：500），「完美」互補序列為3' GACCTGGCT 5'（SEQ ID NO：501），且「完美」反向互補序列書寫為5' TCGGTCCAG 3'（SEQ ID NO：502）。反向互補序列不必為「完美」的，且仍可編碼與參考序列相同之多肽或類似之多肽。由於密碼子使用冗餘，反向互補序列可不同於編碼相同多肽之參考序列。如本文所使用之「反向互補序列」亦包括例如與參考序列之反向互補序列具有30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性之序列。

II. 組成物

A. 包含引導RNA（gRNA）之組成物

【0057】 本文提供適用於在宿主細胞之例如安全港位點之基因體基因座內插入及表現異源（外源）基因之組成物及方法。詳言之，如本文所例示，在白蛋白基因座處（例如在內含子1處）靶向及插入外源基因允許使用白蛋白之內源啟動子以驅動外源基因之穩健表現。本發明部分地基於對專一性地靶向白蛋白基因之內含子1內之位點且提供有效之外源基因插入及表現之引導RNA的識別。如實施例中所示且本文中所進一步描述，如經由插入缺失形成活性所量測之所識別之gRNA介導高編輯量之能力出乎意料地不一定與如經由例如轉殖基因之表現所量測之相同gRNA介導轉殖基因之有效插入之用途相關。亦即，能夠達成相當大水準之插入缺失形成之某些gRNA不一定能夠介導有效插入，且相反地，顯示達成低水準之插入缺失形成之一些gRNA可介導轉殖基因之有效插入及

表現。特定言之，實施例之資料指示有效地介導插入缺失形成（亦稱為編輯%）之gRNA不具有與插入編輯活性相關之插入缺失編輯活性。

【0058】 在一些具體實例中，本文提供適用於在宿主細胞中之白蛋白基因之內含子1內插入及表現外源基因之組成物及方法。在一些具體實例中，本文揭示適用於在宿主細胞之白蛋白基因座內引入或插入異源核酸之組成物及方法，此係例如使用本文所揭示之引導RNA與由RNA引導之DNA結合劑及包含異源核酸之構築體（「轉殖基因」）來進行。在一些具體實例中，本文揭示適用於在宿主細胞之白蛋白基因座處表現異源多肽之組成物及方法，此係例如使用本文所揭示之引導RNA與由RNA引導之DNA結合劑及包含異源核酸之構築體（「轉殖基因」）來進行。在一些具體實例中，本文揭示適用於在宿主細胞之白蛋白基因內誘導斷裂（例如雙股斷裂（DSB）或單股斷裂（切口））之組成物及方法，此係例如使用本文所揭示之引導RNA與由RNA引導之DNA結合劑（例如CRISPR/Cas系統）來進行。該等組成物及方法可出於例如治療目的而在試管內或活體內使用。

【0059】 在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含在白蛋白基因座之內含子內結合或能夠結合之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA結合在人類白蛋白基因之內含子1（SEQ ID NO：1）之區域內。應瞭解，並非引導序列之每一鹼基均必須結合在所列舉之區域內。舉例而言，在一些具體實例中，引導RNA序列之15、16、17、18、19、20個或更多個鹼基與所列舉之區域結合。舉例而言，在一些具體實例中，引導RNA序列之15、16、17、18、19、20個或更多個連續鹼基與所列舉之區域結合。

【0060】 在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA介導在人類白蛋白內含子1（SEQ ID NO：1）內之位點處之透過由RNA引導之DNA結合劑（例如Cas核酸酶）進行之目標專一性切割。應瞭解，在一些具體實例中，引導RNA包

含結合至或能夠結合至SEQ ID NO：1中之區域之引導序列。

【0061】 在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含與選自由SEQ ID NO：2- SEQ ID NO：33組成之群之序列具有至少95%、90%、85%、80%或75%一致性之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含與選自由SEQ ID NO：164-SEQ ID NO：196組成之群之序列具有至少95%、90%、85%、80%或75%一致性之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含與選自由SEQ ID NO：98-SEQ ID NO：119組成之群之序列具有至少95%、90%、85%、80%或75%一致性之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含與選自表1之序列具有至少95%、90%、85%、80%或75%一致性之引導序列。gRNA可包含表1中所示之引導序列中之一或多者。gRNA可包含表1、7及9中所示之序列中之一或多者。gRNA可包含表2、8及10中所示之序列中之一或多者。引導RNA可包含SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33中之一或多者。gRNA可包含SEQ ID NO：164-SEQ ID NO：196中之一或多者。gRNA可包含SEQ ID NO：98-SEQ ID NO：119中之一或多者。

【0062】 在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含具有選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列之至少15、16、17、18、19或20個鄰接核苷酸之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含具有選自由SEQ ID NO：164-SEQ ID NO：196組成之群之序列之至少15、16、17、18、19或20個鄰接核苷酸之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含具有選自由SEQ ID NO：98-SEQ ID NO：119組成之群之序列之至少15、16、17、18、19或20個鄰接核苷酸之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含具有選自表1之序列之至少15、16、17、18、19或20個鄰接核苷酸之引導序列。

【0063】 在一些具體實例中，引導RNA包含選自由以下者組成之群之序

列SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：3、SEQ ID NO：4、SEQ ID NO：5、SEQ ID NO：6、SEQ ID NO：7、SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：9、SEQ ID NO：10、SEQ ID NO：11、SEQ ID NO：12、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：14、SEQ ID NO：15、SEQ ID NO：16、SEQ ID NO：17、SEQ ID NO：18、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：20、SEQ ID NO：21、SEQ ID NO：22、SEQ ID NO：23、SEQ ID NO：24、SEQ ID NO：25、SEQ ID NO：26、SEQ ID NO：27、SEQ ID NO：28、SEQ ID NO：29、SEQ ID NO：30、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32及SEQ ID NO：33。

【0064】 在一些具體實例中，白蛋白引導RNA（gRNA）包含選自以下者之引導序列：a）與選自由SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：28、SEQ ID NO：29、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33組成之群之序列具有至少95%、90%、85%、80%或75%一致性之序列；b）選自由SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：28、SEQ ID NO：29、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33組成之群之序列之至少17、18、19或20個鄰接核苷酸；c）選自由SEQ ID NO：34、SEQ ID NO：40、SEQ ID NO：45、SEQ ID NO：51、SEQ ID NO：60、SEQ ID NO：61、SEQ ID NO：63、SEQ ID NO：64、SEQ ID NO：65、SEQ ID NO：66、SEQ ID NO：72、SEQ ID NO：77、SEQ ID NO：83、SEQ ID NO：92、SEQ ID NO：93、SEQ ID NO：95、SEQ ID NO：96及SEQ ID NO：97組成之群之序列；d）與選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列具有至少95%、90%、85%、80%或75%一致性之序列；e）選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列之至少17、18、19或20個鄰接核苷酸；f）選自由SEQ ID NO：34-SEQ ID NO：97組成之群之序列；及g）與對於SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33所列舉之基因體座標之15個連續核苷酸+/- 10個核苷酸互

補之序列。在一些具體實例中，白蛋白引導RNA包含選自由SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：28、SEQ ID NO：29、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33組成之群之序列。在一些具體實例中，引導RNA包含選自由SEQ ID NO：4、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：17、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：27、SEQ ID NO：28、SEQ ID NO：30及SEQ ID NO：31組成之群之序列。

【0065】 在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA結合至原型間隔區相鄰模體（PAM）上游之區域。如所屬技術領域中具有通常知識者所理解，PAM序列存在於與含有目標序列之股相對之股上。亦即，PAM序列處於目標股之互補股（含有與引導RNA結合之目標序列之股）上。在一些具體實例中，PAM係選自由以下者組成之群：NGG、NNGRRT、NNGRR(N)、NNAGAAW、NNNNG(A/C)TT及NNNNRYAC。在一些具體實例中，PAM為NGG。

【0066】 在一些具體實例中，本文所提供之引導RNA序列與鄰近於PAM序列之序列互補。

【0067】 在一些具體實例中，引導RNA序列包含與根據人類參考基因體hg38中之座標之選自表1之基因體區域內之序列互補的序列。在一些具體實例中，引導RNA序列包含與選自表1之基因體區域內之包含5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25個連續核苷酸之序列互補的序列。在一些具體實例中，引導RNA序列包含與跨越選自表1之基因體區域之包含5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25個連續核苷酸之序列互補的序列。

【0068】 本文所揭示之引導RNA介導目標專一性切割，引起雙股斷裂（DSB）。本文所揭示之引導RNA介導目標專一性切割，引起單股斷裂（SSB或切口）。

【0069】 在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA介導透過由RNA引導之DNA結合劑（例如如本文所揭示之Cas核酸酶）進行之目標專一性切割，引起在白蛋白基因之內含子1內插入異源核酸。在一些具體實例中，引導RNA及/或在切割位點處之切割引起介於30%與35%、35%與40%、40%與45%、45%與50%、50%與55%、55%與60%、60%與65%、65%與70%、70%與75%、75%與80%、80%與85%、85%與90%、90%與95%或95%與99%之間之異源基因插入率。在一些具體實例中，引導RNA及/或切割引起至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%異源核酸插入。插入率可在試管內或活體內量測。舉例而言，在一些具體實例中，插入率可藉由偵測且量測細胞群內之所插入之核酸且計算含有所插入之核酸之群體之百分比來測定。量測插入率之方法在所屬技術領域中已知且可獲得。在一些具體實例中，引導RNA允許介於5%與10%、10%與15%、15%與20%、20%與25%、25%與30%、30%與35%、35%與40%、40%與45%、45%與50%、50%與55%、55%與60%、60%與65%、65%與70%、70%與75%、75%與80%、80%與85%、85%與90%、90%與95%、95%與99%或更多之間之增加的異源基因表現。增加之異源基因表現可在試管內或活體內量測。舉例而言，在一些具體實例中，增加之表現可藉由偵測且量測異源多肽含量且比較該含量與例如治療細胞或向個體投予之前之多肽含量來測定。在一些具體實例中，增加之表現可藉由偵測及量測異源多肽含量且比較該含量與例如健康個體中之正常多肽含量之已知多肽含量來測定。

【0070】 表1中所示之引導序列中之各者可進一步包含額外核苷酸以形成crRNA，例如在其3'端處之引導序列後具有以下例示性核苷酸序列：在5'至3'位向之GUUUUAGAGCUAUGCUGUUUUG（SEQ ID NO：300）。基因體座標係根據人類參考基因體hg38。在sgRNA之情況下，以上引導序列可進一步包含額外核苷酸以形成sgRNA，例如在引導序列之3'端後具有以下例示性核苷酸序列：

在5'至3'位向之GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU（SEQ ID NO：301）或GUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGC（SEQ ID NO：302）。

表1：人類引導RNA序列及染色體座標

引導物 ID	引導序列	基因體座標	SEQ ID NO：
G009844	GAGCAACCUCACUCUUGUCU	chr4:73405113-73405133	2
G009851	AUGCAUUUGUUUCAAAAUAU	chr4:73405000-73405020	3
G009852	UGCAUUUGUUUCAAAAUAUU	chr4:73404999-73405019	4
G009857	AUUUAUGAGAUCAACAGCAC	chr4:73404761-73404781	5
G009858	GAUCAACAGCACAGGUUUUG	chr4:73404753-73404773	6
G009859	UUAAAUAAAGCAUAGUGCAA	chr4:73404727-73404747	7
G009860	UAAAGCAUAGUGCAAUGGAU	chr4:73404722-73404742	8
G009861	UAGUGCAAUGGAUAGGUCUU	chr4:73404715-73404735	9
G009866	UACUAAAACUUUAUUUUACU	chr4:73404452-73404472	10
G009867	AAAGUUGAACAAUAGAAAAA	chr4:73404418-73404438	11
G009868	AAUGCAUAAUCUAAGUCAAA	chr4:73405013-73405033	12
G009874	UAAUAAAAUUCAAACAUCCU	chr4:73404561-73404581	13
G012747	GCAUCUUUAAAGAAUUAUUU	chr4:73404478-73404498	14
G012748	UUUGGCAUUUAUUUCUAAAA	chr4:73404496-73404516	15
G012749	UGUAUUUGUGAAGUCUUACA	chr4:73404529-73404549	16
G012750	UCCUAGGUAAAAAAAAAAAA	chr4:73404577-73404597	17
G012751	UAAUUUUCUUUUGCGCACUA	chr4:73404620-73404640	18
G012752	UGACUGAAACUUCACAGAAU	chr4:73404664-73404684	19
G012753	GACUGAAACUUCACAGAAUA	chr4:73404665-73404685	20
G012754	UUCAUUUUAGUCUGUCUUCU	chr4:73404803-73404823	21
G012755	AUUAUCUAAGUUUGAAUAUA	chr4:73404859-73404879	22
G012756	AAUUUUUAAAAUAGUAUUCU	chr4:73404897-73404917	23
G012757	UGAAUUAUUCUUCUGUUUAA	chr4:73404924-73404944	24
G012758	AUCAUCCUGAGUUUUUCUGU	chr4:73404965-73404985	25
G012759	UUACUAAAACUUUAUUUUAC	chr4:73404453-73404473	26
G012760	ACCUUUUUUUUUUUUUACCU	chr4:73404581-73404601	27
G012761	AGUGCAAUGGAUAGGUCUUU	chr4:73404714-73404734	28
G012762	UGAUUCCUACAGAAAAACUC	chr4:73404973-73404993	29
G012763	UGGGCAAGGGAAGAAAAAAA	chr4:73405094-73405114	30
G012764	CCUCACUCUUGUCUGGGCAA	chr4:73405107-73405127	31
G012765	ACCUCACUCUUGUCUGGGCA	chr4:73405108-73405128	32
G012766	UGAGCAACCUCACUCUUGUC	chr4:73405114-73405134	33

【0071】 引導RNA可進一步包含trRNA。在本文所描述之各組成物及方法具體實例中，crRNA及trRNA可締合為單RNA（sgRNA）或可處於單獨RNA（dgRNA）上。在sgRNA之情形下，crRNA及trRNA組分可例如經由磷酸二酯鍵或其他共價鍵共價連接。在一些具體實例中，sgRNA在核苷酸之間包含不為磷酸二酯鍵之一或多個鍵。

【0072】 在本文所描述之組成物、用途及方法具體實例中之各者中，引導RNA可包含呈「雙引導RNA」或「dgRNA」形式之兩個RNA分子。dgRNA包含有包含crRNA之第一RNA分子，該crRNA包含例如表1中所示之引導序列；及包含trRNA之第二RNA分子。第一RNA分子及第二RNA分子可不共價連接，但可經由crRNA與trRNA之部分之間之鹼基配對形成RNA雙螺旋體。

【0073】 在本文所描述之組成物、用途及方法具體實例中之各者中，引導RNA可包含呈「單引導RNA」或「sgRNA」形式之單個RNA分子。sgRNA可包含與trRNA共價連接之包含表1中所示之引導序列之crRNA（或其部分）。sgRNA可包含表1中所示之引導序列之15、16、17、18、19或20個鄰接核苷酸。在一些具體實例中，crRNA與trRNA經由連接子共價連接。在一些具體實例中，sgRNA經由crRNA與trRNA之部分之間之鹼基配對形成主幹-環圈結構。在一些具體實例中，crRNA及trRNA經由不為磷酸二酯鍵之一或多個鍵共價連接。

【0074】 在一些具體實例中，trRNA可包含來源於天然存在之CRISPR/Cas系統之trRNA序列之全部或一部分。在一些具體實例中，trRNA包含經截短或經修飾之野生型trRNA。trRNA之長度視所用CRISPR/Cas系統而定。在一些具體實例中，trRNA包含以下或由以下者組成：5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、40、50、60、70、80、90、100或超過100個核苷酸。在一些具體實例中，trRNA可包含諸如一或多個髮夾結構或主幹-環圈結構或一或多個凸出結構之特定二級結構。

【0075】 在一些具體實例中，人類白蛋白基因座之內含子1內之目標序列或區域（例如對應於SEQ ID NO：1內之區域之核苷酸序列）可與引導RNA之引導序列互補。在一些具體實例中，引導RNA之引導序列與其對應目標序列之間之互補性或一致性之程度可為至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。在一些具體實例中，gRNA之目標序列與引導序列可具有100%互補性或一致性。在其他具體實例中，gRNA之目標序列及引導序列可含有至少一個錯配。舉例而言，gRNA之目標序列及引導序列可含有1、2、3、4或5個錯配，其中引導序列之總長度為約20或20。在一些具體實例中，gRNA之目標序列及引導序列可含有1至4個錯配，其中引導序列為約20或20個核苷酸。

【0076】 如本文所描述及例示，白蛋白引導RNA可用於在白蛋白基因之內含子1處插入及表現異源基因（例如轉殖基因）。因此，在一些具體實例中，本發明包括包含一或多個引導RNA（gRNA）之組成物，該一或多個gRNA包含將由RNA引導之DNA結合劑（例如Cas9）導引至白蛋白基因中之目標DNA序列之引導序列。

【0077】 在一些具體實例中，本文所揭示之組成物或調配物包含有包含編碼諸如如本文所描述之Cas核酸酶之由RNA引導之DNA結合劑之開放閱讀框架（open reading frame；ORF）的mRNA。如下文所描述，包含Cas核酸酶之mRNA可包含諸如具有裂解酶、切口酶及/或位點專一性DNA結合活性之釀膿鏈球菌Cas9核酸酶之Cas9核酸酶。在一些具體實例中，編碼由RNA引導之DNA核酸酶之ORF為「經修飾之由RNA引導之DNA結合劑ORF」或簡稱為「經修飾之ORF」，其以簡寫形式用於指示ORF經修飾。

【0078】 本文提供且所屬技術領域中已知Cas9 ORF，包括經修飾之Cas9 ORF。作為一個實例，Cas9 ORF可經密碼子最佳化，以使得編碼序列包括用於一或多個胺基酸之一或多個替代密碼子。如本文所使用之「替代密碼子

（alternative codon）」係指針對給定胺基酸之密碼子使用中之變異型，且可為或可不為針對給定表現系統之較佳或最佳化密碼子（經密碼子最佳化）。較佳密碼子使用或在給定表現系統中良好容許之密碼子在所屬技術領域中已知。WO2013/176772、WO2014/065596、WO2016/106121及WO2019/067910之Cas9編碼序列、Cas9 mRNA及Cas9蛋白序列以引用之方式併入本文中。詳言之，WO2019/067910之段落[0449]處之表之ORF及Cas9胺基酸序列以及WO2019/067910之段落[0214]-[0234]之Cas9 mRNA及ORF以引用之方式併入本文中。

【0079】 在一些具體實例中，提供、使用或投予包含編碼諸如Cas核酸酶之由RNA引導之DNA結合劑之ORF之mRNA。

B. 經修飾之gRNA及mRNA

【0080】 在一些具體實例中，gRNA經化學修飾。包含一或多個經修飾之核苷或核苷酸之gRNA稱為「經修飾之」gRNA或「經化學修飾之」gRNA，用於描述代替或外加典型A、G、C及U殘基使用之一或多種非天然及/或天然存在之組分或組態的存在。在一些具體實例中，經修飾之gRNA係用非典型核苷或核苷酸合成，此處稱為「經修飾的」。經修飾之核苷及核苷酸可包括以下中之一或多者：（i）磷酸二酯骨架鍵中之非連接磷酸氧中之一或兩者及/或連接磷酸氧中之一或多者之更改，例如置換（例示性骨架修飾）；（ii）例如核糖上之2'羥基之核糖成分之更改，例如置換（例示性糖修飾）；（iii）用「去磷酸」連接子進行之磷酸酯部分之批量置換（例示性骨架修飾）；（iv）包括非典型核鹼基之天然存在之核鹼基之修飾或置換（例示性鹼基修飾）；（v）核糖-磷酸酯骨架之置換或修飾（例示性骨架修飾）；（vi）寡核苷酸之3'端或5'端之修飾，例如末端磷酸酯基團之移除、修飾或置換或部分、帽或連接子之結合（該等3'或5'帽修飾

可包含糖及/或骨架修飾）；及（vii）糖之修飾或置換（例示性糖修飾）。

【0081】 可組合諸如上文所列之化學修飾之化學修飾以提供包含可具有兩個、三個、四個或更多個修飾之核苷及核苷酸（統稱為「殘基」）之經修飾之gRNA及/或mRNA。舉例而言，經修飾之殘基可具有經修飾之糖及經修飾之核鹼基。在一些具體實例中，gRNA之每一鹼基經修飾，例如所有鹼基均具有諸如硫代磷酸酯基團之經修飾之磷酸酯基團。在某些具體實例中，gRNA分子之所有或實質上所有磷酸酯基團均經硫代磷酸酯基團置換。在一些具體實例中，經修飾之gRNA在RNA之5'端處或附近包含至少一個經修飾之殘基。在一些具體實例中，經修飾之gRNA在RNA之3'端處或附近包含至少一個經修飾之殘基。某些gRNA在RNA之5'端及3'端處或附近包含至少一個經修飾之殘基。

【0082】 在一些具體實例中，gRNA包含一個、兩個、三個或更多個經修飾之殘基。在一些具體實例中，經修飾之gRNA中之至少5%（例如至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%）位置為經修飾之核苷或核苷酸。

【0083】 未經修飾之核酸可易於藉由例如胞內核酸酶或在血清中發現之核酸酶降解。舉例而言，核酸酶可水解核酸磷酸二酯鍵。因此，在一個態樣中，本文所描述之gRNA可含有一或多個經修飾之核苷或核苷酸，例如以引入針對胞內核酸酶或基於血清之核酸酶之穩定性。在一些具體實例中，本文所描述之經修飾之gRNA分子在活體內及活體外兩者引入細胞群中時可展現減弱之先天性免疫反應。術語「先天性免疫反應」包括針對包括單股核酸之外源性核酸之細胞反應，其涉及誘導細胞介素（特別地干擾素）表現及釋放以及細胞死亡。

【0084】 在骨架修飾之一些具體實例中，經修飾之殘基之磷酸酯基團可藉由用不同取代基置換氧中之一或多個而加以修飾。此外，經修飾之殘基（例如

存在於經修飾之核酸中之經修飾之殘基）可包括用如本文所描述之經修飾之磷酸酯基團批量置換未經修飾之磷酸酯部分。在一些具體實例中，磷酸酯骨架之骨架修飾可包括產生不帶電連接子或具有不對稱電荷分佈之帶電連接子之更改。

【0085】 經修飾之磷酸酯基團之實例包括硫代磷酸酯、硒代磷酸酯、硼烷磷酸酯（borano phosphate/borano phosphate ester）、氫膦酸酯、胺基磷酸酯、膦酸烷酯或膦酸芳酯及磷酸三酯。未經修飾之磷酸酯基團中之磷原子為非手性的。然而，用以上原子或原子群中之一者置換非橋聯氧中之一者可使得磷原子為手性的。立體對稱磷原子可具有「R」組態（本文為Rp）或「S」組態（本文為Sp）。骨架亦可藉由用氮（橋聯胺基磷酸酯）、硫（橋聯硫代磷酸酯）及碳（橋聯亞甲基膦酸酯）替換橋聯氧（亦即連接磷酸酯與核苷之氧）而加以修飾。置換可發生在任一連接氧處或發生在兩個連接氧處。

【0086】 磷酸酯基團可在某些骨架修飾中經非含磷連接基團置換。在一些具體實例中，帶電磷酸酯基團可經中性部分置換。可置換磷酸酯基團之部分之實例可包括但不限於例如膦酸甲酯、羥胺基、矽氧烷、碳酸酯、羧甲基、胺基甲酸酯、醯胺、硫醚、環氧乙烷連接子、磺酸酯、磺醯胺、硫代甲縮醛、甲縮醛、肟、亞甲基亞胺基、亞甲基甲基亞胺基、亞甲基肼、亞甲基二甲基肼及亞甲基氧基甲基亞胺基。

【0087】 亦可構築可模擬核酸之骨架，其中磷酸酯連接子及核糖經耐核酸酶性核苷或核苷酸代替物置換。該等修飾可包含骨架修飾及糖修飾。在一些具體實例中，核鹼基可藉由替代骨架繫栓。實例可包括但不限於嗎啉基、環丁基、吡咯啶及肽核酸（PNA）核苷代替物。

【0088】 經修飾之核苷及經修飾之核苷酸可包括針對糖基之一或多個修飾，亦即在糖修飾處如此。舉例而言，2'羥基（OH）可經修飾，例如經多個不

同「氧基」或「去氧」取代基置換。在一些具體實例中，針對2'羥基之修飾可增強核酸之穩定性，此係因為羥基可不再經去質子化以形成2'-烷氧基離子。

【0089】 2'羥基修飾之實例可包括烷氧基或芳氧基（OR，其中「R」可為例如烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或糖）；聚乙二醇（polyethyleneglycol；PEG）；$O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OR$，其中R可為例如H或視需要經取代之烷基，且n可為0至20之整數（例如0至4、0至8、0至10、0至16、1至4、1至8、1至10、1至16、1至20、2至4、2至8、2至10、2至16、2至20、4至8、4至10、4至16及4至20）。在一些具體實例中，2'羥基修飾可為2'-O-Me。在一些具體實例中，2'羥基修飾可為2'-氟修飾，此用氟置換2'羥基。在一些具體實例中，2'羥基修飾可為2'-H，此用氫置換2'羥基。在一些具體實例中，2'羥基修飾可包括「鎖定」核酸（LNA），其中2'羥基可例如藉由C_{1-6}亞烷基或C_{1-6}亞雜烷基橋鍵連接至同一核糖之4'碳，其中例示性橋鍵可包括亞甲基、伸丙基、醚或胺基橋鍵；O-胺基（其中胺基可為例如NH_2；烷胺基、二烷胺基、雜環基、芳胺基、二芳胺基、雜芳胺基或二雜芳基胺基、乙二胺或聚胺基）及胺基烷氧基、$O(CH_2)_n$-胺基（其中胺基可為例如NH_2；烷胺基、二烷胺基、雜環基、芳胺基、二芳胺基、雜芳胺基或二雜芳基胺基、乙二胺或聚胺基）。在一些具體實例中，2'羥基修飾可包括「未鎖定」核酸（unlocked nucleic acid；UNA），其中核糖環缺乏C2'-C3'鍵。在一些具體實例中，2'羥基修飾可包括甲氧基乙基（methoxyethyl group；MOE）（$OCH_2CH_2OCH_3$，例如PEG衍生物）。

【0090】 「去氧」2'修飾可包括氫（亦即去氧核糖，例如在部分dsRNA之突出部分處）；鹵基（例如溴、氯、氟或碘基）；胺基（其中胺基可為例如NH_2；烷胺基、二烷基胺基、雜環基、芳胺基、二芳胺基、雜芳胺基、二雜芳胺基或胺基酸）；$NH(CH_2CH_2NH)_nCH2CH_2$-胺基（其中胺基可例如如本文所描述）、-NHC(O)R（其中R可為例如烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或糖）、氰

基；巯基；烷基-硫基-烷基；硫代烷氧基；及可視需要經例如如本文所描述之胺基取代之烷基、環烷基、芳基、烯基及炔基。

【0091】 糖修飾可包含亦可含有一或多個碳之糖基，其具有與核糖中之對應碳相反之立體化學組態。因此，經修飾之核酸可包括含有例如作為糖之阿拉伯糖之核苷酸。經修飾之核酸亦可包括無鹼基糖。此等無鹼基糖亦可進一步在成分糖原子中之一或多者處經修飾。經修飾之核酸亦可包括例如L-核苷之一或多個呈L形式之糖。

【0092】 可併入經修飾之核酸中之本文所描述之經修飾之核苷及經修飾之核苷酸可包括亦稱為核鹼基之經修飾之鹼基。核鹼基之實例包括但不限於腺嘌呤（A）、鳥嘌呤（G）、胞嘧啶（C）及尿嘧啶（U）。此等核鹼基可經修飾或完全置換以提供可併入經修飾之核酸中之經修飾之殘基。核苷酸之核鹼基可獨立地選自嘌呤、嘧啶、嘌呤類似物或嘧啶類似物。在一些具體實例中，核鹼基可包括例如天然存在之鹼基衍生物及合成鹼基衍生物。

【0093】 在採用雙引導RNA之具體實例中，crRNA及tracr RNA中之各者可含有修飾。該等修飾可處於crRNA及/或tracr RNA之一端或兩端處。在包含sgRNA之具體實例中，sgRNA之一端或兩端處之一或多個殘基可經化學修飾，且/或內部核苷可經修飾，且/或整個sgRNA可經化學修飾。某些具體實例包含5'端修飾。某些具體實例包含3'端修飾。

【0094】 在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含2017年12月8日申請之標題為「Chemically Modified Guide RNAs」之WO2018/107028 A1中所揭示之修飾模式中之一者，該案之內容以全文引用之方式併入本文中。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含US20170114334中所揭示之結構/修飾模式中之一者，該案之內容以全文引用之方式併入本文中。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含WO2017/136794中所揭示之結構/修飾模式中之一

者，該案之內容以全文引用之方式併入本文中。

【0095】 在一些具體實例中，本發明之sgRNA包含下表2中所示之修飾模式。表2中之「完全序列」係指針對表1中列舉之引導物中之各者之sgRNA序列。「經完全序列修飾」顯示針對各sgRNA之修飾模式。

表2：人類白蛋白引導序列之sgRNA及針對人類白蛋白引導序列之sgRNA之修飾模式

引導物 ID	完全序列	SEQ ID NO：	經完全序列修飾	SEQ ID NO：
G009844	GAGCAACCUCACUCUUGUCUGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	34	mG*mA*mG*CAACCUCACUCUUGUCUGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUm AmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCC GUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm AmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUm CmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	66
G009851	AUGCAUUUGUUUCAAAAUAUGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	35	mA*mU*mG*CAUUUGUUUCAAAAUAUG UUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUm AmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCG UUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAm GmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCm GmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	67
G009852	UGCAUUUGUUUCAAAAUAUUGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	36	mU*mG*mC*AUUUGUUUCAAAAUAUUGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	68
G009857	AUUUAUGAGAUCAACAGCACGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	37	mA*mU*mU*UAUGAGAUCAACAGCACGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGm UmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmG mUmGmCmU*mU*mU*mU	69
G009858	GAUCAACAGCACAGGUUUUGGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	38	mG*mA*mU*CAACAGCACAGGUUUUGGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGm UmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGm	70

引導物 ID	完全序列	SEQ ID NO：	經完全序列修飾	SEQ ID NO：
			GmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G009859	UUAAAUAAAGCAUAGUGCAAGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	39	mU*mU*mA*AAUAAAGCAUAGUGCAAGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	71
G009860	UAAAGCAUAGUGCAAUGGAUGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	40	mU*mA*mA*AGCAUAGUGCAAUGGAUGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	72
G009861	UAGUGCAAUGGAUAGGUCUUGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	41	mU*mA*mG*UGCAAUGGAUAGGUCUUGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	73
G009866	UACUAAAACUUUAUUUUACUGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	42	mU*mA*mC*UAAAACUUUAUUUUACUGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	74
G009867	AAAGUUGAACAAUAGAAAAAGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	43	mA*mA*mA*GUUGAACAAUAGAAAAAGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	75

引導物 ID	完全序列	SEQ ID NO：	經完全序列修飾	SEQ ID NO：
G009868	AAUGCAUAAUCUAAGUCAAAGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	44	mA*mA*mU*GCAUAAUCUAAGUCAAAGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	76
G009874	UAAUAAAAUUCAAACAUCCUGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	45	mU*mA*mA*UAAAAUUCAAACAUCCUGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	77
G012747	GCAUCUUUAAAGAAUUAUUUGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	46	mG*mC*mA*UCUUUAAAGAAUUAUUUGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	78
G012748	UUUGGCAUUUAUUUCUAAAAGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	47	mU*mU*mU*GGCAUUUAUUUCUAAAAGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	79
G012749	UGUAUUUGUGAAGUCUUACAGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	48	mU*mG*mU*AUUUGUGAAGUCUUACAGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	80
G012750	UCCUAGGUAAAAAAAAAAAAGUUUU	49	mU*mC*mC*UAGGUAAAAAAAAAAAAGU	81

引導物 ID	完全序列	SEQ ID NO：	經完全序列修飾	SEQ ID NO：
	AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU		UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	
G012751	UAAUUUUCUUUUGCGCACUAGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	50	mU*mA*mA*UUUUCUUUUGCGCACUAGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	82
G012752	UGACUGAAACUUCACAGAAUGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	51	mU*mG*mA*CUGAAACUUCACAGAAUGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	83
G012753	GACUGAAACUUCACAGAAUAGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	52	mG*mA*mC*UGAAACUUCACAGAAUAGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	84
G012754	UUCAUUUUAGUCUGUCUUCUGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	53	mU*mU*mC*AUUUUAGUCUGUCUUCUGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	85
G012755	AUUAUCUAAGUUUGAAUAUAGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU	54	mA*mU*mU*AUCUAAGUUUGAAUAUAGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm	86

引導物 ID	完全序列	SEQ ID NO：	經完全序列修飾	SEQ ID NO：
	AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU		GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	
G012756	AAUUUUUAAAAUAGUAUUCUGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	55	mA*mA*mU*UUUUAAAAUAGUAUUCUGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	87
G012757	UGAAUUAUUCUUCUGUUUAAGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	56	mU*mG*mA*AUUAUUCUUCUGUUUAAGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	88
G012758	AUCAUCCUGAGUUUUUCUGUGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	57	mA*mU*mC*AUCCUGAGUUUUUCUGUGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	89
G012759	UUACUAAAACUUUAUUUUACGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	58	mU*mU*mA*CUAAAACUUUAUUUUACGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	90
G012760	ACCUUUUUUUUUUUUUACCUGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA	59	mA*mC*mC*UUUUUUUUUUUUUACCUGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA	91

引導物 ID	完全序列	SEQ ID NO：	經完全序列修飾	SEQ ID NO：
	AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU		UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	
G012761	AGUGCAAUGGAUAGGUCUUUGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	60	mA*mG*mU*GCAAUGGAUAGGUCUUUGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	92
G012762	UGAUUCCUACAGAAAAACUCGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	61	mU*mG*mA*UUCCUACAGAAAAACUCGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	93
G012763	UGGGCAAGGGAAGAAAAAAAGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	62	mU*mG*mG*GCAAGGGAAGAAAAAAAGU UUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAm GmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUA UCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	94
G012764	CCUCACUCUUGUCUGGGCAAGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	63	mC*mC*mU*CACUCUUGUCUGGGCAAGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGm UmGmCmU*mU*mU*mU	95
G012765	ACCUCACUCUUGUCUGGGCAGUUUU AGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAU AAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAA AAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	64	mA*mC*mC*UCACUCUUGUCUGGGCAGUU UUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmG mCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAU CAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmU	96

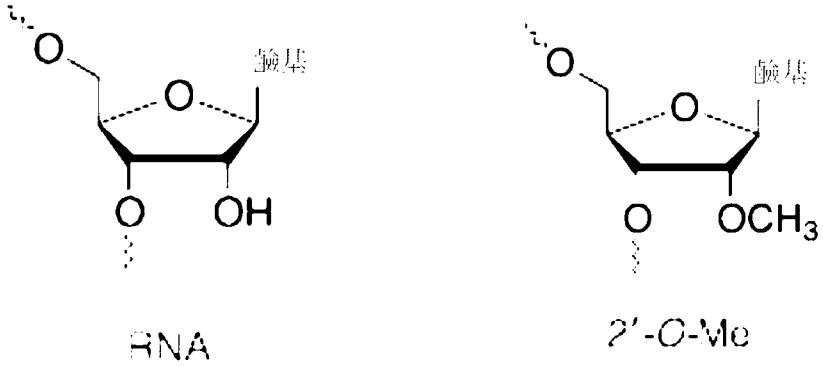
引導物 ID	完全序列	SEQ ID NO：	經完全序列修飾	SEQ ID NO：
			mGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G012766	UGAGCAACCUCACUCUUGUCGUUUUAGAGCUAGAAAUAGCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAACUUGAAAAAAGUGGCACCGAGUCGGUGCUUUU	65	mU*mG*mA*GCAACCUCACUCUUGUCGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	97

【0096】 在一些具體實例中，經修飾之sgRNA包含以下序列：mN*mN*mN*NNNNNNNNNNNNNNNNNGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU（SEQ ID NO：350），其中「N」可為任何天然或非天然核苷酸，且其中全部N均包含如表1中所描述之白蛋白內含子1引導序列。舉例而言，本文涵蓋SEQ ID NO：351，其從SEQ ID NO：350略去N但包括gRNA之經修飾之保守部分。

【0097】 下文所描述之修飾中之任一者可存在於本文所描述之gRNA及mRNA中。

【0098】 術語「mA」、「mC」、「mU」或「mG」可用於指代已經2'-O-Me修飾之核苷酸。

【0099】 2'-*O*-甲基修飾可如下描繪：

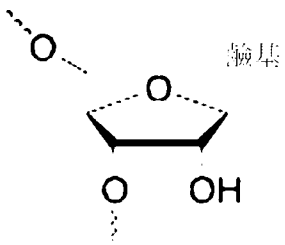


RNA　　2'-O-Me

【0100】 已顯示影響核苷酸糖環之另一化學修飾為鹵素取代。舉例而言，核苷酸糖環上之2'-氟（2'-F）取代可增加寡核苷酸結合親和力及核酸酶穩定性。

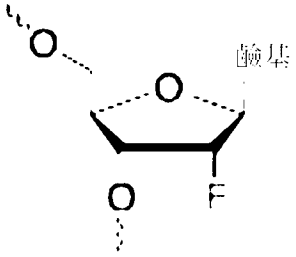
【0101】 在本申請中，術語「fA」、「fC」、「fU」或「fG」可用於指代已經2'-F取代之核苷酸。

【0102】 2'-F取代可如下描繪：



RNA

RNA之天然組成



2'F-RNA

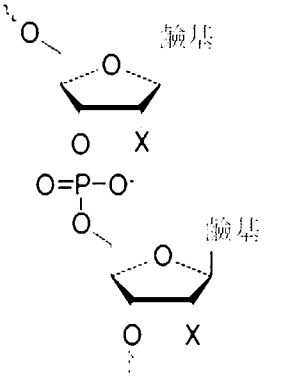
2'F取代

【0103】 硫代磷酸酯（phosphorothioate；PS）鍵（linkage/bond）係指其中硫取代磷酸二酯鍵，例如核苷酸鹼基之間之鍵中之一個非橋聯磷酸氧的鍵。當硫代磷酸酯用於生成寡核苷酸時，經修飾之寡核苷酸亦可稱為S-oligos。

【0104】 「*」可用於描繪PS修飾。在本申請中，術語A*、C*、U*或G*可用於指代經PS鍵連接至下一（例如3'）核苷酸之核苷酸。

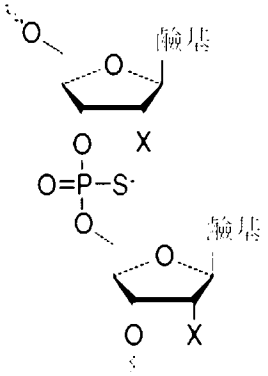
【0105】 在本申請中，術語「mA*」、「mC*」、「mU*」或「mG*」可用於指代已經2'-O-Me取代且經PS鍵連接至下一（例如3'）核苷酸之核苷酸。

【0106】 下圖顯示將S-取代為非橋聯磷酸氧，產生PS鍵來替代磷酸二酯鍵：



磷酸二酯

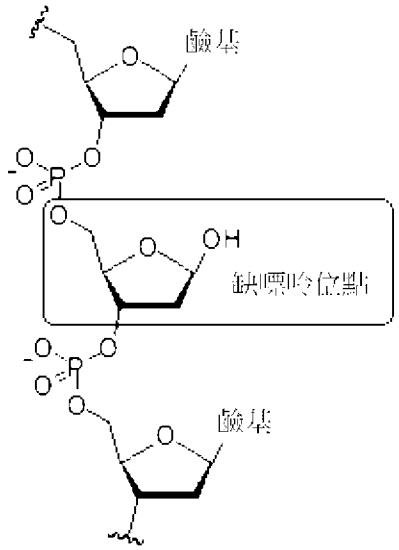
RNA之天然磷酸二酯鍵



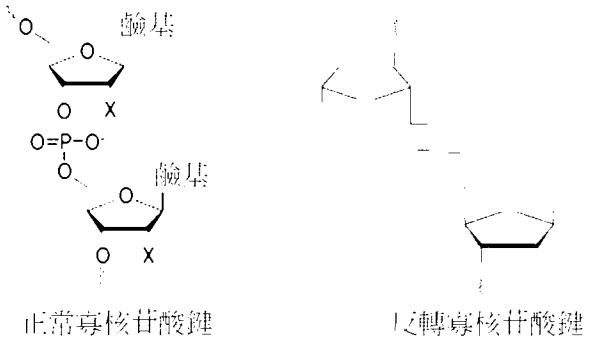
硫代磷酸酯（PS）

經修飾之硫代磷酸酯（PS）鍵

【0107】 無鹼基核苷酸係指缺乏含氮鹼基之核苷酸。下圖描繪具有缺乏鹼基之無鹼基（亦稱為缺嘌呤）位點之寡核苷酸：



【0108】 反轉鹼基係指具有從正常5'至3'鍵反轉之鍵（亦即5'至5'鍵或3'至3'鍵）之鹼基。舉例而言：



【0109】 無鹼基核苷酸可用反轉鍵連接。舉例而言，無鹼基核苷酸可經由5'至5'鍵連接至末端5'核苷酸，或無鹼基核苷酸可經由3'至3'鍵連接至末端3'核苷酸。末端5'或3'核苷酸處之反轉無鹼基核苷酸亦可稱為反轉無鹼基端帽。

【0110】 在一些具體實例中，對5'端處之前三個、四個或五個核苷酸中之一或多者及3'端處之最後三個、四個或五個核苷酸中之一或多者進行修飾。在一些具體實例中，修飾為2'-O-Me、2'-F、反轉無鹼基核苷酸、PS鍵或所屬技術領域中熟知用以增加穩定性及/或效能之其他核苷酸修飾。

【0111】 在一些具體實例中，5'端處之前四個核苷酸及3'端處之最後四個核苷酸與硫代磷酸酯（PS）鍵連接。

【0112】 在一些具體實例中，5'端處之前三個核苷酸及3'端處之最後三個

核苷酸包含經2'-O -甲基（2'-O-Me）修飾之核苷酸。在一些具體實例中，5'端處之前三個核苷酸及3'端處之最後三個核苷酸包含經2'-氟（2'-F）修飾之核苷酸。在一些具體實例中，5'端處之前三個核苷酸及3'端處之最後三個核苷酸包含反轉無鹼基核苷酸。

【0113】 在一些具體實例中，引導RNA包含經修飾之sgRNA。在一些具體實例中，sgRNA包含SEQ ID NO：201中所示之修飾模式，其中N為任何天然或非天然核苷酸，且其中全部N均包含將核酸酶導引至人類白蛋白內含子1中之目標序列之引導序列，例如如表1中所示。

【0114】 在一些具體實例中，引導RNA包含SEQ ID NO：34-SEQ ID NO：67或SEQ ID NO：120-SEQ ID NO：163中之任一者中所示之sgRNA。在一些具體實例中，引導RNA包含SEQ ID NO：197-SEQ ID NO：229中之任一者中所示之sgRNA。在一些具體實例中，引導RNA包含有包含SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33或SEQ ID NO：98-SEQ ID NO：119引導序列及SEQ ID NO：301核苷酸中之任一者之sgRNA，其中SEQ ID NO：301核苷酸處於引導序列之3'端上，且其中sgRNA可如表2或SEQ ID NO：350中所示經修飾。在一些具體實例中，引導RNA包含有包含SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33或SEQ ID NO：197-SEQ ID NO：229引導序列及SEQ ID NO：301核苷酸中之任一者之sgRNA，其中SEQ ID NO：301核苷酸處於引導序列之3'端上，且其中sgRNA可如表2或SEQ ID NO：350中所示經修飾。

【0115】 如上文所指出，在一些具體實例中，本文所揭示之組成物或調配物包含有包含編碼諸如如本文所描述之Cas核酸酶之由RNA引導之DNA結合劑之開放閱讀框架（ORF）的mRNA。在一些具體實例中，提供、使用或投予包含編碼諸如Cas核酸酶之由RNA引導之DNA結合劑之ORF之mRNA。在一些具體實例中，編碼由RNA引導之DNA核酸酶之ORF為「經修飾之由RNA引導之DNA結

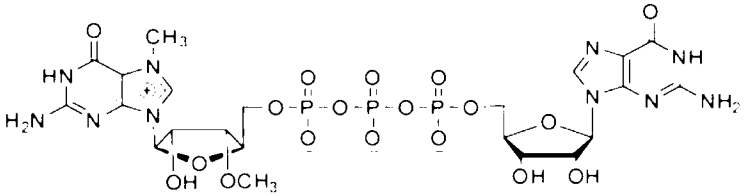
合劑ORF」或簡稱為「經修飾之ORF」，其以簡寫形式用於指示ORF經修飾。

【0116】 在一些具體實例中，經修飾之ORF可包含至少在一個、複數個或所有尿苷位置處之經修飾之尿苷。在一些具體實例中，經修飾之尿苷為在5位處例如經鹵素、甲基或乙基修飾之尿苷。在一些具體實例中，經修飾之尿苷為在1位處例如經鹵素、甲基或乙基修飾之假尿苷。經修飾之尿苷可為例如假尿苷、N1-甲基-假尿苷、5-甲氧基尿苷、5-碘尿苷或其組合。在一些具體實例中，經修飾之尿苷為5-甲氧基尿苷。在一些具體實例中，經修飾之尿苷為5-碘尿苷。在一些具體實例中，經修飾之尿苷為假尿苷。在一些具體實例中，經修飾之尿苷為N1-甲基-假尿苷。在一些具體實例中，經修飾之尿苷為假尿苷與N1-甲基-假尿苷之組合。在一些具體實例中，經修飾之尿苷為假尿苷與5-甲氧基尿苷之組合。在一些具體實例中，經修飾之尿苷為N1-甲基假尿苷與5-甲氧基尿苷之組合。在一些具體實例中，經修飾之尿苷為5-碘尿苷與N1-甲基-假尿苷之組合。在一些具體實例中，經修飾之尿苷為假尿苷與5-碘尿苷之組合。在一些具體實例中，經修飾之尿苷為5-碘尿苷與5-甲氧基尿苷之組合。

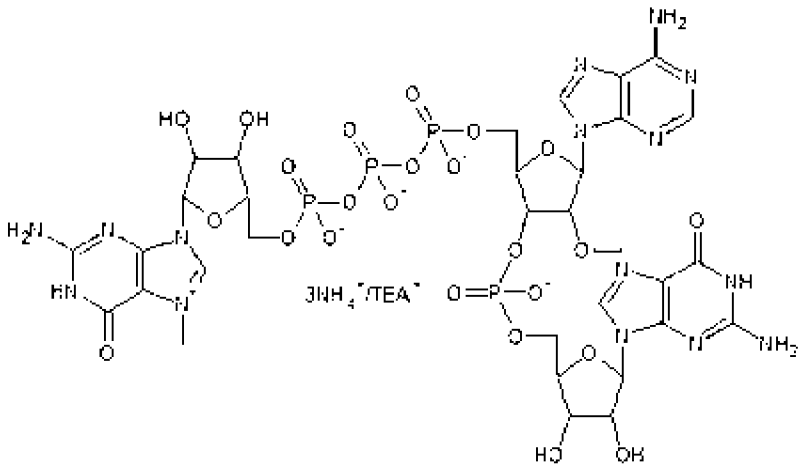
【0117】 在一些具體實例中，本文所揭示之mRNA包含諸如Cap0、Cap1或Cap2之5'帽。5'帽一般為經由5'-三磷酸連接至mRNA之5'至3'鏈之第一核苷酸之5'位之7-甲基鳥嘌呤核糖核苷酸（其可進一步修飾，如下文例如相對於ARCA所論述），亦即第一帽近端核苷酸。在Cap0中，mRNA之第一帽近端核苷酸之核糖及第二帽近端核苷酸之核糖兩者均包含2'-羥基。在Cap1中，mRNA之第一經轉錄之核苷酸之核糖及第二經轉錄之核苷酸之核糖分別包含2'-甲氧基及2'-羥基。在Cap2中，mRNA之第一帽近端核苷酸之核糖及第二帽近端核苷酸之核糖兩者均包含2'-甲氧基。參見例如Katibah等人(2014) *Proc Natl Acad Sci USA* 111(33):12025-30；Abbas等人(2017) *Proc Natl Acad Sci USA* 114(11):E2106-E2115。包括諸如人類mRNA之哺乳動物mRNA之大多數內源高等真核mRNA包含Cap1

或Cap2。由於根據諸如IFIT-1及IFIT-5之先天性免疫系統之組分辨識為「非自體」，故Cap0及與Cap1及Cap2不同之其他帽結構在諸如人類之哺乳動物中可具免疫原性，此可引起包括第I型干擾素之細胞介素含量升高。諸如IFIT-1及IFIT-5之先天性免疫系統之組分亦可與eIF4E競爭結合具有除Cap1或Cap2外之帽之mRNA，潛在地抑制mRNA轉譯。

【0118】 帽可以共轉錄方式包括在內。舉例而言，ARCA（抗反向帽類似物；Thermo Fisher Scientific目錄號AM8045）為包含連接至可在一開始時在試管內併入轉錄物中之鳥嘌呤核糖核苷酸之5'位之7-甲基鳥嘌呤3'-甲氧基-5'-三磷酸的帽類似物。ARCA產生Cap0帽，其中第一帽近端核苷酸之2'位為羥基。參見例如Stepinski等人(2001)「Synthesis and properties of mRNAs containing the novel 'anti-reverse' cap analogs 7-methyl(3'-O-methyl)GpppG and 7-methyl(3'deoxy)GpppG」, *RNA* 7: 1486-1495。ARCA結構顯示在下文中。



【0119】 CleanCap™ AG（m7G(5')ppp(5')(2'OMeA)pG；TriLink Biotechnologies目錄號N-7113）或CleanCap™ GG（m7G(5')ppp(5')(2'OMeG)pG；TriLink Biotechnologies目錄號N-7133）可用於以共轉錄方式提供Cap1結構。CleanCap™ AG及CleanCap™ GG之3'-O-甲基化型式亦可分別以目錄號N-7413及N-7433自TriLink Biotechnologies獲得。CleanCap™ AG結構顯示在下文中。



【0120】 可替代地，可以後轉錄方式將帽添加至RNA中。舉例而言，牛痘加帽酶為市售的（New England Biolabs目錄號M2080S），且具有由其D1次單元提供之RNA三磷酸酶及鳥苷酸轉移酶活性及由其D12次單元提供之鳥嘌呤甲基轉移酶。因此，在存在S-腺苷甲硫胺酸及GTP之情況下，其可將7-甲基鳥嘌呤添加至RNA中以便得到Cap0。參見例如Guo, P.及Moss, B. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci.USA* 87, 4023-4027；Mao, X.及Shuman, S. (1994) *J. Biol. Chem.* 269, 24472-24479。

【0121】 在一些具體實例中，mRNA進一步包含聚腺苷酸化（poly-adenylated；poly-A）尾。在一些具體實例中，poly-A尾包含至少20、30、40、50、60、70、80、90或100個腺嘌呤，視需要至多300個腺嘌呤。在一些具體實例中，poly-A尾包含95、96、97、98、99或100個腺嘌呤核苷酸。

C. 由RNA引導之DNA結合劑

【0122】 如本文所描述，本發明之引導RNA與由RNA引導之DNA結合劑結合用於在宿主細胞之諸如安全港位點之基因體基因座內插入及表現異源（外源）基因。由RNA引導之DNA結合劑可為蛋白質或諸如mRNA之編碼該蛋白質之核酸。在一些具體實例中，本發明之方法包括使用包含有包含來自表1之引導序列之引導RNA及例如核酸酶（諸如Cas核酸酶（例如Cas9））之由RNA引導之

DNA結合劑的組成物以形成核糖核蛋白複合物。

【0123】 在一些具體實例中，諸如Cas9核酸酶之由RNA引導之DNA結合劑具有亦可稱為雙股核酸內切酶活性之裂解酶活性。在一些具體實例中，諸如Cas9核酸酶之由RNA引導之DNA結合劑具有亦可稱為單股核酸內切酶活性之切口酶活性。在一些具體實例中，由RNA引導之DNA結合劑包含Cas核酸酶。Cas核酸酶之實例包括釀膿鏈球菌、金黃色葡萄球菌及其他原核生物（參見例如下一段落中之清單）之第II型CRISPR系統之Cas核酸酶及其變異或突變（例如經工程改造之、非天然存在之、天然存在之、或其他變異）型式。參見例如US2016/0312198 A1；US 2016/0312199 A1。

【0124】 可衍生Cas核酸酶之非限制性例示性物種包括釀膿鏈球菌、嗜熱鏈球菌、鏈球菌屬、金黃色葡萄球菌、英諾克李斯特菌（*Listeria innocua*）、加氏乳桿菌（*Lactobacillus gasseri*）、新兇手弗朗西斯氏菌（*Francisella novicida*）、產琥珀酸沃廉菌（*Wolinella succinogenes*）、華德薩特菌（*Sutterella wadsworthensis*）、伽馬變形菌（*Gammaproteobacterium*）、腦膜炎雙球菌、空腸曲桿菌、多殺巴斯德菌（*Pasteurella multocida*）、產琥珀酸纖維桿菌（*Fibrobacter succinogene*）、深紅紅螺菌（*Rhodospirillum rubrum*）、達松維爾擬諾卡氏菌（*Nocardiopsis dassonvillei*）、始旋鏈黴菌（*Streptomyces pristinaespiralis*）、產綠色鏈黴菌（*Streptomyces viridochromogenes*）、產綠色鏈黴菌、粉紅鏈孢囊菌（*Streptosporangium roseum*）、粉紅鏈孢囊菌、嗜酸熱脂環桿菌（*Alicyclobacillus acidocaldarius*）、假蕈狀芽孢桿菌（*Bacillus pseudomycoides*）、砷還原芽孢桿菌（*Bacillus selenitireducens*）、西伯利亞微小桿菌（*Exiguobacterium sibiricum*）、戴白氏乳桿菌（*Lactobacillus delbrueckii*）、唾液乳桿菌（*Lactobacillus salivarius*）、布氏乳桿菌（*Lactobacillus buchneri*）、齒垢密螺旋體（*Treponema denticola*）、海洋微顫菌（*Microscilla marina*）、伯克霍爾德氏細菌（*Burkholderiales*

bacterium）、食萘極單胞菌（*Polaromonas naphthalenivorans*）、單胞菌屬（*Polaromonas sp.*）、瓦氏鱷球藻（*Crocosphaera watsonii*）、鱷球藻屬（*Cyanothece sp.*）、銅綠微囊藻（*Microcystis aeruginosa*）、聚球藻屬（*Synechococcus sp.*）、阿拉伯糖醋桿菌（*Acetohalobium arabaticum*）、根制氨菌（*Ammonifex degensii*）、熱解纖維素菌（*Caldicelulosiruptor becscii*）、金礦菌（*Candidatus Desulforudis*）、肉毒梭菌（*Clostridium botulinum*）、艱難梭菌（*Clostridium difficile*）、大芬戈爾德菌（*Finegoldia magna*）、嗜熱鹽鹼厭氧菌（*Natranaerobius thermophilus*）、嗜熱丙酸降解菌（*Pelotomaculum thermopropionicum*）、嗜酸性喜溫硫桿菌（*Acidithiobacillus caldus*）、嗜酸氧化亞鐵硫桿菌（*Acidithiobacillus ferrooxidans*）、酒色異著色菌（*Allochromatium vinosum*）、海桿菌屬（*Marinobacter sp.*）、嗜鹽亞硝化球菌（*Nitrosococcus halophilus*）、瓦氏亞硝化球菌（*Nitrosococcus watsoni*）、遊海假交替單胞菌（*Pseudoalteromonas haloplanktis*）、消旋纖線桿菌（*Ktedonobacter racemifer*）、變異念珠藻（*Anabaena variabilis*）、泡沫節球藻（*Nodularia spumigena*）、念珠藻屬（*Nostoc sp.*）、極大節旋藻（*Arthrospira maxima*）、鈍頂節旋藻（*Arthrospira platensis*）、節旋藻屬（*Arthrospira sp.*）、螺旋藻屬（*Lyngbya sp.*）、原型微鞘藻（*Microcoleus chthonoplastes*）、顫藻屬（*Oscillatoria sp.*）、運動石袍菌（*Petrotoga mobilis*）、非洲高熱桿菌（*Thermosipho africanus*）、巴氏鏈球菌（*Streptococcus pasteurianus*）、灰色奈瑟球菌（*Neisseria cinerea*）、紅嘴鷗彎曲桿菌（*Campylobacter lari*）、食清潔劑細小棒菌（*Parvibaculum lavamentivorans*）、白喉棒狀桿菌（*Corynebacterium diphtheria*）、胺基酸球菌屬（*Acidaminococcus sp.*）、毛螺科菌（*Lachnospiraceae bacterium*）*ND2006*及海洋無核氯菌（*Acaryochloris marina*）。

【0125】 在一些具體實例中，Cas核酸酶為來自釀膿鏈球菌之Cas9核酸酶。在一些具體實例中，Cas核酸酶為來自嗜熱鏈球菌之Cas9核酸酶。在一些具

體實例中，Cas核酸酶為來自腦膜炎雙球菌之Cas9核酸酶。在一些具體實例中，Cas核酸酶為來自金黃色葡萄球菌之Cas9核酸酶。在一些具體實例中，Cas核酸酶為來自新兇手弗朗西斯氏菌之Cpf1核酸酶。在一些具體實例中，Cas核酸酶為來自胺基酸球菌屬之Cpf1核酸酶。在一些具體實例中，Cas核酸酶為來自毛螺科菌ND2006之Cpf1核酸酶。在另外具體實例中，Cas核酸酶為來自土拉文氏桿菌（*Francisella tularensis*）、毛螺科菌、瘤胃溶纖維丁酸弧菌（*Butyrivibrio proteoclasticus*）、佩氏細菌（*Peregrinibacteria bacterium*）、帕庫氏菌（*Parcubacteria bacterium*）、史密斯氏菌（*Smithella*）、胺基酸球菌屬、白蟻甲烷支原體菌候選種（*Candidatus Methanoplasma termitum*）、挑剔真桿菌（*Eubacterium eligens*）、牛眼莫拉菌（*Moraxella bovoculi*）、稻田鉤端螺旋體（*Leptospira inadai*）、狗口腔卟啉單胞菌（*Porphyromonas crevioricanis*）、解糖腆普雷沃菌（*Prevotella disiens*）或獼猴卟啉單胞菌（*Porphyromonas macacae*）之Cpf1核酸酶。在某些具體實例中，Cas核酸酶為來自胺基酸球菌屬或毛螺菌科之Cpf1核酸酶。

【0126】 在一些具體實例中，gRNA連同由RNA引導之DNA結合劑一起稱為核糖核蛋白複合物（ribonucleoprotein complex；RNP）。在一些具體實例中，由RNA引導之DNA結合劑為Cas核酸酶。在一些具體實例中，gRNA連同Cas核酸酶一起稱為Cas RNP。在一些具體實例中，RNP包含第I型組分、第II型組分或第III型組分。在一些具體實例中，Cas核酸酶為來自第II型CRISPR/Cas系統之Cas9蛋白。在一些具體實例中，gRNA連同Cas9一起稱為Cas9 RNP。

【0127】 野生型Cas9具有兩個核酸酶域：RuvC及HNH。RuvC域裂解非目標DNA股，而HNH域裂解目標DNA股。在一些具體實例中，Cas9蛋白包含超過一個RuvC域及/或超過一個HNH域。在一些具體實例中，Cas9蛋白為野生型Cas9。在組成物、用途及方法具體實例中之各者中，Cas誘導目標DNA中之雙股斷裂。

【0128】 在一些具體實例中，使用嵌合Cas核酸酶，其中該蛋白質之一個域或區經不同蛋白質之一部分置換。在一些具體實例中，Cas核酸酶域可經來自諸如Fok1之不同核酸酶之域置換。在一些具體實例中，Cas核酸酶可為經修飾之核酸酶。

【0129】 在其他具體實例中，Cas核酸酶可來自第I型CRISPR/Cas系統。在一些具體實例中，Cas核酸酶可為第I型CRISPR/Cas系統之級聯複合物之組分。在一些具體實例中，Cas核酸酶可為Cas3蛋白。在一些具體實例中，Cas核酸酶可來自第III型CRISPR/Cas系統。在一些具體實例中，Cas核酸酶可具有RNA裂解活性。

【0130】 在一些具體實例中，由RNA引導之DNA結合劑具有單股切口酶活性，亦即可切割一個DNA股以產生單股斷裂，該單股斷裂亦稱為「切口」。在一些具體實例中，由RNA引導之DNA結合劑包含Cas切口酶。切口酶為在dsDNA中產生切口，亦即切割DNA雙螺旋體之一個股但不切割另一股之酶。在一些具體實例中，Cas切口酶為其中例如藉由在催化域中作出一或多種更改（例如點突變）使核酸內切酶活性位點不活化之Cas核酸酶（例如上文所論述之Cas核酸酶）之型式。參見例如對於Cas切口酶及例示性催化域更改之論述之美國專利第8,889,356號。在一些具體實例中，諸如Cas9切口酶之Cas切口酶具有不活化之RuvC域或HNH域。

【0131】 在一些具體實例中，由RNA引導之DNA結合劑經修飾以僅含有一個功能核酸酶域。舉例而言，藥劑蛋白可經修飾以使得核酸酶域中之一者經突變或完全或部分刪除以降低其核酸裂解活性。在一些具體實例中，使用具有有降低之活性之RuvC域之切口酶。在一些具體實例中，使用具有非活性RuvC域之切口酶。在一些具體實例中，使用具有有降低之活性之HNH域之切口酶。在一些具體實例中，使用具有非活性HNH域之切口酶。

【0132】 在一些具體實例中，Cas蛋白核酸酶域內之保守胺基酸經取代以降低或更改核酸酶活性。在一些具體實例中，Cas核酸酶可包含RuvC核酸酶域或類RuvC核酸酶域中之胺基酸取代。RuvC核酸酶域或類RuvC核酸酶域中之例示性胺基酸取代包括D10A（基於釀膿鏈球菌Cas9蛋白）。參見例如Zetsche等人(2015) *Cell* Oct 22:163(3): 759-771。在一些具體實例中，Cas核酸酶可包含HNH核酸酶域或類HNH核酸酶域中之胺基酸取代。HNH核酸酶域或類HNH核酸酶域中之例示性胺基酸取代包括E762A、H840A、N863A、H983A及D986A（基於釀膿鏈球菌Cas9蛋白）。參見例如Zetsche等人(2015)。另外之例示性胺基酸取代包括D917A、E1006A及D1255A（基於新兇手弗朗西斯氏菌U112 Cpf1（FnCpf1）序列（UniProtKB - A0Q7Q2（CPF1_FRATN））。

【0133】 在一些具體實例中，以與分別與目標序列之有義股及反義股互補之一對引導RNA組合形式提供切口酶。在此具體實例中，引導RNA將切口酶導引至目標序列且藉由在目標序列之相對股上生成切口（亦即雙切口）來引入DSB。在一些具體實例中，使用切口酶以及靶向DNA之相對股之兩個單獨引導RNA以在目標DNA中產生雙切口。在一些具體實例中，使用切口酶以及經選擇以非常靠近之兩個單獨引導RNA以在目標DNA中產生雙切口。在一些具體實例中，由RNA引導之DNA結合劑包含一或多個異源功能域（例如為或包含融合多肽）。

【0134】 在一些具體實例中，異源功能域可促進將由RNA引導之DNA結合劑轉運至細胞核中。舉例而言，異源功能域可為核定位信號（nuclear localization signal；NLS）。在一些具體實例中，由RNA引導之DNA結合劑可與1-10個NLS融合。在一些具體實例中，由RNA引導之DNA結合劑可與1-5個NLS融合。在一些具體實例中，由RNA引導之DNA結合劑可與一個NLS融合。在使用一個NLS之情況下，NLS可連接在由RNA引導之DNA結合劑序列之N端或C端處。其亦可

插入在由RNA引導之DNA結合劑序列內。在其他具體實例中，由RNA引導之DNA結合劑可與超過一個NLS融合。在一些具體實例中，由RNA引導之DNA結合劑可與2、3、4或5個NLS融合。在一些具體實例中，由RNA引導之DNA結合劑可與兩個NLS融合。在某些情況下，兩個NLS可相同（例如兩個SV40 NLS）或不同。在一些具體實例中，由RNA引導之DNA結合劑與連接在羧基端處之兩個SV40 NLS序列融合。在一些具體實例中，由RNA引導之DNA結合劑可與兩個NLS融合，一個NLS連接在N端處，且一個NLS連接在C端處。在一些具體實例中，由RNA引導之DNA結合劑可與3個NLS融合。在一些具體實例中，由RNA引導之DNA結合劑可不與NLS融合。在一些具體實例中，NLS可為諸如SV40 NLS、PKKKRKV（SEQ ID NO：600）或PKKKRRV（SEQ ID NO：601）之單聯（monopartite）序列。在一些具體實例中，NLS可為諸如核質蛋白之NLS、KRPAATKKAGQAKKKK（SEQ ID NO：602）之雙聯序列。在一特定具體實例中，單一PKKKRKV（SEQ ID NO：600）NLS可連接在由RNA引導之DNA結合劑之C端處。一或多個連接子視需要包括在融合位點處。

D. 供體構築體/序列

【0135】 本文所描述之組成物及方法包括使用包含待插入由本發明之引導RNA及由RNA引導之DNA結合劑產生之切割位點中之編碼異源基因之序列的核酸構築體。如本文所使用，此類構築體有時稱為「供者構築體/模板」。構築體可編碼任何經表現之核酸（亦即可經表現之核酸），例如DNA、信使RNA（mRNA）、功能性RNA、短小干擾RNA（siRNA）、微小RNA（miRNA）、單股RNA（ssRNA）、長非編碼RNA或反義寡核苷酸。

【0136】 本文所描述之組成物及方法包括使用例如編碼單個轉殖基因、編碼兩個順式轉殖基因等之非雙向或單向構築體。單向構築體可包含與剪接受體

連接之編碼序列。

【0137】 本文所描述之組成物及方法包括使用包含至少兩個順式核酸區段之本文所描述之雙向構築體，其中一個區段（第一區段）包含編碼序列或轉殖基因，而另一區段（第二區段）包含其中序列之互補序列編碼轉殖基因之序列。雙向構築體可包含編碼與剪接受體連接之異源基因之第一編碼序列及其中互補序列在另一位向編碼異源基因、亦與剪接受體連接之第二編碼序列。

【0138】 在一些具體實例中，本文所揭示之構築體包含處於構築體之任一端或兩端，例如第一區段及/或第二區段中之開放閱讀框架之5'或一個或兩個轉殖基因序列之5'上之剪接接受位。在一些具體實例中，剪接接受位包含NAG。在另外具體實例中，剪接接受位由NAG組成。在一些具體實例中，剪接受體為白蛋白剪接受體，例如用於將白蛋白之外顯子1及2剪接在一起之白蛋白剪接受體。在一些具體實例中，剪接受體來源於人類白蛋白基因。在一些具體實例中，剪接受體來源於小鼠白蛋白基因。在一些具體實例中，剪接受體為F9（或「FIX」）剪接受體，例如用於將F9之外顯子1及2剪接在一起之F9剪接受體。在一些具體實例中，剪接受體來源於人類F9基因。在一些具體實例中，剪接受體來源於小鼠F9基因。適用於真核生物中之包括人工剪接受體之額外合適剪接接受位為已知的且可來源於所屬技術領域。參見例如Shapiro,等人, 1987, Nucleic Acids Res., 15, 7155-7174，Burset,等人, 2001, Nucleic Acids Res., 29, 255-259。

【0139】 在一些具體實例中，聚腺苷酸化尾序列在第一區段及/或第二區段之3'端處經編碼，例如作為「poly-A」伸長段。在一些具體實例中，由於在第一區段及/或第二區段之3'端處或附近經編碼之聚腺苷酸化信號序列，聚腺苷酸化尾序列以共轉錄方式提供。設計合適之聚腺苷酸化尾序列及/或聚腺苷酸化信號序列之方法在所屬技術領域中眾所周知。本文揭示且例示包括小鼠白蛋白及人類FIX剪接接受位之合適之剪接受體序列。在一些具體實例中，聚腺苷酸化信

號序列AAUAAA（SEQ ID NO：800）常用於哺乳動物系統中，但已識別到諸如UAUAAA（SEQ ID NO：801）或AU/GUAAA（SEQ ID NO：802）之變異體。參見例如NJ Proudfoot, Genes & Dev. 25(17):1770-82, 2011。在一些具體實例中，包括polyA尾序列。構築體長度可視待插入之基因之尺寸而變化，且可為例如200個鹼基對（bp）至約5000個bp，諸如約200個bp至約2000個bp，諸如約500個bp至約1500個bp。在一些具體實例中，DNA供體模板之長度為約200個bp，或為約500個bp，或為約800個bp，或為約1000個鹼基對，或為約1500個鹼基對。在其他具體實例中，供體模板之長度為至少200個bp，或為至少500個bp，或為至少800個bp，或為至少1000個bp，或為至少1500個bp。

【0140】 構築體可為單股、雙股或部分單股及部分雙股之DNA或RNA，且可以線性或環狀（例如微型環）形式引入宿主細胞中。參見例如美國專利公開第2010/0047805號、第2011/0281361號、第2011/0207221號。若以線性形式引入，則可藉由所屬技術領域中具有通常知識者已知之方法使供體序列之末端受到保護（例如免受核酸外切降解）。舉例而言，將一或多個雙去氧核苷酸殘基添加至線性分子之3'端中，且/或使自補寡核苷酸與一端或兩端接合。參見例如Chang等人(1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:4959-4963；Nehls等人(1996) *Science* 272:886-889。用於保護外源多核苷酸免受降解之額外方法包括但不限於添加末端胺基及使用諸如硫代磷酸酯、胺基磷酸酯及O-甲基核糖或去氧核糖殘基之經修飾之核苷酸間鍵。可將構築體以具有諸如複製起始序列、啟動子及編碼耐抗生素性之基因之額外序列之載體分子的部分形式引入細胞中。構築體可略去病毒元素。此外，供體構築體可以裸核酸形式、以與諸如脂質體或泊洛沙姆（poloxamer）之藥劑複合之核酸形式引入，或可藉由病毒（例如腺病毒、AAV、疱疹病毒、反轉錄病毒、慢病毒）來遞送。

【0141】 在一些具體實例中，儘管不需要用於表現，但本文所揭示之構築

體亦可包括例如啟動子、增強子、絕緣子、內部核糖體入口位點、編碼肽之序列及/或聚腺苷酸化信號之轉錄或轉譯調節序列。

【0142】 在一些具體實例中，包含針對所關注之多肽之編碼序列之構築體可包括以下修飾中之一或多者：密碼子優化（例如針對人類密碼子）及/或一或多個糖基化位點添加。參見例如McIntosh等人(2013) *Blood* (17):3335-44。

【0143】 在一些具體實例中，可插入構築體以使得其表現由插入位點處之內源啟動子（例如，當將供體整合至宿主細胞之白蛋白基因座中時，為內源白蛋白啟動子）驅動。在該等情況下，轉殖基因可能缺乏驅動其表現之控制元素（例如啟動子及/或增強子）（例如無啟動子構築體）。然而，顯然地，在其他情況下，構築體可包含在整合後驅動功能蛋白表現之啟動子及/或增強子，例如組成型啟動子或可誘導或組織專一性（例如肝專一性或血小板專一性）啟動子。構築體可包含處於編碼信號肽（例如白蛋白信號肽、來自肝細胞分泌蛋白之信號肽）之信號序列之下游且與其可操作地連接的編碼異源蛋白之序列。構築體可包含處於編碼來自異源蛋白之信號肽之信號序列下游且與其可操作地連接的編碼異源蛋白之序列。在一些具體實例中，核酸構築體在編碼轉殖基因蛋白之核酸之非同源依賴性插入中起作用。在一些具體實例中，核酸構築體在例如其中NHEJ（非HR）為修復雙股DNA斷裂之初級機制之細胞的非分裂細胞中起作用。核酸可為非同源依賴性供體構築體。

【0144】 構築體可為包含至少兩個核酸區段之雙向核酸構築體，其中一個區段（第一區段）包含編碼所關注之藥劑之編碼序列（編碼序列在本文中可稱為「轉殖基因」或第一轉殖基因），而另一區段（第二區段）包含其中序列之互補序列編碼所關注之藥劑之序列或第二轉殖基因。在一些具體實例中，編碼序列編碼諸如多肽、功能性RNA或增強子之治療劑。至少兩個區段可編碼一致或不同多肽或一致或不同藥劑。在一些具體實例中，本文所揭示之雙向構築體

包含至少兩個核酸區段，其中一個區段（第一區段）包含編碼所關注之多肽之編碼序列，而另一區段（第二區段）包含其中序列之互補序列編碼所關注之多肽之序列。當與如本文所描述之基因編輯系統組合使用時，核酸構築體之雙向性允許將構築體在任一方向插入（不限於在一個方向上插入）目標插入位點內，允許從以下表現所關注之多肽：a）一個區段（例如圖1左上方ssAAV構築體中之編碼「人類F9」之左區段）之編碼序列，或2）另一區段之互補序列（例如圖1左上方ssAAV構築體中倒置之指定編碼「人類F9」之右區段之互補序列），從而如本文所例示增強插入及表現效率。由基因編輯系統靶向之裂解可促進構築體整合及/或轉殖基因表現。各種已知基因編輯系統可用於本發明之實踐中，該等基因編輯系統包括例如位點專一性DNA裂解系統，包括CRISPR/Cas系統；鋅指核酸酶（zinc finger nuclease；ZFN）系統；或類轉錄活化因子效應物核酸酶（transcription activator-like effector nuclease；TALEN）系統。

【0145】 在一些具體實例中，雙向核酸構築體不包含驅動藥劑或多肽表現之啟動子。舉例而言，多肽表現由宿主細胞之啟動子（例如當將轉殖基因整合至宿主細胞之白蛋白基因座中時內源白蛋白啟動子）驅動。在一些具體實例中，雙向核酸構築體包括各自具有轉殖基因上游之剪接受體之第一區段及第二區段。在某些具體實例中，剪接受體與例如人類白蛋白基因之內含子1之剪接供體的宿主細胞之安全港位點之剪接供體序列相容。

【0146】 在一些具體實例中，雙向核酸構築體包含有包含針對多肽之編碼序列之第一區段及包含多肽之編碼序列之反向互補序列之第二區段。對於非多肽藥劑，亦如此。因此，第一區段中之編碼序列能夠表現多肽，而第二區段中之反向互補序列之互補序列亦能夠表現該多肽。當提及包含反向互補序列之第二區段時，如本文所使用之「編碼序列（coding sequence）」係指第二區段之互補（編碼）股（亦即第二區段中之反向互補序列之互補編碼序列）。

【0147】 在一些具體實例中，第一區段中之編碼多肽A之編碼序列與亦編碼多肽A之編碼序列之反向互補序列具有少於100%互補性。亦即，在一些具體實例中，第一區段包含針對多肽A之編碼序列（1），而第二區段為針對多肽A之編碼序列（2）之反向互補序列，其中編碼序列（1）與編碼序列（2）不一致。舉例而言，編碼多肽A之編碼序列（1）及/或編碼序列（2）可利用不同密碼子。在一些具體實例中，一個或兩個序列可經密碼子最佳化以使得編碼序列（1）與編碼序列（2）之反向互補序列具有100%或少於100%互補性。在一些具體實例中，第二區段之編碼序列使用針對由第一區段中之編碼序列編碼之相同多肽之一或多個胺基酸之一或多個替代密碼子來編碼多肽。如本文所使用之「替代密碼子」係指針對給定胺基酸之密碼子使用中之變異型，且可為或可不為針對給定表現系統之較佳或最佳化密碼子（經密碼子最佳化）。較佳密碼子使用或在給定表現系統中良好容許之密碼子在所屬技術領域中已知。

【0148】 在一些具體實例中，第二區段包含採用與第一區段之編碼序列之密碼子使用不同之密碼子使用的反向互補序列以便減少髮夾結構形成。此類反向互補序列與少於第一區段中之編碼序列之全部核苷酸一起形成鹼基對，其又視需要編碼相同多肽。在該等情況下，第一區段之例如針對多肽A之編碼序列可與例如針對雙向構築體後半之多肽A之編碼序列具有同源性，但不具有一致性。在一些具體實例中，第二區段包含未與第一區段中之編碼序列大幅互補（例如不超過70%互補）之反向互補序列。在一些具體實例中，第二區段包含與第一區段中之編碼序列高度互補（例如至少90%互補）之反向互補序列。在一些具體實例中，第二區段包含與第一區段中之編碼序列具有至少約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約97%或約99%互補性之反向互補序列。

【0149】 在一些具體實例中，第二區段包含與第一區段中之編碼序列具有

100%互補性之反向互補序列。亦即，第二區段中之序列為第一區段中之編碼序列之完美反向互補序列。舉例而言，第一區段包含假想序列5' CTGGACCGA 3'（SEQ ID NO：500），而第二區段包含SEQ ID NO：1之反向互補序列-亦即5' TCGGTCCAG 3'（SEQ ID NO：502）。

【0150】 在一些具體實例中，雙向核酸構築體包含有包含針對多肽或藥劑（例如第一多肽）之編碼序列之第一區段及包含多肽或藥劑（例如第二多肽）之編碼序列之反向互補序列之第二區段。在一些具體實例中，如上文所描述，第一多肽及第二多肽為相同的。在一些具體實例中，如上文所描述，第一治療劑及第二治療劑為相同的。在一些具體實例中，第一多肽及第二多肽為不同的。在一些具體實例中，第一治療劑及第二治療劑為不同的。舉例而言，第一多肽為多肽A，而第二多肽為多肽B。作為另一實例，第一多肽為多肽A，而第二多肽為多肽A之變異體（例如片段（諸如功能片段）、突變體、融合體（包括在多肽端處添加少至一個胺基酸）或其組合）。編碼多肽之編碼序列可視需要包含一或多個額外之連結至該多肽之序列，諸如編碼胺基端或羧基端胺基酸序列之序列，諸如信號序列、標記序列（例如HiBit）或異源功能序列（例如核定位序列（nuclear localization sequence；NLS）或自裂解肽）。編碼多肽之編碼序列可視需要包含編碼一或多個胺基端信號肽序列之序列。此等額外序列中之各者可在構築體之第一區段及第二區段中相同或不同。

【0151】 本文所描述之雙向構築體可用於根據本文所揭示之方法表現任何多肽。在一些具體實例中，多肽為經分泌之多肽。在一些具體實例中，多肽為其中其功能通常以經分泌之多肽形式實現（例如具功能活性）之多肽。如本文所使用之「經分泌之多肽（secreted polypeptide）」係指由細胞分泌且/或以可溶性胞外蛋白形式具功能活性之蛋白質。

【0152】 在一些具體實例中，多肽為胞內多肽。在一些具體實例中，多肽

為其中其功能通常在細胞內部實現（例如具功能活性）之多肽。如本文所使用之「胞內多肽（intracellular polypeptide）」係指包括可溶性細胞溶質多肽之不由細胞分泌之蛋白質。

【0153】 在一些具體實例中，多肽為野生型多肽。

【0154】 在一些具體實例中，多肽為肝蛋白或其變異體。如本文所使用之「肝蛋白（liver protein）」為例如在肝中內源性產生及/或在肝中具功能活性之蛋白質。在一些具體實例中，肝蛋白為由肝產生之循環蛋白或其變異體。在一些具體實例中，肝蛋白為在肝中具功能活性之蛋白質或其變異體。在一些具體實例中，相較於一或多種其他組織類型，肝蛋白在肝中展現增多之表現。在一些具體實例中，多肽為非肝蛋白。

【0155】 在一些具體實例中，雙向核酸構築體為線性的。舉例而言，第一區段及第二區段以線性方式經由連接子序列接合。在一些具體實例中，包含反向互補序列之第二區段之5'端與第一區段之3'端連結。在一些具體實例中，第一區段之5'端與包含反向互補序列之第二區段之3'端連接。在一些具體實例中，連接子序列之長度為約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、500、1000、1500、2000或更多個核苷酸。如所屬技術領域中具有通常知識者所瞭解，可在第一區段與第二區段之間插入除連接子序列之外或代替連接子序列之其他結構元素。

【0156】 本文所揭示之構築體可經修飾以視任何特定用途及/或賦予一或多種所需功能需要而包括任何合適之結構特點。在一些具體實例中，本文所揭示之雙向核酸構築體不包含同源臂。在一些具體實例中，例如雙向核酸構築體之構築體能夠藉由非同源末端接合（non-homologous end joining；NHEJ）插入基因體基因座中。在一些具體實例中，本文所揭示之構築體為非同源依賴性供

體構築體。在一些具體實例中，部分由於核酸構築體之雙向功能，可將雙向構築體如本文所描述在任一方向（位向）插入基因體基因座中以允許有效地插入及/或表現所關注之多肽。

【0157】 在一些具體實例中，本文所描述之組成物包含一或多個內部核糖體入口位點（IRES）。首次識別為小RNA病毒（Picorna virus）RNA之特點，IRES在於不存在5'帽結構之情況下引發蛋白質合成中發揮重要作用。IRES可充當唯一核糖體結合位點，或可充當多核苷酸之多個核糖體結合位點中之一個。含有超過一個功能核糖體結合位點之構築體可編碼由核糖體（「多順反子核酸分子」）獨立地轉譯之若干肽或多肽。可替代地，構築體可包含IRES以便表現不與內源多肽（亦即白蛋白信號肽）融合之異源蛋白。可利用之IRES序列之實例包括但不限於來自以下者之IRES序列：小RNA病毒（例如FMDV）、有害生物病毒（CFFV）、脊髓灰質炎病毒（polio virus；PV）、腦心肌炎病毒（encephalomyocarditis virus；ECMV）、口蹄疫病毒（foot-and-mouth disease virus；FMDV）、C型肝炎病毒（hepatitis C virus；HCV）、經典豬瘟病毒（classical swine fever virus；CSFV）、鼠白血病病毒（murine leukemia virus；MLV）、猴免疫缺乏病毒（simian immune deficiency virus；SIV）或蟋蟀麻痺病毒（cricket paralysis virus；CrPV）。

【0158】 在一些具體實例中，核酸構築體包含諸如2A序列或類2A序列之編碼自裂解肽之序列。自裂解肽可為P2A肽、T2A肽或其類似物。在一些具體實例中，自裂解肽定位於所關注之多肽之上游。在一個具體實例中，編碼2A肽之序列可用於分離兩個或更多個所關注之多肽之編碼區。在另一具體實例中，此序列可用於從構築體分離編碼序列且從內源基因座分離編碼序列（亦即內源白蛋白信號序列）。作為非限制性實例，編碼2A肽之序列可介於A區與B區之間（A-2A-B）。2A肽之存在應引起一個長蛋白裂解至蛋白A、蛋白B及2A肽中。蛋白A及蛋白B可與所關注之多肽相同或不同。

【0159】 在一些具體實例中，第一區段及第二區段中之一者或兩者包含聚腺苷酸化尾序列及/或開放閱讀框架下游之聚腺苷酸化信號序列。在一些具體實例中，聚腺苷酸化尾序列在第一區段及/或第二區段之3'端處經編碼，例如作為「poly-A」伸長段。

III. 遞送方法

【0160】 可使用所屬技術領域中可獲得之各種已知且合適之方法將本文所揭示之引導RNA活體內或活體外遞送至宿主細胞或個體。可將引導RNA與以下一起（單獨地或組合地）遞送：由RNA引導之DNA結合劑，諸如Cas或編碼Cas9之核酸（例如Cas9或編碼Cas9之核酸）；及包含編碼異源基因之序列之構築體，該編碼異源基因之序列待插入如本文所描述由本發明之引導RNA產生之切割位點中。

【0161】 習知之基於病毒及非病毒之基因遞送方法可用於在細胞（例如哺乳動物細胞）及目標組織中引入本文所揭示之引導RNA以及由RNA引導之DNA結合劑及供體構築體。如本文進一步所提供，非病毒載體遞送系統核酸諸如為非病毒載體、質體載體及例如裸核酸以及與諸如脂質體、脂質奈米粒子（lipid nanoparticle；LNP）或泊洛沙姆之遞送媒劑複合之核酸。病毒載體遞送系統包括DNA病毒及RNA病毒。

【0162】 用於非病毒遞送核酸之方法及組成物包括電穿孔、脂質體轉染、顯微注射、基因槍、病毒顆粒、脂質體、免疫脂質體、LNP、聚陽離子或脂質：核酸接合物、裸核酸（例如裸DNA/RNA）、人工病毒粒子及經藥劑增強之DNA攝取。使用例如Sonitron 2000系統（Rich-Mar）進行之聲致穿孔亦可用於遞送核酸。

【0163】 額外之例示性核酸遞送系統包括由AmaxaBiosystems（Cologne,

Germany）、Maxcyte, Inc.（Rockville, Md.）、BTX Molecular Delivery Systems（Holliston, Ma.）及Copernicus Therapeutics Inc.提供之核酸遞送系統（參見例如美國專利第6,008,336號）。脂質體轉染描述於例如美國專利第5,049,386號；第4,946,787號；及第4,897,355號中，且脂質體轉染試劑為市售的（例如Transfectam™及Lipofectin™）。包括靶向脂質體（諸如免疫脂質複合物）之脂質:核酸複合物之製備在所屬技術領域中眾所周知且如本文所描述。

【0164】 亦可將各種含有單獨或呈組合形式之引導RNA、由RNA引導之DNA結合劑及供體構築體之遞送系統（例如載體、脂質體、LNP）投予至生物體以用於活體內遞送至細胞或活體外投予至細胞或細胞培養物。投予係藉由常用於引入分子以最終與血液、流體或細胞接觸之途徑中之任一者來進行，該等途徑包括但不限於注射、輸注、局部施用及電穿孔。投予該等核酸之合適方法為可獲得的且為所屬技術領域中具有通常知識者熟知。

【0165】 在一些具體實例中，單獨或在一或多個載體上經編碼之本文所描述之引導RNA組成物係在脂質奈米粒子中調配或經由脂質奈米粒子投予；參見例如PCT/US2017/024973，其內容以全文引用之方式併入本文中。所屬技術領域中具有通常知識者已知能夠將核苷酸遞送至個體之任何脂質奈米粒子（LNP）調配物可與本文所描述之引導RNA以及編碼由RNA引導之DNA結合劑（諸如Cas或Cas9）之mRNA或由RNA引導之DNA結合劑（諸如Cas或Cas9蛋白）本身一起利用。

【0166】 在一些具體實例中，可將本文所揭示之引導RNA經由LNP遞送至所遞送之宿主細胞（試管內或活體內）。在一些具體實例中，gRNA/LNP亦與由RNA引導之DNA結合劑（諸如Cas9）或編碼由RNA引導之DNA結合劑（諸如Cas9）之mRNA締合。在一些具體實例中，gRNA/LNP亦與如本文所描述之供體構築體締合。

【0167】 在一些具體實例中，本發明包括用於在試管內將本文所揭示之gRNA遞送至細胞之方法，其中gRNA係經由LNP遞送。在一些具體實例中，gRNA係藉由非LNP手段，諸如經由AAV系統遞送，而由RNA引導之DNA結合劑（例如Cas9）或編碼由RNA引導之DNA結合劑（例如Cas9）之mRNA及/或供體構築體係藉由LNP遞送。

【0168】 在一些具體實例中，本發明提供包含本文所揭示之gRNA及LNP中之任一者之組成物。在一些具體實例中，組成物進一步包含Cas9或編碼Cas9之mRNA或本文所描述之另一由RNA引導之DNA結合劑。在一些具體實例中，組成物進一步包含如本文所描述之供體構築體。

【0169】 在一些具體實例中，LNP包含生物可降解之可離子化脂質。在一些具體實例中，LNP包含十八-9,12-二烯酸(9Z,12Z)-3-((4,4-雙(辛氧基)丁醯基)氧基)-2-((((3-(二乙基胺基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙酯（亦稱為3-((4,4-雙(辛氧基)丁醯基)氧基)-2-((((3-(二乙基胺基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙基(9Z,12Z)-十八-9,12-二烯酸酯)）或另一可離子化脂質。參見例如PCT/US2018/053559（2018年9月28日申請）、WO/2017/173054、WO2015/095340及WO2014/136086以及其中所提供之參考文獻之脂質。在一些具體實例中，在LNP脂質之情形下，術語陽離子及可離子化可互換，例如其中可離子化脂質視pH而定為陽離子的。

【0170】 在一些具體實例中，單獨或呈組合形式之本文所描述之引導RNA中之任一者、由RNA引導之DNA結合劑及/或本文所揭示之供體構築體（例如雙向構築體）（不論裸或作為載體之部分）係在脂質奈米粒子中調配或經由脂質奈米粒子投予；參見例如WO/2017/173054，其內容以全文引用之方式併入本文中。

【0171】 電穿孔亦為遞送貨物之熟知手段，且任何電穿孔方法可用於遞送本文所揭示之gRNA中之任一者。在一些具體實例中，電穿孔可用於遞送本文所

揭示之gRNA中之任一者，視需要與藉由相同或不同手段遞送之由RNA引導之DNA結合劑（諸如Cas9）或編碼由RNA引導之DNA結合劑（諸如Cas9）之mRNA一起遞送。在一些具體實例中，電穿孔可用於遞送本文所揭示之gRNA中之任一者及如本文所揭示之供體構築體。

【0172】 在某些具體實例中，本發明提供編碼包含本文所描述之引導序列中之任一者或多者之引導RNA中之任一者之DNA載體或RNA載體。在某些具體實例中，本發明包含編碼本文所描述之引導序列中之任一者或多者之DNA載體或RNA載體。在一些具體實例中，除引導RNA序列之外，載體進一步包含不編碼引導RNA之核酸。不編碼引導RNA之核酸包括但不限於啟動子、增強子、調節序列、編碼由RNA引導之DNA結合劑（其可為諸如Cas9之核酸酶）之核酸及包含異源基因之供體構築體。在一些具體實例中，載體包含一或多個如本文所揭示之編碼crRNA、trRNA或crRNA及trRNA之核苷酸序列。

【0173】 在一些具體實例中，載體包含一或多個編碼sgRNA之核苷酸序列及編碼由RNA引導之DNA結合劑（其可為諸如Cas9或Cpf1之Cas蛋白）之mRNA。在一些具體實例中，載體包含一或多個編碼crRNA、trRNA之核苷酸序列及編碼由RNA引導之DNA結合劑（其可為諸如Cas9或Cpf1之Cas蛋白）之mRNA。在一個具體實例中，Cas9係來自釀膿鏈球菌（亦即Spy Cas9）。在一些具體實例中，編碼crRNA、trRNA或crRNA及trRNA（其可為sgRNA）之核苷酸序列包含以下或由以下者組成：藉由來自天然存在之CRISPR/Cas系統之重複序列之全部或一部分側接之引導序列。包含crRNA、trRNA或crRNA及trRNA或由其組成之核酸可進一步包含載體序列，其中載體序列包含以下或由以下者組成：不與crRNA、trRNA或crRNA及trRNA一起天然發現之核酸。

【0174】 在一些具體實例中，crRNA及trRNA係由一個載體內之非鄰接核酸編碼。在其他具體實例中，crRNA及trRNA可由鄰接核酸編碼。在一些具體實

例中，crRNA及trRNA係由單一核酸之相對股編碼。在其他具體實例中，crRNA及trRNA係由單一核酸之相同股編碼。

【0175】 在一些具體實例中，載體可為環狀的。在其他具體實例中，載體可為線性的。在一些具體實例中，載體可經由脂質奈米粒子、脂質體、非脂質奈米粒子或病毒衣殼遞送。非限制性例示性載體包括質體、噬質體、黏接質體、人工染色體、袖珍染色體、轉位子、病毒載體及表現載體。

【0176】 在一些具體實例中，載體可為病毒載體。在一些具體實例中，病毒載體可由其野生型對應體以基因方式修飾。舉例而言，病毒載體可包含一或多個核苷酸之插入、刪除或取代以促進選殖或以使得載體之一或多個特性發生變化。該等特性可包括封裝容量、轉導效率、免疫原性、基因體整合、複製、轉錄及轉譯。在一些具體實例中，病毒基因體之一部分可刪除以使得病毒能夠封裝具有較大尺寸之外源性序列。在一些具體實例中，病毒載體可具有經增強之轉導效率。在一些具體實例中，在宿主中由病毒誘導之免疫反應可有所減少。在一些具體實例中，促進將病毒序列整合至宿主基因體中之病毒基因（諸如整合酶）可經突變以使得病毒變成非整合性的。在一些具體實例中，病毒載體可為複製缺陷型的。在一些具體實例中，病毒載體可包含外源性轉錄或轉譯控制序列以驅動載體上之編碼序列之表現。在一些具體實例中，病毒可為輔助病毒依賴型的。舉例而言，病毒可能需要一或多種輔助病毒來供應擴增載體且將載體封裝於病毒粒子中所需之病毒組分（諸如病毒蛋白）。在此類情況下，可將包括一或多種編碼病毒組分之載體之一或多種輔助組分引入宿主細胞以及本文所描述之載體系統中。在其他具體實例中，病毒可不含輔助病毒。舉例而言，病毒可能夠在無輔助病毒之情況下擴增及封裝載體。在一些具體實例中，本文所描述之載體系統亦可編碼病毒擴增及封裝所需之病毒組分。

【0177】 非限制性例示性病毒載體包括腺相關病毒（AAV）載體、慢病毒

載體、腺病毒載體、輔助病毒依賴型腺病毒載體（helper dependent adenoviral vector；HDAd）、單純疱疹病毒（herpes simplex virus；HSV-1）載體、噬菌體T4、桿狀病毒載體及反轉錄病毒載體。在一些具體實例中，病毒載體可為AAV載體。在其他具體實例中，病毒載體可為慢病毒載體。

【0178】 在一些具體實例中，「AAV」係指全部血清型、亞型及天然存在之AAV以及重組AAV。「AAV」可用於參考病毒自身或其衍生物。術語「AAV」包括AAV1、AAV2、AAV3、AAV3B、AAV4、AAV5、AAV6、AAV6.2、AAV7、AAVrh.64R1、AAVhu.37、AAVrh.8、AAVrh.32.33、AAV8、AAV9、AAV-DJ、AAV2/8、AAVrh10、AAVLK03、AV10、AAV11、AAV12、rh10及其雜合體、禽類AAV、牛AAV、犬AAV、馬AAV、靈長類動物AAV、非靈長類動物AAV及綿羊AAV。AAV之各種血清型之基因體序列以及天然末端重複序列（terminal repeat；TR）、Rep蛋白及衣殼次單元之序列在所屬技術領域中已知。該等序列可在文獻中或在諸如GenBank之公共資料庫中找到。如本文所使用之「AAV載體（AAV vector）」係指包含不具有AAV起始序列之異源序列（亦即與AAV異源之核酸序列），典型地包含編碼所關注之異源多肽之序列的AAV載體。構築體可包含AAV1、AAV2、AAV3、AAV3B、AAV4、AAV5、AAV6、AAV6.2、AAV7、AAVrh.64R1、AAVhu.37、AAVrh.8、AAVrh.32.33、AAV8、AAV9、AAV-DJ、AAV2/8、AAVrh10、AAVLK03、AV10、AAV11、AAV12、rh10及其雜合體、禽類AAV、牛AAV、犬AAV、馬AAV、靈長類動物AAV、非靈長類動物AAV及綿羊AAV衣殼序列。一般而言，異源核酸序列（轉殖基因）係藉由至少一個且一般藉由兩個AAV反轉末端重複序列（inverted terminal repeat sequence；ITR）來側接。AAV載體可為單股的（ssAAV）或自補的（scAAV）。

【0179】 在一些具體實例中，慢病毒可為非整合性的。在一些具體實例中，病毒載體可為腺病毒載體。在一些具體實例中，腺病毒可為高選殖容量或

「無腸」腺病毒，其中除5'及3'反轉末端重複序列（ITR）及封裝信號（『I』）之外之所有病毒編碼區係從病毒中刪除以增加其封裝容量。在又其他具體實例中，病毒載體可為HSV-1載體。在一些具體實例中，基於HSV-1之載體為輔助病毒依賴型的，且在其他具體實例中，其為輔助病毒非依賴型的。舉例而言，僅保留封裝序列之擴增子載體需要具有結構性組分之輔助病毒以用於封裝，而移除非必需病毒功能之刪除30kb之HSV-1載體不需要輔助病毒。在額外具體實例中，病毒載體可為噬菌體T4。在一些具體實例中，當清空病毒頭時，噬菌體T4可能夠封裝任何線性或環狀DNA或RNA分子。在其他具體實例中，病毒載體可為桿狀病毒載體。在又其他具體實例中，病毒載體可為反轉錄病毒載體。在使用具有較小選殖容量之AAV或慢病毒載體之具體實例中，可能需要使用超過一個載體以遞送如本文所揭示之載體系統之全部組分。舉例而言，一個AAV載體可含有編碼諸如Cas蛋白（例如Cas9）之由RNA引導之DNA結合劑之序列，而第二AAV載體可含有一或多個引導序列。

【0180】 在一些具體實例中，載體可能夠驅動細胞中之一或多個編碼序列之表現。在一些具體實例中，細胞可為諸如酵母、植物、昆蟲或哺乳動物細胞之真核細胞。在一些具體實例中，真核細胞可為哺乳動物細胞。在一些具體實例中，真核細胞可為嚙齒動物細胞。在一些具體實例中，真核細胞可為人類細胞。驅動不同類型之細胞中之表現之合適啟動子在所屬技術領域中已知。在一些具體實例中，啟動子可為野生型。在其他具體實例中，啟動子可經修飾以用於更有效（efficient/efficacious）之表現。在又其他具體實例中，啟動子可經截短但仍保留其功能。舉例而言，啟動子可具有正常尺寸或適用於將載體適當封裝於病毒中之減小之尺寸。

【0181】 在一些具體實例中，載體可包含本文所描述之編碼諸如Cas蛋白（例如Cas9）之由RNA引導之DNA結合劑之核苷酸序列。在一些具體實例中，

由載體編碼之核酸酶可為Cas蛋白。在一些具體實例中，載體系統可包含一個編碼核酸酶之核苷酸序列之複本。在其他具體實例中，載體系統可包含超過一個編碼核酸酶之核苷酸序列之複本。在一些具體實例中，編碼核酸酶之核苷酸序列可與至少一個轉錄或轉譯控制序列可操作地連接。在一些具體實例中，編碼核酸酶之核苷酸序列可與至少一個啟動子可操作地連接。

【0182】 在一些具體實例中，載體可包含本文所描述之包含異源基因之構築體中之任一者或多者。在一些具體實例中，異源基因可與至少一個轉錄或轉譯控制序列可操作地連接。在一些具體實例中，異源基因可與至少一個啟動子可操作地連接。在一些具體實例中，異源基因不與驅動異源基因表現之啟動子連接。

【0183】 在一些具體實例中，啟動子可為組成型、可誘導或組織專一性的。在一些具體實例中，啟動子可為組成型啟動子。非限制性例示性組成型啟動子包括細胞巨大病毒(cytomegalovirus；CMV)立即早期啟動子、猴病毒(SV40)啟動子、腺病毒主要晚期（MLP）啟動子、勞斯肉瘤病毒（Rous sarcoma virus；RSV）啟動子、小鼠乳腺腫瘤病毒（mouse mammary tumor virus；MMTV）啟動子、磷酸甘油酸激酶（phosphoglycerate kinase；PGK）啟動子、延長因子-α（elongation factor-alpha；EF1a）啟動子、泛蛋白啟動子、肌動蛋白啟動子、微管蛋白啟動子、免疫球蛋白啟動子、其功能性片段或前述啟動子中之任一者之組合。在一些具體實例中，啟動子可為CMV啟動子。在一些具體實例中，啟動子可為經截短之CMV啟動子。在其他具體實例中，啟動子可為EF1a啟動子。在一些具體實例中，啟動子可為可誘導啟動子。非限制性例示性可誘導啟動子包括可藉由熱衝擊、光、化學物質、肽、金屬、類固醇、抗生素或醇誘導之啟動子。在一些具體實例中，可誘導啟動子可為具有低基礎（非誘導）表現量之可誘導啟動子，諸如Tet-On®啟動子（Clontech）。

【0184】 在一些具體實例中，啟動子可為組織專一性啟動子，例如對肝臟中之表現具有專一性之啟動子。

【0185】 載體可進一步包含編碼本文所描述之引導RNA之核苷酸序列。在一些具體實例中，載體包含一個引導RNA之複本。在其他具體實例中，載體包含超過一個引導RNA之複本。在具有超過一個引導RNA之具體實例中，引導RNA可不一致以使得其靶向不同目標序列，或可一致以便其靶向相同目標序列。在其中載體包含超過一個引導RNA之一些具體實例中，各引導RNA可具有其他不同特性，諸如在諸如Cas RNP複合物之與由RNA引導之DNA核酸酶之複合物內的活性或穩定性。在一些具體實例中，編碼引導RNA之核苷酸序列可與諸如啟動子、3' UTR或5' UTR之至少一個轉錄或轉譯控制序列可操作地連接。在一個具體實例中，啟動子可為例如$tRNA^{Lys3}$之tRNA啟動子或tRNA嵌合體。參見Mefferd等人, *RNA*. 2015 21:1683-9；Scherer等人, *Nucleic Acids Res*. 2007 35: 2620-2628。在一些具體實例中，啟動子可由RNA聚合酶III（polymerase III；Pol III）辨識。Pol III啟動子之非限制性實例包括U6啟動子及H1啟動子。在一些具體實例中，編碼引導RNA之核苷酸序列可與小鼠或人類U6啟動子可操作地連接。在其他具體實例中，編碼引導RNA之核苷酸序列可與小鼠或人類H1啟動子可操作地連接。在具有超過一個引導RNA之具體實例中，用於驅動表現之啟動子可相同或不同。在一些具體實例中，編碼引導RNA之crRNA之核苷酸及編碼引導RNA之trRNA之核苷酸可提供於相同載體上。在一些具體實例中，編碼crRNA之核苷酸及編碼trRNA之核苷酸可由相同啟動子驅動。在一些具體實例中，crRNA及trRNA可轉錄為單一轉錄物。舉例而言，crRNA及trRNA可由單一轉錄物進行處理以形成雙分子引導RNA。可替代地，crRNA及trRNA可轉錄為單分子引導RNA（sgRNA）。在其他具體實例中，crRNA及trRNA可由其處於相同載體上之對應啟動子驅動。在又其他具體實例中，crRNA及trRNA可由不同載體

編碼。

【0186】 在一些具體實例中，編碼引導RNA之核苷酸序列可位於包含編碼諸如Cas蛋白之由RNA引導之DNA結合劑之核苷酸序列的相同載體上。在一些具體實例中，引導RNA之表現及諸如Cas蛋白之由RNA引導之DNA結合劑之表現可由其自身對應啟動子驅動。在一些具體實例中，引導RNA之表現可由驅動諸如Cas蛋白之由RNA引導之DNA結合劑之表現之相同啟動子驅動。在一些具體實例中，引導RNA及諸如Cas蛋白之由RNA引導之DNA結合劑轉錄物可含於單一轉錄物內。舉例而言，引導RNA可處於諸如Cas蛋白之由RNA引導之DNA結合劑轉錄物之未轉譯區（untranslated region；UTR）內。在一些具體實例中，引導RNA可處於轉錄物之5' UTR內。在其他具體實例中，引導RNA可處於轉錄物之3' UTR內。在一些具體實例中，轉錄物之胞內半衰期可藉由在其3' UTR內含有引導RNA且從而縮短其3' UTR之長度而縮短。在額外具體實例中，引導RNA可處於轉錄物之內含子內。在一些具體實例中，可在其內定位引導RNA之內含子處添加合適剪接位點以使得從轉錄物中適當地剪接掉引導RNA。

【0187】 在一些具體實例中，組成物包含載體系統。在一些具體實例中，載體系統可包含一個單一載體。在其他具體實例中，載體系統可包含兩個載體。在額外具體實例中，載體系統可包含三個載體。當使用不同引導RNA以用於多工時或當使用引導RNA之多個複本時，載體系統可包含超過三個載體。在一些具體實例中，載體系統可進一步包含如本文所描述之供體構築體。在一些具體實例中，載體系統可進一步包含編碼核酸酶之核酸。在一些具體實例中，載體系統可進一步包含編碼引導RNA之核酸及/或編碼由RNA引導之DNA結合劑之核酸，該由RNA引導之DNA結合劑可為諸如Cas9之Cas蛋白。在一些具體實例中，編碼引導RNA之核酸及/或編碼由RNA引導之DNA結合劑或核酸酶之核酸各自或兩者處於從包含本文所揭示之供體構築體之載體分離之單獨載體上。在具

體實例中之任一者中，載體系統可包括其他序列，該等序列包括但不限於如本文所描述之啟動子、增強子、調節序列。在一些具體實例中，載體系統內之啟動子不驅動供體構築體（例如雙向構築體）之轉殖基因之表現。在一些具體實例中，載體系統包含一或多個編碼crRNA、trRNA或crRNA及trRNA之核苷酸序列。在一些具體實例中，載體系統包含一或多個編碼sgRNA之核苷酸序列及編碼由RNA引導之DNA結合劑之mRNA，該由RNA引導之DNA結合劑可為Cas核酸酶(例如Cas9)。在一些具體實例中，載體系統包含一或多個編碼crRNA、trRNA之核苷酸序列及編碼由RNA引導之DNA結合劑之mRNA，該由RNA引導之DNA結合劑可為諸如Cas9之Cas核酸酶。在一些具體實例中，Cas9係來自釀膿鏈球菌（亦即Spy Cas9）。在一些具體實例中，編碼crRNA、trRNA或crRNA及trRNA（其可為sgRNA）之核苷酸序列包含以下或由以下者組成：藉由來自天然存在之CRISPR/Cas系統之重複序列之全部或一部分側接之引導序列。載體系統可包含有包含以下或由以下者組成之核酸：crRNA、trRNA或crRNA及trRNA，其中載體系統包含以下或由以下者組成：不與crRNA、trRNA或crRNA及trRNA一起天然發現之核酸。

【0188】 在一些具體實例中，載體系統可包含可誘導啟動子以僅在將其遞送至目標細胞之後開始表現。非限制性例示性可誘導啟動子包括可藉由熱衝擊、光、化學物質、肽、金屬、類固醇、抗生素或醇誘導之啟動子。在一些具體實例中，可誘導啟動子可為具有低基礎（非誘導）表現量之可誘導啟動子，諸如Tet-On®啟動子（Clontech）。

【0189】 在額外具體實例中，載體系統可包含組織專一性啟動子以僅在將其遞送至特定組織中之後開始表現。

【0190】 載體或載體系統可藉由脂質體、奈米粒子、胞外體或微囊泡遞送。載體亦可藉由脂質奈米粒子（LNP）遞送。一或多個引導RNA、結合RNA

之DNA結合劑（例如mRNA）或包含編碼異源蛋白之序列之供體構築體可單獨地或以任何組合形式藉由脂質體、奈米粒子、胞外體或微囊泡來遞送。一或多個引導RNA、結合RNA之DNA結合劑（例如mRNA）或包含編碼異源蛋白之序列之供體構築體可單獨地或以任何組合形式藉由LNP來遞送。本文所描述之LNP及LNP調配物中之任一者適用於遞送引導物、Cas核酸酶（或編碼Cas核酸酶之mRNA）、其組合及/或包含異源基因之構築體。在一些具體實例中，涵蓋包含以下者之LNP組成物：RNA組分及脂質組分，其中脂質組分包含諸如生物可降解之可離子化脂質之胺脂質；且其中RNA組分包含引導RNA及/或編碼Cas核酸酶之mRNA。在一些情況下，脂質組分包含生物可降解之可離子化脂質、膽固醇、DSPC及PEG-DMG。

【0191】 顯然地，本文所揭示之引導RNA、由RNA引導之DNA結合劑（例如Cas核酸酶或編碼Cas核酸酶之核酸）及供體構築體可使用相同或不同系統來遞送。舉例而言，引導RNA、Cas核酸酶及構築體可由相同載體（例如AAV）攜載。可替代地，Cas核酸酶（呈蛋白質或mRNA形式）及/或gRNA可由質體或LNP攜載，而構築體可由載體攜載。此外，不同遞送系統可藉由相同或不同途徑來投予。

【0192】 在一些具體實例中，該方法包含投予於LNP中之引導RNA及由RNA引導之DNA結合劑（諸如編碼Cas9核酸酶之mRNA）。在另外具體實例中，該方法包含投予諸如雙向構築體之編碼轉殖基因蛋白之AAV核酸構築體。包含引導RNA及編碼Cas9之mRNA之CRISPR/Cas9 LNP可靜脈內投予。AAV供體構築體可靜脈內投予。

【0193】 不同遞送系統可在試管內或活體內同時或按任何次序相繼遞送。在一些具體實例中，供體構築體、引導RNA及Cas核酸酶可在試管內或活體內例如在一個載體、兩個載體、單獨載體、一個LNP、兩個LNP、單獨LNP或其

組合中同時遞送。在一些具體實例中，呈載體形式及/或與LNP締合之供體構築體可在遞送呈載體形式及/或與單獨LNP締合或連同LNP一起呈核糖核蛋白（RNP）形式之引導RNA及/或Cas核酸酶之前（例如約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14天或更多天）在活體內或試管內遞送。在一些具體實例中，供體構築體可在例如每天、每兩天、每三天、每四天、每週、每兩週、每三週或每四週之多次投予中遞送。在一些具體實例中，供體構築體可以一週間隔，例如在第1週、第2週及第3週等遞送。作為另一實例，呈載體形式及/或與單獨LNP締合或連同LNP一起呈核糖核蛋白（RNP）形式之引導RNA及Cas核酸酶可在遞送呈載體形式及/或與LNP締合之構築體之前（例如約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14天或更多天）在活體內或試管內遞送。在一些具體實例中，白蛋白引導RNA可在例如每天、每兩天、每三天、每四天、每週、每兩週、每三週或每四週之多次投予中遞送。在一些具體實例中，白蛋白引導RNA可以一週間隔，例如在第1週、第2週及第3週等遞送。在一些具體實例中，Cas核酸酶可在多次投予中遞送，例如可每天、每兩天、每三天、每四天、每週、每兩週、每三週或每四週遞送。在一些具體實例中，Cas核酸酶可以一週間隔，例如在第1週、第2週及第3週等遞送。

IV. 使用方法

【0194】 本文所揭示之gRNA及締合方法及組成物適用於在宿主細胞之人類白蛋白基因座之內含子1內有效地插入異源（外源）基因。在一些具體實例中，本發明提供在宿主細胞之人類白蛋白基因座之內含子1內插入異源基因之方法，其包含向宿主細胞（活體內或試管內）投予如本文所描述之引導RNA（SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33中之任一者）、由RNA引導之DNA結合劑（例如如本文所描述之Cas核酸酶）及包含編碼所關注之異源多肽之序列之供體構築體。

【0195】 本文所揭示之gRNA及締合方法及組成物適用於在宿主細胞之人類白蛋白基因座之內含子1內表現異源（外源）基因。在一些具體實例中，本發明提供在宿主細胞之人類白蛋白基因座之內含子1內表現異源基因之方法，其包含向宿主細胞（活體內或試管內）投予如本文所描述之引導RNA（SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33中之任一者）、由RNA引導之DNA結合劑（例如如本文所描述之Cas核酸酶）及包含編碼所關注之異源多肽之序列之供體構築體。

【0196】 本文所揭示之gRNA及締合方法及組成物適用於如本文所描述治療個體之肝相關病症。在一些具體實例中，本發明提供治療肝相關病症之方法，其包含向宿主細胞（活體內或試管內）投予如本文所描述之引導RNA（SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33中之任一者）、由RNA引導之DNA結合劑（例如如本文所描述之Cas核酸酶）及包含編碼所關注之多肽之序列之供體構築體。

【0197】 本發明之組成物及方法可用且適用於一系列宿主細胞。在一些具體實例中，宿主細胞為肝臟細胞、神經元細胞或肌肉細胞。在一些具體實例中，宿主細胞為任何合適之非分裂細胞。如本文所使用之「非分裂細胞（non-dividing cell）」係指經末端分化且不分裂之細胞以及不分裂但保留再進入細胞分裂及增殖之能力之靜態細胞。舉例而言，肝臟細胞保留分裂能力（例如當受傷或切除時），但典型地不分裂。在有絲細胞分裂期間，同源重組為保護基因體且修復雙股斷裂之機制。在一些具體實例中，「非分裂」細胞係指例如相較於對照分裂細胞，其中同源重組（homologous recombination；HR）不為修復細胞中之雙股DNA斷裂之主要機制之細胞。在一些具體實例中，「非分裂」細胞係指例如相較於對照分裂細胞，其中非同源末端接合（NHEJ）為修復細胞中之雙股DNA斷裂之主要機制之細胞。非分裂細胞類型已例如藉由有效NHEJ雙股DNA斷裂修復機制描述於文獻中。參見例如Iyama, DNA Repair (Amst.) 2013, 12(8): 620-636。在一些具體實例中，宿主細胞包括但不限於肝臟細胞、肌肉細胞或神經元細胞。

在一些具體實例中，宿主細胞為諸如小鼠、食蟹獼猴或人類肝細胞之肝細胞。在一些具體實例中，宿主細胞為諸如小鼠、食蟹獼猴或人類肌細胞之肌細胞。在一些具體實例中，本文提供上文所描述之包含本文所揭示之雙向構築體之宿主細胞。在一些具體實例中，宿主細胞表現由本文所揭示之雙向構築體編碼之轉殖基因多肽。在一些具體實例中，本文提供藉由本文所揭示之方法製得之宿主細胞。在某些具體實例中，宿主細胞係藉由向宿主細胞投予或遞送本文所描述之雙向核酸構築體及諸如ZFN、TALEN或CRISPR/Cas9系統之基因編輯系統而製得。

【0198】 在一些具體實例中，該方法進一步包含達成例如至少1個月、2個月、6個月、1年或2年效果之持久效果。在一些具體實例中，該方法進一步包含以持久且持續之方式達成例如至少1個月、2個月、6個月、1年或2年效果之治療效果。在一些具體實例中，循環因子IX活性及/或含量之水準穩定至少1個月、2個月、6個月、1年或更久。在一些具體實例中，FIX蛋白之穩態活性及/或含量達成至少7天、至少14天或至少28天。在額外具體實例中，該方法包含在單次劑量之後將因子IX活性及/或含量維持至少1、2、4或6個月或至少1、2、3、4或5年。

【0199】 在涉及插入白蛋白基因座中之額外具體實例中，個體之循環白蛋白含量為正常的。該方法可包含將個體之循環白蛋白含量維持在正常循環白蛋白含量之±5%、±10%、±15%、±20%或±50%內。在某些具體實例中，個體之白蛋白含量相較於未經治療之個體之白蛋白含量而言無變化至少4週、8週、12週或20週。在某些具體實例中，個體之白蛋白含量瞬時下降，隨後返回至正常含量。詳言之，該等方法可包含未偵測到血漿白蛋白含量中之顯著更改。

【0200】 在一些具體實例中，本發明包含修飾諸如人類白蛋白基因之白蛋白基因（例如在其中產生雙股斷裂）之方法或用途，其包含向宿主細胞或宿主

細胞群投予或遞送本文所描述之gRNA中之任一者或多者、供體構築體（例如包含編碼因子IX之序列之雙向構築體）及由RNA引導之DNA結合劑（例如Cas核酸酶）。在一些具體實例中，本發明包含修飾諸如人類白蛋白內含子1之白蛋白內含子1區（例如在其中產生雙股斷裂）之方法或用途，其包含向宿主細胞或宿主細胞群投予或遞送本文所描述之gRNA中之任一者或多者、供體構築體（例如包含編碼因子IX之序列之雙向構築體）及由RNA引導之DNA結合劑（例如Cas核酸酶）。在一些具體實例中，本發明包含修飾諸如安全港位點（諸如肝組織或肝細胞宿主細胞）之人類基因體基因座（例如在其中產生雙股斷裂）之方法或用途，其包含向宿主細胞或宿主細胞群投予或遞送本文所描述之gRNA中之任一者或多者、供體構築體（例如包含編碼因子IX之序列之雙向構築體）及由RNA引導之DNA結合劑（例如Cas核酸酶）。諸如安全港位點（諸如白蛋白基因座安全港位點（例如內含子1））之基因體基因座內之插入允許過度表現因子IX基因而對諸如肝細胞或肝臟細胞之宿主細胞或細胞群無顯著不利之影響。在一些具體實例中，本發明包含修飾人類白蛋白基因座之內含子1（例如在其中產生雙股斷裂）之方法或用途，其包含向宿主細胞或宿主細胞群投予或遞送本文所描述之gRNA中之任一者或多者、供體構築體（例如包含編碼因子IX之序列之雙向構築體）及由RNA引導之DNA結合劑（例如Cas核酸酶）。在一些具體實例中，引導RNA包含含有結合在人類白蛋白基因座之內含子1（SEQ ID NO：1）內之至少15、16、17、18、19或20個鄰接核苷酸之引導序列。在一些具體實例中，引導RNA包含選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列之至少15、16、17、18、19或20個鄰接核苷酸。在一些具體實例中，引導RNA包含與選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列具有至少95%、90%、85%、80%或75%一致性之序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含選自由SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：28、

SEQ ID NO：29、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33組成之群之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含作為選自由SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：28、SEQ ID NO：29、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33組成之群之序列之至少17、18、19或20個鄰接核苷酸之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含選自由SEQ ID NO：34、SEQ ID NO：40、SEQ ID NO：45、SEQ ID NO：51、SEQ ID NO：60、SEQ ID NO：61、SEQ ID NO：63、SEQ ID NO：64、SEQ ID NO：65、SEQ ID NO：66、SEQ ID NO：72、SEQ ID NO：77、SEQ ID NO：83、SEQ ID NO：92、SEQ ID NO：93、SEQ ID NO：95、SEQ ID NO：96及SEQ ID NO：97組成之群之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含與選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列具有至少95%、90%、85%、80%或75%一致性之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含作為選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列之至少17、18、19或20個鄰接核苷酸之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含選自由SEQ ID NO：34-SEQ ID NO：97組成之群之引導序列。在一些具體實例中，該方法係在試管內執行。在一些具體實例中，該方法係在活體內執行。在一些具體實例中，供體構築體為包含編碼因子IX之序列之雙向構築體。在一些具體實例中，宿主細胞諸如為肝臟細胞。在額外具體實例中，肝臟細胞為肝細胞。

【0201】 在一些具體實例中，本發明包含將因子IX核酸引入宿主細胞或宿主細胞群中之方法或用途，其包含投予或遞送本文所描述之gRNA中之任一者或多者、供體構築體（例如包含編碼因子IX之序列之雙向構築體）及由RNA引導之DNA結合劑（例如Cas核酸酶）。在一些具體實例中，引導RNA包含含有能夠結合至人類白蛋白基因座之內含子1（SEQ ID NO：1）內之區域之至少15、16、

17、18、19或20個鄰接核苷酸之引導序列。在一些具體實例中，引導RNA包含選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列之至少15、16、17、18、19或20個鄰接核苷酸。在一些具體實例中，引導RNA包含與選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列具有至少95%、90%、85%、80%或75%一致性之序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含選自由SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：28、SEQ ID NO：29、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33組成之群之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含作為選自由SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：28、SEQ ID NO：29、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33組成之群之序列之至少17、18、19或20個鄰接核苷酸之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含選自由SEQ ID NO：34、SEQ ID NO：40、SEQ ID NO：45、SEQ ID NO：51、SEQ ID NO：60、SEQ ID NO：61、SEQ ID NO：63、SEQ ID NO：64、SEQ ID NO：65、SEQ ID NO：66、SEQ ID NO：72、SEQ ID NO：77、SEQ ID NO：83、SEQ ID NO：92、SEQ ID NO：93、SEQ ID NO：95、SEQ ID NO：96及SEQ ID NO：97組成之群之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含與選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列具有至少95%、90%、85%、80%或75%一致性之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含作為選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列之至少17、18、19或20個鄰接核苷酸之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含選自由SEQ ID NO：34-SEQ ID NO：97組成之群之引導序列。在一些具體實例中，該方法係在試管內進行。在一些具體實例中，該方法係在活體內進行。在一些具體實例中，供體構築體為包含編碼因子IX之序列之雙向構築體。在一些具體實例中，宿主細胞為肝臟細胞，或宿主細胞群為諸如

肝細胞之肝臟細胞。

【0202】 在一些具體實例中，本發明包含在宿主細胞或宿主細胞群中表現因子IX之方法或用途，其包含投予或遞送本文所描述之gRNA中之任一者或多者、供體構築體（例如包含編碼因子IX之序列之雙向構築體）及由RNA引導之DNA結合劑（例如Cas核酸酶）。在一些具體實例中，引導RNA包含含有能夠結合至人類白蛋白基因座之內含子（SEQ ID NO：1）1內之區域之至少15、16、17、18、19或20個鄰接核苷酸之引導序列。在一些具體實例中，引導RNA包含選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列之至少15、16、17、18、19或20個鄰接核苷酸。在一些具體實例中，引導RNA包含與選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列具有至少95%、90%、85%、80%或75%一致性之序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含選自由SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：28、SEQ ID NO：29、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33組成之群之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含作為選自由SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：28、SEQ ID NO：29、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33組成之群之序列之至少17、18、19或20個鄰接核苷酸之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含選自由SEQ ID NO：34、SEQ ID NO：40、SEQ ID NO：45、SEQ ID NO：51、SEQ ID NO：60、SEQ ID NO：61、SEQ ID NO：63、SEQ ID NO：64、SEQ ID NO：65、SEQ ID NO：66、SEQ ID NO：72、SEQ ID NO：77、SEQ ID NO：83、SEQ ID NO：92、SEQ ID NO：93、SEQ ID NO：95、SEQ ID NO：96及SEQ ID NO：97組成之群之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含與選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列具有至少95%、90%、85%、80%或75%一致性之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之

引導RNA包含作為選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列之至少17、18、19或20個鄰接核苷酸之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含選自由SEQ ID NO：34-SEQ ID NO：97組成之群之引導序列。在一些具體實例中，該方法係在試管內進行。在一些具體實例中，該方法係在活體內進行。在一些具體實例中，供體構築體為包含編碼因子IX之序列之雙向構築體。在一些具體實例中，宿主細胞為肝臟細胞，或宿主細胞群為諸如肝細胞之肝臟細胞。

【0203】 在一些具體實例中，本發明包含治療血友病（例如A型血友病或B型血友病）之方法或用途，其包含向有需要之個體投予或遞送本文所描述之gRNA中之任一者或多者、供體構築體（例如包含編碼因子IX之序列之雙向構築體）及由RNA引導之DNA結合劑（例如Cas核酸酶）。在一些具體實例中，引導RNA包含含有能夠結合至人類白蛋白基因座之內含子1（SEQ ID NO：1）內之區域之至少15、16、17、18、19或20個鄰接核苷酸之引導序列。在一些具體實例中，引導RNA包含選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列之至少15、16、17、18、19或20個鄰接核苷酸。在一些具體實例中，引導RNA包含與選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列具有至少95%、90%、85%、80%或75%一致性之序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含選自由SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：28、SEQ ID NO：29、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33組成之群之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含作為選自由SEQ ID NO：2、SEQ ID NO：8、SEQ ID NO：13、SEQ ID NO：19、SEQ ID NO：28、SEQ ID NO：29、SEQ ID NO：31、SEQ ID NO：32、SEQ ID NO：33組成之群之序列之至少17、18、19或20個鄰接核苷酸之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含選自由SEQ ID NO：34、SEQ ID NO：

40、SEQ ID NO：45、SEQ ID NO：51、SEQ ID NO：60、SEQ ID NO：61、SEQ ID NO：63、SEQ ID NO：64、SEQ ID NO：65、SEQ ID NO：66、SEQ ID NO：72、SEQ ID NO：77、SEQ ID NO：83、SEQ ID NO：92、SEQ ID NO：93、SEQ ID NO：95、SEQ ID NO：96及SEQ ID NO：97組成之群之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含與選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列具有至少95%、90%、85%、80%或75%一致性之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含作為選自由SEQ ID NO：2-SEQ ID NO：33組成之群之序列之至少17、18、19或20個鄰接核苷酸之引導序列。在一些具體實例中，本文所揭示之引導RNA包含選自由SEQ ID NO：34-SEQ ID NO：97組成之群之引導序列。在一些具體實例中，供體構築體為包含編碼異源多肽之序列之雙向構築體。在一些具體實例中，宿主細胞為肝臟細胞，或宿主細胞群為諸如肝細胞之肝臟細胞。

【0204】 如本文所使用之「血友病（hemophilia）」係指由遺漏性或缺陷性因子IX基因或多肽導致之病症。血友病亦指由遺漏性或缺陷性因子VIII基因或多肽導致之病症。病症包括遺傳性及/或後天性（例如由自發基因突變導致）病況，且包括A型血友病及B型血友病。A型血友病係由因子VIII缺乏導致。B型血友病係由因子IX缺乏導致。在一些具體實例中，缺陷性因子IX基因或多肽導致血漿中之因子IX含量降低及/或因子IX之凝聚活性降低。如本文所使用，血友病包括輕度、中度及嚴重血友病。舉例而言，具有少於約1%活性因子之個體分類為患有嚴重血友病，具有約1-5%活性因子之個體患有中度血友病，且患有輕度血友病之個體具有介於正常含量之約5-40%之間之活性凝血因子。

【0205】 在一些具體實例中，供體構築體包含編碼因子IX之序列，其中因子IX序列為野生型因子IX。在一些具體實例中，序列編碼因子IX之變異體。舉例而言，變異體可具有相比於野生型因子IX而言增加之凝聚活性。舉例而言，

相對於野生型因子IX而言，變異因子IX可包含一或多種突變，諸如位置R338（例如R338L）中之胺基酸取代。在一些具體實例中，序列編碼與野生型因子IX具有80%、85%、90%、93%、95%、97%、99%一致性、相較於野生型因子IX而言具有至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%、99%、100%或更多活性之因子IX變異體。在一些具體實例中，序列編碼因子IX之片段，其中該片段相較於野生型因子IX而言具有至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%、99%、100%或更多活性。

【0206】 在一些具體實例中，供體構築體包含編碼因子IX變異體之序列，其中因子IX變異體在不存在其輔因子亦即因子VIII之情況下活化凝聚（表現引起治療上相關之FVIII擬似物活性）。該等因子IX變異體可進一步維持野生型因子IX之活性。舉例而言，相對於野生型因子IX而言，此類因子IX變異體可包含位置L6、V181、K265、I383、E185處之胺基酸取代或其組合。舉例而言，相對於野生型因子IX而言，此類因子IX變異體可包含L6F突變、V181I突變、K265A突變、I383V突變、E185D突變或其組合。

【0207】 本發明之組成物及方法適用於有效地插入所關注之異源基因且安全地表現異源多肽（例如治療性多肽）。在一些具體實例中，多肽為經分泌之多肽。在一些具體實例中，多肽為其中其功能通常以經分泌之多肽形式實現（例如具功能活性）之多肽。如本文所使用之「經分泌之多肽」係指由細胞分泌且/或以可溶性胞外蛋白形式具功能活性之蛋白質。

【0208】 在一些具體實例中，多肽為胞內多肽。在一些具體實例中，多肽為其中其功能通常在細胞內部實現（例如具功能活性）之多肽。如本文所使用之「胞內多肽」係指包括可溶性細胞溶質多肽之不由細胞分泌之蛋白質。一或多個IRES及/或自裂解肽序列可例如在諸如多肽之胺基端之多肽末端處或附近側接胞內多肽。

【0209】 在一些具體實例中，多肽為野生型多肽。在一些具體實例中，多肽為變異（例如突變）多肽（例如野生型多肽之高度活躍突變體）。在一些具體實例中，多肽為肝蛋白。在一些具體實例中，多肽為非肝蛋白。在一些具體實例中，多肽為因子IX或其變異體。在一些具體實例中，肝多肽為例如用以解決肝病症之多肽，該肝病症諸如但不限於酪胺酸血症、威爾森氏病（Wilson's disease）、泰-薩克斯病（Tay-Sachs disease）、高膽紅素血症（克果納傑氏症（Crigler-Najjar））、急性間歇性紫質症、第1型瓜胺酸血症、進行性家族性肝內膽汁鬱積症或楓糖漿尿病。

【0210】 在一些具體實例中，相對於在提供本文所揭示之組成物之前由宿主細胞表現之量而言，由宿主細胞進行之多肽之表現（不論試管內或活體內）增加至少2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或更多。在額外具體實例中，異源多肽之表現可增加至至少可偵測之量或治療上有效之量。

【0211】 在一些具體實例中，由宿主細胞進行之多肽之表現（不論試管內或活體內）增加至已知正常量（例如健康個體中之多肽之量）之至少2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或更多。

【0212】 在一些具體實例中，如例如在個體之細胞、血漿及/或血清中所測定，由宿主細胞進行之多肽之表現（不論試管內或活體內）增加至至少約10 μg/ml、15 μg/ml、20 μg/ml、25 μg/ml、30 μg/ml、35 μg/ml、40 μg/ml、45 μg/ml、50 μg/ml、55 μg/ml、60 μg/ml、65 μg/ml、70 μg/ml、75 μg/ml、80 μg/ml、85 μg/ml、90 μg/ml、95 μg/ml、100 μg/ml、120 μg/ml、140 μg/ml、160 μg/ml、180 μg/ml、200 μg/ml、225 μg/ml、250 μg/ml、275 μg/ml、300 μg/ml、325 μg/ml、350 μg/ml、400 μg/ml、 450 μg/ml、500 μg/ml、550 μg/ml、600 μg/ml、650 μg/ml、700 μg/ml、

750 μg/ml、800 μg/ml、850 μg/ml、900 μg/ml、1000 μg/ml、1100 μg/ml、1200 μg/ml、1300 μg/ml、1400 μg/ml、1500 μg/ml、1600 μg/ml、1700 μg/ml、1800 μg/ml、1900 μg/ml、2000 μg/ml或更多。偵測及量測各種樣品中之多肽含量之方法在所屬技術領域中眾所周知。

【0213】 在一些具體實例中，本發明之組成物及方法適用於治療肝相關疾病。如本文所使用之「肝相關疾病（liver-associated disease）」係指對肝組織直接造成損傷之疾病、由對肝組織之損傷導致之疾病及/或由肝中之缺陷導致之非肝器官或組織病症。肝相關疾病之實例包括但不限於酪胺酸血症、威爾森氏病、泰-薩克斯病、高膽紅素血症（克果納傑氏症）、急性間歇性紫質症、第1型瓜胺酸血症、進行性家族性肝內膽汁鬱積症及楓糖漿尿病。

【0214】 如本文所描述，本文所揭示之引導RNA中之任一者或多者、由RNA引導之DNA結合劑及包含轉殖基因之供體構築體可使用所屬技術領域中已知之任何合適之遞送系統及方法來遞送。組成物可在試管內或活體內同時或按任何次序相繼遞送。在一些具體實例中，供體構築體、引導RNA及由RNA引導之DNA結合劑可在試管內或活體內例如在一個載體、兩個載體、單獨載體、一個LNP、兩個LNP、單獨LNP或其組合中同時遞送。在一些具體實例中，呈載體形式及/或與LNP締合之供體構築體可在遞送呈載體形式及/或與單獨LNP締合或連同LNP一起呈核糖核蛋白（RNP）形式之引導RNA及/或由RNA引導之DNA結合劑之前（例如約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14天或更多天）在活體內或試管內遞送。作為另一實例，呈載體形式及/或與單獨LNP締合或連同LNP一起呈核糖核蛋白（RNP）形式之引導RNA及/或由RNA引導之DNA結合劑可在遞送呈載體形式及/或與LNP締合之構築體之前（例如約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14天或更多天）在活體內或試管內遞送。在一些具體實例中，引導RNA及由RNA引導之DNA結合劑與LNP締合且在遞送供

體構築體之前遞送至宿主細胞。

【0215】 在一些具體實例中，供體構築體包含編碼因子IX之序列或其變異體。舉例而言，變異體具有相比於野生型多肽而言增加之活性。在一些具體實例中，序列編碼與野生型多肽序列具有80%、85%、90%、93%、95%、97%、99%一致性、相較於野生型多肽而言具有至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%、99%、100%或更多活性之多肽變異體。在一些具體實例中，序列編碼野生型多肽之片段，其中該片段相較於野生型多肽而言具有至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%、99%、100%或更多活性。

【0216】 在一些具體實例中，包含異源基因之供體構築體、引導RNA及由RNA引導之DNA結合劑之單次投予足以將所關注之多肽之表現增加至所需量。在其他具體實例中，包含有包含異源基因之供體構築體、引導RNA及由RNA引導之DNA結合劑之組成物之超過一次投予對於使治療效果最大化可為有益的。

【0217】 在一些具體實例中，引導RNA、由RNA引導之DNA結合劑及供體構築體單獨地或以任何組合形式靜脈內投予。在一些具體實例中，將引導RNA、由RNA引導之DNA結合劑及供體構築體單獨地或以任何組合形式投予至肝循環中。

【0218】 在一些具體實例中，宿主或個體為哺乳動物。在一些具體實例中，宿主或個體為人類。在一些具體實例中，宿主或個體為嚙齒動物（例如小鼠）。

【0219】 本說明書及例示性具體實例不應被認為具有限制性。出於本說明書及所附申請專利範圍之目的，除非另外指示，否則表示數量、百分比或比例之所有數值以及說明書及申請專利範圍中所使用之其他數值均應理解為在所有情況下由術語「約」修飾至其尚未經如此修飾之程度。因此，除非有相反指示，

否則在以下說明書及所附申請專利範圍中闡述之數值參數為可視設法獲得之所需特性而變化之近似值。至少且不試圖將等效物原則之應用限於申請專利範圍之範圍，各數值參數至少應根據所報導之有效數位之數目且藉由應用普通捨入技術來解釋。

實施例

【0220】 提供以下實施例以說明某些所揭示之具體實例且不應解釋為以任何方式限制本發明之範圍。

實施例1-材料及方法

選殖及質體製備

【0221】 由商業供應商合成由AAV2 ITR側接之雙向插入構築體且選殖至pUC57-Kan中。所得構築體（P00147）用作用於其他載體之親代選殖載體。亦商業地合成其他插入構築體（無ITR）且選殖至pUC57中。用BglII限制酶（New England BioLabs，目錄號R0144S）消化經純化之質體，且將插入構築體選殖至親代載體中。在Stbl3™化學上勝任型大腸桿菌（*E. coli*）（Thermo Fisher，目錄號C737303）中繁殖質體。

AAV生產

【0222】 於HEK293細胞中之三重轉染用於用所關注之構築體封裝基因體以進行AAV8及AAV-DJ生產，且經由碘克沙醇梯度超速離心方法由經溶解之細胞及培養基兩者純化所得載體（參見例如Lock等人, Hum Gene Ther. 2010年10月;21(10):1259-71）。用於含有基因體及所關注之構築體之三重轉染中之質體係在實施例中藉由「PXXXX」編號提及，亦參見例如表9。在儲存緩衝液（具有

0.001% Pluronic F68之PBS）中透析經分離之AAV。藉由qPCR使用位於ITR區內之引子/探針測定AAV力價。

試管內轉錄（「IVT」）核酸酶mRNA

【0223】 藉由使用線性化質體DNA模板及T7 RNA聚合酶，進行試管內轉錄，生成含有N1-甲基假-U之加帽且聚腺苷酸化釀膿鏈球菌（「Spy」）Cas9 mRNA。一般而言，含有T7啟動子及100 nt聚(A/T)區之質體DNA係藉由在37℃下與XbaI一起培育以完成消化，接著在65℃下對XbaI進行熱不活化而加以線性化。由酶及緩衝鹽純化經線性化之質體。將用以生成經Cas9修飾之mRNA之IVT反應物在37℃下在以下條件下培育4小時：50 ng/μL經線性化之質體；各2 mM之GTP、ATP、CTP及N1-甲基假-UTP（Trilink）；10 mM ARCA（Trilink）；5 U/μL T7 RNA聚合酶（NEB）；1 U/μL鼠RNA酶抑制劑（NEB）；0.004 U/μL無機大腸桿菌焦磷酸酶（NEB）；及1×反應緩衝液。添加TURBO DNA酶（ThermoFisher）至0.01 U/μL之最終濃度，且將反應物再培育30分鐘以移除DNA模板。根據製造商方案（ThermoFisher）使用MegaClear轉錄清除套組純化Cas9 mRNA。可替代地，使用LiCl沈澱、乙酸銨沈澱及乙酸鈉沈澱或使用LiCl沈澱法純化Cas9 mRNA，接著藉由切向流過濾進行進一步純化。藉由量測260 nm處之吸光度（Nanodrop）來測定轉錄物濃度，且藉由以Bioanlayzer（Agilent）進行毛細電泳法來分析轉錄物。

【0224】 下文Cas9 mRNA包含Cas9 ORF SEQ ID NO：703或SEQ ID NO：704或PCT/US2019/053423（其以引用之方式併入本文中）之表24之序列。

用於遞送Cas9 mRNA及gRNA之脂質調配物

【0225】 利用包含可離子化脂質（十八-9,12-二烯酸(9Z,12Z)-3-((4,4-雙(辛

氧基)丁醯基)氧基)-2-((((3-(二乙基胺基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙酯，亦稱為3-((4,4-雙(辛氧基)丁醯基)氧基)-2-((((3-(二乙基胺基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)丙基(9Z,12Z)-十八-9,12-二烯酸酯)）、膽固醇、DSPC及PEG2k-DMG之脂質調配物將Cas9 mRNA及gRNA遞送至細胞及動物。

【0226】 對於利用預混合脂質調配物(在本文中稱為「脂質包」)之實驗，如本文進一步描述，在100%乙醇中以50:38:9:3之可離子化脂質:膽固醇:DSPC:PEG2k-DMG莫耳比復原組分，之後以約6.0之脂質胺與RNA磷酸酯（N:P）莫耳比與RNA貨物（例如Cas9 mRNA及gRNA）混合。

【0227】 對於利用調配為脂質奈米粒子（LNP）之組分之實驗，以各種莫耳比將組分溶解於100%乙醇中。將RNA貨物（例如Cas9 mRNA及gRNA）溶解於25 mM檸檬酸鹽、100 mM NaCl（pH 5.0）中，產生約0.45 mg/mL之RNA貨物濃度。

【0228】 對於實施例2中所描述之實驗，藉由根據製造商方案使用Precision Nanosystems NanoAssemblr™ Benchtop儀器，將脂質與RNA溶液微流混合來形成LNP。在使用差分流速進行混合期間維持2:1之水溶液與有機溶劑比。混合之後，收集LNP，在水中稀釋（約1:1 v/v），在室溫下保持1小時，且進一步用水稀釋（約1:1 v/v），之後進行最終緩衝液更換。用PD-10去鹽管柱（GE）來完成更換為50 mM Tris、45 mM NaCl、5%（w/v）蔗糖（pH 7.5）（TSS）之最終緩衝液更換。必要時，藉由用Amicon 100 kDa離心過濾器（Millipore）進行離心來濃縮調配物。隨後，使用0.2 μm無菌過濾器過濾所得混合物。將最終LNP儲存於-80℃下直至進一步使用為止。以45:44:9:2之可離子化脂質:膽固醇:DSPC:PEG2k-DMG莫耳比及約4.5之脂質胺與RNA磷酸酯（N:P）莫耳比以及1:1之gRNA與mRNA重量比調配LNP。

【0229】 對於其他實施例所描述之實驗，使用交叉流技術，利用於乙醇中

之脂質與兩個體積之RNA溶液及一個體積之水之衝擊噴流混合製備LNP。經由混合十字管使於乙醇中之脂質與兩個體積之RNA溶液混合。經由線內T形件使第四水流與十字管之輸出流混合（參見WO2016010840 圖2）。將LNP在室溫下保持1小時，且進一步用水稀釋（約1:1 v/v）。在平板濾筒（Sartorius，100 kD MWCO）上使用切向流過濾來濃縮經稀釋之LNP，且隨後藉由透濾將其緩衝液更換為50 mM Tris、45 mM NaCl、5%（w/v）蔗糖（pH 7.5）（TSS）。可替代地，用PD-10去鹽管柱（GE）來完成更換為TSS之最終緩衝液更換。必要時，藉由用Amicon 100 kDa離心過濾器（Millipore）進行離心來濃縮調配物。隨後，使用0.2 μm無菌過濾器過濾所得混合物。將最終LNP儲存於4℃或-80℃下直至進一步使用為止。以50:38:9:3之可離子化脂質:膽固醇:DSPC:PEG2k-DMG莫耳比及約6.0之脂質胺與RNA磷酸酯（N:P）莫耳比以及1:1之gRNA與mRNA重量比調配LNP。

細胞培養及試管內遞送Cas9 mRNA、gRNA及插入構築體

Hepa1-6細胞

【0230】 將Hepa 1-6細胞以10,000個細胞/孔之密度塗鋪在96孔盤中。24小時之後，用LNP及AAV治療細胞。在治療之前，從孔中抽吸出培養基。將LNP在DMEM + 10% FBS培養基中稀釋至4 ng/ul，且在10% FBS（於DMEM中）中進一步稀釋至2 ng/ul，且在37℃下培育10 min（在5% FBS之最終濃度下）。AAV之目標MOI為1e6，稀釋於DMEM + 10% FBS培養基中。向細胞中添加50 μl上文經稀釋之在2 ng/ul下之LNP（遞送總共100 ng RNA貨物），接著添加50 μl AAV。LNP及AAV治療相隔數分鐘。細胞中之培養基之總體積為100 μl。在治療後72小時及治療後30天之後，從此等經治療之細胞中收集上清液以進行如下文所描述之人類FIX ELISA分析。

初級肝細胞

【0231】 將初級小鼠肝細胞（Primary mouse hepatocyte；PMH）、初級食蟹獼猴肝細胞（primary cyno hepatocyte；PCH）及初級人類肝細胞（primary human hepatocyte；PHH）解凍且再懸浮於具有增補劑（ThermoFisher）之肝細胞解凍培養基中，接著進行離心。丟棄上清液，且將所集結之細胞再懸浮於肝細胞平板培養基加增補劑包（ThermoFisher）中。對細胞進行計數，且將其對於PHH以33,000個細胞/孔且對於PCH以50,000個細胞/孔以及對於PMH以15,000個細胞/孔之密度塗鋪於包覆有Bio-coat膠原蛋白I之96孔盤上。使經塗鋪之細胞在37℃及5% CO_2氛圍下在組織培養培育箱中靜置且黏附5小時。培育之後，檢查細胞之單層形成，且在事先維持肝細胞之情況下將該等細胞洗滌三次，且在37℃下培育。

【0232】 對於利用脂質包遞送之實驗，將Cas9 mRNA及gRNA在維持培養基中各自分別稀釋至2 mg/ml，且將各2.9 μl之Cas9 mRNA及gRNA添加至含有12.5 μl之50 mM檸檬酸鈉、200 mM pH為5之氯化鈉及6.9 μl水之孔（於96孔Eppendorf盤中）中。隨後，添加12.5 μl脂質包調配物，接著添加12.5 μl水及150 μl TSS。將各孔使用肝細胞維持培養基稀釋至20 ng/μl（相對於總RNA含量），且隨後用6%新鮮小鼠血清稀釋至10 ng/μl（相對於總RNA含量）。從細胞中抽吸培養基，之後進行轉染，且將40 μl脂質包/RNA混合物添加至細胞中，接著添加MOI為1e5之AAV（稀釋於維持培養基中）。如本文所描述，治療後72小時收集培養基以進行分析，且收穫細胞以進行進一步分析。

螢光素酶分析

【0233】 對於涉及於細胞培養基中之NanoLuc偵測之實驗，將一個體積之Nano-Glo®螢光素酶分析受質與50體積之Nano-Glo®螢光素酶分析緩衝液組合。在Promega Glomax轉盤上以0.5 sec整合時間使用1:10稀釋之樣品（50 μl試劑

+ 40 μl水+ 10 μl細胞培養基）運作分析。

【0234】 對於涉及於細胞培養基中之HiBit標籤偵測之實驗，將LgBiT蛋白及Nano-GloR HiBiT胞外受質在室溫Nano-GloR HiBiT胞外緩衝液中分別以1:100及1:50稀釋。在Promega Glomax轉盤上以1.0 sec整合時間使用1:10稀釋之樣品（50 μl試劑+ 40 μl水+ 10 μl細胞培養基）運作分析。

活體內遞送LNP及/或AAV

【0235】 經由側尾部靜脈給藥小鼠以AAV、LNP、AAV及LNP兩者或媒劑（PBS + 0.001% Pluronic（對於AAV媒劑），TSS（對於LNP媒劑））。以0.1 mL/隻動物之體積及如本文所描述之量（載體基因體/小鼠，「vg/ms」）投予AAV。將LNP稀釋於TSS中且以如本文所指示之量、以約5微升/公克體重投予。典型地，若適用，則首先對小鼠注射AAV且隨後注射LNP。如下文進一步描述，在治療後各種時間點，收集血清及/或肝組織以進行某些分析。

人類因子IX（hFIX）ELISA分析

【0236】 對於試管內研究，根據製造商方案使用人類因子IX ELISA套組（Abcam，目錄號ab188393）測定在細胞培養基中分泌之總人類因子IX含量。經分泌之hFIX含量係使用4參數邏輯擬合偏離標準曲線來定量且表示為ng/ml培養基。

【0237】 對於活體內研究，如所指示收集血液且分離血清或血漿。根據製造商方案使用人類因子IX ELISA套組（Abcam，目錄號ab188393）測定總人類因子IX含量。血清或血漿hFIX含量係使用4參數邏輯擬合偏離標準曲線來定量且表示為μg/mL血清。

次世代定序法（「next-generation sequencing；NGS」）及命中目標裂解效率分析

【0238】 利用深度定序法以識別例如在白蛋白之內含子1內由基因編輯引入之插入及刪除之存在。在目標位點周圍設計PCR引子且擴增所關注之基因體區域。按領域標準進行引子序列設計。

【0239】 根據製造商方案（Illumina）執行額外PCR以添加化學物質以進行定序。在Illumina MiSeq儀器上對擴增子進行定序。在消除具有低品質分數之讀段之後，將讀段與參考基因體進行比對。將含有該等讀段之所得檔案映射至參考基因體（BAM檔案），其中選擇重疊所關注之目標區之讀段，且計算野生型讀段之數目相對於含有插入或缺失（「插入缺失」）之讀段之數目。

【0240】 編輯百分比（例如「編輯效率」或「編輯%」）定義為具有插入或缺失（「插入缺失」）之序列讀段之總數目除以包括野生型之序列讀段之總數目。

原位雜合分析

【0241】 BaseScope（ACDbio，Newark，CA）為可提供例如含有插入轉殖基因（hFIX）及來自插入位點（白蛋白之外顯子1）之編碼序列之雜合mRNA轉錄物中之外顯子接合點之專一性偵測的專用RNA原位雜合技術。BaseScope用於量測表現雜合mRNA之肝臟細胞之百分比。

【0242】 為偵測雜合mRNA，由ACDbio（Newark，CA）設計可在插入雙向構築體之後產生之針對雜合mRNA之兩個探針。探針中之一者設計成偵測由在一個位向插入構築體產生之雜合mRNA，而另一探針設計成偵測由在另一位向插入構築體產生之雜合mRNA。收集來自不同小鼠組之肝且進行新鮮冷凍切片。根據製造商方案執行使用單個探針或合併探針進行之BaseScope分析。藉由HALO

軟體掃描且分析載玻片。此分析之本底（生理鹽水治療組）為0.58%。

實施例2-試管內測試具有及不具有同源臂之用於白蛋白之內含子1之插入模板

【0243】 在此實施例中，例如如實施例1中所描述，培養Hepa1-6細胞，且在存在或不存在遞送Cas9 mRNA及G000551之LNP之情況下用具有各種形式之插入模板（例如具有單股基因體（「ssAAV」）或自補基因體（「scAAV」））的AAV對其進行治療（n=3）。如實施例1中所描述來製備AAV及LNP。如實施例1中所描述，在治療後，收集培養基以用於人類因子IX含量。

【0244】 Hepa1-6細胞為繼續在培養物中分裂之永生化小鼠肝臟細胞系。如圖2中所示（治療後72小時時間點），例如在插入循環細胞中之白蛋白之內含子1中之後，包含200個bp同源臂之載體（來源於質體P00204之scAAV）引起可偵測之hFIX表現。在此實驗中，來源於P00123之AAV載體（缺乏同源臂之scAAV）及來源於P00147之AAV載體（缺乏同源臂之ssAAV雙向構築體）之使用不引起可偵測之hFIX表現。將細胞保持在培養物中，且當在治療後30天時進行再分析時確認此等結果（資料未示出）。

實施例3-活體內測試具有及不具有同源臂之用於白蛋白之內含子1之插入模板

【0245】 在此實施例中，如實施例2中試管內測試，用來源於相同質體（P00123、P00204及P00147）之AAV治療小鼠。如實施例1中所描述製備且給藥給藥材料。給藥（對於各組，n=5）C57B1/6小鼠以各3e11之載體基因體（vg/ms），接著為劑量為4 mg/kg（相對於總RNA貨物含量）之包含G000551（「G551」）之LNP。給藥後四週，使動物安樂死，且收集肝組織及血清以分別用於編輯及hFIX表現。

【0246】 如圖3A及表12中所示，在經包含靶向鼠白蛋白之內含子1之

gRNA之LNP治療之各動物組中偵測到~60%的肝編輯量。然而，不管各治療組中之穩健且一致之編輯量如何，接受不具有同源臂之ssAAV載體（來源於P00147之載體）與LNP組合治療之動物產生於血清中之最高hFIX表現量（圖3B及表13）。

表12：插入缺失%

模板	平均插入缺失（%）	標準差插入缺失（%）
scAAV 鈍化型（P00123）	66.72	4.09
ssAAV 鈍化型（P00147）	68.10	2.27
ssAAV HR（P00204）	70.16	3.68
僅 LNP	68.24	6.47
媒劑	0.28	0.08

表13：因子IX含量（μg/mL）

模板	平均因子 IX（μg/mL）	標準差因子 IX（μg/mL）
scAAV 鈍化型（P00123）	0.75	0.28
ssAAV 鈍化型（P00147）	2.92	1.04
ssAAV HR（P00204）	0.96	0.35
僅 LNP	0	0
媒劑	0	0

實施例4-試管內測試具有及不具有同源臂之用於白蛋白之內含子1之ssAAV插入模板

【0247】 此實施例中所描述之實驗檢驗將同源臂活體內併入ssAAV載體中之效果。

【0248】 如實施例1中所描述製備且給藥用於此實驗中之給藥材料。給藥（對於各組，n=5）C57B1/6小鼠以3e11 vg/ms，接著為劑量為0.5 mg/kg（相對於總RNA貨物含量）之包含G000666（「G666」）或G000551（「G551」）之LNP。給藥後四週，收集動物血清以用於hFIX表現。

【0249】 如圖4A及表14中所示，使用具有不對稱同源臂之ssAAV載體（對於來源於質體P00350、P00356及P00362之載體，分別為300/600個bp臂、300/2000個bp臂及300/1500個bp臂）以插入由G551靶向之白蛋白內含子1位點中引起循環hFIX含量低於分析之偵測下限。然而，使用不具有同源臂且在雙向位向具有兩個hFIX開放閱讀框（ORF）之ssAAV載體（來源於P00147）在各動物中產生可偵測之循環hFIX含量。

【0250】 類似地，相較於使用不具有同源臂之雙向載體（來源於P00147），使用分別來自質體P00353及P00354之具有對稱同源臂之ssAAV載體以插入由G666靶向之白蛋白內含子1位點中產生較低但可偵測之含量（參見圖4B及表15）。

表14：hFIX血清含量 AAV	平均血清FIX（μg/mL）	標準差血清FIX（μg/mL）
P00147	5.13	1.31
P00350	-0.22	0.08
P00356	-0.23	0.04
P00362	-0.09	0.16

表15：hFIX血清含量

AAV	平均血清FIX（μg/mL）	標準差血清FIX（μg/mL）
P00147	7.72	4.67
P00353	0.20	0.23
P00354	0.46	0.26

實施例5-試管內篩選初級小鼠肝細胞中之白蛋白之內含子1中之20個目標位點上的雙向構築體

【0251】 已證實，缺乏同源臂之雙向構築體勝過具有用於插入白蛋白之內含子1中之其他組態之載體，此實施例中所描述之實驗檢驗更改剪接受體之作用。在一組目標位點上利用20個不同之靶向初級小鼠肝細胞（PMH）中之鼠白蛋白之內含子1之gRNA測試此等變化雙向構築體。

【0252】 如實施例1中所描述製備在此實施例中測試之ssAAV及脂質包遞送材料且遞送至PMH，其中AAV之MOI為1e5。在治療後，收集經分離之基因體DNA及細胞培養基以分別進行編輯及轉殖基因表現分析。載體中之各者包含可如實施例1中所描述經由基於螢光素酶之螢光偵測來量測之報導體，在圖5C中繪製為相對螢光素酶單元（「relative luciferase unit；RLU」）。舉例而言，包含hFIX ORF之AAV載體含有融合在其3'端處之HiBit肽，且僅包含報導基因之AAV載體包含NanoLuc ORF（除GFP之外）。所測試之載體中之各者之示意圖提供於圖5A中。所測試之gRNA示於圖5B及圖5C中，對於表5中所列舉之gRNA，使用縮短編號（例如其中略去前導零（leading zero），例如其中在表5中「G551」對應於「G000551」）。

【0253】 如圖5B及表16中所示，在整個所測試之各組合中偵測到治療組中之各者之一致但變化之編輯量。使用各種模板與引導RNA組合進行之轉殖基因表現示於圖5C中。如圖5D中所示，相當大水準之插入缺失形成不一定引起更高效之轉殖基因表現。如藉由相對螢光素酶活性所量測，並非所有在相當大插入缺失中生成之引導物均產生高含量之具有相同插入模板之蛋白質。當不包括具有少於10%編輯之引導物時，使用P00411源性模板及P00418源性模板，在插入缺失與螢光素酶活性之間，R^2值分別為0.54及0.37（圖5D）。引起關注地，不管不同ORF及剪接受體如何，所測試之三個載體之間之如在RLU中所量測之相對表現量為一致的，證實雙向構築體系統例如用於將所關注之轉殖基因插入白蛋白之內含子1中之穩健性、可再生性及模塊性（參見圖5C及表17）。小鼠白蛋白剪接受體及人類FIX剪接受體各自引起有效之轉殖基因表現。

表16：插入缺失% 引導物ID	P00411		P00418		P00415	
	平均插入缺失（%）	標準差插入缺失（%）	平均插入缺失（%）	標準差插入缺失（%）	平均插入缺失（%）	標準差插入缺失（%）
G000551	67.4	1.42	70.67	2.29	66.73	4.90
G000552	90.93	0.15	91.10	2.43	90.37	1.01
G000553	77.80	3.83	77.47	1.87	80.50	0.85

G000554	72.37	6.49	70.53	3.16	70.60	2.91
G000555	35.37	2.63	35.77	9.34	40.47	4.75
G000666	62.47	3.87	50.90	19.41	65.90	3.99
G000667	30.57	2.73	25.30	3.67	31.67	2.29
G000668	63.60	2.02	66.65	4.60	68.30	4.90
G000669	19.10	2.51	19.33	1.53	18.70	1.25
G000670	47.80	3.27	49.10	4.42	51.97	2.06
G011722	4.20	0.72	4.27	1.20	4.20	0.26
G011723	5.63	1.27	6.07	0.15	5.93	0.15
G011724	6.10	1.28	8.50	2.69	7.13	1.27
G011725	1.93	0.29	2.60	0.79	2.53	0.65
G011726	10.73	1.46	11.70	0.50	12.43	1.33
G011727	14.20	1.56	14.80	2.36	16.20	2.69
G011728	10.55	1.20	13.65	0.92	15.50	1.56
G011729	5.00	0.10	5.63	0.25	6.00	1.01
G011730	7.83	0.97	9.13	0.59	7.33	0.59
G011731	23.70	0.66	25.27	1.21	24.87	1.01
僅 AAV	0.15	0.07	0.05	0.07	0.10	0.00

表17：螢光素酶表現

引導物 ID	P00411		P00418		P00415	
	平均螢光素酶（RLU）	標準差螢光素酶（RLU）	平均螢光素酶（RLU）	標準差螢光素酶（RLU）	平均螢光素酶（RLU）	標準差螢光素酶（RLU）
G000551	58000.00	4331.28	41800.00	2165.64	78633.33	20274.70
G000552	95700.00	10573.08	80866.67	27911.35	205333.33	30664.86
G000553	205333.33	52993.71	177333.33	32929.22	471666.67	134001.00
G000554	125333.33	55949.38	91933.33	19194.10	232666.67	67002.49
G000555	59933.33	11566.04	77733.33	11061.80	155666.67	15947.83
G000666	88500.00	28735.87	93266.67	30861.19	313000.00	15394.80
G000667	75333.33	22653.11	68966.67	27222.11	153000.00	30805.84
G000668	164000.00	56320.51	133400.00	65111.29	429000.00	120751.80
G000669	28933.33	11636.29	22033.33	2413.16	46466.67	6543.19
G000670	162666.67	32959.57	200000.00	33867.39	424666.67	36473.73
G011722	16766.67	3384.28	8583.33	4103.10	24000.00	8915.16
G011723	22733.33	7252.82	17133.33	4905.44	26100.00	8109.87
G011724	17300.00	2400.00	28033.33	9091.94	30933.33	3365.02
G011725	8253.33	1163.20	8890.00	1429.27	20366.67	13955.05
G011726	12223.33	3742.54	11610.00	2490.44	14950.00	8176.03
G011727	35600.00	8128.35	36300.00	12301.22	86700.00	5023.94
G011728	14900.00	5011.99	22466.67	7130.45	38166.67	13829.08
G011729	10460.00	2543.95	11223.33	2220.28	26966.67	16085.50
G011730	14833.33	2307.24	21700.00	8681.59	41233.33	25687.03
G011731	16433.33	3274.65	22566.67	2205.30	20756.67	13096.20
僅 AAV	217.00	15.56	215.00	15.56	207.00	1.41

實施例6-活體內篩選白蛋白內含子1目標位點上之雙向構築體

【0254】 如實施例1中所描述製備在此實施例中測試之ssAAV及LNP且遞送至C57Bl/6小鼠以評估活體內目標位點上之雙向構築體之效能。給藥後四週，使動物安樂死，且收集肝組織及血清以分別用於編輯及hFIX表現。

【0255】 在初始實驗中，將含有10種不同靶向白蛋白之內含子1之gRNA之10種不同LNP調配物以及來源於P00147之ssAAV遞送至小鼠。分別以3e11 vg/ms及4 mg/kg（相對於總RNA貨物含量）遞送AAV及LNP（對於各組，n=5）。在此實驗中測試之gRNA示於圖6中。如圖6及表18中所示，如試管內所觀測，相當大水準之插入缺失形成不預測轉殖基因之插入或表現。

表18：hFIX血清含量及插入缺失%

引導物	平均插入缺失（%）	標準差插入缺失（%）	平均螢光素酶（RLU）	標準差螢光素酶（RLU）
G000551	75.02	1.27	3.82	3.38
G000555	51.18	1.19	32.56	9.05
G000553	62.78	2.64	25.07	4.04
G000667	52.96	4.96	32.03	6.74
G000554	55.24	2.28	29.48	7.34
G000552	67.56	1.73	14.79	5.34
G000668	43.14	5.78	26.72	7.97
G000669	50.68	2.97	10.70	4.43
G000666	64.62	1.34	26.19	5.56
G000670	55.90	1.30	30.96	8.44

【0256】 在單獨實驗中，在活體內測試在實施例5中試管內測試之一組靶向20個不同目標位點之20個gRNA。為此目的，將含有20個靶向白蛋白之內含子1之gRNA之LNP調配物以及來源於P00147之ssAAV遞送至小鼠。分別以3e11 vg/ms及1 mg/kg（相對於總RNA貨物含量）遞送AAV及LNP。在此實驗中測試之gRNA示於圖7A及圖7B中。

表19肝中之編輯

引導物	平均肝編輯（%）	標準差肝編輯（%）
G000551	59.48	4.02
G000555	58.72	3.65

G000553	51.26	2.81
G000554	33.04	8.76
G000555	12.72	4.46
G000666	53.60	4.92
G000667	26.74	4.98
G000668	39.22	3.04
G000669	33.34	4.77
G000670	47.50	5.58
G011722	10.34	1.68
G011723	4.02	0.84
G011724	2.46	0.64
G011725	8.26	1.24
G011726	6.90	1.01
G011727	13.33	6.43
G011728	35.78	9.34
G011729	4.62	1.46
G011730	12.68	3.14
G011731	26.70	1.86

表20：血清hFIX含量

引導物	第 1 週		第 2 週		第 4 週	
	平均 FIX（μg/mL）	標準差 FIX（μg/mL）	平均 FIX（μg/mL）	標準差 FIX（μg/mL）	平均 FIX（μg/mL）	標準差 FIX（μg/mL）
G000551	10.88	2.74	10.25	2.51	9.39	3.48
G000555	13.34	2.09	12.00	2.75	12.43	2.57
G000553	17.64	4.34	20.27	6.35	15.31	2.43
G000554	12.79	4.99	14.29	6.09	12.74	4.93
G000555	11.94	5.79	11.99	5.76	8.61	4.02
G000666	21.63	1.32	20.65	1.55	17.23	0.62
G000667	16.77	2.86	12.35	2.85	12.57	5.60
G000668	21.35	1.51	18.20	3.18	17.72	2.25
G000669	5.76	2.10	6.72	2.93	3.39	0.78
G000670	18.18	2.17	19.16	3.05	15.49	3.61
G011722	8.07	1.74	7.74	2.41	8.07	1.74
G011723	2.11	0.28	1.65	0.28	2.11	0.28
G011724	0.92	0.43	0.60	0.30	0.92	0.43
G011725	1.75	0.77	1.14	0.67	1.75	0.77
G011726	0.59	0.30	1.01	0.64	0.59	0.30
G011727	6.71	2.80	6.90	3.68	6.71	2.80
G011728	11.77	3.12	12.29	3.43	11.77	3.12
G011729	0.94	0.35	0.89	0.29	0.94	0.35
G011730	5.93	1.77	6.33	1.73	5.93	1.77
G011731	3.56	0.87	3.78	0.50	3.56	0.87
僅 AAV	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
媒劑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
人類血清	3.63	0.32	3.61	0.35	3.28	0.03

【0257】 如圖7A及表19中所示，在整個所測試之各LNP/載體組合中偵測到治療組中之各者之變化之編輯量。然而，如圖7B中所示且與實施例5中所描述之試管內資料一致，更高編輯量不一定引起更高之活體內轉殖基因表現量，指示雙向構築體之編輯與插入/表現之間缺乏相關性。實際上，所達成之編輯之量與如在圖7D及表20中所提供之曲線圖中所觀察到之hFIX表現之量之間存在極少相關性。詳言之，當從分析中移除達成少於10%編輯之彼等gRNA時，在此實驗之編輯資料集與表現資料集之間計算出僅0.34之R^2值。引起關注地，如圖7C中所示，提供比較如在實施例5之試管內實驗之RLU中所量測之表現量與在此實驗中偵測到之活體內轉殖基因表現量的相關性曲線圖，其中R^2值為0.70，證實初級細胞篩選與活體內治療之間之正相關性。

【0258】 為評估呈細胞含量之雙向構築體之插入，例如如實施例1中所描述，使用原位雜合法（BaseScope）分析來自經治療之動物之肝組織。此分析利用可偵測hFIX轉殖基因與小鼠白蛋白外顯子1序列之間之接合點之探針作為雜合轉錄物。如圖8A中所示，在接受AAV及LNP兩者之動物中偵測到對雜合轉錄物呈陽性之細胞。特定言之，當僅投予AAV時，少於1.0%細胞對雜合轉錄物呈陽性。在投予包含G011723、G000551或G000666之LNP之情況下，4.9%、19.8%或52.3%細胞對雜合轉錄物呈陽性。另外，如圖8B中所示，循環hFIX含量與對雜合轉錄物呈陽性之細胞之數目相關。最後，分析利用可偵測在任一位向之雙向hFIX構築體之插入之合併探針。然而，當使用僅偵測單一位向之單一探針時，對雜合轉錄物呈陽性之細胞之量為使用合併探針偵測到之該量之約一半（在一個實施例中，4.46%對9.68%），表明雙向構築體實際上能夠在任一位向插入白蛋白之內含子1中，產生與在蛋白質含量下之轉殖基因表現之量相關的經表現之雜合轉錄物。此等資料顯示所達成之循環蛋白質含量視用於插入之引導物而定。

實施例7-活體內AAV及LNP遞送之時序

【0259】 在此實施例中，檢驗用於靶向插入白蛋白之內含子1中之包含雙向hFIX構築體之ssAAV與LNP遞送之間的時序。

【0260】 如實施例1中所描述製備在此實施例中測試之ssAAV及LNP且遞送至小鼠。LNP調配物含有G000551，且雙向模板係作為來源於P00147之ssAAV來遞送。分別以3e11 vg/ms及4 mg/kg（相對於總RNA貨物含量）遞送AAV及LNP（對於各組，n=5）。「僅模板」同屬性群僅接受AAV，而「PBS」同屬性群不接受AAV或LNP。一個同屬性群在第0天依序接受（相隔數分鐘）AAV及LNP(「第0天模板+ LNP」）；另一同屬性群在第0天接受AAV且在第1天接受LNP（「第1天模板+ LNP」）；且最終同屬性群在第0天接受AAV且在第7天接受LNP（「第7天模板+ LNP」）。在1週、2週及6週時，收集血漿以進行hFIX表現分析。

【0261】 如圖9中所示，在各分析時間在各同屬性群中偵測hFIX，在AAV遞送之後第1週之同一天接受LNP劑量之同屬性群之1週時間點除外。

實施例8-在遞送AAV之後多次給藥LNP

【0262】 在此實施例中，檢驗用於靶向插入白蛋白之內含子1中之ssAAV投予後之LNP重複給藥之效果。

【0263】 如實施例1中所描述製備在此實施例中測試之ssAAV及LNP且遞送至C57Bl/6小鼠。LNP調配物含有G000551，且ssAAV來源於P00147。分別以3e11 vg/ms及0.5 mg/kg（相對於總RNA貨物含量）遞送AAV及LNP（對於各組，n=5）。「僅模板」同屬性群僅接受AAV，而「PBS」同屬性群不接受AAV或LNP。一個同屬性群在第0天依序接受（相隔數分鐘）AAV及LNP且不進行進一步治療（在圖10中，「模板+ LNP（1×）」）；另一同屬性群在第0天依序接受（相隔數分鐘）AAV及LNP且在第7天接受第二劑量（在圖10中，「模板+ LNP（2×）」）；

且最終同屬性群在第0天依序接受（相隔數分鐘）AAV及LNP、在第7天接受第二劑量之LNP且在第14天接受第三劑量之LNP（在圖10中，「模板+LNP（3×）」）。在投予AAV後1、2、4及6週時，收集血漿以進行hFIX表現分析。

【0264】 如圖10中所示，在各分析時間在各同屬性群中偵測hFIX，且多次後續劑量之LNP未顯著地增加hFIX表現之量。

實施例9-活體內hFIX表現之持久性

【0265】 在此實施例中評估經治療之動物中之隨時間推移之靶向插入白蛋白之內含子1中之後hFIX表現之持久性。為此目的，在經治療之動物之血清中量測hFIX作為一年持久性研究之部分。

【0266】 如實施例1中所描述製備在此實施例中測試之ssAAV及LNP且遞送至C57B1/6小鼠。LNP調配物含有G000551，且ssAAV來源於P00147。以3e11 vg/ms遞送AAV，且以0.25或1.0 mg/kg遞送LNP（相對於總RNA貨物含量）（對於各組，n=5）。

【0267】 如圖11A及圖11B及表21-22中所示，對於兩個組，在各評估時間點持續從白蛋白之內含子1進行之hFIX表現至12週。咸信在8週時觀測到之量下降係歸因於ELISA分析之變化性。在第2週及第41週藉由ELISA量測血清白蛋白含量，顯示在整個研究中循環白蛋白含量得到維持。

表21：FIX含量

週數	劑量			
	0.25 mpk LNP		1 mpk LNP	
	平均 hFIX（μg/mL）	標準差 hFIX（μg/mL）	平均 hFIX（μg/mL）	標準差 hFIX（μg/mL）
2	0.48	0.21	2.24	1.12
4	0.55	0.18	2.82	1.67
8	0.40	0.17	1.72	0.77
12	0.48	0.20	2.85	1.34
20	0.48	0.27	2.45	1.26

41	0.79	0.49	4.63	0.95

表22：hFIX含量

週數	劑量			
	0.25 mpk LNP		1 mpk LNP	
	平均 hFIX（μg/mL）	標準差 hFIX（μg/mL）	平均 hFIX（μg/mL）	標準差 hFIX（μg/mL）
2	0.87	0.15	4.02	1.75
8	0.99	0.15	4.11	1.41
12	0.93	0.14	4.15	1.35
20	0.83	0.22	4.27	1.54
41	0.83	0.37	4.76	1.62
52	0.82	0.25	4.72	1.54

實施例10-變化劑量之AAV及LNP調節活體內hFIX表現之作用

【0268】 在此實施例中，在C57B1/6小鼠中評估在靶向插入白蛋白之內含子1中之後改變AAV及LNP兩者之劑量以調節hFIX表現之作用。

【0269】 如實施例1中所描述製備在此實施例中測試之ssAAV及LNP且遞送至小鼠。LNP調配物含有G000553，且ssAAV來源於P00147。以1e11、3e11、1e12或3e12 vg/ms遞送AAV，且以0.1、0.3或1.0 mg/kg遞送LNP（相對於總RNA貨物含量）（對於各組，n=5）。給藥後兩週，使動物安樂死，且收集血清以進行hFIX表現分析。

【0270】 如圖12A（1週）及圖12B（2週）及表23中所示，改變AAV或LNP之劑量可調節從白蛋白之內含子1進行之之活體內hFIX表現之量。

表23：血清hFIX

時間點	RNP 劑量（mg/kg）	AAV 劑量（MOI）	平均 FIX（ng/ml）	SD	N
第 1 週	0.1	1E+11	0.08	0.02	2
		3E+11	0.11	0.04	5
		1E+12	0.41	0.15	5
		3E+12	0.61	0.17	5
	0.3	1E+11	0.36	0.14	5
		3E+11	0.67	0.26	5

時間點	RNP劑量（mg/kg）	AAV劑量（MOI）	平均FIX（ng/ml）	SD	N
		1E+12	1.76	0.14	5
		3E+12	4.70	2.40	5
	1.0	1E+11	3.71	0.31	4
		3E+11	8.00	0.51	5
		1E+12	14.17	1.38	5
		3E+12	20.70	2.79	5
	人類血清 1:1000		6.62	-	1
第2週	0.1	1E+11	0.12	0.01	2
		3E+11	0.26	0.07	5
		1E+12	0.83	0.24	5
		3E+12	1.48	0.35	5
	0.3	1E+11	0.70	0.26	4
		3E+11	1.42	0.37	5
		1E+12	3.53	0.49	5
		3E+12	8.94	4.39	5
	1.0	1E+11	5.40	0.47	4
		3E+11	12.31	2.45	5
		1E+12	17.89	1.95	5
		3E+12	25.52	3.62	5
	人類血清 1:1000		4.47	-	1

實施例11-試管內篩選初級食蟹獼猴及初級人類肝細胞中之目標位點上之雙向構築體

【0271】 在此實施例中，在一組目標位點上利用分別靶向食蟹獼猴（「cynomolgus；cyno」）之內含子1及初級cyno（PCH）中之人類白蛋白以及初級人類肝細胞（PHH）之gRNA測試包含雙向構築體之ssAAV載體。

【0272】 如實施例1中所描述製備在此實施例中測試之ssAAV及脂質包遞送材料且遞送至PCH及PHH。在治療後，收集經分離之基因體DNA及細胞培養基以分別進行編輯及轉殖基因表現分析。載體中之各者包含可如實施例1中所描述經由基於螢光素酶之螢光偵測來量測之報導體（來源於質體P00415），在圖13B及圖14B中繪製為相對螢光素酶單元（「RLU」）。以圖形方式示於圖13B及圖14B中之RLU資料在下表3及表4中數值上再生。舉例而言，AAV載體含有NanoLuc ORF（除GFP之外）。所測試之載體之示意圖提供於圖13B及圖14B中。

對於表1及表3中所列舉之所測試之gRNA，gRNA係使用縮短編號示於圖中之各者中。

【0273】 如針對PCH之圖13A及針對PHH之圖14A中所示，偵測到所測試之組合中之各者之變化之編輯量（由於用於基於擴增子之定序之某些引子對失效，故在PCH實驗中測試之一些組合之編輯資料不報導於圖13A及表3中）。以圖形方式示於圖13A及圖14A中之編輯資料在下表3及表4中數值上再生。然而，如圖13B、圖13C及圖14B以及圖14C中所示，相當大水準之插入缺失形成不預測轉殖基因之插入或表現，指示分別PCH及PHH中之雙向構築體之編輯與插入/表現之間之相關性極少。作為一個量度，圖13C中所計算之R^2值為0.13，且圖14D之R^2值為0.22。

表3：遞送至初級食蟹獼猴肝細胞之sgRNA之白蛋白內含子1編輯及轉殖基因表現資料

引導物 ID	平均編輯%	標準差編輯%	平均 RLU	標準差 RLU
G009867	25.05	0.21	10650.67	1455.97
G009866	18.7	3.96	75556.67	12182.98
G009876	14.85	4.88	27463.33	10833.53
G009875	12.85	2.33	51660.00	6362.36
G009874	28.25	6.01	270433.30	133734.10
G009873	42.65	5.59	178600.00	87607.25
G009865	59.15	0.21	301666.70	18610.03
G009872	48.15	3.46	320233.30	63517.43
G009871	46.5	5.23	211966.70	65852.44
G009864	33.2	8.34	210033.30	61201.33
G009863	54.8	12.45	69853.33	15216.92
G009862	44.6	7.21	508666.70	119876.30
G009861	28.65	0.21	178666.70	15821.93
G009860	33.2	7.07	571333.30	52728.87
G009859	0.05	0.07	258333.30	79052.73
G009858	14.65	1.77	402333.30	25579.94
G009857	23	0.99	312333.30	73036.52
G009856	14.8	0.99	95900.00	21128.42
G009851	1.5	0.42	105766.70	27048.91
G009868	12.15	2.47	43033.33	9141.85
G009850	63.45	13.93	228200.00	101542.10
G009849	57.55	8.27	225400.00	46001.30

G009848	33	5.37	156333.30	20647.84
G009847	66.75	7	100866.70	22159.72
G009846	61.85	5.02	31766.67	10107.59
G009845	54.4	7.5	43020.00	11582.23
G009844	47.15	2.05	110466.70	32031.44

表4：遞送至初級人類肝細胞之sgRNA之白蛋白內含子1編輯及轉殖基因表現資料

引導物 ID	平均編輯%	標準差編輯%	平均 RLU	標準差 RLU
G009844	19.07	2.07	268333.30	80432.17
G009851	0.43	0.35	18033.33	2145.54
G009852	47.20	3.96	18400.00	2251.67
G009857	0.10	0.14	71100.00	14609.24
G009858	8.63	9.16	32000.00	18366.55
G009859	3.07	3.50	59500.00	16014.99
G009860	18.80	4.90	190333.30	54307.76
G009861	10.27	2.51	62233.33	9865.26
G009866	13.60	13.55	96200.00	46573.81
G009867	12.97	3.04	3916.67	1682.03
G009868	0.63	0.32	10176.67	2037.80
G009874	49.13	0.60	318000.00	114118.40
G012747	3.83	0.23	51000.00	6161.17
G012748	1.30	0.35	17433.33	2709.86
G012749	9.77	1.50	75066.67	11809.04
G012750	42.73	4.58	5346.67	2977.35
G012751	7.77	1.16	32066.67	18537.62
G012752	32.93	2.27	402000.00	83144.45
G012753	21.20	2.95	71800.00	32055.73
G012754	0.60	0.10	16933.33	4254.80
G012755	1.10	0.10	13833.33	3685.56
G012756	2.17	0.40	35600.00	6055.58
G012757	1.07	0.25	13993.33	6745.08
G012758	0.90	0.10	34900.00	15308.82
G012759	2.60	0.35	30566.67	15287.36
G012760	39.10	6.58	6596.67	2133.13
G012761	36.17	2.43	467666.70	210965.20
G012762	8.50	0.57	217000.00	13000.00
G012763	47.07	3.07	142333.30	37581.02
G012764	44.57	5.83	1423333.00	261023.60
G012765	19.90	1.68	179666.70	57011.69
G012766	8.50	0.28	243333.30	17473.79

【0274】 另外，在一組目標位點上利用靶向初級人類肝細胞（PHH）中之人類白蛋白之內含子1之單引導RNA測試包含雙向構築體之ssAAV載體。

【0275】 如實施例1中所描述製備ssAAV及LNP材料且遞送至PHH。在治療後，收集經分離之基因體DNA及細胞培養基以分別進行編輯及轉殖基因表現分析。載體中之各者包含可如實施例1中所描述經由基於螢光素酶之螢光偵測來量測之報導體（來源於質體P00415），在圖14D中繪製為且在表24中顯示為相對螢光素酶單元（「RLU」）。舉例而言，AAV載體含有NanoLuc ORF（除GFP之外）。所測試之載體之示意圖提供於圖13B及圖14B中。對於表1及表7中所列舉之所測試之gRNA，gRNA係使用縮短編號示於圖14D中。

表24：遞送至初級食蟹獼猴肝細胞之sgRNA之白蛋白內含子1轉殖基因表現資料

引導物	平均螢光素酶（RLU）	標準差螢光素酶（RLU）
G009844	3,700,000	509,117
G009852	281,000	69,296
G009857	1,550,000	127,279
G009858	551,000	108,894
G009859	1,425,000	77,782
G009860	2,240,000	183,848
G009861	663,500	238,295
G009866	274,000	11,314
G009867	44,700	566
G009874	2,865,000	431,335
G012747	651,000	59,397
G012749	867,000	93,338
G012752	4,130,000	268,701
G012753	1,145,000	162,635
G012757	579,000	257,387
G012760	129,000	36,770
G012761	4,045,000	728,320
G012762	2,220,000	127,279
G012763	1,155,000	205,061
G012764	11,900,000	1,555,635
G012765	1,935,000	134,350
G012766	2,050,000	169,706
LNP	8,430	212

實施例12-活體內測試非人類靈長類動物中之人類因子9基因插入

【0276】 在此實施例中，經由投予腺相關病毒（AAV）及/或具有各種引導物之脂質奈米粒子（LNP）執行評估食蟹獼猴中之人類因子9基因插入及hFIX蛋白表現之8週研究。此研究係用如上文所描述製備之LNP調配物及AAV調配物來進行。各LNP調配物含有Cas9 mRNA及引導RNA（gRNA），其中mRNA:gRNA重量比為2:1。該ssAAV係來源於P00147。

【0277】 在n=3之同屬性群中治療雄性食蟹獼猴。藉由以表5中所描述之劑量進行慢推注注射或輸注來給藥動物以AAV。在AAV治療之後，藉由慢推注或

輸注使動物接受如表5中所描述之緩衝液或LNP。

【0278】 給藥後兩週，經由經單超音波引導之經皮生檢收集肝試樣。將各生檢試樣在液氮中急驟冷凍且儲存於-86℃至-60℃下。藉由如先前所描述之NGS定序法執行肝試樣編輯分析。

【0279】 對於因子IX ELISA分析，在給藥後第7天、第14天、第28天及第56天從動物收集血液樣品。收集血液樣品且在血液抽取之後加工成血漿，且儲存於-86℃至-60℃下直至分析為止。

【0280】 藉由ELISA由血漿樣品測定總人類因子IX含量。簡言之，使Reacti-Bind 96孔微量盤（VWR目錄號PI15041）塗佈有濃度為1 μg/ml之捕捉抗體（針對人類因子IX抗體之小鼠mAB（HTI，目錄號AHIX-5041）），隨後使用1× PBS及5%牛血清白蛋白阻斷。接著，在單獨孔中培育稀釋於食蟹獼猴血漿中之經純化之人類因子IX蛋白之測試樣品或標準品（ERL，目錄號HFIX 1009，批號HFIX4840）。吸附濃度為100 ng/ml之偵測抗體（綿羊抗人類因子9多株抗體，Abcam，目錄號ab128048）。使用100 ng/mL二級抗體（具有HRP之驢抗綿羊IgG pAb，Abcam，目錄號ab97125）。使用TMB受質試劑組（BD OptEIA目錄號555214）發展盤。在微量盤讀取器（Molecular Devices i3系統）上在450 nm處以分光光度法評估光密度，且使用SoftMax pro 6.4對其進行分析。

【0281】 偵測到插入缺失形成，確認編輯發生。NGS資料顯示有效之插入缺失形成。NHP中從白蛋白基因座進行之hFIX表現係藉由ELISA來量測且描繪於表6及圖15中。hFIX血漿含量達到先前描述為治療上有效之含量（George,等人, NEJM 377(23), 2215-27, 2017）。

【0282】 如所量測，循環hFIX蛋白含量持續貫穿八週研究（參見圖15，顯示第7天、第14天、第28天及第56天之相應~135、~140、~150及~110 ng/mL平均含量），達成介於~75 ng/mL至~250 ng/mL範圍內之蛋白質含量。使用R338L

功能亢進hFIX變異體之高~8倍比活性計算血漿hFIX含量（Simioni等人, NEJM 361(17), 1671-75, 2009）（其報導390 ± 28 U/毫克之hFIX-R338L之蛋白質比活性，及45 ± 2.4 U/毫克之野生型因子IX之蛋白質比活性）。計算在此實施例中測試之功能亢進因子IX變異體之功能上標準化因子IX活性，實驗在8週研究內達成對應於野生型因子IX活性之約20%-40%之於NHP中之穩定人類因子IX蛋白含量（範圍跨越野生型因子IX活性之12%-67%）。

表5：肝中之編輯

動物 ID	引導物 ID	F9-AAV（vg/kg）	F9-AAV 體積（mL/kg）	LNP（mg/kg）	LNP 體積（mL/kg）
4001	G009860	3E+13	1	3	2
4002	G009860	3E+13	1	3	2
4003	G009860	3E+13	1	3	2
5001	TSS	3E+13	1	0	0
5002	TSS	3E+13	1	0	0
5003	TSS	3E+13	1	0	0
6001	G009862	0	0	3	2
6002	G009862	0	0	3	2
6003	G009862	0	0	3	2

表6：hFIX表現

動物 ID	**第 7 天 因子 IX（ng/mL）**	**第 14 天 因子 IX（ng/mL）**	**第 28 天 因子 IX（ng/mL）**	**第 56 天 因子 IX（ng/mL）**
4001	122.84/+-2.85	94.93/+- 0.56	105.65/+- 1.94	97.31/+- 1.49
4002	149.77/+-13.5	222.92/+- 9.61	252.49/+- 6.46	152.05/+- 7.46
4003	134.06/+-6.17	107.04/+- 6.46	95.30/+- 3.18	74.23/+- 3.53
5001	ND	ND	ND	ND
5002	ND	ND	ND	ND
5003	ND	ND	ND	ND
6001	ND	ND	ND	ND
6002	ND	ND	ND	ND
6003	ND	ND	ND	ND

實施例13-活體內測試非人類靈長類動物中之因子9插入

【0283】 在此實施例中，在投予來源於P00147之ssAAV及/或具有包括

G009860之各種引導物及各種LNP組分之CRISPR/Cas9脂質奈米粒子（LNP）後執行評估食蟹獼猴中之因子9基因插入及hFIX蛋白表現之研究。

【0284】 藉由NGS量測插入缺失形成，確認編輯發生。如實施例12中所描述，藉由ELISA使用針對人類因子IX抗體之小鼠mAB（HTI，目錄號AHIX-5041）、綿羊抗人類因子9多株抗體（Abcam，目錄號ab128048）及具有HRP之驢抗綿羊IgG pAb（Abcam，目錄號ab97125）由血漿樣品測定總人類因子IX含量。比在實施例12之實驗中達成之人類FIX蛋白含量高>3倍之人類FIX蛋白含量係使用替代CRISPR/Cas9 LNP從雙向模板獲得。在研究中，ELISA分析結果指示，在至少第14天及第28天時間點使用於NHP中之G009860達成等於或高於正常人類FIX含量範圍（3-5 μg/mL；Amiral等人, Clin. Chem., 30(9), 1512-16, 1984）之循環hFIX蛋白含量。初始資料指示在單次劑量之後在第14天之~3-4 μg/mL之循環人類FIX蛋白含量，其中含量持續貫穿研究前28天（~3 -5 μg/mL）。在研究結束時藉由相同方法量測人類FIX含量，且資料展現於表25中。

表25：血清人類因子IX蛋白含量-實施例13之ELISA方法

	第7天 FIX ng/mL	標準差	第14天 FIX ng/mL	標準差	第28天 FIX ng/mL	標準差	第42天 FIX ng/mL	標準差	第56天 FIX ng/mL	標準差
3001	2532.8	145.6	2562.6	99.0	3011.7	62.7	2936.7	72.4	2748.5	86.0
3002	2211.4	95.8	2958.5	119.2	3350.2	98.4	3049.7	112.7	3036.7	90.6
3003	3195.1	475.6	4433.9	238.7	3367.2	157.7	3746.1	95.6	3925.0	157.4

【0285】 藉由ELISA量測循環白蛋白含量，指示在28天時維持基線白蛋白含量。在研究中，未經治療之動物中之所測試之白蛋白含量變化± ~15%。在經治療之動物中，循環白蛋白含量最低限度地變化且不下降超出正常範圍，且含量在一個月內恢復至基線。

【0286】 亦藉由夾心免疫分析以更高動態範圍測定循環人類FIX蛋白含量。簡言之，用1% ECL阻斷劑（Sigma，GERPN2125）阻斷MSD GOLD 96孔抗

生蛋白鏈菌素SECTOR盤（Meso Scale Diagnostics，目錄L15SA-1）。在流光阻斷溶液之後，將生物素標記捕捉抗體（Sino Biological，11503-R044）固定在盤上。使用重組人類FIX蛋白（Enzyme Research Laboratories，HFIX 1009）來在0.5% ECL阻斷劑中製備校準標準品。在洗滌之後，將校準標準品及血漿樣品添加至盤中且培育。在洗滌之後，將結合有磺基標籤標記之偵測抗體（Haematologic Technologies，AHIX-5041）添加至孔中且培育。在洗滌掉任何未結合之偵測抗體之後，將讀取緩衝液T施用至孔。在不進行任何額外培育之情況下，用MSD Quick Plex SQ120儀器使盤成像，且用Discovery Workbench 4.0套裝軟體（Meso Scale Discovery）分析資料。濃度以ug/m為單位表示為平均計算濃度。對於樣品，除非由星號指示（在此情況下N=2），否則N=3。如藉由MSD ELISA所量測之經治療之研究組中從白蛋白基因座進行之hFIX表現描繪於表26中。

表26：血清人類因子IX蛋白含量

	平均計算濃度（μg/mL）					
	3001		3002		3003	
時間點	濃度	分析間 CV	濃度	分析間 CV	濃度	分析間 CV
第 7 天	7.85	20%	5.63	14%	11.20	26%
第 14 天	8.65	15%	11.06	18%	14.70	28%
第 28 天	9.14	7%	14.12	7%	10.85	25%
第 42 天	9.03	10%	33.12*	0%	13.22	13%
第 56 天	10.24	13%	16.72	12%	33.84*	4%

實施例14白蛋白人類引導物之偏離目標分析

【0287】 使用生物化學方法（參見例如Cameron等人, *Nature Methods*. 6, 600-606; 2017）測定由靶向白蛋白之Cas9裂解之潛在偏離目標基因體位點。在此實驗中，使用經分離之HEK293基因體DNA篩選13個靶向人類白蛋白之sgRNA及兩個具有已知偏離目標特徵之對照引導物。在生物化學分析中使用16 nM引導物濃度偵測到之潛在偏離目標位點之數目示於表27中。分析識別用於所測試之

sgRNA之潛在偏離目標位點。

表27：偏離目標分析

gRNA ID	目標	引導序列（SEQ ID NO：）	偏離目標位點計數
G012753	白蛋白	GACUGAAACUUCACAGAAUA (SEQ ID NO：20)	62
G012761	白蛋白	AGUGCAAUGGAUAGGUCUUU (SEQ ID NO：28)	75
G012752	白蛋白	UGACUGAAACUUCACAGAAU (SEQ ID NO：19)	223
G012764	白蛋白	CCUCACUCUUGUCUGGGCAA (SEQ ID NO：31)	3985
G012763	白蛋白	UGGGCAAGGGAAGAAAAAAA (SEQ ID NO：30)	5443
G009857	白蛋白	AUUUAUGAGAUCAACAGCAC (SEQ ID NO：5)	131
G009859	白蛋白	UUAAAUAAAGCAUAGUGCAA (SEQ ID NO：7)	91
G009860	白蛋白	UAAAGCAUAGUGCAAUGGAU (SEQ ID NO：8)	133
G012762	白蛋白	UGAUUCCUACAGAAAAACUC (SEQ ID NO：29)	68
G009844	白蛋白	GAGCAACCUCACUCUUGUCU (SEQ ID NO：2)	107
G012765	白蛋白	ACCUCACUCUUGUCUGGGCA (SEQ ID NO：32)	41
G012766	白蛋白	UGAGCAACCUCACUCUUGUC (SEQ ID NO：33)	78
G009874	白蛋白	UAAUAAAAUUCAAACAUCCU (SEQ ID NO：13)	53
G000644	EMX1	GAGUCCGAGCAGAAGAAGAA (SEQ ID NO 1129)	304
G000645	VEGFA	GACCCCCUCCACCCCGCCUC (SEQ ID NO 1130)	1641

【0288】 在諸如在上文中使用之生物化學方法之已知偏離目標偵測分析中，典型地藉由設計來恢復大量潛在偏離目標位點以便為可在其他情形下，例如在所關注之初級細胞中驗證之潛在位點「廣泛撒網」。舉例而言，當分析利用不含細胞環境之經純化之高分子量基因體DNA且視所使用之Cas9 RNP之劑量而定時，生物化學方法典型地過度展示潛在偏離目標位點之數目。因此，藉由

此方法識別之潛在偏離目標位點係使用所識別之潛在偏離目標位點之靶向定序來驗證。

實施例15構築用於表現分泌性或非分泌性蛋白質之構築體

【0289】 諸如雙向構築體之構築體可設計成使得其表現分泌性或非分泌性蛋白質。對於分泌性蛋白質生產，構築體可包含有助於將多肽易位至ER內腔之信號序列。可替代地，構築體可利用宿主細胞之內源性信號序列（例如當將轉殖基因整合至宿主細胞之白蛋白基因座中時為內源白蛋白信號序列）。

【0290】 相比之下，用於表現非分泌性蛋白質之構築體可設計成使得其不包含信號序列且使得其不利用宿主細胞之內源性信號序列。可達成此種情況之一些方法包括在構築體中併入內部核糖體入口位點（IRES）序列。諸如EMCV IRES之IRES序列允許啟動從mRNA內之任何位置進行之轉譯，緊接著從IRES定位之處之下游進行之轉譯。此允許從上游含有信號序列之插入位點表現缺乏宿主細胞之內源性信號序列之蛋白質（例如在白蛋白基因座之外顯子1中找到之信號序列不包括於經表現之蛋白質中）。在不存在信號序列之情況下，蛋白質不經分泌。可用於構築體中之IRES序列之實例包括來自以下者之IRES序列：小RNA病毒（例如FMDV）、有害生物病毒（CFFV）、脊髓灰質炎病毒（PV）、腦心肌炎病毒（ECMV）、口蹄疫病毒（FMDV）、C型肝炎病毒（HCV）、經典豬瘟病毒（CSFV）、鼠白血病病毒（MLV）、猴免疫缺乏病毒（SIV）或蟋蟀麻痺病毒（CrPV）。

【0291】 用於表現非分泌性蛋白質之替代方法為包括構築體中之所關注之多肽上游之一或多個自裂解肽。諸如2A序列或類2A序列之自裂解肽充當核糖體跳躍信號以由單個mRNA轉錄物產生多個單獨蛋白質。如以來自表11之質體ID P00415所示，可使用自裂解肽（例如P2A）生成表現兩個轉殖基因（例如奈米螢

光素酶及GFP）之雙順反子載體。可替代地，可使用自裂解肽來表現缺乏宿主細胞之內源性信號序列之蛋白質（例如位於所關注之蛋白質上游之2A序列在內源性白蛋白信號序列與所關注之蛋白質之間引起裂解）。可利用之代表性2A肽示於表28中。另外，可將（GSG）殘基添加至肽之5'端中以改善如表12中所示之裂解效率。

表 28：用於構築體中之自裂解肽	
肽	胺基酸序列
T2A (SEQ ID NO：1131)	EGRGSLLTCGDVEENPGP
P2A (SEQ ID NO：1132)	ATNFSLLKQAGDVEENPGP
E2A (SEQ ID NO：1133)	QCTNYALLKLAGDVESNPGP
F2A (SEQ ID NO：1134)	VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP
具有 GSG 殘基之 T2A (SEQ ID NO：1135)	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
具有 GSG 殘基之 P2A (SEQ ID NO：1136)	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
具有 GSG 殘基之 E2A (SEQ ID NO：1137)	GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP
具有 GSG 殘基之 F2A (SEQ ID NO：1138)	GSGVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP

實施例16.使用人類化白蛋白小鼠篩選用於活體內人類*F9*插入之引導RNA

【0292】 吾等旨在識別用於將*hF9*插入人類白蛋白基因座中之有效引導RNA。為此目的，吾等利用其中小鼠白蛋白基因座經對應人類白蛋白基因體序列（包括第一內含子）置換之小鼠（$ALB^{hu/hu}$小鼠）。此允許吾等在活體內成人肝之情形下測試靶向人類白蛋白之第一內含子之引導RNA之插入效率。使用$ALB^{hu/hu}$小鼠設置兩個單獨小鼠實驗以篩選總共11個引導RNA，各引導RNA靶向人類白蛋白基因座之第一內含子。在實驗第0天對全部小鼠進行稱重且經由尾部靜脈進行注射。在第1週、第3週、第4週及第6週經由尾部放血來收集血液，且分離血漿。在第7週終結小鼠。經由腔靜脈收集血液，且分離血漿。同樣剝離肝及脾。

【0293】 在第一實驗中，如同實施例1製備且測試6個包含Cas9 mRNA及以下引導物之LNP：G009852、G009859、G009860、G009864、G009874及G012764。將LNP稀釋至0.3 mg/kg（使用30公克平均體重）且以每隻小鼠3E11

病毒基因體之劑量共注射封裝有雙向*hF9*插入模板之AAV8。每組注射五隻介於12週齡與14週齡之間之ALB$^{hu/hu}$雄性小鼠。使五隻來自同一同屬性群之小鼠注射封裝有與*hF9*可操作地連接之CAGG啟動子之AAV8，此引起*hF9*之游離型表現（以每隻小鼠3E11病毒基因體）。存在三個陰性對照組，其中每組三隻小鼠注射僅緩衝液、僅封裝有雙向*hF9*插入模板之AAV8或僅LNP-G009874。

【0294】 在實驗中，如同實施例1製備且測試以下包含Cas9 mRNA及以下引導物之LNP：G009860、G012764、G009844、G009857、G012752、G012753及G012761。將全部LNP稀釋至0.3 mg/kg（使用40公克平均體重）且以每隻小鼠3E11病毒基因體之劑量共注射封裝有雙向*hF9*插入模板之AAV8。每組注射五隻30週齡ALB$^{hu/hu}$雄性小鼠。使五隻來自同一同屬性群之小鼠注射封裝有與*hF9*可操作地連接之CAGG啟動子之AAV8，此引起*hF9*之游離型表現（以每隻小鼠3E11病毒基因體）。存在三個陰性對照組，其中每組三隻小鼠注射僅緩衝液、僅封裝有雙向*hF9*插入模板之AAV8或僅LNP-G009874。

【0295】 對於分析，執行ELISA以在各時間點在小鼠中量測hFIX循環量。出於此目的使用人類因子IX ELISA套組（ab188393），且用來自George King Bio-Medical之人類合併正常血漿作為陽性分析對照組運作全部盤。注射後第6週之各組中之血漿樣品中之人類因子IX表現量示於**圖16A及圖16B**中。與試管內插入資料一致，當使用引導RNA G009852時，偵測到低至無因子IX血清含量。與人類白蛋白中缺乏相鄰PAM序列一致，當使用引導RNA G009864時，因子IX血清含量不可偵測。使用引導RNA G009859、G009860、G009874及G0012764觀測到各組之血清中之因子IX表現。

【0296】 提交脾及全部肝之左側葉之一部分以進行次世代定序法（NGS）分析。使用NGS評估在注射AAV-*hF9*供體及LNP-CRISPR/Cas9後第7週在人類化白蛋白基因座處具有插入/刪除（插入缺失）之肝臟細胞之百分比。與人類白蛋

白中缺乏相鄰PAM序列一致，當使用引導RNA G009864時，肝中無可偵測之編輯。使用引導RNA G009859、G009860、G009874及G012764（資料未示出）觀測到各組之肝中之編輯。

【0297】 將剩餘肝固定在10%中性經緩衝福馬林中24小時且隨後轉移至70%乙醇。從單獨葉切割四個至五個樣品且運送至HistoWisz，且進行處理且嵌入於石蠟塊中。隨後，從各石蠟塊切割五微米切片，且在Ventana Ultra Discovery（Roche）上使用通用BASESCOPE™程序及試劑（Advanced Cell Diagnostics）以及定製設計探針執行BASESCOPE™，該定製設計探針靶向在達成成功整合及轉錄時形成於來自ALB$^{hu/hu}$白蛋白基因座之第一內含子之人類白蛋白信號序列與*hF9*轉殖基因之間之獨特mRNA接合點。隨後，使用HALO成像軟體（Indica Labs）定量各樣品中之陽性細胞之百分比。隨後，各動物之多個葉上之陽性細胞百分比之平均值與第7週血清中之hFIX含量相關。結果示於**圖17**及**表29**中。第7週血清含量與對hALB-hFIX mRNA呈陽性之細胞%強烈相關（r = 0.89；R^2 = 0.79）。

表29. 第7週hFIX及BASESCOPE™資料

小鼠	引導物	hFIX μg/mL（第7週）	mRNA探針%（4-5個切片）	STD mRNA探針%	所計數之總細胞
1	緩衝液	ND	0.09	0.03	152833
4	僅AAV	ND	0.53	0.67	351084
7	僅LNP	ND	0.48	0.33	75160
10	CAG F9	211.8	0.20	0.22	190277
15	G009852	ND	0.30	0.09	144518
20	G009859	0.5	0.82	0.45	143817
21	G009859	0.5	0.88	0.43	160172
22	G009859	2.3	1.71	1.54	26015
23	G009859	3.8	2.74	0.59	183085
24	G009859	0.6	2.78	1.96	152424
25	G009860	5.6	12.46	5.80	78935
26	G009860	10.6	13.76	5.32	112252
27	G009860	9.7	14.80	5.45	201592
28	G009860	2.1	3.32	0.76	84710
29	G009860	3.0	1.52	0.35	203277

30	G009864	ND	1.94	1.78	145807
35	G009874	1.7	2.42	1.14	126665
36	G009874	1.5	1.08	0.53	195861
37	G009874	2.1	1.02	1.29	181679
38	G009874	5.5	0.40	0.43	175359
39	G009874	1.5	0.44	0.18	205417
40	G012764	15.7	28.85	7.11	167824
41	G012764	19.6	19.17	8.23	70081
42	G012764	1.9	1.95	1.79	154742
43	G012764	7.7	4.38	0.68	114060
44	G012764	3.0	1.64	1.04	238623
43	DapB (-)	--	0.12	0.07	144730

【0298】 人類白蛋白內含子1：（SEQ ID NO：1）

GTAAGAAATCCATTTTTCTATTGTTCAACTTTTATTCTATTTTCCCAGTAAAA

TAAAGTTTTAGTAAACTCTGCATCTTTAAAGAATTATTTTGGCATTTATTTCT

AAAATGGCATAGTATTTTGTATTTGTGAAGTCTTACAAGGTTATCTTATTAAT

AAAATTCAAACATCCTAGGTAAAAAAAAAAAAAGGTCAGAATTGTTTAGT

GACTGTAATTTTCTTTTGCGCACTAAGGAAAGTGCAAAGTAACTTAGAGTG

ACTGAAACTTCACAGAATAGGGTTGAAGATTGAATTCATAACTATCCCAAA

GACCTATCCATTGCACTATGCTTTATTTAAAAACCACAAAACCTGTGCTGTT

GATCTCATAAATAGAACTTGTATTTATATTTATTTTCATTTTAGTCTGTCTTCT

TGGTTGCTGTTGATAGACACTAAAAGAGTATTAGATATTATCTAAGTTTGAA

TATAAGGCTATAAATATTTAATAATTTTTAAAATAGTATTCTTGGTAATTGAAT

TATTCTTCTGTTTAAAGGCAGAAGAAATAATTGAACATCATCCTGAGTTTTT

CTGTAGGAATCAGAGCCCAATATTTTGAAACAAATGCATAATCTAAGTCAA

ATGGAAAGAAATATAAAAAGTAACATTATTACTTCTTGTTTTCTTCAGTATTT

AACAATCCTTTTTTTTCTTCCCTTGCCCAG

表7. 小鼠白蛋白引導RNA

引導物 ID	引導序列	基因體座標	SEQ ID NO：
G000551	AUUUGCAUCUGAGAACCCUU	chr5:90461148-90461168	98

引導物 ID	引導序列	基因體座標	SEQ ID NO：
G000552	AUCGGGAACUGGCAUCUUCA	chr5:90461590-90461610	99
G000553	GUUACAGGAAAAUCUGAAGG	chr5:90461569-90461589	100
G000554	GAUCGGGAACUGGCAUCUUC	chr5:90461589-90461609	101
G000555	UGCAUCUGAGAACCCUUAGG	chr5:90461151-90461171	102
G000666	CACUCUUGUCUGUGGAAACA	chr5:90461709-90461729	103
G000667	AUCGUUACAGGAAAAUCUGA	chr5:90461572-90461592	104
G000668	GCAUCUUCAGGGAGUAGCUU	chr5:90461601-90461621	105
G000669	CAAUCUUUAAAUAUGUUGUG	chr5:90461674-90461694	106
G000670	UCACUCUUGUCUGUGGAAAC	chr5:90461710-90461730	107
G011722	UGCUUGUAUUUUUCUAGUAA	chr5:90461039-90461059	108
G011723	GUAAAUAUCUACUAAGACAA	chr5:90461425-90461445	109
G011724	UUUUUCUAGUAAUGGAAGCC	chr5:90461047-90461067	110
G011725	UUAUAUUAUUGAUAUAUUUU	chr5:90461174-90461194	111
G011726	GCACAGAUAUAAACACUUAA	chr5:90461480-90461500	112
G011727	CACAGAUAUAAACACUUAAC	chr5:90461481-90461501	113
G011728	GGUUUUAAAAAUAAUAAUGU	chr5:90461502-90461522	114
G011729	UCAGAUUUUCCUGUAACGAU	chr5:90461572-90461592	115
G011730	CAGAUUUUCCUGUAACGAUC	chr5:90461573-90461593	116
G011731	CAAUGGUAAAUAAGAAAUAA	chr5:90461408-90461428	117
G013018	GGAAAAUCUGAAGGUGGCAA	chr5:90461563-90461583	118
G013019	GGCGAUCUCACUCUUGUCUG	chr5:90461717-90461737	119

表8. 小鼠白蛋白sgRNA及修飾模式

引導物 ID	完全序列	SEQ ID NO:	經修飾之完全序列	SEQ ID NO：
G000551	AUUUGCAUCUGAGAACCCUUG UUUUAGAGCUAGAAAUAGCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGU UAUCAACUUGAAAAAGUGGCA CCGAGUCGGUGCUUUU	120	mA*mU*mU*UGCAUCUGAGAACCCUUGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmG mAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	142
G000552	AUCGGGAACUGGCAUCUUCA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	121	mA*mU*mC*GGGAACUGGCAUCUUCAGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmG mAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	143
G000553	GUUACAGGAAAAUCUGAAGG GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	122	mG*mU*mU*ACAGGAAAAUCUGAAGGGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmG mAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	144
G000554	GAUCGGGAACUGGCAUCUUC GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	123	mG*mA*mU*CGGGAACUGGCAUCUUCGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmG mAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	145
G000555	UGCAUCUGAGAACCCUUAGG GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	124	mU*mG*mC*AUCUGAGAACCCUUAGGGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmG mAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	146
G000666	CACUCUUGUCUGUGGAAACA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	125	mC*mA*mC*UCUUGUCUGUGGAAACAGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmG mAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	147

引導物 ID	完全序列	SEQ ID NO：	經修飾之完全序列	SEQ ID NO ：
G000667	AUCGUUACAGGAAAAUCUGA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	126	mA*mU*mC*GUUACAGGAAAAUCUGAGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmG mAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	148
G000668	GCAUCUUCAGGGAGUAGCUU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	127	mG*mC*mA*UCUUCAGGGAGUAGCUUGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmG mAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	149
G000669	CAAUCUUUAAAUAUGUUGUG GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	128	mC*mA*mA*UCUUUAAAUAUGUUGUGGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmG mAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	150
G000670	UCACUCUUGUCUGUGGAAAC GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	129	mU*mC*mA*CUCUUGUCUGUGGAAACGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmG mAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	151
G011722	UGCUUGUAUUUUUCUAGUAA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	130	mU*mG*mC*UUGUAUUUUUCUAGUAAGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmG mAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	152
G011723	GUAAAUAUCUACUAAGACAA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	131	mG*mU*mA*AAUAUCUACUAAGACAAGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmG mAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	153
G011724	UUUUUCUAGUAAUGGAAGCC GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC	132	mU*mU*mU*UUCUAGUAAUGGAAGCCGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUU	154

引導物 ID	完全序列	SEQ ID NO：	經修飾之完全序列	SEQ ID NO ：
	AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU		AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmG mAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G011725	UUAUAUUAUUGAUAUAUUUU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	133	mU*mU*mA*UAUUAUUGAUAUAUUUUGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmG mAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	155
G011726	GCACAGAUAUAAACACUUAA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	134	mG*mC*mA*CAGAUAUAAACACUUAAGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmG mAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	156
G011727	CACAGAUAUAAACACUUAAC GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	135	mC*mA*mC*AGAUAUAAACACUUAACGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmG mAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	157
G011728	GGUUUUAAAAAUAAUAAUGU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	136	mG*mG*mU*UUUAAAAAUAAUAAUGUGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmG mAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	158
G011729	UCAGAUUUUCCUGUAACGAU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	137	mU*mC*mA*GAUUUUCCUGUAACGAUGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmG mAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	159
G011730	CAGAUUUUCCUGUAACGAUC GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU	138	mC*mA*mG*AUUUUCCUGUAACGAUCGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmG	160

引導物 ID	完全序列	SEQ ID NO:	經修飾之完全序列	SEQ ID NO：
	GGCACCGAGUCGGUGCUUUU		mAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G011731	CAAUGGUAAAUAAGAAAUAA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	139	mC*mA*mA*UGGUAAAUAAGAAAUAAGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmG mAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	161
G013018	GGAAAAUCUGAAGGUGGCAA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	140	mG*mG*mA*AAAUCUGAAGGUGGCAAGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmG mAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	162
G013019	GGCGAUCUCACUCUUGUCUG GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	141	mG*mG*mC*GAUCUCACUCUUGUCUGGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUU AAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmU mGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmG mAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	163

表9. Cyno白蛋白引導RNA

引導物ID	引導序列	基因體座標	SEQ ID NO：
G009844	GAGCAACCUCACUCUUGUCU	chr5:61198711-61198731	164
G009845	AGCAACCUCACUCUUGUCUG	chr5:61198712-61198732	165
G009846	ACCUCACUCUUGUCUGGGGA	chr5:61198716-61198736	166
G009847	CCUCACUCUUGUCUGGGGAA	chr5:61198717-61198737	167
G009848	CUCACUCUUGUCUGGGGAAG	chr5:61198718-61198738	168
G009849	GGGGAAGGGGAGAAAAAAAA	chr5:61198731-61198751	169
G009850	GGGAAGGGGAGAAAAAAAAA	chr5:61198732-61198752	170
G009851	AUGCAUUUGUUUCAAAAUAU	chr5:61198825-61198845	171
G009852	UGCAUUUGUUUCAAAAUAUU	chr5:61198826-61198846	172
G009853	UGAUUCCUACAGAAAAAGUC	chr5:61198852-61198872	173
G009854	UACAGAAAAAGUCAGGAUAA	chr5:61198859-61198879	174
G009855	UUUCUUCUGCCUUUAAACAG	chr5:61198889-61198909	175
G009856	UUAUAGUUUUAUAUUCAAAC	chr5:61198957-61198977	176
G009857	AUUUAUGAGAUCAACAGCAC	chr5:61199062-61199082	177
G009858	GAUCAACAGCACAGGUUUUG	chr5:61199070-61199090	178
G009859	UUAAAUAAAGCAUAGUGCAA	chr5:61199096-61199116	179
G009860	UAAAGCAUAGUGCAAUGGAU	chr5:61199101-61199121	180
G009861	UAGUGCAAUGGAUAGGUCUU	chr5:61199108-61199128	181
G009862	AGUGCAAUGGAUAGGUCUUA	chr5:61199109-61199129	182
G009863	UUACUUUGCACUUUCCUUAG	chr5:61199186-61199206	183
G009864	UACUUUGCACUUUCCUUAGU	chr5:61199187-61199207	184
G009865	UCUGACCUUUUAUUUUACCU	chr5:61199238-61199258	185
G009866	UACUAAAACUUUAUUUUACU	chr5:61199367-61199387	186
G009867	AAAGUUGAACAAUAGAAAAA	chr5:61199401-61199421	187
G009868	AAUGCAUAAUCUAAGUCAAA	chr5:61198812-61198832	188
G009869	AUUAUCCUGACUUUUUCUGU	chr5:61198860-61198880	189
G009870	UGAAUUAUUCCUCUGUUUAA	chr5:61198901-61198921	190
G009871	UAAUUUUCUUUUGCCCACUA	chr5:61199203-61199223	191
G009872	AAAAGGUCAGAAUUGUUUAG	chr5:61199229-61199249	192
G009873	AACAUCCUAGGUAAAAUAAA	chr5:61199246-61199266	193
G009874	UAAUAAAAUUCAAACAUCCU	chr5:61199258-61199278	194
G009875	UUGUCAUGUAUUUCUAAAAU	chr5:61199322-61199342	195
G009876	UUUGUCAUGUAUUUCUAAAA	chr5:61199323-61199343	196

表10：Cyno sgRNA及修飾模式

引導物 ID	完全序列	SEQ ID NO:	經修飾之完全序列	SEQ ID NO:
G009844	GAGCAACCUCACUCUUGUCU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	197	mG*mA*mG*CAACCUCACUCUUGUCUGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUA AAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUm GmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	230
G009845	AGCAACCUCACUCUUGUCUG GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	198	mA*mG*mC*AACCUCACUCUUGUCUGGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUA AAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUm GmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	231
G009846	ACCUCACUCUUGUCUGGGGA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	199	mA*mC*mC*UCACUCUUGUCUGGGGAGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCm UmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCm CmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	232
G009847	CCUCACUCUUGUCUGGGGAA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	200	mC*mC*mU*CACUCUUGUCUGGGGAAGUUUUA GAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGU UAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUm UmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCm GmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	233
G009848	CUCACUCUUGUCUGGGGAAG GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	201	mC*mU*mC*ACUCUUGUCUGGGGAAGGUUUU AGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAA GUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCm UmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCm CmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	234
G009849	GGGGAAGGGGAGAAAAAAAA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	202	mG*mG*mG*GAAGGGGAGAAAAAAAAGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	235

引導物 ID	完全序列	SEQ ID NO:	經修飾之完全序列	SEQ ID NO:
G009850	GGGAAGGGGAGAAAAAAAAA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	203	mG*mG*mG*AAGGGGAGAAAAAAAAAGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	236
G009851	AUGCAUUUGUUUCAAAAUAU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	204	mA*mU*mG*CAUUUGUUUCAAAAUAUGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	237
G009852	UGCAUUUGUUUCAAAAUAUU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	205	mU*mG*mC*AUUUGUUUCAAAAUAUUGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	238
G009853	UGAUUCCUACAGAAAAAGUC GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	206	mU*mG*mA*UUCCUACAGAAAAAGUCGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	239
G009854	UACAGAAAAAGUCAGGAUAA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	207	mU*mA*mC*AGAAAAAGUCAGGAUAAGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	240
G009855	UUUCUUCUGCCUUUAAACAG GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	208	mU*mU*mU*CUUCUGCCUUUAAACAGGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	241
G009856	UUAUAGUUUUAUAUUCAAAC GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC	209	mU*mU*mA*UAGUUUUAUAUUCAAACGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA	242

引導物 ID	完全序列	SEQ ID NO:	經修飾之完全序列	SEQ ID NO:
	AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU		AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G009857	AUUUAUGAGAUCAACAGCAC GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	210	mA*mU*mU*UAUGAGAUCAACAGCACGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	243
G009858	GAUCAACAGCACAGGUUUUG GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	211	mG*mA*mU*CAACAGCACAGGUUUUGGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	244
G009859	UUAAAUAAAGCAUAGUGCAA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	212	mU*mU*mA*AAUAAAGCAUAGUGCAAGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	245
G009860	UAAAGCAUAGUGCAAUGGAU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	213	mU*mA*mA*AGCAUAGUGCAAUGGAUGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	246
G009861	UAGUGCAAUGGAUAGGUCUU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	214	mU*mA*mG*UGCAAUGGAUAGGUCUUGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	247
G009862	AGUGCAAUGGAUAGGUCUUA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU	215	mA*mG*mU*GCAAUGGAUAGGUCUUAGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm	248

引導物 ID	完全序列	SEQ ID NO:	經修飾之完全序列	SEQ ID NO:
	GGCACCGAGUCGGUGCUUUU		UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G009863	UUACUUUGCACUUUCCUUAG GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	216	mU*mU*mA*CUUUGCACUUUCCUUAGGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	249
G009864	UACUUUGCACUUUCCUUAGU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	217	mU*mA*mC*UUUGCACUUUCCUUAGUGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	250
G009865	UCUGACCUUUUAUUUUACCU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	218	mU*mC*mU*GACCUUUUAUUUUACCUGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	251
G009866	UACUAAAACUUUAUUUUACU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	219	mU*mA*mC*UAAAACUUUAUUUUACUGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	252
G009867	AAAGUUGAACAAUAGAAAAA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	220	mA*mA*mA*GUUGAACAAUAGAAAAAGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	253
G009868	AAUGCAUAAUCUAAGUCAAA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	221	mA*mA*mU*GCAUAAUCUAAGUCAAAGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	254
G009869	AUUAUCCUGACUUUUUCUGU	222	mA*mU*mU*AUCCUGACUUUUUCUGUGUUUUAG	255

引導物 ID	完全序列	SEQ ID NO:	經修飾之完全序列	SEQ ID NO:
	GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU		AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G009870	UGAAUUAUUCCUCUGUUUAA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	223	mU*mG*mA*AUUAUUCCUCUGUUUAAGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	256
G009871	UAAUUUUCUUUUGCCCACUA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	224	mU*mA*mA*UUUUCUUUUGCCCACUAGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUm GmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGm AmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	257
G009872	AAAAGGUCAGAAUUGUUUAG GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	225	mA*mA*mA*AGGUCAGAAUUGUUUAGGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	258
G009873	AACAUCCUAGGUAAAAUAAA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	226	mA*mA*mC*AUCCUAGGUAAAAUAAAGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	259
G009874	UAAUAAAAUUCAAACAUCCU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	227	mU*mA*mA*UAAAAUUCAAACAUCCUGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	260
G009875	UUGUCAUGUAUUUCUAAAAU GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC	228	mU*mU*mG*UCAUGUAUUUCUAAAAUGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm	261

引導物 ID	完全序列	SEQ ID NO:	經修飾之完全序列	SEQ ID NO:
	CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU		AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	
G009876	UUUGUCAUGUAUUUCUAAAA GUUUUAGAGCUAGAAAUAGC AAGUUAAAAUAAGGCUAGUC CGUUAUCAACUUGAAAAAGU GGCACCGAGUCGGUGCUUUU	229	mU*mU*mU*GUCAUGUAUUUCUAAAAGUUUUAG AmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAA AAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGm AmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGm UmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU	262

表11：載體組分及序列

質體 ID	5' ITR	剪接受體（第1位向）	轉殖基因（第1位向）	Poly-A（第1位向）	Poly-A（第2位向）	轉殖基因（第2位向）	剪接受體（第2位向）	3' ITR
P00147	（SEQ ID NO：263）	小鼠白蛋白剪接受體（SEQ ID NO：264）	人類因子 IX（R338L）（SEQ ID NO：264）	SEQ ID NO：266	SEQ ID NO：267	人類因子 IX（R338L）（SEQ ID NO：268）	小鼠白蛋白剪接受體（SEQ ID NO：269）	（SEQ ID NO：270）
P00411	（SEQ ID NO：263）	人類因子 IX 剪接受體（SEQ ID NO：271）	人類因子 IX（R338L）-HiBit（SEQ ID NO：272）	SEQ ID NO：266	SEQ ID NO：267	人類因子 IX（R338L）-HiBit（SEQ ID NO：273）	人類因子 IX 剪接受體（SEQ ID NO：274）	（SEQ ID NO：270）
P00415	（SEQ ID NO：263）	小鼠白蛋白剪接受體（SEQ ID NO：264）	Nluc-P2A-GFP（SEQ ID NO：275）	SEQ ID NO：266	SEQ ID NO：267	Nluc-P2A-GFP（SEQ ID NO：276）	小鼠白蛋白剪接受體（SEQ ID NO：269）	（SEQ ID NO：270）
P00418	（SEQ ID NO：263）	小鼠白蛋白剪接受體（SEQ ID NO：264）	人類因子 IX（R338L）-HiBit（SEQ ID NO：272）	SEQ ID NO：266	SEQ ID NO：267	人類因子 IX（R338L）-HiBit（SEQ ID NO：273）	小鼠白蛋白剪接受體（SEQ ID NO：269）	（SEQ ID NO：270）

【0299】 5' ITR序列（SEQ ID NO：263）：

TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACC

AAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAG

CGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCT

【0300】 小鼠白蛋白剪接受體（第1位向）（SEQ ID NO：264）：

TAGGTCAGTGAAGAGAAGAACAAAAAGCAGCATATTACAGTTAGTTGTC

TTCATCAATCTTTAAATATGTTGTGTGGTTTTTCTCTCCCTGTTTCCACAG

【0301】 人類因子IX（R338L），第1位向（SEQ ID NO：265）：

TTTCTTGATCATGAAAACGCCAACAAAATTCTGAATCGGCCAAAGAGGTA

TAATTCAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTCAAGGGAACCTTGAGAGAGAAT

GTATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTGAAGAAGCACGAGAAGTTTTTGAAAA

CACTGAAAGAACAACTGAATTTTGGAAGCAGTATGTTGATGGAGATCAGT

GTGAGTCCAATCCATGTTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGGATGACATTAAT

TCCTATGAATGTTGGTGTCCCTTTGGATTTGAAGGAAAGAACTGTGAATT

AGATGTAACATGTAACATTAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTTTGTAAAA

ATAGTGCTGATAACAAGGTGGTTTGCTCCTGTACTGAGGGATATCGACTT

GCAGAAAACCAGAAGTCCTGTGAACCAGCAGTGCCATTTCCATGTGGAA

GAGTTTCTGTTTCACAAACTTCTAAGCTCACCCGTGCTGAGACTGTTTTTC

CTGATGTGGACTATGTAAATTCTACTGAAGCTGAAACCATTTTGGATAAC

ATCACTCAAAGCACCCAATCATTTAATGACTTCACTCGGGTTGTTGGTGG

AGAAGATGCCAAACCAGGTCAATTCCCTTGGCAGGTTGTTTTGAATGGTA

AAGTTGATGCATTCTGTGGAGGCTCTATCGTTAATGAAAAATGGATTGTA

ACTGCTGCCCACTGTGTTGAAACTGGTGTTAAAATTACAGTTGTCGCAGG

TGAACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGAGCAAAAGCGAAATGTG

ATTCGAATTATTCCTCACCACAACTACAATGCAGCTATTAATAAGTACAA
CCATGACATTGCCCTTCTGGAACTGGACGAACCCTTAGTGCTAAACAGCT
ACGTTACACCTATTTGCATTGCTGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTC
AAATTTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGG
GAGATCAGCTTTAGTTCTTCAGTACCTTAGAGTTCCACTTGTTGACCGAGC
CACATGTCTTCTATCTACAAAGTTCACCATCTATAACAACATGTTCTGTGC
TGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGATTCATGTCAAGGAGATAGTGGGGGA
CCCCATGTTACTGAAGTGGAAGGGACCAGTTTCTTAACTGGAATTATTAG
CTGGGGTGAAGAGTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATATACCAAG
GTATCCCGGTATGTCAACTGGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTTAA

【0302】 Poly-A（第1位向）（SEQ ID NO：266）：

CCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCG
TGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAA
ATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGG
GGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGC
AGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCTTCTGAGGCGGAAAGAA
CCAGCTGGGGCTCTAGGGGGTATCCCC

【0303】 Poly-A（第2位向）（SEQ ID NO：267）：

AAAAAACCTCCCACACCTCCCCCTGAACCTGAAACATAAAATGAATGCAA
TTGTTGTTGTTAACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCA
ATAGCATCACAAATTTCACAAATAAAGCATTTTTTTCACTGCATTCTAGTT
GTGGTTTGTCCAAACTCATCAATGTATCTTATCATGTCTG

【0304】 人類因子IX（R338L），第2位向（SEQ ID NO：268）：

TTAGGTGAGCTTAGTCTTTTCTTTTATCCAATTCACGTAGCGAGAGACCTTC

GTATAGATGCCATATTTCCCCTTCATCGCACATTCCTCCCCCCAACTTATTAT

CCCGGTCAAGAAACTTGTTCCTTCGACTTCAGTGACGTGTGGTCCACCTG

AATCACCTTGGCATGAGTCGCGACCGCCCTCGTGAAACCCAGCACAAAAC

ATGTTATTGTAAATCGTAAATTTCGTGGACAGAAGACAGGTCGCTCTATCG

ACCAACGGGACGCGCAAATATTGCAGAACGAGGGCTGATCGACCTTTGTG

GAAGACCCGCCCCCACCCACTCACATATCCGCTCCCAAATTTCAAGAAGAT

ATTTGTATATTCTTTATCGGCTATACAAATCGGGGTAACATAGGAGTTAAGTA

CGAGTGGCTCGTCCAGCTCCAGGAGGGCTATATCATGGTTGTACTTGTTTAT

AGCGGCATTATAATTGTGATGGGGTATGATCCTGATAACATTCCTTTTCTGTT

CAGTATGCTCAGTTTCTTCAATGTTGTGTTCGCCAGCCACGACCGTAATCTT

AACCCCCGTCTCGACACAGTGTGCGGCCGTTACAATCCACTTTTCATTGAC

TATGGAGCCCCCACAAAACGCGTCGACTTTTCCGTTGAGCACCACCTGCCA

TGGAAATTGGCCAGGTTTAGCGTCCTCGCCCCCGACAACCCTAGTAAAGTC

ATTAAATGACTGTGTGGATTGTGTTATATTATCAAGAATCGTTTCGGCTTCA

GTAGAGTTAACGTAGTCCACATCGGGAAAAACTGTCTCGGCCCTTGTCAA

CTTTGATGTCTGGGACACACTTACCCGACCGCACGGGAAGGGCACCGCCG

GTTCACAGCTCTTTTGATTCTCAGCGAGCCGGTAGCCCTCAGTGCAACTAC

ACACAACTTTGTTGTCGGCGGAATTTTTACAGAATTGCTCGCATCGTCCATT

TTTAATGTTGCAGGTGACGTCCAACTCGCAGTTTTTTCCTTCAAAACCAAA

AGGGCACCAACACTCGTAGGAATTTATATCGTCTTTACAACTCCCCCCATTC

AGACATGGATTAGATTCGCATTGGTCCCCATCGACATATTGCTTCCAGAACT

CAGTGGTCCGTTCTGTATTCTCAAACACCTCGCGCGCTTCTTCAAAACTGC

ATTTTTCCTCCATACACTCTCGCTCCAAGTTCCCTTGCACGAATTCTTCAAG

CTTTCCTGAGTTATACCTTTTAGGCCGGTTAAGTATCTTATTCGCGTTTTCGT

GGTCCAGAAA

【0305】 小鼠白蛋白剪接受體（第2位向）（SEQ ID NO：269）：

CTGTGGAAACAGGGAGAGAAAAACCACACAACATATTTAAAGATTGATGA

AGACAACTAACTGTAATATGCTGCTTTTTGTTCTTCTCTTCACTGACCTA

【0306】 3' ITR序列（SEQ ID NO：270）：

AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGC

TCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGC

CCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA

【0307】 人類因子IX剪接受體（第1位向）（SEQ ID NO：271）：

GATTATTTGGATTAAAAACAAAGACTTTCTTAAGAGATGTAAAATTTTCATG

ATGTTTTCTTTTTTGCTAAAACTAAAGAATTATTCTTTTACATTTCAG

【0308】 人類因子IX（R338L）-HiBit（第1位向）（SEQ ID NO：272）：

TTTCTTGATCATGAAAACGCCAACAAAATTCTGAATCGGCCAAAGAGGTA

TAATTCAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTCAAGGGAACCTTGAGAGAGAAT

GTATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTGAAGAAGCACGAGAAGTTTTTGAAAA

CACTGAAAGAACAACTGAATTTTGGAAGCAGTATGTTGATGGAGATCAGT

GTGAGTCCAATCCATGTTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGGATGACATTAAT

TCCTATGAATGTTGGTGTCCCTTTGGATTTGAAGGAAAGAACTGTGAATT

AGATGTAACATGTAACATTAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTTTGTAAAA

ATAGTGCTGATAACAAGGTGGTTTGCTCCTGTACTGAGGGATATCGACTT

GCAGAAAACCAGAAGTCCTGTGAACCAGCAGTGCCATTTCCATGTGGAA

GAGTTTCTGTTTCACAAACTTCTAAGCTCACCCGTGCTGAGACTGTTTTTC

CTGATGTGGACTATGTAAATTCTACTGAAGCTGAAACCATTTTGGATAAC

ATCACTCAAAGCACCCAATCATTTAATGACTTCACTCGGGTTGTTGGTGG

AGAAGATGCCAAACCAGGTCAATTCCCTTGGCAGGTTGTTTTGAATGGTA

AAGTTGATGCATTCTGTGGAGGCTCTATCGTTAATGAAAAATGGATTGTA

ACTGCTGCCCACTGTGTTGAAACTGGTGTTAAAATTACAGTTGTCGCAGG

TGAACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGAGCAAAAGCGAAATGTG

ATTCGAATTATTCCTCACCACAACTACAATGCAGCTATTAATAAGTACAA

CCATGACATTGCCCTTCTGGAACTGGACGAACCCTTAGTGCTAAACAGCT

ACGTTACACCTATTTGCATTGCTGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTC

AAATTTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGG

GAGATCAGCTTTAGTTCTTCAGTACCTTAGAGTTCCACTTGTTGACCGAGC

CACATGTCTTCTATCTACAAAGTTCACCATCTATAACAACATGTTCTGTGC

TGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGATTCATGTCAAGGAGATAGTGGGGGA

CCCCATGTTACTGAAGTGGAAGGGACCAGTTTCTTAACTGGAATTATTAG

CTGGGGTGAAGAGTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATATACCAAG

GTCTCCCGGTATGTCAACTGGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTGTCAG

CGGATGGAGACTGTTCAAGAAGATCAGCTAA

【0309】 人類因子IX（R338L）-HiBit（第2位向）（SEQ ID NO：273）：

TTAGGAAATCTTCTTAAACAGCCGCCAGCCGCTCACGGTGAGCTTAGTCT

TTTCTTTTATCCAATTCACGTAGCGAGAGACCTTCGTATAGATGCCATATT

TCCCCTTCATCGCACATTCCTCCCCCCAACTTATTATCCCGGTCAAGAAAC

TTGTTCCTTCGACTTCAGTGACGTGTGGTCCACCTGAATCACCTTGGCATG

AGTCGCGACCGCCCTCGTGAAACCCAGCACAAAACATGTTATTGTAAATC

GTAAATTTCGTGGACAGAAGACAGGTCGCTCTATCGACCAACGGGACGC

GCAAATATTGCAGAACGAGGGCTGATCGACCTTTGTGGAAGACCCGCCCC

CACCCACTCACATATCCGCTCCCAAATTTCAAGAAGATATTTGTATATTCT
TTATCGGCTATACAAATCGGGGTAACATAGGAGTTAAGTACGAGTGGCTC
GTCCAGCTCCAGGAGGGCTATATCATGGTTGTACTTGTTTATAGCGGCATT
ATAATTGTGATGGGGTATGATCCTGATAACATTCCTTTTCTGTTCAGTATG
CTCAGTTTCTTCAATGTTGTGTTCGCCAGCCACGACCGTAATCTTAACCCC
CGTCTCGACACAGTGTGCGGCCGTTACAATCCACTTTTCATTGACTATGGA
GCCCCCACAAAACGCGTCGACTTTTCCGTTGAGCACCACCTGCCATGGAA
ATTGGCCAGGTTTAGCGTCCTCGCCCCCGACAACCCTAGTAAAGTCATTA
AATGACTGTGTGGATTGTGTTATATTATCAAGAATCGTTTCGGCTTCAGTA
GAGTTAACGTAGTCCACATCGGGAAAAACTGTCTCGGCCCTTGTCAACTT
TGATGTCTGGGACACACTTACCCGACCGCACGGGAAGGGCACCGCCGGTT
CACAGCTCTTTTGATTCTCAGCGAGCCGGTAGCCCTCAGTGCAACTACAC
ACAACTTTGTTGTCGGCGGAATTTTTACAGAATTGCTCGCATCGTCCATTT
TTAATGTTGCAGGTGACGTCCAACTCGCAGTTTTTTCCTTCAAAACCAAAA
GGGCACCAACACTCGTAGGAATTTATATCGTCTTTACAACTCCCCCCATTC
AGACATGGATTAGATTCGCATTGGTCCCCATCGACATATTGCTTCCAGAA
CTCAGTGGTCCGTTCTGTATTCTCAAACACCTCGCGCGCTTCTTCAAAACT
GCATTTTTCCTCCATACACTCTCGCTCCAAGTTCCCTTGCACGAATTCTTC
AAGCTTTCCTGAGTTATACCTTTTAGGCCGGTTAAGTATCTTATTCGCGTT
TTCGTGGTCCAGAAA

【0310】 人類因子IX剪接受體（第2位向）（SEQ ID NO：274）：

CTGAAATGTAAAAGAATAATTCTTTAGTTTTAGCAAAAAAGAAAACATCA
TGAAAATTTTACATCTCTTAAGAAAGTCTTTGTTTTTAATCCAAATAATC

【0311】 Nluc-P2A-GFP（第1位向）（SEQ ID NO：275）：

TTTCTTGATCATGAAAACGCCAACAAAATTCTGAATCGGCCAAAGAGGTA

TAATTCAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTCAAGGGAACCTTGAGAGAGAAT

GTATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTGAAGAAGCAGTATTCACTTTGGAGGAC

TTTGTCGGTGACTGGAGGCAAACCGCTGGTTATAATCTCGACCAAGTACT

GGAACAGGGCGGGGTAAGTTCCCTCTTTCAGAATTTGGGTGTAAGCGTCA

CACCAATCCAGCGGATTGTGTTGTCTGGAGAGAACGGACTCAAAATTGAC

ATCCATGTTATCATTCCATATGAAGGTCTCAGTGGAGACCAAATGGGGCA

GATCGAGAAGATTTTCAAGGTAGTTTACCCAGTCGACGATCACCACTTCA

AAGTCATTCTCCACTATGGCACACTTGTTATCGACGGAGTAACTCCTAAT

ATGATTGATTACTTTGGTCGCCCGTATGAGGGCATCGCAGTGTTTGATGG

CAAAAAGATCACCGTAACAGGAACGTTGTGGAATGGGAACAAGATAATC

GACGAGAGATTGATAAATCCAGACGGGTCACTCCTGTTCAGGGTTACAAT

TAACGGCGTCACAGGATGGAGACTCTGTGAACGAATACTGGCCACAAATT

TTTCACTCCTGAAGCAGGCCGGAGACGTGGAGGAAAACCCAGGGCCCGT

GAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAG

CTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCG

AGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACC

GGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGACCTACGG

CGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCT

TCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTC

AAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCG

ACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGA

CGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAAC

GTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAACTTCA

AGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTA

CCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACC

ACTACCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCG

CGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCG

GCATGGACGAGCTGTACAAGGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAA

AGGTCTAA

【0312】 Nluc-P2A-GFP（第2位向）（SEQ ID NO：276）：

TTACACCTTCCTCTTCTTCTTGGGGCTGCCGCCGCCCTTGTACAGCTCGTC

CATGCCCAGGGTGATGCCGGCGGCGGTCACGAACTCCAGCAGCACCATGT

GGTCCCTCTTCTCGTTGGGGTCCTTGCTCAGGGCGCTCTGGGTGCTCAGGT

AGTGGTTGTCGGGCAGCAGCACGGGGCCGTCGCCGATGGGGGTGTTCTGC

TGGTAGTGGTCGGCCAGCTGCACGCTGCCGTCCTCGATGTTGTGCCTGAT

CTTGAAGTTCACCTTGATGCCGTTCTTCTGCTTGTCGGCCATGATGTACAC

GTTGTGGCTGTTGTAGTTGTACTCCAGCTTGTGGCCCAGGATGTTGCCGTC

CTCCTTGAAGTCGATGCCCTTCAGCTCGATCCTGTTCACCAGGGTGTCGCC

CTCGAACTTCACCTCGGCCCTGGTCTTGTAGTTGCCGTCGTCCTTGAAGAA

GATGGTCCTCTCCTGCACGTAGCCCTCGGGCATGGCGCTCTTGAAGAAGT

CGTGCTGCTTCATGTGGTCGGGGTACCTGCTGAAGCACTGCACGCCGTAG

GTCAGGGTGGTCACCAGGGTGGGCCAGGGCACGGGCAGCTTGCCGGTGG

TGCAGATGAACTTCAGGGTCAGCTTGCCGTAGGTGGCGTCGCCCTCGCCC

TCGCCGCTCACGCTGAACTTGTGGCCGTTCACGTCGCCGTCCAGCTCCACC

AGGATGGGCACCACGCCGGTGAACAGCTCCTCGCCCTTGCTCACGGGGCC

GGGGTTCTCCTCCACGTCGCCGGCCTGCTTCAGCAGGCTGAAGTTGGTGG

CCAGGATCCTCTCGCACAGCCTCCAGCCGGTCACGCCGTTGATGGTCACC

CTGAACAGCAGGCTGCCGTCGGGGTTGATCAGCCTCTCGTCGATGATCTT
GTTGCCGTTCCACAGGGTGCCGGTCACGGTGATCTTCTTGCCGTCGAACA
CGGCGATGCCCTCGTAGGGCCTGCCGAAGTAGTCGATCATGTTGGGGGTC
ACGCCGTCGATCACCAGGGTGCCGTAGTGCAGGATCACCTTGAAGTGGTG
GTCGTCCACGGGGTACACCACCTTGAAAATCTTCTCGATCTGGCCCATCT
GGTCGCCGCTCAGGCCCTCGTAGGGGATGATCACGTGGATGTCGATCTTC
AGGCCGTTCTCGCCGCTCAGCACGATCCTCTGGATGGGGGTCACGCTCAC
GCCCAGGTTCTGGAACAGGCTGCTCACGCCGCCCTGCTCCAGCACCTGGT
CCAGGTTGTAGCCGGCGGTCTGCCTCCAGTCGCCCACGAAGTCCTCCAGG
GTGAACACGGCCTCCTCGAAGCTGCACTTCTCCTCCATGCACTCCCTCTCC
AGGTTGCCCTGCACGAACTCCTCCAGCTTGCCGCTGTTGTACCTCTTGGGC
CTGTTCAGGATCTTGTTGGCGTTCTCGTGGTCCAGGAA

【0313】　P00147完全序列（從ITR至ITR）：（SEQ ID NO：277）

TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACC
AAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAG
CGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTAGA
TCTCTTAGGTCAGTGAAGAGAAGAACAAAAAGCAGCATATTACAGTTAGT
TGTCTTCATCAATCTTTAAATATGTTGTGTGGTTTTTCTCTCCCTGTTTCCA
CAGTTTTTCTTGATCATGAAAACGCCAACAAAATTCTGAATCGGCCAAAG
AGGTATAATTCAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTCAAGGGAACCTTGAGAG
AGAATGTATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTGAAGAAGCACGAGAAGTTTTT
GAAAACACTGAAAGAACAACTGAATTTTGGAAGCAGTATGTTGATGGAG
ATCAGTGTGAGTCCAATCCATGTTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGGATGAC

ATTAATTCCTATGAATGTTGGTGTCCCTTTGGATTTGAAGGAAAGAACTGT

GAATTAGATGTAACATGTAACATTAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTTTG

TAAAAATAGTGCTGATAACAAGGTGGTTTGCTCCTGTACTGAGGGATATC

GACTTGCAGAAAACCAGAAGTCCTGTGAACCAGCAGTGCCATTTCCATGT

GGAAGAGTTTCTGTTTCACAAACTTCTAAGCTCACCCGTGCTGAGACTGTT

TTTCCTGATGTGGACTATGTAAATTCTACTGAAGCTGAAACCATTTTGGAT

AACATCACTCAAAGCACCCAATCATTTAATGACTTCACTCGGGTTGTTGG

TGGAGAAGATGCCAAACCAGGTCAATTCCCTTGGCAGGTTGTTTTGAATG

GTAAAGTTGATGCATTCTGTGGAGGCTCTATCGTTAATGAAAAATGGATT

GTAACTGCTGCCCACTGTGTTGAAACTGGTGTTAAAATTACAGTTGTCGC

AGGTGAACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGAGCAAAAGCGAAAT

GTGATTCGAATTATTCCTCACCACAACTACAATGCAGCTATTAATAAGTA

CAACCATGACATTGCCCTTCTGGAACTGGACGAACCCTTAGTGCTAAACA

GCTACGTTACACCTATTTGCATTGCTGACAAGGAATACACGAACATCTTC

CTCAAATTTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAA

AGGGAGATCAGCTTTAGTTCTTCAGTACCTTAGAGTTCCACTTGTTGACCG

AGCCACATGTCTTCTATCTACAAAGTTCACCATCTATAACAACATGTTCTG

TGCTGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGATTCATGTCAAGGAGATAGTGGG

GGACCCCATGTTACTGAAGTGGAAGGGACCAGTTTCTTAACTGGAATTAT

TAGCTGGGGTGAAGAGTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATATACC

AAGGTATCCCGGTATGTCAACTGGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTTA

ACCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCC

GTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAA

AATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGG

GGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAG

CAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCTTCTGAGGCGGAAAGA

ACCAGCTGGGGCTCTAGGGGGTATCCCCAAAAAACCTCCCACACCTCCCC

CTGAACCTGAAACATAAAATGAATGCAATTGTTGTTGTTAACTTGTTTATT

GCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCACAAATTTCACAAA

TAAAGCATTTTTTTCACTGCATTCTAGTTGTGGTTTGTCCAAACTCATCAA

TGTATCTTATCATGTCTGTTAGGTGAGCTTAGTCTTTTCTTTTATCCAATTC

ACGTAGCGAGAGACCTTCGTATAGATGCCATATTTCCCCTTCATCGCACA

TTCCTCCCCCCAACTTATTATCCCGGTCAAGAAACTTGTTCCTTCGACTTC

AGTGACGTGTGGTCCACCTGAATCACCTTGGCATGAGTCGCGACCGCCCT

CGTGAAACCCAGCACAAAACATGTTATTGTAAATCGTAAATTTCGTGGAC

AGAAGACAGGTCGCTCTATCGACCAACGGGACGCGCAAATATTGCAGAA

CGAGGGCTGATCGACCTTTGTGGAAGACCCGCCCCCACCCACTCACATAT

CCGCTCCCAAATTTCAAGAAGATATTTGTATATTCTTTATCGGCTATACAA

ATCGGGGTAACATAGGAGTTAAGTACGAGTGGCTCGTCCAGCTCCAGGA

GGGCTATATCATGGTTGTACTTGTTTATAGCGGCATTATAATTGTGATGGG

GTATGATCCTGATAACATTCCTTTTCTGTTCAGTATGCTCAGTTTCTTCAAT

GTTGTGTTCGCCAGCCACGACCGTAATCTTAACCCCCGTCTCGACACAGT

GTGCGGCCGTTACAATCCACTTTTCATTGACTATGGAGCCCCCACAAAAC

GCGTCGACTTTTCCGTTGAGCACCACCTGCCATGGAAATTGGCCAGGTTT

AGCGTCCTCGCCCCCGACAACCCTAGTAAAGTCATTAAATGACTGTGTGG

ATTGTGTTATATTATCAAGAATCGTTTCGGCTTCAGTAGAGTTAACGTAGT

CCACATCGGGAAAAACTGTCTCGGCCCTTGTCAACTTTGATGTCTGGGAC

ACACTTACCCGACCGCACGGGAAGGGCACCGCCGGTTCACAGCTCTTTTG

ATTCTCAGCGAGCCGGTAGCCCTCAGTGCAACTACACACAACTTTGTTGT

CGGCGGAATTTTTACAGAATTGCTCGCATCGTCCATTTTTAATGTTGCAGG

TGACGTCCAACTCGCAGTTTTTTCCTTCAAAACCAAAAGGGCACCAACAC

TCGTAGGAATTTATATCGTCTTTACAACTCCCCCCATTCAGACATGGATTA

GATTCGCATTGGTCCCCATCGACATATTGCTTCCAGAACTCAGTGGTCCGT

TCTGTATTCTCAAACACCTCGCGCGCTTCTTCAAAACTGCATTTTTCCTCC

ATACACTCTCGCTCCAAGTTCCCTTGCACGAATTCTTCAAGCTTTCCTGAG

TTATACCTTTTAGGCCGGTTAAGTATCTTATTCGCGTTTTCGTGGTCCAGA

AAAACTGTGGAAACAGGGAGAGAAAAACCACACAACATATTTAAAGATT

GATGAAGACAACTAACTGTAATATGCTGCTTTTTGTTCTTCTCTTCACTGA

CCTAAGAGATCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTG

CGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGC

GACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGA

GTGGCCAA

【0314】　P00411完全序列（從ITR至ITR）：（SEQ ID NO：278）

TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACC

AAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAG

CGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTAGA

TCTCTGATTATTTGGATTAAAAACAAAGACTTTCTTAAGAGATGTAAAAT

TTTCATGATGTTTTCTTTTTTGCTAAAACTAAAGAATTATTCTTTTACATTT

CAGTTTTTCTTGATCATGAAAACGCCAACAAAATTCTGAATCGGCCAAAG

AGGTATAATTCAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTCAAGGGAACCTTGAGAG

AGAATGTATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTGAAGAAGCACGAGAAGTTTTT

GAAAACACTGAAAGAACAACTGAATTTTGGAAGCAGTATGTTGATGGAG

ATCAGTGTGAGTCCAATCCATGTTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGGATGAC

ATTAATTCCTATGAATGTTGGTGTCCCTTTGGATTTGAAGGAAAGAACTGT

GAATTAGATGTAACATGTAACATTAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTTTG

TAAAAATAGTGCTGATAACAAGGTGGTTTGCTCCTGTACTGAGGGATATC

GACTTGCAGAAAACCAGAAGTCCTGTGAACCAGCAGTGCCATTTCCATGT

GGAAGAGTTTCTGTTTCACAAACTTCTAAGCTCACCCGTGCTGAGACTGTT

TTTCCTGATGTGGACTATGTAAATTCTACTGAAGCTGAAACCATTTTGGAT

AACATCACTCAAAGCACCCAATCATTTAATGACTTCACTCGGGTTGTTGG

TGGAGAAGATGCCAAACCAGGTCAATTCCCTTGGCAGGTTGTTTTGAATG

GTAAAGTTGATGCATTCTGTGGAGGCTCTATCGTTAATGAAAAATGGATT

GTAACTGCTGCCCACTGTGTTGAAACTGGTGTTAAAATTACAGTTGTCGC

AGGTGAACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGAGCAAAAGCGAAAT

GTGATTCGAATTATTCCTCACCACAACTACAATGCAGCTATTAATAAGTA

CAACCATGACATTGCCCTTCTGGAACTGGACGAACCCTTAGTGCTAAACA

GCTACGTTACACCTATTTGCATTGCTGACAAGGAATACACGAACATCTTC

CTCAAATTTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAA

AGGGAGATCAGCTTTAGTTCTTCAGTACCTTAGAGTTCCACTTGTTGACCG

AGCCACATGTCTTCTATCTACAAAGTTCACCATCTATAACAACATGTTCTG

TGCTGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGATTCATGTCAAGGAGATAGTGGG

GGACCCCATGTTACTGAAGTGGAAGGGACCAGTTTCTTAACTGGAATTAT

TAGCTGGGGTGAAGAGTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATATACC

AAGGTCTCCCGGTATGTCAACTGGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTGT

CAGCGGATGGAGACTGTTCAAGAAGATCAGCTAACCTCGACTGTGCCTTC

TAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCT

GGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCAT

CGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAG

GACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATG

CGGTGGGCTCTATGGCTTCTGAGGCGGAAAGAACCAGCTGGGGCTCTAGG

GGGTATCCCCAAAAAACCTCCCACACCTCCCCCTGAACCTGAAACATAAA

ATGAATGCAATTGTTGTTGTTAACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTAC

AAATAAAGCAATAGCATCACAAATTTCACAAATAAAGCATTTTTTTCACT

GCATTCTAGTTGTGGTTTGTCCAAACTCATCAATGTATCTTATCATGTCTG

TTAGGAAATCTTCTTAAACAGCCGCCAGCCGCTCACGGTGAGCTTAGTCT

TTTCTTTTATCCAATTCACGTAGCGAGAGACCTTCGTATAGATGCCATATT

TCCCCTTCATCGCACATTCCTCCCCCCAACTTATTATCCCGGTCAAGAAAC

TTGTTCCTTCGACTTCAGTGACGTGTGGTCCACCTGAATCACCTTGGCATG

AGTCGCGACCGCCCTCGTGAAACCCAGCACAAAACATGTTATTGTAAATC

GTAAATTTCGTGGACAGAAGACAGGTCGCTCTATCGACCAACGGGACGC

GCAAATATTGCAGAACGAGGGCTGATCGACCTTTGTGGAAGACCCGCCCC

CACCCACTCACATATCCGCTCCCAAATTTCAAGAAGATATTTGTATATTCT

TTATCGGCTATACAAATCGGGGTAACATAGGAGTTAAGTACGAGTGGCTC

GTCCAGCTCCAGGAGGGCTATATCATGGTTGTACTTGTTTATAGCGGCATT

ATAATTGTGATGGGGTATGATCCTGATAACATTCCTTTTCTGTTCAGTATG

CTCAGTTTCTTCAATGTTGTGTTCGCCAGCCACGACCGTAATCTTAACCCC

CGTCTCGACACAGTGTGCGGCCGTTACAATCCACTTTTCATTGACTATGGA

GCCCCCACAAAACGCGTCGACTTTTCCGTTGAGCACCACCTGCCATGGAA

ATTGGCCAGGTTTAGCGTCCTCGCCCCCGACAACCCTAGTAAAGTCATTA

AATGACTGTGTGGATTGTGTTATATTATCAAGAATCGTTTCGGCTTCAGTA

GAGTTAACGTAGTCCACATCGGGAAAAACTGTCTCGGCCCTTGTCAACTT
TGATGTCTGGGACACACTTACCCGACCGCACGGGAAGGGCACCGCCGGTT
CACAGCTCTTTTGATTCTCAGCGAGCCGGTAGCCCTCAGTGCAACTACAC
ACAACTTTGTTGTCGGCGGAATTTTTACAGAATTGCTCGCATCGTCCATTT
TTAATGTTGCAGGTGACGTCCAACTCGCAGTTTTTTCCTTCAAAACCAAAA
GGGCACCAACACTCGTAGGAATTTATATCGTCTTTACAACTCCCCCCATTC
AGACATGGATTAGATTCGCATTGGTCCCCATCGACATATTGCTTCCAGAA
CTCAGTGGTCCGTTCTGTATTCTCAAACACCTCGCGCGCTTCTTCAAAACT
GCATTTTTCCTCCATACACTCTCGCTCCAAGTTCCCTTGCACGAATTCTTC
AAGCTTTCCTGAGTTATACCTTTTAGGCCGGTTAAGTATCTTATTCGCGTT
TTCGTGGTCCAGAAAAACTGAAATGTAAAAGAATAATTCTTTAGTTTTAG
CAAAAAAGAAAACATCATGAAAATTTTACATCTCTTAAGAAAGTCTTTGT
TTTTAATCCAAATAATCAGAGATCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGC
CACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGC
CCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCG
CGCAGAGAGGGAGTGGCCAA

【0315】　P00415完全序列（從ITR至ITR）：（SEQ ID NO：279）

TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACC
AAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAG
CGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTAGA
TCTCTTAGGTCAGTGAAGAGAAGAACAAAAAGCAGCATATTACAGTTAGT
TGTCTTCATCAATCTTTAAATATGTTGTGTGGTTTTTCTCTCCCTGTTTCCA
CAGTTTTTCTTGATCATGAAAACGCCAACAAAATTCTGAATCGGCCAAAG

AGGTATAATTCAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTCAAGGGAACCTTGAGAG

AGAATGTATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTGAAGAAGCAGTATTCACTTTGG

AGGACTTTGTCGGTGACTGGAGGCAAACCGCTGGTTATAATCTCGACCAA

GTACTGGAACAGGGCGGGGTAAGTTCCCTCTTTCAGAATTTGGGTGTAAG

CGTCACACCAATCCAGCGGATTGTGTTGTCTGGAGAGAACGGACTCAAAA

TTGACATCCATGTTATCATTCCATATGAAGGTCTCAGTGGAGACCAAATG

GGGCAGATCGAGAAGATTTTCAAGGTAGTTTACCCAGTCGACGATCACCA

CTTCAAAGTCATTCTCCACTATGGCACACTTGTTATCGACGGAGTAACTCC

TAATATGATTGATTACTTTGGTCGCCCGTATGAGGGCATCGCAGTGTTTGA

TGGCAAAAAGATCACCGTAACAGGAACGTTGTGGAATGGGAACAAGATA

ATCGACGAGAGATTGATAAATCCAGACGGGTCACTCCTGTTCAGGGTTAC

AATTAACGGCGTCACAGGATGGAGACTCTGTGAACGAATACTGGCCACA

AATTTTTCACTCCTGAAGCAGGCCGGAGACGTGGAGGAAAACCCAGGGC

CCGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTC

GAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGG

GCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACC

ACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGACCTA

CGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACT

TCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTC

TTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGG

GCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGA

GGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCAC

AACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAACT

TCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCA

CTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACA

ACCACTACCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAA

GCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTC

TCGGCATGGACGAGCTGTACAAGGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGA

GAAAGGTCTAACCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTG

CCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCT

TTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATT

CTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGA

AGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCTTCTGAGG

CGGAAAGAACCAGCTGGGGCTCTAGGGGGTATCCCCAAAAAACCTCCCA

CACCTCCCCCTGAACCTGAAACATAAAATGAATGCAATTGTTGTTGTTAA

CTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCACAA

ATTTCACAAATAAAGCATTTTTTTCACTGCATTCTAGTTGTGGTTTGTCCA

AACTCATCAATGTATCTTATCATGTCTGTTACACCTTCCTCTTCTTCTTGGG

GCTGCCGCCGCCCTTGTACAGCTCGTCCATGCCCAGGGTGATGCCGGCGG

CGGTCACGAACTCCAGCAGCACCATGTGGTCCCTCTTCTCGTTGGGGTCCT

TGCTCAGGGCGCTCTGGGTGCTCAGGTAGTGGTTGTCGGGCAGCAGCACG

GGGCCGTCGCCGATGGGGGTGTTCTGCTGGTAGTGGTCGGCCAGCTGCAC

GCTGCCGTCCTCGATGTTGTGCCTGATCTTGAAGTTCACCTTGATGCCGTT

CTTCTGCTTGTCGGCCATGATGTACACGTTGTGGCTGTTGTAGTTGTACTC

CAGCTTGTGGCCCAGGATGTTGCCGTCCTCCTTGAAGTCGATGCCCTTCAG

CTCGATCCTGTTCACCAGGGTGTCGCCCTCGAACTTCACCTCGGCCCTGGT

CTTGTAGTTGCCGTCGTCCTTGAAGAAGATGGTCCTCTCCTGCACGTAGCC

CTCGGGCATGGCGCTCTTGAAGAAGTCGTGCTGCTTCATGTGGTCGGGGT

ACCTGCTGAAGCACTGCACGCCGTAGGTCAGGGTGGTCACCAGGGTGGG

CCAGGGCACGGGCAGCTTGCCGGTGGTGCAGATGAACTTCAGGGTCAGCT

TGCCGTAGGTGGCGTCGCCCTCGCCCTCGCCGCTCACGCTGAACTTGTGG

CCGTTCACGTCGCCGTCCAGCTCCACCAGGATGGGCACCACGCCGGTGAA

CAGCTCCTCGCCCTTGCTCACGGGGCCGGGGTTCTCCTCCACGTCGCCGG

CCTGCTTCAGCAGGCTGAAGTTGGTGGCCAGGATCCTCTCGCACAGCCTC

CAGCCGGTCACGCCGTTGATGGTCACCCTGAACAGCAGGCTGCCGTCGGG

GTTGATCAGCCTCTCGTCGATGATCTTGTTGCCGTTCCACAGGGTGCCGGT

CACGGTGATCTTCTTGCCGTCGAACACGGCGATGCCCTCGTAGGGCCTGC

CGAAGTAGTCGATCATGTTGGGGGTCACGCCGTCGATCACCAGGGTGCCG

TAGTGCAGGATCACCTTGAAGTGGTGGTCGTCCACGGGGTACACCACCTT

GAAAATCTTCTCGATCTGGCCCATCTGGTCGCCGCTCAGGCCCTCGTAGG

GGATGATCACGTGGATGTCGATCTTCAGGCCGTTCTCGCCGCTCAGCACG

ATCCTCTGGATGGGGGTCACGCTCACGCCCAGGTTCTGGAACAGGCTGCT

CACGCCGCCCTGCTCCAGCACCTGGTCCAGGTTGTAGCCGGCGGTCTGCC

TCCAGTCGCCCACGAAGTCCTCCAGGGTGAACACGGCCTCCTCGAAGCTG

CACTTCTCCTCCATGCACTCCCTCTCCAGGTTGCCCTGCACGAACTCCTCC

AGCTTGCCGCTGTTGTACCTCTTGGGCCTGTTCAGGATCTTGTTGGCGTTC

TCGTGGTCCAGGAA

【0316】 P00418完全序列（從ITR至ITR）：（SEQ ID NO：280）

TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACC

AAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAG

CGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTAGA

TCTCTTAGGTCAGTGAAGAGAAGAACAAAAAGCAGCATATTACAGTTAGT

TGTCTTCATCAATCTTTAAATATGTTGTGTGGTTTTTCTCTCCCTGTTTCCA

CAGTTTTTCTTGATCATGAAAACGCCAACAAAATTCTGAATCGGCCAAAG

AGGTATAATTCAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTCAAGGGAACCTTGAGAG

AGAATGTATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTGAAGAAGCACGAGAAGTTTTT

GAAAACACTGAAAGAACAACTGAATTTTGGAAGCAGTATGTTGATGGAG

ATCAGTGTGAGTCCAATCCATGTTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGGATGAC

ATTAATTCCTATGAATGTTGGTGTCCCTTTGGATTTGAAGGAAAGAACTGT

GAATTAGATGTAACATGTAACATTAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTTTG

TAAAAATAGTGCTGATAACAAGGTGGTTTGCTCCTGTACTGAGGGATATC

GACTTGCAGAAAACCAGAAGTCCTGTGAACCAGCAGTGCCATTTCCATGT

GGAAGAGTTTCTGTTTCACAAACTTCTAAGCTCACCCGTGCTGAGACTGTT

TTTCCTGATGTGGACTATGTAAATTCTACTGAAGCTGAAACCATTTTGGAT

AACATCACTCAAAGCACCCAATCATTTAATGACTTCACTCGGGTTGTTGG

TGGAGAAGATGCCAAACCAGGTCAATTCCCTTGGCAGGTTGTTTTGAATG

GTAAAGTTGATGCATTCTGTGGAGGCTCTATCGTTAATGAAAAATGGATT

GTAACTGCTGCCCACTGTGTTGAAACTGGTGTTAAAATTACAGTTGTCGC

AGGTGAACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGAGCAAAAGCGAAAT

GTGATTCGAATTATTCCTCACCACAACTACAATGCAGCTATTAATAAGTA

CAACCATGACATTGCCCTTCTGGAACTGGACGAACCCTTAGTGCTAAACA

GCTACGTTACACCTATTTGCATTGCTGACAAGGAATACACGAACATCTTC

CTCAAATTTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAA

AGGGAGATCAGCTTTAGTTCTTCAGTACCTTAGAGTTCCACTTGTTGACCG

AGCCACATGTCTTCTATCTACAAAGTTCACCATCTATAACAACATGTTCTG

TGCTGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGATTCATGTCAAGGAGATAGTGGG

GGACCCCATGTTACTGAAGTGGAAGGGACCAGTTTCTTAACTGGAATTAT

TAGCTGGGGTGAAGAGTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATATACC

AAGGTCTCCCGGTATGTCAACTGGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTGT

CAGCGGATGGAGACTGTTCAAGAAGATCAGCTAACCTCGACTGTGCCTTC

TAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCT

GGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCAT

CGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAG

GACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATG

CGGTGGGCTCTATGGCTTCTGAGGCGGAAAGAACCAGCTGGGGCTCTAGG

GGGTATCCCCAAAAAACCTCCCACACCTCCCCCTGAACCTGAAACATAAA

ATGAATGCAATTGTTGTTGTTAACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTAC

AAATAAAGCAATAGCATCACAAATTTCACAAATAAAGCATTTTTTTCACT

GCATTCTAGTTGTGGTTTGTCCAAACTCATCAATGTATCTTATCATGTCTG

TTAGGAAATCTTCTTAAACAGCCGCCAGCCGCTCACGGTGAGCTTAGTCT

TTTCTTTTATCCAATTCACGTAGCGAGAGACCTTCGTATAGATGCCATATT

TCCCCTTCATCGCACATTCCTCCCCCCAACTTATTATCCCGGTCAAGAAAC

TTGTTCCTTCGACTTCAGTGACGTGTGGTCCACCTGAATCACCTTGGCATG

AGTCGCGACCGCCCTCGTGAAACCCAGCACAAAACATGTTATTGTAAATC

GTAAATTTCGTGGACAGAAGACAGGTCGCTCTATCGACCAACGGGACGC

GCAAATATTGCAGAACGAGGGCTGATCGACCTTTGTGGAAGACCCGCCCC

CACCCACTCACATATCCGCTCCCAAATTTCAAGAAGATATTTGTATATTCT

TTATCGGCTATACAAATCGGGGTAACATAGGAGTTAAGTACGAGTGGCTC

GTCCAGCTCCAGGAGGGCTATATCATGGTTGTACTTGTTTATAGCGGCATT

ATAATTGTGATGGGGTATGATCCTGATAACATTCCTTTTCTGTTCAGTATG

CTCAGTTTCTTCAATGTTGTGTTCGCCAGCCACGACCGTAATCTTAACCCC

CGTCTCGACACAGTGTGCGGCCGTTACAATCCACTTTTCATTGACTATGGA

GCCCCCACAAAACGCGTCGACTTTTCCGTTGAGCACCACCTGCCATGGAA

ATTGGCCAGGTTTAGCGTCCTCGCCCCCGACAACCCTAGTAAAGTCATTA

AATGACTGTGTGGATTGTGTTATATTATCAAGAATCGTTTCGGCTTCAGTA

GAGTTAACGTAGTCCACATCGGGAAAAACTGTCTCGGCCCTTGTCAACTT

TGATGTCTGGGACACACTTACCCGACCGCACGGGAAGGGCACCGCCGGTT

CACAGCTCTTTTGATTCTCAGCGAGCCGGTAGCCCTCAGTGCAACTACAC

ACAACTTTGTTGTCGGCGGAATTTTTACAGAATTGCTCGCATCGTCCATTT

TTAATGTTGCAGGTGACGTCCAACTCGCAGTTTTTTCCTTCAAAACCAAAA

GGGCACCAACACTCGTAGGAATTTATATCGTCTTTACAACTCCCCCCATTC

AGACATGGATTAGATTCGCATTGGTCCCCATCGACATATTGCTTCCAGAA

CTCAGTGGTCCGTTCTGTATTCTCAAACACCTCGCGCGCTTCTTCAAAACT

GCATTTTTCCTCCATACACTCTCGCTCCAAGTTCCCTTGCACGAATTCTTC

AAGCTTTCCTGAGTTATACCTTTTAGGCCGGTTAAGTATCTTATTCGCGTT

TTCGTGGTCCAGAAAAACTGTGGAAACAGGGAGAGAAAAACCACACAAC

ATATTTAAAGATTGATGAAGACAACTAACTGTAATATGCTGCTTTTTGTTC

TTCTCTTCACTGACCTAAGAGATCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGC

CACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGC

CCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCG

CGCAGAGAGGGAGTGGCCAA

【0317】 P00123完全序列（從ITR至ITR）：（SEQ ID NO：281）

GGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAA

AGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCG

AGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTGGAGG

GGTGGAGTCGTGATAGGTCAGTGAAGAGAAGAACAAAAAGCAGCATATT

ACAGTTAGTTGTCTTCATCAATCTTTAAATATGTTGTGTGGTTTTTCTCTCC

CTGTTTCCACAGTTTTTCTTGATCATGAAAACGCCAACAAAATTCTGAATC

GGCCAAAGAGGTATAATTCAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTCAAGGGAA

CCTTGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTGAAGAAGCACGA

GAAGTTTTTGAAAACACTGAAAGAACAACTGAATTTTGGAAGCAGTATGT

TGATGGAGATCAGTGTGAGTCCAATCCATGTTTAAATGGCGGCAGTTGCA

AGGATGACATTAATTCCTATGAATGTTGGTGTCCCTTTGGATTTGAAGGA

AAGAACTGTGAATTAGATGTAACATGTAACATTAAGAATGGCAGATGCG

AGCAGTTTTGTAAAAATAGTGCTGATAACAAGGTGGTTTGCTCCTGTACT

GAGGGATATCGACTTGCAGAAAACCAGAAGTCCTGTGAACCAGCAGTGC

CATTTCCATGTGGAAGAGTTTCTGTTTCACAAACTTCTAAGCTCACCCGTG

CTGAGACTGTTTTTCCTGATGTGGACTATGTAAATTCTACTGAAGCTGAAA

CCATTTTGGATAACATCACTCAAAGCACCCAATCATTTAATGACTTCACTC

GGGTTGTTGGTGGAGAAGATGCCAAACCAGGTCAATTCCCTTGGCAGGTT

GTTTTGAATGGTAAAGTTGATGCATTCTGTGGAGGCTCTATCGTTAATGA

AAAATGGATTGTAACTGCTGCCCACTGTGTTGAAACTGGTGTTAAAATTA

CAGTTGTCGCAGGTGAACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGAGCA

AAAGCGAAATGTGATTCGAATTATTCCTCACCACAACTACAATGCAGCTA

TTAATAAGTACAACCATGACATTGCCCTTCTGGAACTGGACGAACCCTTA

GTGCTAAACAGCTACGTTACACCTATTTGCATTGCTGACAAGGAATACAC

GAACATCTTCCTCAAATTTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGGAAGAG
TCTTCCACAAAGGGAGATCAGCTTTAGTTCTTCAGTACCTTAGAGTTCCAC
TTGTTGACCGAGCCACATGTCTTCTATCTACAAAGTTCACCATCTATAACA
ACATGTTCTGTGCTGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGATTCATGTCAAGGA
GATAGTGGGGGACCCCATGTTACTGAAGTGGAAGGGACCAGTTTCTTAAC
TGGAATTATTAGCTGGGGTGAAGAGTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGA
ATATATACCAAGGTATCCCGGTATGTCAACTGGATTAAGGAAAAAACAA
AGCTCACTTAACCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTG
CCCCTCCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCT
TTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATT
CTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGA
AGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCTTCTGAGG
CGGAAAGAACCAGCTGGGGCTCTAGGGGGTATCCCCACTAGTCCACTCCC
TCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCG
ACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGA
GAGGGA

【0318】　P00204完全序列（從ITR至ITR）：（SEQ ID NO：282）

GGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAA
AGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCG
AGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTGGAGG
GGTGGAGTCGTGACCTAGGTCGTCTCCGGCTCTGCTTTTTCCAGGGGTGTG
TTTCGCCGAGAAGCACGTAAGAGTTTTATGTTTTTTCATCTCTGCTTGTAT
TTTTCTAGTAATGGAAGCCTGGTATTTTAAAATAGTTAAATTTTCCTTTAG

TGCTGATTTCTAGATTATTATTACTGTTGTTGTTGTTATTATTGTCATTATT

TGCATCTGAGAACTAGGTCAGTGAAGAGAAGAACAAAAAGCAGCATATT

ACAGTTAGTTGTCTTCATCAATCTTTAAATATGTTGTGTGGTTTTTCTCTCC

CTGTTTCCACAGTTTTTCTTGATCATGAAAACGCCAACAAAATTCTGAATC

GGCCAAAGAGGTATAATTCAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTCAAGGGAA

CCTTGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTGAAGAAGCACGA

GAAGTTTTTGAAAACACTGAAAGAACAACTGAATTTTGGAAGCAGTATGT

TGATGGAGATCAGTGTGAGTCCAATCCATGTTTAAATGGCGGCAGTTGCA

AGGATGACATTAATTCCTATGAATGTTGGTGTCCCTTTGGATTTGAAGGA

AAGAACTGTGAATTAGATGTAACATGTAACATTAAGAATGGCAGATGCG

AGCAGTTTTGTAAAAATAGTGCTGATAACAAGGTGGTTTGCTCCTGTACT

GAGGGATATCGACTTGCAGAAAACCAGAAGTCCTGTGAACCAGCAGTGC

CATTTCCATGTGGAAGAGTTTCTGTTTCACAAACTTCTAAGCTCACCCGTG

CTGAGACTGTTTTTCCTGATGTGGACTATGTAAATTCTACTGAAGCTGAAA

CCATTTTGGATAACATCACTCAAAGCACCCAATCATTTAATGACTTCACTC

GGGTTGTTGGTGGAGAAGATGCCAAACCAGGTCAATTCCCTTGGCAGGTT

GTTTTGAATGGTAAAGTTGATGCATTCTGTGGAGGCTCTATCGTTAATGA

AAAATGGATTGTAACTGCTGCCCACTGTGTTGAAACTGGTGTTAAAATTA

CAGTTGTCGCAGGTGAACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGAGCA

AAAGCGAAATGTGATTCGAATTATTCCTCACCACAACTACAATGCAGCTA

TTAATAAGTACAACCATGACATTGCCCTTCTGGAACTGGACGAACCCTTA

GTGCTAAACAGCTACGTTACACCTATTTGCATTGCTGACAAGGAATACAC

GAACATCTTCCTCAAATTTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGGAAGAG

TCTTCCACAAAGGGAGATCAGCTTTAGTTCTTCAGTACCTTAGAGTTCCAC

TTGTTGACCGAGCCACATGTCTTCTATCTACAAAGTTCACCATCTATAACA
ACATGTTCTGTGCTGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGATTCATGTCAAGGA
GATAGTGGGGGACCCCATGTTACTGAAGTGGAAGGGACCAGTTTCTTAAC
TGGAATTATTAGCTGGGGTGAAGAGTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGA
ATATATACCAAGGTATCCCGGTATGTCAACTGGATTAAGGAAAAAACAA
AGCTCACTTAACCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTG
CCCCTCCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCT
TTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATT
CTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGA
AGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCTTCTGAGG
CGGAAAGAACCAGCTGGGGCTCTAGGGGGTATCCCCCTTAGGTGGTTATA
TTATTGATATATTTTTGGTATCTTTGATGACAATAATGGGGGATTTTGAAA
GCTTAGCTTTAAATTTCTTTTAATTAAAAAAAAATGCTAGGCAGAATGAC
TCAAATTACGTTGGATACAGTTGAATTTATTACGGTCTCATAGGGCCTGCC
TGCTCGACCATGCTATACTAAAAATTAAAAGTGTACTAGTCCACTCCCTCT
CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACG
CCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAG
GGA

【0319】　P00353完全序列（從ITR至ITR）：（SEQ ID NO：283）

TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACC
AAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAG
CGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTAGA
TCTGATTTTGAAAGCTTAGCTTTAAATTTCTTTTAATTAAAAAAAAATGCT

AGGCAGAATGACTCAAATTACGTTGGATACAGTTGAATTTATTACGGTCT

CATAGGGCCTGCCTGCTCGACCATGCTATACTAAAAATTAAAAGTGTGTG

TTACTAATTTTATAAATGGAGTTTCCATTTATATTTACCTTTATTTCTTATT

TACCATTGTCTTAGTAGATATTTACAAACATGACAGAAACACTAAATCTT

GAGTTTGAATGCACAGATATAAACACTTAACGGGTTTTAAAAATAATAAT

GTTGGTGAAAAAATATAACTTTGAGTGTAGCAGAGAGGAACCATTGCCAC

CTTCAGATTTTCCTGTAACGATCGGGAACTGGCATCTTCAGGGAGTAGCT

TAGGTCAGTGAAGAGAAGAACAAAAAGCAGCATATTACAGTTAGTTGTC

TTCATCAATCTTTAAATATGTTGTGTGGTTTTTCTCTCCCTGTTTCCACAGT

TTTTCTTGATCATGAAAACGCCAACAAAATTCTGAATCGGCCAAAGAGGT

TTCTTGATCATGAAAACGCCAACAAAATTCTGAATCGGCCAAAGAGGTAT

AATTCAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTCAAGGGAACCTTGAGAGAGAAT

GTATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTGAAGAAGCACGAGAAGTTTTTGAAAA

CACTGAAAGAACAACTGAATTTTGGAAGCAGTATGTTGATGGAGATCAGT

GTGAGTCCAATCCATGTTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGGATGACATTAAT

TCCTATGAATGTTGGTGTCCCTTTGGATTTGAAGGAAAGAACTGTGAATT

AGATGTAACATGTAACATTAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTTTGTAAAA

ATAGTGCTGATAACAAGGTGGTTTGCTCCTGTACTGAGGGATATCGACTT

GCAGAAAACCAGAAGTCCTGTGAACCAGCAGTGCCATTTCCATGTGGAA

GAGTTTCTGTTTCACAAACTTCTAAGCTCACCCGTGCTGAGACTGTTTTTC

CTGATGTGGACTATGTAAATTCTACTGAAGCTGAAACCATTTTGGATAAC

ATCACTCAAAGCACCCAATCATTTAATGACTTCACTCGGGTTGTTGGTGG

AGAAGATGCCAAACCAGGTCAATTCCCTTGGCAGGTTGTTTTGAATGGTA

AAGTTGATGCATTCTGTGGAGGCTCTATCGTTAATGAAAAATGGATTGTA

ACTGCTGCCCACTGTGTTGAAACTGGTGTTAAAATTACAGTTGTCGCAGG

TGAACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGAGCAAAAGCGAAATGTG

ATTCGAATTATTCCTCACCACAACTACAATGCAGCTATTAATAAGTACAA

CCATGACATTGCCCTTCTGGAACTGGACGAACCCTTAGTGCTAAACAGCT

ACGTTACACCTATTTGCATTGCTGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTC

AAATTTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGG

GAGATCAGCTTTAGTTCTTCAGTACCTTAGAGTTCCACTTGTTGACCGAGC

CACATGTCTTCTATCTACAAAGTTCACCATCTATAACAACATGTTCTGTGC

TGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGATTCATGTCAAGGAGATAGTGGGGGA

CCCCATGTTACTGAAGTGGAAGGGACCAGTTTCTTAACTGGAATTATTAG

CTGGGGTGAAGAGTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATATACCAAG

GTATCCCGGTATGTCAACTGGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTTAACC

TCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTG

CCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAAT

GAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGG

TGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAG

GCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCTTCTGAGGCGGAAAGAACC

AGCTGGGGCTCTAGGGGGTATCCCCGTGAGATCGCCCATCGGTATAATGA

TTTGGGAGAACAACATTTCAAAGGCCTGTAAGTTATAATGCTGAAAGCCC

ACTTAATATTTCTGGTAGTATTAGTTAAAGTTTTAAAACACCTTTTTCCAC

CTTGAGTGTGAGAATTGTAGAGCAGTGCTGTCCAGTAGAAATGTGTGCAT

TGACAGAAAGACTGTGGATCTGTGCTGAGCAATGTGGCAGCCAGAGATC

ACAAGGCTATCAAGCACTTTGCACATGGCAAGTGTAACTGAGAAGCACA

CATTCAAATAATAGTTAATTTTAATTGAATGTATCTAGCCATGTGTGGCTA

GTAGCTCCTTTCCTGGAGAGAGAATCTGGAGCCCACATCTAACTTGTTAA
GTCTGGAATCTTATTTTTTATTTCTGGAAAGGTCTATGAACTATAGTTTTG
GGGGCAGCTCACTTACTAACTTTTAATGCAATAAGAATCTCATGGTATCTT
GAGAACATTATTTTGTCTCTTTGTAGATCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGT
TGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCA
AAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCG
AGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA

【0320】 P00354完全序列（從ITR至ITR）：（SEQ ID NO：284）

TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACC
AAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAG
CGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTAGA
TCTTAGCCTCTGGCAAAATGAAGTGGGTAACCTTTCTCCTCCTCCTCTTCG
TCTCCGGCTCTGCTTTTTCCAGGGGTGTGTTTCGCCGAGAAGCACGTAAG
AGTTTTATGTTTTTTCATCTCTGCTTGTATTTTTCTAGTAATGGAAGCCTGG
TATTTTAAAATAGTTAAATTTTCCTTTAGTGCTGATTTCTAGATTATTATTA
CTGTTGTTGTTGTTATTATTGTCATTATTTGCATCTGAGAACCCTTAGGTG
GTTATATTATTGATATATTTTTGGTATCTTTGATGACAATAATGGGGGATT
TTGAAAGCTTAGCTTTAAATTTCTTTTAATTAAAAAAAAATGCTAGGCAG
AATGACTCAAATTACGTTGGATACAGTTGAATTTATTACGGTCTCATAGG
GCCTGCCTGCTCGACCATGCTATACTAAAAATTAAAAGTGTGTGTTACTA
ATTTTATAAATGGAGTTTCCATTTATATTTACCTTTATTTCTTATTTACCAT
TGTCTTAGTAGATATTTACAAACATGACAGAAACACTAAATCTTGAGTTT
GAATGCACAGATATAAACACTTAACGGGTTTTAAAAATAATAATGTTGGT

GAAAAAATATAACTTTGAGTGTAGCAGAGAGGAACCATTGCCACCTTCAG

ATTTTCCTGTAACGATCGGGAACTGGCATCTTCAGGGAGTAGCTTAGGTC

AGTGAAGAGAAGAACAAAAAGCAGCATATTACAGTTAGTTGTCTTCATCA

ATCTTTAAATATGTTGTGTGGTTTTTCTCTCCCTGTTTCCACAGTTTTTCTT

GATCATGAAAACGCCAACAAAATTCTGAATCGGCCAAAGAGGTATAATT

CAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTCAAGGGAACCTTGAGAGAGAATGTAT

GGAAGAAAAGTGTAGTTTTGAAGAAGCACGAGAAGTTTTTGAAAACACT

GAAAGAACAACTGAATTTTGGAAGCAGTATGTTGATGGAGATCAGTGTG

AGTCCAATCCATGTTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGGATGACATTAATTCC

TATGAATGTTGGTGTCCCTTTGGATTTGAAGGAAAGAACTGTGAATTAGA

TGTAACATGTAACATTAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTTTGTAAAAATA

GTGCTGATAACAAGGTGGTTTGCTCCTGTACTGAGGGATATCGACTTGCA

GAAAACCAGAAGTCCTGTGAACCAGCAGTGCCATTTCCATGTGGAAGAGT

TTCTGTTTCACAAACTTCTAAGCTCACCCGTGCTGAGACTGTTTTTCCTGA

TGTGGACTATGTAAATTCTACTGAAGCTGAAACCATTTTGGATAACATCA

CTCAAAGCACCCAATCATTTAATGACTTCACTCGGGTTGTTGGTGGAGAA

GATGCCAAACCAGGTCAATTCCCTTGGCAGGTTGTTTTGAATGGTAAAGT

TGATGCATTCTGTGGAGGCTCTATCGTTAATGAAAAATGGATTGTAACTG

CTGCCCACTGTGTTGAAACTGGTGTTAAAATTACAGTTGTCGCAGGTGAA

CATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGAGCAAAAGCGAAATGTGATTC

GAATTATTCCTCACCACAACTACAATGCAGCTATTAATAAGTACAACCAT

GACATTGCCCTTCTGGAACTGGACGAACCCTTAGTGCTAAACAGCTACGT

TACACCTATTTGCATTGCTGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAAAT

TTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGAGA

TCAGCTTTAGTTCTTCAGTACCTTAGAGTTCCACTTGTTGACCGAGCCACA

TGTCTTCTATCTACAAAGTTCACCATCTATAACAACATGTTCTGTGCTGGC

TTCCATGAAGGAGGTAGAGATTCATGTCAAGGAGATAGTGGGGGACCCC

ATGTTACTGAAGTGGAAGGGACCAGTTTCTTAACTGGAATTATTAGCTGG

GGTGAAGAGTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATATACCAAGGTAT

CCCGGTATGTCAACTGGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTTAACCTCGA

CTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTC

CTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGG

AAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGG

GTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCAT

GCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCTTCTGAGGCGGAAAGAACCAGCT

GGGGCTCTAGGGGGTATCCCCGTGAGATCGCCCATCGGTATAATGATTTG

GGAGAACAACATTTCAAAGGCCTGTAAGTTATAATGCTGAAAGCCCACTT

AATATTTCTGGTAGTATTAGTTAAAGTTTTAAAACACCTTTTTCCACCTTG

AGTGTGAGAATTGTAGAGCAGTGCTGTCCAGTAGAAATGTGTGCATTGAC

AGAAAGACTGTGGATCTGTGCTGAGCAATGTGGCAGCCAGAGATCACAA

GGCTATCAAGCACTTTGCACATGGCAAGTGTAACTGAGAAGCACACATTC

AAATAATAGTTAATTTTAATTGAATGTATCTAGCCATGTGTGGCTAGTAG

CTCCTTTCCTGGAGAGAGAATCTGGAGCCCACATCTAACTTGTTAAGTCT

GGAATCTTATTTTTTATTTCTGGAAAGGTCTATGAACTATAGTTTTGGGGG

CAGCTCACTTACTAACTTTTAATGCAATAAGAATCTCATGGTATCTTGAGA

ACATTATTTTGTCTCTTTGTAGTACTGAAACCTTATACATGTGAAGTAAGG

GGTCTATACTTAAGTCACATCTCCAACCTTAGTAATGTTTTAATGTAGTAA

AAAAATGAGTAATTAATTTATTTTTAGAAGGTCAATAGTATCATGTATTCC

AAATAACAGAGGTATATGGTTAGAAAAGAAACAATTCAAAGGACTTATA
TAATATCTAGCCTTGACAATGAATAAATTTAGAGAGTAGTTTGCCTGTTTG
CCTCATGTTCATAAATCTATTGACACATATGTGCATCTGCACTTCAGCATG
GTAGAAGTCCATATTCAGATCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCAC
TCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCG
GGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC
AGAGAGGGAGTGGCCAA

【0321】 P00350：300/600 bp HA F9構築體（對於G551而言）（SEQ ID NO：285）

TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACC
AAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAG
CGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTAGA
TCTAAGTATATTAGAGCGAGTCTTTCTGCACACAGATCACCTTTCCTATCA
ACCCCACTAGCCTCTGGCAAAATGAAGTGGGTAACCTTTCTCCTCCTCCTC
TTCGTCTCCGGCTCTGCTTTTTCCAGGGGTGTGTTTCGCCGAGAAGCACGT
AAGAGTTTTATGTTTTTTCATCTCTGCTTGTATTTTTCTAGTAATGGAAGCC
TGGTATTTTAAAATAGTTAAATTTTCCTTTAGTGCTGATTTCTAGATTATT
ATTACTGTTGTTGTTGTTATTATTGTCATTATTTGCATCTGAGAACCTTTTT
CTTGATCATGAAAACGCCAACAAAATTCTGAATCGGCCAAAGAGGTATA
ATTCAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTCAAGGGAACCTTGAGAGAGAATGT
ATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTGAAGAAGCACGAGAAGTTTTTGAAAACA
CTGAAAGAACAACTGAATTTTGGAAGCAGTATGTTGATGGAGATCAGTGT
GAGTCCAATCCATGTTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGGATGACATTAATTC

CTATGAATGTTGGTGTCCCTTTGGATTTGAAGGAAAGAACTGTGAATTAG

ATGTAACATGTAACATTAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTTTGTAAAAAT

AGTGCTGATAACAAGGTGGTTTGCTCCTGTACTGAGGGATATCGACTTGC

AGAAAACCAGAAGTCCTGTGAACCAGCAGTGCCATTTCCATGTGGAAGA

GTTTCTGTTTCACAAACTTCTAAGCTCACCCGTGCTGAGACTGTTTTTCCT

GATGTGGACTATGTAAATTCTACTGAAGCTGAAACCATTTTGGATAACAT

CACTCAAAGCACCCAATCATTTAATGACTTCACTCGGGTTGTTGGTGGAG

AAGATGCCAAACCAGGTCAATTCCCTTGGCAGGTTGTTTTGAATGGTAAA

GTTGATGCATTCTGTGGAGGCTCTATCGTTAATGAAAAATGGATTGTAAC

TGCTGCCCACTGTGTTGAAACTGGTGTTAAAATTACAGTTGTCGCAGGTG

AACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGAGCAAAAGCGAAATGTGAT

TCGAATTATTCCTCACCACAACTACAATGCAGCTATTAATAAGTACAACC

ATGACATTGCCCTTCTGGAACTGGACGAACCCTTAGTGCTAAACAGCTAC

GTTACACCTATTTGCATTGCTGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAA

ATTTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGA

GATCAGCTTTAGTTCTTCAGTACCTTAGAGTTCCACTTGTTGACCGAGCCA

CATGTCTTCTATCTACAAAGTTCACCATCTATAACAACATGTTCTGTGCTG

GCTTCCATGAAGGAGGTAGAGATTCATGTCAAGGAGATAGTGGGGGACC

CCATGTTACTGAAGTGGAAGGGACCAGTTTCTTAACTGGAATTATTAGCT

GGGGTGAAGAGTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATATACCAAGGT

ATCCCGGTATGTCAACTGGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTTAACCTC

GACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCC

TTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGA

GGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTG

GGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGC

ATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCTTCTGAGGCGGAAAGAACCAG

CTGGGGCTCTAGGGGGTATCCCCCTTAGGTGGTTATATTATTGATATATTT

TTGGTATCTTTGATGACAATAATGGGGGATTTTGAAAGCTTAGCTTTAAAT

TTCTTTTAATTAAAAAAAAATGCTAGGCAGAATGACTCAAATTACGTTGG

ATACAGTTGAATTTATTACGGTCTCATAGGGCCTGCCTGCTCGACCATGCT

ATACTAAAAATTAAAAGTGTGTGTTACTAATTTTATAAATGGAGTTTCCAT

TTATATTTACCTTTATTTCTTATTTACCATTGTCTTAGTAGATATTTACAAA

CATGACAGAAACACTAAAGATCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCC

ACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCC

CGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGC

GCAGAGAGGGAGTGGCCAA

【0322】 P00356：300/2000 bp HA F9構築體（對於G551而言）（SEQ ID NO：286）

TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACC

AAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAG

CGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTAGA

TCTAAGTATATTAGAGCGAGTCTTTCTGCACACAGATCACCTTTCCTATCA

ACCCCACTAGCCTCTGGCAAAATGAAGTGGGTAACCTTTCTCCTCCTCCTC

TTCGTCTCCGGCTCTGCTTTTTCCAGGGGTGTGTTTCGCCGAGAAGCACGT

AAGAGTTTTATGTTTTTTCATCTCTGCTTGTATTTTTCTAGTAATGGAAGCC

TGGTATTTTAAAATAGTTAAATTTTCCTTTAGTGCTGATTTCTAGATTATT

ATTACTGTTGTTGTTGTTATTATTGTCATTATTTGCATCTGAGAACCTTTTT

CTTGATCATGAAAACGCCAACAAAATTCTGAATCGGCCAAAGAGGTATA

ATTCAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTCAAGGGAACCTTGAGAGAGAATGT

ATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTGAAGAAGCACGAGAAGTTTTTGAAAACA

CTGAAAGAACAACTGAATTTTGGAAGCAGTATGTTGATGGAGATCAGTGT

GAGTCCAATCCATGTTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGGATGACATTAATTC

CTATGAATGTTGGTGTCCCTTTGGATTTGAAGGAAAGAACTGTGAATTAG

ATGTAACATGTAACATTAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTTTGTAAAAAT

AGTGCTGATAACAAGGTGGTTTGCTCCTGTACTGAGGGATATCGACTTGC

AGAAAACCAGAAGTCCTGTGAACCAGCAGTGCCATTTCCATGTGGAAGA

GTTTCTGTTTCACAAACTTCTAAGCTCACCCGTGCTGAGACTGTTTTTCCT

GATGTGGACTATGTAAATTCTACTGAAGCTGAAACCATTTTGGATAACAT

CACTCAAAGCACCCAATCATTTAATGACTTCACTCGGGTTGTTGGTGGAG

AAGATGCCAAACCAGGTCAATTCCCTTGGCAGGTTGTTTTGAATGGTAAA

GTTGATGCATTCTGTGGAGGCTCTATCGTTAATGAAAAATGGATTGTAAC

TGCTGCCCACTGTGTTGAAACTGGTGTTAAAATTACAGTTGTCGCAGGTG

AACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGAGCAAAAGCGAAATGTGAT

TCGAATTATTCCTCACCACAACTACAATGCAGCTATTAATAAGTACAACC

ATGACATTGCCCTTCTGGAACTGGACGAACCCTTAGTGCTAAACAGCTAC

GTTACACCTATTTGCATTGCTGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAA

ATTTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGA

GATCAGCTTTAGTTCTTCAGTACCTTAGAGTTCCACTTGTTGACCGAGCCA

CATGTCTTCTATCTACAAAGTTCACCATCTATAACAACATGTTCTGTGCTG

GCTTCCATGAAGGAGGTAGAGATTCATGTCAAGGAGATAGTGGGGGACC

CCATGTTACTGAAGTGGAAGGGACCAGTTTCTTAACTGGAATTATTAGCT

GGGGTGAAGAGTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATATACCAAGGT

ATCCCGGTATGTCAACTGGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTTAACCTC

GACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCC

TTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGA

GGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTG

GGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGC

ATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCTTCTGAGGCGGAAAGAACCAG

CTGGGGCTCTAGGGGGTATCCCCCTTAGGTGGTTATATTATTGATATATTT

TTGGTATCTTTGATGACAATAATGGGGGATTTTGAAAGCTTAGCTTTAAAT

TTCTTTTAATTAAAAAAAAATGCTAGGCAGAATGACTCAAATTACGTTGG

ATACAGTTGAATTTATTACGGTCTCATAGGGCCTGCCTGCTCGACCATGCT

ATACTAAAAATTAAAAGTGTGTGTTACTAATTTTATAAATGGAGTTTCCAT

TTATATTTACCTTTATTTCTTATTTACCATTGTCTTAGTAGATATTTACAAA

CATGACAGAAACACTAAATCTTGAGTTTGAATGCACAGATATAAACACTT

AACGGGTTTTAAAAATAATAATGTTGGTGAAAAAATATAACTTTGAGTGT

AGCAGAGAGGAACCATTGCCACCTTCAGATTTTCCTGTAACGATCGGGAA

CTGGCATCTTCAGGGAGTAGCTTAGGTCAGTGAAGAGAAGAACAAAAAG

CAGCATATTACAGTTAGTTGTCTTCATCAATCTTTAAATATGTTGTGTGGT

TTTTCTCTCCCTGTTTCCACAGACAAGAGTGAGATCGCCCATCGGTATAAT

GATTTGGGAGAACAACATTTCAAAGGCCTGTAAGTTATAATGCTGAAAGC

CCACTTAATATTTCTGGTAGTATTAGTTAAAGTTTTAAAACACCTTTTTCC

ACCTTGAGTGTGAGAATTGTAGAGCAGTGCTGTCCAGTAGAAATGTGTGC

ATTGACAGAAAGACTGTGGATCTGTGCTGAGCAATGTGGCAGCCAGAGA

TCACAAGGCTATCAAGCACTTTGCACATGGCAAGTGTAACTGAGAAGCAC

ACATTCAAATAATAGTTAATTTTAATTGAATGTATCTAGCCATGTGTGGCT

AGTAGCTCCTTTCCTGGAGAGAGAATCTGGAGCCCACATCTAACTTGTTA

AGTCTGGAATCTTATTTTTTATTTCTGGAAAGGTCTATGAACTATAGTTTT

GGGGGCAGCTCACTTACTAACTTTTAATGCAATAAGATCCATGGTATCTT

GAGAACATTATTTTGTCTCTTTGTAGTACTGAAACCTTATACATGTGAAGT

AAGGGGTCTATACTTAAGTCACATCTCCAACCTTAGTAATGTTTTAATGTA

GTAAAAAAATGAGTAATTAATTTATTTTTAGAAGGTCAATAGTATCATGT

ATTCCAAATAACAGAGGTATATGGTTAGAAAAGAAACAATTCAAAGGAC

TTATATAATATCTAGCCTTGACAATGAATAAATTTAGAGAGTAGTTTGCCT

GTTTGCCTCATGTTCATAAATCTATTGACACATATGTGCATCTGCACTTCA

GCATGGTAGAAGTCCATATTCCTTTGCTTGGAAAGGCAGGTGTTCCCATT

ACGCCTCAGAGAATAGCTGACGGGAAGAGGCTTTCTAGATAGTTGTATGA

AAGATATACAAAATCTCGCAGGTATACACAGGCATGATTTGCTGGTTGGG

AGAGCCACTTGCCTCATACTGAGGTTTTTGTGTCTGCTTTTCAGAGTCCTG

ATTGCCTTTTCCCAGTATCTCCAGAAATGCTCATACGATGAGCATGCCAA

ATTAGTGCAGGAAGTAACAGACTTTGCAAAGACGTGTGTTGCCGATGAGT

CTGCCGCCAACTGTGACAAATCCCTTGTGAGTACCTTCTGATTTTGTGGAT

CTACTTTCCTGCTTTCTGGAACTCTGTTTCAAAGCCAATCATGACTCCATC

ACTTAAGGCCCCGGGAACACTGTGGCAGAGGGCAGCAGAGAGATTGATA

AAGCCAGGGTGATGGGAATTTTCTGTGGGACTCCATTTCATAGTAATTGC

AGAAGCTACAATACACTCAAAAAGTCTCACCACATGACTGCCCAAATGG

GAGCTTGACAGTGACAGTGACAGTAGATATGCCAAAGTGGATGAGGGAA

AGACCACAAGAGCTAAACCCTGTAAAAAGAACTGTAGGCAACTAAGGAA

TGCAGAGAGAAAGATCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCT

CTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGT
CGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAG
AGGGAGTGGCCAA

【0323】 P00362：300/1500 bp HA F9構築體（對於G551而言）（SEQ ID NO：287）

TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACC
AAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAG
CGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTAGA
TCTAAGTATATTAGAGCGAGTCTTTCTGCACACAGATCACCTTTCCTATCA
ACCCCACTAGCCTCTGGCAAAATGAAGTGGGTAACCTTTCTCCTCCTCCTC
TTCGTCTCCGGCTCTGCTTTTTCCAGGGGTGTGTTTCGCCGAGAAGCACGT
AAGAGTTTTATGTTTTTTCATCTCTGCTTGTATTTTTCTAGTAATGGAAGCC
TGGTATTTTAAAATAGTTAAATTTTCCTTTAGTGCTGATTTCTAGATTATT
ATTACTGTTGTTGTTGTTATTATTGTCATTATTTGCATCTGAGAACCTTTTT
CTTGATCATGAAAACGCCAACAAAATTCTGAATCGGCCAAAGAGGTATA
ATTCAGGTAAATTGGAAGAGTTTGTTCAAGGGAACCTTGAGAGAGAATGT
ATGGAAGAAAAGTGTAGTTTTGAAGAAGCACGAGAAGTTTTTGAAAACA
CTGAAAGAACAACTGAATTTTGGAAGCAGTATGTTGATGGAGATCAGTGT
GAGTCCAATCCATGTTTAAATGGCGGCAGTTGCAAGGATGACATTAATTC
CTATGAATGTTGGTGTCCCTTTGGATTTGAAGGAAAGAACTGTGAATTAG
ATGTAACATGTAACATTAAGAATGGCAGATGCGAGCAGTTTTGTAAAAAT
AGTGCTGATAACAAGGTGGTTTGCTCCTGTACTGAGGGATATCGACTTGC
AGAAAACCAGAAGTCCTGTGAACCAGCAGTGCCATTTCCATGTGGAAGA

GTTTCTGTTTCACAAACTTCTAAGCTCACCCGTGCTGAGACTGTTTTTCCT

GATGTGGACTATGTAAATTCTACTGAAGCTGAAACCATTTTGGATAACAT

CACTCAAAGCACCCAATCATTTAATGACTTCACTCGGGTTGTTGGTGGAG

AAGATGCCAAACCAGGTCAATTCCCTTGGCAGGTTGTTTTGAATGGTAAA

GTTGATGCATTCTGTGGAGGCTCTATCGTTAATGAAAAATGGATTGTAAC

TGCTGCCCACTGTGTTGAAACTGGTGTTAAAATTACAGTTGTCGCAGGTG

AACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGAGCAAAAGCGAAATGTGAT

TCGAATTATTCCTCACCACAACTACAATGCAGCTATTAATAAGTACAACC

ATGACATTGCCCTTCTGGAACTGGACGAACCCTTAGTGCTAAACAGCTAC

GTTACACCTATTTGCATTGCTGACAAGGAATACACGAACATCTTCCTCAA

ATTTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAAGGGA

GATCAGCTTTAGTTCTTCAGTACCTTAGAGTTCCACTTGTTGACCGAGCCA

CATGTCTTCTATCTACAAAGTTCACCATCTATAACAACATGTTCTGTGCTG

GCTTCCATGAAGGAGGTAGAGATTCATGTCAAGGAGATAGTGGGGGACC

CCATGTTACTGAAGTGGAAGGGACCAGTTTCTTAACTGGAATTATTAGCT

GGGGTGAAGAGTGTGCAATGAAAGGCAAATATGGAATATATACCAAGGT

ATCCCGGTATGTCAACTGGATTAAGGAAAAAACAAAGCTCACTTAACCTC

GACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCC

TTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGA

GGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTG

GGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGC

ATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGCTTCTGAGGCGGAAAGAACCAG

CTGGGGCTCTAGGGGGTATCCCCCTTAGGTGGTTATATTATTGATATATTT

TTGGTATCTTTGATGACAATAATGGGGGATTTTGAAAGCTTAGCTTTAAAT

TTCTTTTAATTAAAAAAAAATGCTAGGCAGAATGACTCAAATTACGTTGG

ATACAGTTGAATTTATTACGGTCTCATAGGGCCTGCCTGCTCGACCATGCT

ATACTAAAAATTAAAAGTGTGTGTTACTAATTTTATAAATGGAGTTTCCAT

TTATATTTACCTTTATTTCTTATTTACCATTGTCTTAGTAGATATTTACAAA

CATGACAGAAACACTAAATCTTGAGTTTGAATGCACAGATATAAACACTT

AACGGGTTTTAAAAATAATAATGTTGGTGAAAAAATATAACTTTGAGTGT

AGCAGAGAGGAACCATTGCCACCTTCAGATTTTCCTGTAACGATCGGGAA

CTGGCATCTTCAGGGAGTAGCTTAGGTCAGTGAAGAGAAGAACAAAAAG

CAGCATATTACAGTTAGTTGTCTTCATCAATCTTTAAATATGTTGTGTGGT

TTTTCTCTCCCTGTTTCCACAGACAAGAGTGAGATCGCCCATCGGTATAAT

GATTTGGGAGAACAACATTTCAAAGGCCTGTAAGTTATAATGCTGAAAGC

CCACTTAATATTTCTGGTAGTATTAGTTAAAGTTTTAAAACACCTTTTTCC

ACCTTGAGTGTGAGAATTGTAGAGCAGTGCTGTCCAGTAGAAATGTGTGC

ATTGACAGAAAGACTGTGGATCTGTGCTGAGCAATGTGGCAGCCAGAGA

TCACAAGGCTATCAAGCACTTTGCACATGGCAAGTGTAACTGAGAAGCAC

ACATTCAAATAATAGTTAATTTTAATTGAATGTATCTAGCCATGTGTGGCT

AGTAGCTCCTTTCCTGGAGAGAGAATCTGGAGCCCACATCTAACTTGTTA

AGTCTGGAATCTTATTTTTTATTTCTGGAAAGGTCTATGAACTATAGTTTT

GGGGGCAGCTCACTTACTAACTTTTAATGCAATAAGATCCATGGTATCTT

GAGAACATTATTTTGTCTCTTTGTAGTACTGAAACCTTATACATGTGAAGT

AAGGGGTCTATACTTAAGTCACATCTCCAACCTTAGTAATGTTTTAATGTA

GTAAAAAAATGAGTAATTAATTTATTTTTAGAAGGTCAATAGTATCATGT

ATTCCAAATAACAGAGGTATATGGTTAGAAAAGAAACAATTCAAAGGAC

TTATATAATATCTAGCCTTGACAATGAATAAATTTAGAGAGTAGTTTGCCT

GTTTGCCTCATGTTCATAAATCTATTGACACATATGTGCATCTGCACTTCA
GCATGGTAGAAGTCCATATTCCTTTGCTTGGAAAGGCAGGTGTTCCCATT
ACGCCTCAGAGAATAGCTGACGGGAAGAGGCTTTCTAGATAGTTGTATGA
AAGATATACAAAATCTCGCAGGTATACACAGGCATGATTTGCTGGTTGGG
AGAGCCACTTAGATCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTC
TCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTC
GGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGA
GGGAGTGGCCAA

【0324】 Cas9 ORF（SEQ ID NO：703）

ATGGATAAGAAGTACTCAATCGGGCTGGATATCGGAACTAATTCCGTGGG
TTGGGCAGTGATCACGGATGAATACAAAGTGCCGTCCAAGAAGTTCAAG
GTCCTGGGGAACACCGATAGACACAGCATCAAGAAAAATCTCATCGGAG
CCCTGCTGTTTGACTCCGGCGAAACCGCAGAAGCGACCCGGCTCAAACGT
ACCGCGAGGCGACGCTACACCCGGCGGAAGAATCGCATCTGCTATCTGCA
AGAGATCTTTTCGAACGAAATGGCAAAGGTCGACGACAGCTTCTTCCACC
GCCTGGAAGAATCTTTCCTGGTGGAGGAGGACAAGAAGCATGAACGGCA
TCCTATCTTTGGAAACATCGTCGACGAAGTGGCGTACCACGAAAAGTACC
CGACCATCTACCATCTGCGGAAGAAGTTGGTTGACTCAACTGACAAGGCC
GACCTCAGATTGATCTACTTGGCCCTCGCCCATATGATCAAATTCCGCGG
ACACTTCCTGATCGAAGGCGATCTGAACCCTGATAACTCCGACGTGGATA
AGCTTTTCATTCAACTGGTGCAGACCTACAACCAACTGTTCGAAGAAAAC
CCAATCAATGCTAGCGGCGTCGATGCCAAGGCCATCCTGTCCGCCCGGCT
GTCGAAGTCGCGGCGCCTCGAAAACCTGATCGCACAGCTGCCGGGAGAG

AAAAAGAACGGACTTTTCGGCAACTTGATCGCTCTCTCACTGGGACTCAC

TCCCAATTTCAAGTCCAATTTTGACCTGGCCGAGGACGCGAAGCTGCAAC

TCTCAAAGGACACCTACGACGACGACTTGGACAATTTGCTGGCACAAATT

GGCGATCAGTACGCGGATCTGTTCCTTGCCGCTAAGAACCTTTCGGACGC

AATCTTGCTGTCCGATATCCTGCGCGTGAACACCGAAATAACCAAAGCGC

CGCTTAGCGCCTCGATGATTAAGCGGTACGACGAGCATCACCAGGATCTC

ACGCTGCTCAAAGCGCTCGTGAGACAGCAACTGCCTGAAAAGTACAAGG

AGATCTTCTTCGACCAGTCCAAGAATGGGTACGCAGGGTACATCGATGGA

GGCGCTAGCCAGGAAGAGTTCTATAAGTTCATCAAGCCAATCCTGGAAAA

GATGGACGGAACCGAAGAACTGCTGGTCAAGCTGAACAGGGAGGATCTG

CTCCGGAAACAGAGAACCTTTGACAACGGATCCATTCCCCACCAGATCCA

TCTGGGTGAGCTGCACGCCATCTTGCGGCGCCAGGAGGACTTTTACCCAT

TCCTCAAGGACAACCGGGAAAAGATCGAGAAAATTCTGACGTTCCGCATC

CCGTATTACGTGGGCCCACTGGCGCGCGGCAATTCGCGCTTCGCGTGGAT

GACTAGAAAATCAGAGGAAACCATCACTCCTTGGAATTTCGAGGAAGTTG

TGGATAAGGGAGCTTCGGCACAAAGCTTCATCGAACGAATGACCAACTTC

GACAAGAATCTCCCAAACGAGAAGGTGCTTCCTAAGCACAGCCTCCTTTA

CGAATACTTCACTGTCTACAACGAACTGACTAAAGTGAAATACGTTACTG

AAGGAATGAGGAAGCCGGCCTTTCTGTCCGGAGAACAGAAGAAAGCAAT

TGTCGATCTGCTGTTCAAGACCAACCGCAAGGTGACCGTCAAGCAGCTTA

AAGAGGACTACTTCAAGAAGATCGAGTGTTTCGACTCAGTGGAAATCAGC

GGGGTGGAGGACAGATTCAACGCTTCGCTGGGAACCTATCATGATCTCCT

GAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCTTGACAACGAGGAGAACGAGGAC

ATCCTGGAAGATATCGTCCTGACCTTGACCCTTTTCGAGGATCGCGAGAT

GATCGAGGAGAGGCTTAAGACCTACGCTCATCTCTTCGACGATAAGGTCA

TGAAACAACTCAAGCGCCGCCGGTACACTGGTTGGGGCCGCCTCTCCCGC

AAGCTGATCAACGGTATTCGCGATAAACAGAGCGGTAAAACTATCCTGG

ATTTCCTCAAATCGGATGGCTTCGCTAATCGTAACTTCATGCAATTGATCC

ACGACGACAGCCTGACCTTTAAGGAGGACATCCAAAAAGCACAAGTGTC

CGGACAGGGAGACTCACTCCATGAACACATCGCGAATCTGGCCGGTTCGC

CGGCGATTAAGAAGGGAATTCTGCAAACTGTGAAGGTGGTCGACGAGCT

GGTGAAGGTCATGGGACGGCACAAACCGGAGAATATCGTGATTGAAATG

GCCCGAGAAAACCAGACTACCCAGAAGGGCCAGAAAAACTCCCGCGAAA

GGATGAAGCGGATCGAAGAAGGAATCAAGGAGCTGGGCAGCCAGATCCT

GAAAGAGCACCCGGTGGAAAACACGCAGCTGCAGAACGAGAAGCTCTAC

CTGTACTATTTGCAAAATGGACGGGACATGTACGTGGACCAAGAGCTGGA

CATCAATCGGTTGTCTGATTACGACGTGGACCACATCGTTCCACAGTCCTT

TCTGAAGGATGACTCGATCGATAACAAGGTGTTGACTCGCAGCGACAAG

AACAGAGGGAAGTCAGATAATGTGCCATCGGAGGAGGTCGTGAAGAAGA

TGAAGAATTACTGGCGGCAGCTCCTGAATGCGAAGCTGATTACCCAGAGA

AAGTTTGACAATCTCACTAAAGCCGAGCGCGGCGGACTCTCAGAGCTGGA

TAAGGCTGGATTCATCAAACGGCAGCTGGTCGAGACTCGGCAGATTACCA

AGCACGTGGCGCAGATCTTGGACTCCCGCATGAACACTAAATACGACGA

GAACGATAAGCTCATCCGGGAAGTGAAGGTGATTACCCTGAAAAGCAAA

CTTGTGTCGGACTTTCGGAAGGACTTTCAGTTTTACAAAGTGAGAGAAAT

CAACAACTACCATCACGCGCATGACGCATACCTCAACGCTGTGGTCGGTA

CCGCCCTGATCAAAAAGTACCCTAAACTTGAATCGGAGTTTGTGTACGGA

GACTACAAGGTCTACGACGTGAGGAAGATGATAGCCAAGTCCGAACAGG

AAATCGGGAAAGCAACTGCGAAATACTTCTTTTACTCAAACATCATGAAC

TTTTTCAAGACTGAAATTACGCTGGCCAATGGAGAAATCAGGAAGAGGCC

ACTGATCGAAACTAACGGAGAAACGGGCGAAATCGTGTGGGACAAGGGC

AGGGACTTCGCAACTGTTCGCAAAGTGCTCTCTATGCCGCAAGTCAATAT

TGTGAAGAAAACCGAAGTGCAAACCGGCGGATTTTCAAAGGAATCGATC

CTCCCAAAGAGAAATAGCGACAAGCTCATTGCACGCAAGAAAGACTGGG

ACCCGAAGAAGTACGGAGGATTCGATTCGCCGACTGTCGCATACTCCGTC

CTCGTGGTGGCCAAGGTGGAGAAGGGAAAGAGCAAAAAGCTCAAATCCG

TCAAAGAGCTGCTGGGGATTACCATCATGGAACGATCCTCGTTCGAGAAG

AACCCGATTGATTTCCTCGAGGCGAAGGGTTACAAGGAGGTGAAGAAGG

ATCTGATCATCAAACTCCCCAAGTACTCACTGTTCGAACTGGAAAATGGT

CGGAAGCGCATGCTGGCTTCGGCCGGAGAACTCCAAAAAGGAAATGAGC

TGGCCTTGCCTAGCAAGTACGTCAACTTCCTCTATCTTGCTTCGCACTACG

AAAAACTCAAAGGGTCACCGGAAGATAACGAACAGAAGCAGCTTTTCGT

GGAGCAGCACAAGCATTATCTGGATGAAATCATCGAACAAATCTCCGAGT

TTTCAAAGCGCGTGATCCTCGCCGACGCCAACCTCGACAAAGTCCTGTCG

GCCTACAATAAGCATAGAGATAAGCCGATCAGAGAACAGGCCGAGAACA

TTATCCACTTGTTCACCCTGACTAACCTGGGAGCCCCAGCCGCCTTCAAGT

ACTTCGATACTACTATCGATCGCAAAAGATACACGTCCACCAAGGAAGTT

CTGGACGCGACCCTGATCCACCAAAGCATCACTGGACTCTACGAAACTAG

GATCGATCTGTCGCAGCTGGGTGGCGAT

【0325】 U-dep Cas9 ORF（SEQ ID NO：704）

ATGGACAAGAAGTACAGCATCGGACTGGACATCGGAACAAACAGCGTCG

GATGGGCAGTCATCACAGACGAATACAAGGTCCCGAGCAAGAAGTTCAA

GGTCCTGGGAAACACAGACAGACACAGCATCAAGAAGAACCTGATCGGA

GCACTGCTGTTCGACAGCGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACTGAAGA

GAACAGCAAGAAGAAGATACACAAGAAGAAAGAACAGAATCTGCTACCT

GCAGGAAATCTTCAGCAACGAAATGGCAAAGGTCGACGACAGCTTCTTCC

ACAGACTGGAAGAAAGCTTCCTGGTCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAG

ACACCCGATCTTCGGAAACATCGTCGACGAAGTCGCATACCACGAAAAGT

ACCCGACAATCTACCACCTGAGAAAGAAGCTGGTCGACAGCACAGACAA

GGCAGACCTGAGACTGATCTACCTGGCACTGGCACACATGATCAAGTTCA

GAGGACACTTCCTGATCGAAGGAGACCTGAACCCGGACAACAGCGACGT

CGACAAGCTGTTCATCCAGCTGGTCCAGACATACAACCAGCTGTTCGAAG

AAAACCCGATCAACGCAAGCGGAGTCGACGCAAAGGCAATCCTGAGCGC

AAGACTGAGCAAGAGCAGAAGACTGGAAAACCTGATCGCACAGCTGCCG

GGAGAAAAGAAGAACGGACTGTTCGGAAACCTGATCGCACTGAGCCTGG

GACTGACACCGAACTTCAAGAGCAACTTCGACCTGGCAGAAGACGCAAA

GCTGCAGCTGAGCAAGGACACATACGACGACGACCTGGACAACCTGCTG

GCACAGATCGGAGACCAGTACGCAGACCTGTTCCTGGCAGCAAAGAACC

TGAGCGACGCAATCCTGCTGAGCGACATCCTGAGAGTCAACACAGAAAT

CACAAAGGCACCGCTGAGCGCAAGCATGATCAAGAGATACGACGAACAC

CACCAGGACCTGACACTGCTGAAGGCACTGGTCAGACAGCAGCTGCCGG

AAAAGTACAAGGAAATCTTCTTCGACCAGAGCAAGAACGGATACGCAGG

ATACATCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAATTCTACAAGTTCATCAAG

CCGATCCTGGAAAAGATGGACGGAACAGAAGAACTGCTGGTCAAGCTGA

ACAGAGAAGACCTGCTGAGAAAGCAGAGAACATTCGACAACGGAAGCAT

CCCGCACCAGATCCACCTGGGAGAACTGCACGCAATCCTGAGAAGACAG

GAAGACTTCTACCCGTTCCTGAAGGACAACAGAGAAAAGATCGAAAAGA

TCCTGACATTCAGAATCCCGTACTACGTCGGACCGCTGGCAAGAGGAAAC

AGCAGATTCGCATGGATGACAAGAAAGAGCGAAGAAACAATCACACCGT

GGAACTTCGAAGAAGTCGTCGACAAGGGAGCAAGCGCACAGAGCTTCAT

CGAAAGAATGACAAACTTCGACAAGAACCTGCCGAACGAAAAGGTCCTG

CCGAAGCACAGCCTGCTGTACGAATACTTCACAGTCTACAACGAACTGAC

AAAGGTCAAGTACGTCACAGAAGGAATGAGAAAGCCGGCATTCCTGAGC

GGAGAACAGAAGAAGGCAATCGTCGACCTGCTGTTCAAGACAAACAGAA

AGGTCACAGTCAAGCAGCTGAAGGAAGACTACTTCAAGAAGATCGAATG

CTTCGACAGCGTCGAAATCAGCGGAGTCGAAGACAGATTCAACGCAAGC

CTGGGAACATACCACGACCTGCTGAAGATCATCAAGGACAAGGACTTCCT

GGACAACGAAGAAAACGAAGACATCCTGGAAGACATCGTCCTGACACTG

ACACTGTTCGAAGACAGAGAAATGATCGAAGAAAGACTGAAGACATACG

CACACCTGTTCGACGACAAGGTCATGAAGCAGCTGAAGAGAAGAAGATA

CACAGGATGGGGAAGACTGAGCAGAAAGCTGATCAACGGAATCAGAGAC

AAGCAGAGCGGAAAGACAATCCTGGACTTCCTGAAGAGCGACGGATTCG

CAAACAGAAACTTCATGCAGCTGATCCACGACGACAGCCTGACATTCAAG

GAAGACATCCAGAAGGCACAGGTCAGCGGACAGGGAGACAGCCTGCACG

AACACATCGCAAACCTGGCAGGAAGCCCGGCAATCAAGAAGGGAATCCT

GCAGACAGTCAAGGTCGTCGACGAACTGGTCAAGGTCATGGGAAGACAC

AAGCCGGAAAACATCGTCATCGAAATGGCAAGAGAAAACCAGACAACAC

AGAAGGGACAGAAGAACAGCAGAGAAAGAATGAAGAGAATCGAAGAAG

GAATCAAGGAACTGGGAAGCCAGATCCTGAAGGAACACCCGGTCGAAAA

CACACAGCTGCAGAACGAAAAGCTGTACCTGTACTACCTGCAGAACGGA

AGAGACATGTACGTCGACCAGGAACTGGACATCAACAGACTGAGCGACT

ACGACGTCGACCACATCGTCCCGCAGAGCTTCCTGAAGGACGACAGCATC

GACAACAAGGTCCTGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGAC

AACGTCCCGAGCGAAGAAGTCGTCAAGAAGATGAAGAACTACTGGAGAC

AGCTGCTGAACGCAAAGCTGATCACACAGAGAAAGTTCGACAACCTGAC

AAAGGCAGAGAGAGGAGGACTGAGCGAACTGGACAAGGCAGGATTCATC

AAGAGACAGCTGGTCGAAACAAGACAGATCACAAAGCACGTCGCACAGA

TCCTGGACAGCAGAATGAACACAAAGTACGACGAAAACGACAAGCTGAT

CAGAGAAGTCAAGGTCATCACACTGAAGAGCAAGCTGGTCAGCGACTTC

AGAAAGGACTTCCAGTTCTACAAGGTCAGAGAAATCAACAACTACCACC

ACGCACACGACGCATACCTGAACGCAGTCGTCGGAACAGCACTGATCAA

GAAGTACCCGAAGCTGGAAAGCGAATTCGTCTACGGAGACTACAAGGTC

TACGACGTCAGAAAGATGATCGCAAAGAGCGAACAGGAAATCGGAAAGG

CAACAGCAAAGTACTTCTTCTACAGCAACATCATGAACTTCTTCAAGACA

GAAATCACACTGGCAAACGGAGAAATCAGAAAGAGACCGCTGATCGAAA

CAAACGGAGAAACAGGAGAAATCGTCTGGGACAAGGGAAGAGACTTCGC

AACAGTCAGAAAGGTCCTGAGCATGCCGCAGGTCAACATCGTCAAGAAG

ACAGAAGTCCAGACAGGAGGATTCAGCAAGGAAAGCATCCTGCCGAAGA

GAAACAGCGACAAGCTGATCGCAAGAAAGAAGGACTGGGACCCGAAGA

AGTACGGAGGATTCGACAGCCCGACAGTCGCATACAGCGTCCTGGTCGTC

GCAAAGGTCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCTGAAGAGCGTCAAGGAA

CTGCTGGGAATCACAATCATGGAAAGAAGCAGCTTCGAAAAGAACCCGA

TCGACTTCCTGGAAGCAAAGGGATACAAGGAAGTCAAGAAGGACCTGAT

CATCAAGCTGCCGAAGTACAGCCTGTTCGAACTGGAAAACGGAAGAAAG
AGAATGCTGGCAAGCGCAGGAGAACTGCAGAAGGGAAACGAACTGGCAC
TGCCGAGCAAGTACGTCAACTTCCTGTACCTGGCAAGCCACTACGAAAAG
CTGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAGCAGCTGTTCGTCGAAC
AGCACAAGCACTACCTGGACGAAATCATCGAACAGATCAGCGAATTCAG
CAAGAGAGTCATCCTGGCAGACGCAAACCTGGACAAGGTCCTGAGCGCA
TACAACAAGCACAGAGACAAGCCGATCAGAGAACAGGCAGAAAACATCA
TCCACCTGTTCACACTGACAAACCTGGGAGCACCGGCAGCATTCAAGTAC
TTCGACACAACAATCGACAGAAAGAGATACACAAGCACAAAGGAAGTCC
TGGACGCAACACTGATCCACCAGAGCATCACAGGACTGTACGAAACAAG
AATCGACCTGAGCCAGCTGGGAGGAGACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAA
GAAGAGAAAGGTCTAG

【0326】 包含U dep Cas9之mRNA（SEQ ID NO：705）

GGGUCCCGCAGUCGGCGUCCAGCGGCUCUGCUUGUUCGUGUGUGUGUC
GUUGCAGGCCUUAUUCGGAUCCGCCACCAUGGACAAGAAGUACAGCAU
CGGACUGGACAUCGGAACAAACAGCGUCGGAUGGGCAGUCAUCACAGA
CGAAUACAAGGUCCCGAGCAAGAAGUUCAAGGUCCUGGGAAACACAGA
CAGACACAGCAUCAAGAAGAACCUGAUCGGAGCACUGCUGUUCGACAG
CGGAGAAACAGCAGAAGCAACAAGACUGAAGAGAACAGCAAGAAGAAG
AUACACAAGAAGAAAGAACAGAAUCUGCUACCUGCAGGAAAUCUUCAG
CAACGAAAUGGCAAAGGUCGACGACAGCUUCUUCCACAGACUGGAAGA
AAGCUUCCUGGUCGAAGAAGACAAGAAGCACGAAAGACACCCGAUCUU
CGGAAACAUCGUCGACGAAGUCGCAUACCACGAAAAGUACCCGACAAU

CUACCACCUGAGAAAGAAGCUGGUCGACAGCACAGACAAGGCAGACCU

GAGACUGAUCUACCUGGCACUGGCACACAUGAUCAAGUUCAGAGGACA

CUUCCUGAUCGAAGGAGACCUGAACCCGGACAACAGCGACGUCGACAA

GCUGUUCAUCCAGCUGGUCCAGACAUACAACCAGCUGUUCGAAGAAAA

CCCGAUCAACGCAAGCGGAGUCGACGCAAAGGCAAUCCUGAGCGCAAG

ACUGAGCAAGAGCAGAAGACUGGAAAACCUGAUCGCACAGCUGCCGGG

AGAAAAGAAGAACGGACUGUUCGGAAACCUGAUCGCACUGAGCCUGGG

ACUGACACCGAACUUCAAGAGCAACUUCGACCUGGCAGAAGACGCAAA

GCUGCAGCUGAGCAAGGACACAUACGACGACGACCUGGACAACCUGCU

GGCACAGAUCGGAGACCAGUACGCAGACCUGUUCCUGGCAGCAAAGAA

CCUGAGCGACGCAAUCCUGCUGAGCGACAUCCUGAGAGUCAACACAGA

AAUCACAAAGGCACCGCUGAGCGCAAGCAUGAUCAAGAGAUACGACGA

ACACCACCAGGACCUGACACUGCUGAAGGCACUGGUCAGACAGCAGCU

GCCGGAAAAGUACAAGGAAAUCUUCUUCGACCAGAGCAAGAACGGAUA

CGCAGGAUACAUCGACGGAGGAGCAAGCCAGGAAGAAUUCUACAAGUU

CAUCAAGCCGAUCCUGGAAAAGAUGGACGGAACAGAAGAACUGCUGGU

CAAGCUGAACAGAGAAGACCUGCUGAGAAAGCAGAGAACAUUCGACAA

CGGAAGCAUCCCGCACCAGAUCCACCUGGGAGAACUGCACGCAAUCCUG

AGAAGACAGGAAGACUUCUACCCGUUCCUGAAGGACAACAGAGAAAAG

AUCGAAAAGAUCCUGACAUUCAGAAUCCCGUACUACGUCGGACCGCUG

GCAAGAGGAAACAGCAGAUUCGCAUGGAUGACAAGAAAGAGCGAAGAA

ACAAUCACACCGUGGAACUUCGAAGAAGUCGUCGACAAGGGAGCAAGC

GCACAGAGCUUCAUCGAAAGAAUGACAAACUUCGACAAGAACCUGCCG

AACGAAAAGGUCCUGCCGAAGCACAGCCUGCUGUACGAAUACUUCACA

GUCUACAACGAACUGACAAAGGUCAAGUACGUCACAGAAGGAAUGAGA

AAGCCGGCAUUCCUGAGCGGAGAACAGAAGAAGGCAAUCGUCGACCUG

CUGUUCAAGACAAACAGAAAGGUCACAGUCAAGCAGCUGAAGGAAGAC

UACUUCAAGAAGAUCGAAUGCUUCGACAGCGUCGAAAUCAGCGGAGUC

GAAGACAGAUUCAACGCAAGCCUGGGAACAUACCACGACCUGCUGAAG

AUCAUCAAGGACAAGGACUUCCUGGACAACGAAGAAAACGAAGACAUC

CUGGAAGACAUCGUCCUGACACUGACACUGUUCGAAGACAGAGAAAUG

AUCGAAGAAAGACUGAAGACAUACGCACACCUGUUCGACGACAAGGUC

AUGAAGCAGCUGAAGAGAAGAAGAUACACAGGAUGGGGAAGACUGAGC

AGAAAGCUGAUCAACGGAAUCAGAGACAAGCAGAGCGGAAAGACAAUC

CUGGACUUCCUGAAGAGCGACGGAUUCGCAAACAGAAACUUCAUGCAG

CUGAUCCACGACGACAGCCUGACAUUCAAGGAAGACAUCCAGAAGGCA

CAGGUCAGCGGACAGGGAGACAGCCUGCACGAACACAUCGCAAACCUG

GCAGGAAGCCCGGCAAUCAAGAAGGGAAUCCUGCAGACAGUCAAGGUC

GUCGACGAACUGGUCAAGGUCAUGGGAAGACACAAGCCGGAAAACAUC

GUCAUCGAAAUGGCAAGAGAAAACCAGACAACACAGAAGGGACAGAAG

AACAGCAGAGAAAGAAUGAAGAGAAUCGAAGAAGGAAUCAAGGAACUG

GGAAGCCAGAUCCUGAAGGAACACCCGGUCGAAAACACACAGCUGCAG

AACGAAAAGCUGUACCUGUACUACCUGCAGAACGGAAGAGACAUGUAC

GUCGACCAGGAACUGGACAUCAACAGACUGAGCGACUACGACGUCGAC

CACAUCGUCCCGCAGAGCUUCCUGAAGGACGACAGCAUCGACAACAAG

GUCCUGACAAGAAGCGACAAGAACAGAGGAAAGAGCGACAACGUCCCG

AGCGAAGAAGUCGUCAAGAAGAUGAAGAACUACUGGAGACAGCUGCUG

AACGCAAAGCUGAUCACACAGAGAAAGUUCGACAACCUGACAAAGGCA

GAGAGAGGAGGACUGAGCGAACUGGACAAGGCAGGAUUCAUCAAGAGA

CAGCUGGUCGAAACAAGACAGAUCACAAAGCACGUCGCACAGAUCCUG

GACAGCAGAAUGAACACAAAGUACGACGAAAACGACAAGCUGAUCAGA

GAAGUCAAGGUCAUCACACUGAAGAGCAAGCUGGUCAGCGACUUCAGA

AAGGACUUCCAGUUCUACAAGGUCAGAGAAAUCAACAACUACCACCAC

GCACACGACGCAUACCUGAACGCAGUCGUCGGAACAGCACUGAUCAAG

AAGUACCCGAAGCUGGAAAGCGAAUUCGUCUACGGAGACUACAAGGUC

UACGACGUCAGAAAGAUGAUCGCAAAGAGCGAACAGGAAAUCGGAAAG

GCAACAGCAAAGUACUUCUUCUACAGCAACAUCAUGAACUUCUUCAAG

ACAGAAAUCACACUGGCAAACGGAGAAAUCAGAAAGAGACCGCUGAUC

GAAACAAACGGAGAAACAGGAGAAAUCGUCUGGGACAAGGGAAGAGAC

UUCGCAACAGUCAGAAAGGUCCUGAGCAUGCCGCAGGUCAACAUCGUC

AAGAAGACAGAAGUCCAGACAGGAGGAUUCAGCAAGGAAAGCAUCCUG

CCGAAGAGAAACAGCGACAAGCUGAUCGCAAGAAAGAAGGACUGGGAC

CCGAAGAAGUACGGAGGAUUCGACAGCCCGACAGUCGCAUACAGCGUC

CUGGUCGUCGCAAAGGUCGAAAAGGGAAAGAGCAAGAAGCUGAAGAGC

GUCAAGGAACUGCUGGGAAUCACAAUCAUGGAAAGAAGCAGCUUCGAA

AAGAACCCGAUCGACUUCCUGGAAGCAAAGGGAUACAAGGAAGUCAAG

AAGGACCUGAUCAUCAAGCUGCCGAAGUACAGCCUGUUCGAACUGGAA

AACGGAAGAAAGAGAAUGCUGGCAAGCGCAGGAGAACUGCAGAAGGGA

AACGAACUGGCACUGCCGAGCAAGUACGUCAACUUCCUGUACCUGGCA

AGCCACUACGAAAAGCUGAAGGGAAGCCCGGAAGACAACGAACAGAAG

CAGCUGUUCGUCGAACAGCACAAGCACUACCUGGACGAAAUCAUCGAA

CAGAUCAGCGAAUUCAGCAAGAGAGUCAUCCUGGCAGACGCAAACCUG

GACAAGGUCCUGAGCGCAUACAACAAGCACAGAGACAAGCCGAUCAGA

GAACAGGCAGAAAACAUCAUCCACCUGUUCACACUGACAAACCUGGGA

GCACCGGCAGCAUUCAAGUACUUCGACACAACAAUCGACAGAAAGAGA

UACACAAGCACAAAGGAAGUCCUGGACGCAACACUGAUCCACCAGAGC

AUCACAGGACUGUACGAAACAAGAAUCGACCUGAGCCAGCUGGGAGGA

GACGGAGGAGGAAGCCCGAAGAAGAAGAGAAAGGUCUAGCUAGCCAUC

ACAUUUAAAAGCAUCUCAGCCUACCAUGAGAAUAAGAGAAAGAAAAUG

AAGAUCAAUAGCUUAUUCAUCUCUUUUUCUUUUUCGUUGGUGUAAAGC

CAACACCCUGUCUAAAAAACAUAAAUUUCUUUAAUCAUUUUGCCUCUU

UUCUCUGUGCUUCAAUUAAUAAAAAAUGGAAAGAACCUCGAGAAAAAA

AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【符號說明】

無

【補充序列表】

<110> 美商英特利亞醫療公司（INTELLIA THERAPEUTICS INC.）
美商再生元醫藥公司（REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.）

<120> 用於從白蛋白基因座表現轉殖基因的組成物及方法

<140> TW 108137785
<141> 2019-10-18

<150> US 62/840,346
<151> 2019-04-29

<150> US 62/747,402
<151> 2018-10-18

<160> 1138

<170> PatentIn 第3.5版

<210> 1
<211> 709
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1
gtaagaaatc catttttcta ttgttcaact tttattctat tttcccagta aaataaagtt 60

ttagtaaact ctgcatcttt aaagaattat tttggcattt atttctaaaa tggcatagta 120

ttttgtattt gtgaagtctt acaaggttat cttattaata aaattcaaac atcctaggta 180

aaaaaaaaaa aaggtcagaa ttgtttagtg actgtaattt tcttttgcgc actaaggaaa 240

gtgcaaagta acttagagtg actgaaactt cacagaatag ggttgaagat tgaattcata 300

actatcccaa agacctatcc attgcactat gctttattta aaaaccacaa aacctgtgct 360

gttgatctca taaatagaac ttgtatttat atttattttc attttagtct gtcttcttgg 420

ttgctgttga tagacactaa aagagtatta gatattatct aagtttgaat ataaggctat 480

aaatatttaa taatttttaa aatagtattc ttggtaattg aattattctt ctgtttaaag 540

gcagaagaaa taattgaaca tcatcctgag tttttctgta ggaatcagag cccaatattt 600

tgaaacaaat gcataatcta agtcaaatgg aaagaaatat aaaaagtaac attattactt 660

cttgttttct tcagtattta acaatccttt tttttcttcc cttgcccag 709

<210> 2
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 2
gagcaaccuc acucuugucu 20

<210> 3
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 3
augcauuugu uucaaaauau 20

<210> 4
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 4
ugcauuuguu ucaaaauauu 20

<210> 5
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 5
auuuaugaga ucaacagcac 20

<210> 6
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 6
gaucaacagc acagguuuug 20

<210> 7
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 7
uuaaauaaag cauagugcaa 20

<210> 8
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 8
uaaagcauag ugcaauggau 20

<210> 9
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 9
uagugcaaug gauaggucuu 20

<210> 10
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 10
uacuaaaacu uuauuuuacu 20

<210> 11
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 11
aaaguugaac aauagaaaaa 20

<210> 12
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的

寡核苷酸"

<400> 12
aaugcauaau cuaagucaaa 20

<210> 13
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 13
uaauaaaauu caaacauccu 20

<210> 14
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 14
gcaucuuuaa agaauuauuu 20

<210> 15
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 15
uuuggcauuu auuucuaaaa 20

<210> 16
<211> 20

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 16
uguauuugug aagucuuaca 20

<210> 17
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 17
uccuagguaa aaaaaaaaaa 20

<210> 18
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 18
uaauuuucuu uugcgcacua 20

<210> 19
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 19
ugacugaaac uucacagaau 20

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

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 20
gacugaaacu ucacagaaua 20

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

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 21
uucauuuuag ucugucuucu 20

<210> 22
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 22
auuaucuaag uuugaauaua 20

<210> 23
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 23
aauuuuuaaa auaguauucu 20

<210> 24
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 24
ugaauuauuc uucuguuuaa 20

<210> 25
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 25
aucauccuga guuuuucugu 20

<210> 26
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 26
uuacuaaaac uuuauuuuac 20

<210> 27
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 27
accuuuuuuu uuuuuuaccu 20

<210> 28
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 28
agugcaaugg auaggucuuu 20

<210> 29
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 29
ugauuccuac agaaaaacuc 20

<210> 30
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 30
ugggcaaggg aagaaaaaaa 20

<210> 31
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 31
ccucacucuu gucugggcaa 20

<210> 32
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 32
accucacucu ugucugggca 20

<210> 33
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 33
ugagcaaccu cacucuuguc 20

<210> 34
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 34
gagcaaccuc acucuugucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 35
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 35
augcauuugu uucaaaauau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 36
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 36
ugcauuuguu ucaaaauauu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 37
<211> 100

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 37
auuuaugaga ucaacagcac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 38
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 38
gaucaacagc acagguuuug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 39
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 39
uuaaauaaag cauagugcaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 40
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 40
uaaagcauag ugcaauggau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 41
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 41
uagugcaaug gauaggucuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 42
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 42
uacuaaaacu uuauuuuacu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 43
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 43
aaaguugaac aauagaaaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 44
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 44
aaugcauaau cuaagucaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 45
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 45
uaauaaaauu caaacauccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 46
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的

多核苷酸"

<400> 46
gcaucuuuaa agaauuauuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 47
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 47
uuuggcauuu auuucuaaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 48
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 48
uguauuugug aagucuuaca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 49
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 49
uccuagguaa aaaaaaaaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 50
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 50
uaauuuucuu uugcgcacua guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 51
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 51
ugacugaaac uucacagaau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 52
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 52
gacugaaacu ucacagaaua guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 53
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 53
uucauuuuag ucugucuucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 54
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 54
auuaucuaag uuugaauaua guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 55
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 55
aauuuuuaaa auaguauucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 56
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 56
ugaauuauuc uucuguuuaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 57
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 57
aucauccuga guuuuucugu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 58
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 58
uuacuaaaac uuuauuuuac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 59
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 59
accuuuuuuu uuuuuuaccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 60
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 60
agugcaaugg auaggucuuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 61
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 61
ugauuccuac agaaaaacuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 62
<211> 100

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 62
ugggcaaggg aagaaaaaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 63
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 63
ccucacucuu gucugggcaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 64
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 64
accucacucu ugucugggca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 65
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 65
ugagcaaccu cacucuuguc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 66
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 66
gagcaaccuc acucuugucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 67
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 67
augcauuugu uucaaaauau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 68
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 68
ugcauuuguu ucaaaauauu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 69
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 69
auuuaugaga ucaacagcac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 70
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 70
gaucaacagc acagguuuug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 71
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的

多核苷酸"

<400> 71
uuaaauaaag cauagugcaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 72
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 72
uaaagcauag ugcaauggau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 73
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 73
uagugcaaug gauaggucuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 74
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 74
uacuaaaacu uuauuuuacu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 75
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 75
aaaguugaac aauagaaaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 76
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 76
aaugcauaau cuaagucaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 77
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 77
uaauaaaauu caaacauccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 78
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 78
gcaucuuuaa agaauuauuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 79
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 79
uuuggcauuu auuucuaaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 80
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 80
uguauuugug aagucuuaca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 81
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 81
uccuagguaa aaaaaaaaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 82
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 82
uaauuuucuu uugcgcacua guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 83
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 83
ugacugaaac uucacagaau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 84
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 84
gacugaaacu ucacagaaua guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 85
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 85
uucauuuuag ucugucuucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 86
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 86
auuaucuaag uuugaauaua guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 87
<211> 100

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 87
aauuuuuaaa auaguauucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 88
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 88
ugaauuauuc uucuguuuaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 89
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 89
aucauccuga guuuuucugu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 90
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 90
uuacuaaaac uuuauuuuac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 91
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 91
accuuuuuuu uuuuuuaccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 92
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 92
agugcaaugg auaggucuuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 93
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 93
ugauuccuac agaaaaacuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 94
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 94
ugggcaaggg aagaaaaaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 95
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 95
ccucacucuu gucugggcaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 96
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的

多核苷酸"

<400> 96
accucacucu ugucugggca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 97
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 97
ugagcaaccu cacucuuguc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 98
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 98
auuugcaucu gagaacccuu 20

<210> 99
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 99
aucgggaacu ggcaucuuca 20

<210> 100
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 100
guuacaggaa aaucugaagg 20

<210> 101
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 101
gaucgggaac uggcaucuuc 20

<210> 102
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 102
ugcaucugag aacccuuagg 20

<210> 103
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 103
cacucuuguc uguggaaaca 20

<210> 104
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 104
aucguuacag gaaaaucuga 20

<210> 105
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 105
gcaucuucag ggaguagcuu 20

<210> 106
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 106
caaucuuuaa auauguugug 20

<210> 107
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 107
ucacucuugu cuguggaaac 20

<210> 108
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 108
ugcuuguauu uuucuaguaa 20

<210> 109
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 109
guaaauaucu acuaagacaa 20

<210> 110
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的

寡核苷酸"

<400> 110
uuuuucuagu aauggaagcc 20

<210> 111
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 111
uuauauuauu gauauauuuu 20

<210> 112
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 112
gcacagauau aaacacuuaa 20

<210> 113
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 113
cacagauaua aacacuuaac 20

<210> 114
<211> 20

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的寡核苷酸"

<400> 114
gguuuuaaaa auaauaaugu 20

<210> 115
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的寡核苷酸"

<400> 115
ucagauuuuc cuguaacgau 20

<210> 116
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的寡核苷酸"

<400> 116
cagauuuucc uguaacgauc 20

<210> 117
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的寡核苷酸"

<400> 117
caaugguaaa uaagaaauaa 20

<210> 118
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 118
ggaaaaucug aagguggcaa 20

<210> 119
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 119
ggcgaucuca cucuugucug 20

<210> 120
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 120
auuugcaucu gagaacccuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 121
<211> 100

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 121
aucgggaacu ggcaucuuca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 122
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 122
guuacaggaa aaucugaagg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 123
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 123
gaucgggaac uggcaucuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 124
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 124
ugcaucugag aacccuuagg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 125
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 125
cacucuuguc uguggaaaca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 126
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 126
aucguuacag gaaaaucuga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 127
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 127
gcaucuucag ggaguagcuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 128
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 128
caaucuuuaa auauguugug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 129
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 129
ucacucuugu cuguggaaac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 130
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的

多核苷酸"

<400> 130
ugcuuguauu uuucuaguaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 131
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 131
guaaauaucu acuaagacaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 132
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 132
uuuuucuagu aauggaagcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 133
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 133
uuauauuauu gauauauuuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 134
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 134
gcacagauau aaacacuuaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 135
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 135
cacagauaua aacacuuaac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 136
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 136
gguuuuaaaa auaauaaugu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 137
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 137
ucagauuuuc cuguaacgau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 138
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 138
cagauuuucc uguaacgauc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 139
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 139
caaugguaaa uaagaaauaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 140
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 140
ggaaaaucug aagguggcaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 141
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 141
ggcgaucuca cucuugucug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 142
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 142
auuugcaucu gagaacccuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 143
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 143
aucgggaacu ggcaucuuca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 144
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 144
guuacaggaa aaucugaagg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 145
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 145
gaucgggaac uggcaucuuc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 146
<211> 100

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 146
ugcaucugag aacccuuagg guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 147
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 147
cacucuuguc uguggaaaca guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 148
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 148
aucguuacag gaaaaucuga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 149
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 149
gcaucuucag ggaguagcuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 150
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 150
caaucuuuaa auauguugug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 151
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 151
ucacucuugu cuguggaaac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 152
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 152
ugcuuguauu uuucuaguaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 153
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 153
guaaauaucu acuaagacaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 154
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 154
uuuuucuagu aauggaagcc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 155
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的

多核苷酸"

<400> 155
uuauauuauu gauauauuuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 156
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 156
gcacagauau aaacacuuaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 157
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 157
cacagauaua aacacuuaac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 158
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 158
gguuuuaaaa auaauaaugu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 159
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 159
ucagauuuuc cuguaacgau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 160
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 160
cagauuuucc uguaacgauc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 161
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 161
caaugguaaa uaagaaauaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 162
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 162
ggaaaaucug aagguggcaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 163
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 163
ggcgaucuca cucuugucug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 164
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 164
gagcaaccuc acucuugucu 20

<210> 165
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的寡核苷酸"

<400> 165
agcaaccuca cucuugucug 20

<210> 166
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的寡核苷酸"

<400> 166
accucacucu ugucugggga 20

<210> 167
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的寡核苷酸"

<400> 167
ccucacucuu gucuggggaa 20

<210> 168
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的

寡核苷酸"

<400> 168
cucacucuug ucuggggaag 20

<210> 169
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 169
ggggaagggg agaaaaaaaa 20

<210> 170
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 170
gggaagggga gaaaaaaaaa 20

<210> 171
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 171
augcauuugu uucaaaauau 20

<210> 172
<211> 20

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 172
ugcauuuguu ucaaaauauu 20

<210> 173
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 173
ugauuccuac agaaaaaguc 20

<210> 174
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 174
uacagaaaaa gucaggauaa 20

<210> 175
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 175
uuucuucugc cuuuaaacag 20

<210> 176
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 176
uuauaguuuu auauucaaac 20

<210> 177
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 177
auuuaugaga ucaacagcac 20

<210> 178
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 178
gaucaacagc acagguuuug 20

<210> 179
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 179
uuaaauaaag cauagugcaa 20

<210> 180
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 180
uaaagcauag ugcaauggau 20

<210> 181
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 181
uagugcaaug gauaggucuu 20

<210> 182
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 182
agugcaaugg auaggucuua 20

<210> 183
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 183
uuacuuugca cuuuccuuag 20

<210> 184
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 184
uacuuugcac uuuccuuagu 20

<210> 185
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 185
ucugaccuuu uauuuuaccu 20

<210> 186
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 186
uacuaaaacu uuauuuuacu 20

<210> 187
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 187
aaaguugaac aauagaaaaa 20

<210> 188
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 188
aaugcauaau cuaagucaaa 20

<210> 189
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 189
auuauccuga cuuuuucugu 20

<210> 190
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 190
ugaauuauuc cucuguuuaa 20

<210> 191
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 191
uaauuuucuu uugcccacua 20

<210> 192
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 192
aaaaggucag aauuguuuag 20

<210> 193
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的

寡核苷酸"

<400> 193
aacauccuag guaaaauaaa 20

<210> 194
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 194
uaauaaaauu caaacauccu 20

<210> 195
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 195
uugucaugua uuucuaaaau 20

<210> 196
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 196
uuugucaugu auuucuaaaa 20

<210> 197
<211> 100

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 197
gagcaaccuc acucuugucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 198
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 198
agcaaccuca cucuugucug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 199
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 199
accucacucu ugucuggggа guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 200
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 200
ccucacucuu gucuggggaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 201
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 201
cucacucuug ucuggggaag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 202
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 202
ggggaagggg agaaaaaaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 203
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 203
gggaagggga gaaaaaaaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 204
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 204
augcauuugu uucaaaauau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 205
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 205
ugcauuuguu ucaaaauauu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 206
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的

多核苷酸"

<400> 206
ugauuccuac agaaaaaguc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 207
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 207
uacagaaaaa gucaggauaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 208
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 208
uuucuucugc cuuuaaacag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 209
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 209
uuauaguuuu auauucaaac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 210
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 210
auuuaugaga ucaacagcac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 211
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 211
gaucaacagc acagguuuug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 212
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 212
uuaaauaaag cauagugcaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 213
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 213
uaaagcauag ugcaauggau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 214
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 214
uagugcaaug gauaggucuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 215
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 215
agugcaaugg auaggucuua guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 216
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 216
uuacuuugca cuuuccuuag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 217
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 217
uacuuugcac uuuccuuagu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 218
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 218
ucugaccuuu uauuuuaccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 219
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 219
uacuaaaacu uuauuuuacu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 220
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 220
aaaguugaac aauagaaaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 221
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 221
aaugcauaau cuaagucaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 222
<211> 100

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 222
auuauccuga cuuuuucugu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 223
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 223
ugaauuauuc cucuguuuaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 224
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 224
uaauuuucuu uugcccacua guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 225
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 225
aaaaggucag aauuguuuag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 226
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 226
aacauccuag guaaaauaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 227
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 227
uaauaaaauu caaacauccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 228
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 228
uugucaugua uuucuaaaau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 229
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 229
uuugucaugu auuucuaaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 230
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 230
gagcaaccuc acucuugucu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 231
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的

多核苷酸"

<400> 231
agcaaccuca cucuugucug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 232
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 232
accucacucu ugucuggggga guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 233
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 233
ccucacucuu gucuggggaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 234
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 234
cucacucuug ucuggggaag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 235
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 235
ggggaagggg agaaaaaaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 236
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 236
gggaagggga gaaaaaaaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 237
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 237
augcauuugu uucaaaauau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 238
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 238
ugcauuuguu ucaaaauauu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 239
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 239
ugauuccuac agaaaaaguc guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 240
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 240
uacagaaaaa gucaggauaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 241
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 241
uuucuucugc cuuuaaacag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 242
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 242
uuauaguuuu auauucaaac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 243
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 243
auuuaugaga ucaacagcac guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 244
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 244
gaucaacagc acagguuuug guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 245
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 245
uuaaauaaag cauagugcaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 246
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 246
uaaagcauag ugcaauggau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 247
<211> 100

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 247
uagugcaaug gauaggucuu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 248
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 248
agugcaaugg auaggucuua guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 249
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 249
uuacuuugca cuuuccuuag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 250
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 250
uacuuugcac uuuccuuagu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 251
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 251
ucugaccuuu uauuuuaccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 252
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 252
uacuaaaacu uuauuuuacu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 253
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 253
aaaguugaac aauagaaaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 254
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 254
aaugcauaau cuaagucaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 255
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 255
auuauccuga cuuuuucugu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 256
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的

多核苷酸"

<400> 256
ugaauuauuc cucuguuuaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 257
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 257
uaauuuucuu uugcccacua guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 258
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 258
aaaaggucag aauuguuuag guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 259
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 259
aacauccuag guaaaauaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 260
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 260
uaauaaaauu caaacauccu guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 261
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 261
uugucaugua uuucuaaaau guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 262
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 262
uuugucaugu auuucuaaaa guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 263
<211> 145
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述: 合成的
多核苷酸"

<400> 263
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc aaaggtcgcc 60

cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg 120

gccaactcca tcactagggg ttcct 145

<210> 264
<211> 100
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述: 合成的
多核苷酸"

<400> 264
taggtcagtg aagagaagaa caaaaagcag catattacag ttagttgtct tcatcaatct 60

ttaaatatgt tgtgtggttt ttctctccct gtttccacag 100

<210> 265
<211> 1296
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述: 合成的
多核苷酸"

<400> 265
tttcttgatc atgaaaacgc caacaaaatt ctgaatcggc caaagaggta taattcaggt 60

aaattggaag agtttgttca agggaacctt gagagagaat gtatggaaga aaagtgtagt 120

tttgaagaag cacgagaagt ttttgaaaac actgaaagaa caactgaatt ttggaagcag 180

tatgttgatg gagatcagtg tgagtccaat ccatgtttaa atggcggcag ttgcaaggat 240

gacattaatt cctatgaatg ttggtgtccc tttggatttg aaggaaagaa ctgtgaatta 300

gatgtaacat gtaacattaa gaatggcaga tgcgagcagt tttgtaaaaa tagtgctgat 360

aacaaggtgg tttgctcctg tactgaggga tatcgacttg cagaaaacca gaagtcctgt 420

gaaccagcag tgccatttcc atgtggaaga gtttctgttt cacaaacttc taagctcacc 480

cgtgctgaga ctgtttttcc tgatgtggac tatgtaaatt ctactgaagc tgaaaccatt 540

ttggataaca tcactcaaag cacccaatca tttaatgact tcactcgggt tgttggtgga 600

gaagatgcca aaccaggtca attcccttgg caggttgttt tgaatggtaa agttgatgca 660

ttctgtggag gctctatcgt taatgaaaaa tggattgtaa ctgctgccca ctgtgttgaa 720

actggtgtta aaattacagt tgtcgcaggt gaacataata ttgaggagac agaacataca 780

gagcaaaagc gaaatgtgat tcgaattatt cctcaccaca actacaatgc agctattaat 840

aagtacaacc atgacattgc ccttctggaa ctggacgaac ccttagtgct aaacagctac 900

gttacaccta tttgcattgc tgacaaggaa tacacgaaca tcttcctcaa atttggatct 960

ggctatgtaa gtggctgggg aagagtcttc cacaaaggga gatcagcttt agttcttcag 1020

taccttagag ttccacttgt tgaccgagcc acatgtcttc tatctacaaa gttcaccatc 1080

tataacaaca tgttctgtgc tggcttccat gaaggaggta gagattcatg tcaaggagat 1140

agtgggggac cccatgttac tgaagtggaa gggaccagtt tcttaactgg aattattagc 1200

tggggtgaag agtgtgcaat gaaaggcaaa tatggaatat ataccaaggt atcccggtat 1260

gtcaactgga ttaaggaaaa aacaaagctc acttaa 1296

<210> 266
<211> 276
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 266
cctcgactgt gccttctagt tgccagccat ctgttgtttg cccctccccc gtgccttcct 60

tgaccctgga aggtgccact cccactgtcc tttcctaata aaatgaggaa attgcatcgc 120

attgtctgag taggtgtcat tctattctgg ggggtggggt ggggcaggac agcaaggggg 180

aggattggga agacaatagc aggcatgctg gggatgcggt gggctctatg gcttctgagg 240

cggaaagaac cagctggggc tctaggggtg atcccc 276

<210> 267
<211> 192
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 267
aaaaaacctc ccacacctcc ccctgaacct gaaacataaa atgaatgcaa ttgttgttgt 60

taacttgttt attgcagctt ataatggtta caaataaagc aatagcatca caaatttcac 120

aaataaagca ttttttttcac tgcattctag ttgtggtttg tccaaactca tcaatgtatc 180

ttatcatgtc tg 192

<210> 268
<211> 1296
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 268
ttaggtgagc ttagtctttt cttttatcca attcacgtag cgagagacct tcgtatagat 60

gccatatttc cccttcatcg cacattcctc cccccaactt attatcccgg tcaagaaact 120

tgttccttcg acttcagtga cgtgtggtcc acctgaatca ccttggcatg agtcgcgacc 180

gccctcgtga aacccagcac aaaacatgtt attgtaaatc gtaaatttcg tggacagaag 240

acaggtcgct ctatcgacca acgggacgcg caaatattgc agaacgaggg ctgatcgacc 300

tttgtggaag acccgccccc acccactcac atatccgctc ccaaatttca agaagatatt 360

tgtatattct ttatcggcta tacaaatcgg ggtaacatag gagttaagta cgagtggctc 420

gtccagctcc aggagggcta tatcatggtt gtacttgttt atagcggcat tataattgtg 480

atggggtatg atcctgataa cattcctttt ctgttcagta tgctcagttt cttcaatgtt 540

gtgttcgcca gccacgaccg taatcttaac ccccgtctcg acacagtgtg cggccgttac 600

aatccacttt tcattgacta tggagccccc acaaaacgcg tcgacttttc cgttgagcac 660

cacctgccat ggaaattggc caggtttagc gtcctcgccc ccgacaaccc tagtaaagtc 720

attaaatgac tgtgtggatt gtgttatatt atcaagaatc gtttcggctt cagtagagtt 780

aacgtagtcc acatcgggaa aaactgtctc ggcccttgtc aactttgatg tctgggacac 840

acttacccga ccgcacggga agggcaccgc cggttcacag ctcttttgat tctcagcgag 900

ccggtagccc tcagtgcaac tacacacaac tttgttgtcg gcggaatttt tacagaattg 960

ctcgcatcgt ccatttttaa tgttgcaggt gacgtccaac tcgcagtttt ttccttcaaa 1020

accaaaaggg caccaacact cgtaggaatt tatatcgtct ttacaactcc ccccattcag 1080

acatggatta gattcgcatt ggtccccatc gacatattgc ttccagaact cagtggtccg 1140

ttctgtattc tcaaacacct cgcgcgcttc ttcaaaactg cattttttcct ccatacactc 1200

tcgctccaag ttcccttgca cgaattcttc aagctttcct gagttatacc ttttaggccg 1260

gttaagtatc ttattcgcgt tttcgtggtc cagaaa 1296

<210> 269
<211> 100
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的

多核苷酸"

<400> 269
ctgtggaaac agggagagaa aaaccacaca acatatttaa agattgatga agacaactaa 60

ctgtaatatg ctgctttttg ttcttctctt cactgaccta 100

<210> 270
<211> 145
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述: 合成的
多核苷酸"

<400> 270
aggaacccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg 60

ccgcccgggc aaagcccggg cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc 120

gagcgcgcag agagggagtg gccaa 145

<210> 271
<211> 100
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述: 合成的
多核苷酸"

<400> 271
gattatttgg attaaaaaca aagactttct taagagatgt aaaattttca tgatgttttc 60

ttttttgcta aaactaaaga attattcttt tacatttcag 100

<210> 272
<211> 1329
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述: 合成的

多核苷酸"

<400> 272

tttcttgatc atgaaaacgc caacaaaatt ctgaatcggc caaagaggta taattcaggt 60

aaattggaag agtttgttca agggaacctt gagagagaat gtatggaaga aaagtgtagt 120

tttgaagaag cacgagaagt ttttgaaaac actgaaagaa caactgaatt ttggaagcag 180

tatgttgatg gagatcagtg tgagtccaat ccatgtttaa atggcggcag ttgcaaggat 240

gacattaatt cctatgaatg ttggtgtccc tttggatttg aaggaaagaa ctgtgaatta 300

gatgtaacat gtaacattaa gaatggcaga tgcgagcagt tttgtaaaaa tagtgctgat 360

aacaaggtgg tttgctcctg tactgaggga tatcgacttg cagaaaacca gaagtcctgt 420

gaaccagcag tgccatttcc atgtggaaga gtttctgttt cacaaacttc taagctcacc 480

cgtgctgaga ctgtttttcc tgatgtggac tatgtaaatt ctactgaagc tgaaaccatt 540

ttggataaca tcactcaaag cacccaatca tttaatgact tcactcgggt tgttggtgga 600

gaagatgcca aaccaggtca attcccttgg caggttgttt tgaatggtaa agttgatgca 660

ttctgtggag gctctatcgt taatgaaaaa tggattgtaa ctgctgccca ctgtgttgaa 720

actggtgtta aaattacagt tgtcgcaggt gaacataata ttgaggagac agaacataca 780

gagcaaaagc gaaatgtgat tcgaattatt cctcaccaca actacaatgc agctattaat 840

aagtacaacc atgacattgc ccttctggaa ctggacgaac ccttagtgct aaacagctac 900

gttacaccta tttgcattgc tgacaaggaa tacacgaaca tcttcctcaa atttggatct 960

ggctatgtaa gtggctgggg aagagtcttc cacaaaggga gatcagcttt agttcttcag 1020

taccttagag ttccacttgt tgaccgagcc acatgtcttc tatctacaaa gttcaccatc 1080

tataacaaca tgttctgtgc tggcttccat gaaggaggta gagattcatg tcaaggagat 1140

agtgggggac cccatgttac tgaagtggaa gggaccagtt tcttaactgg aattattagc 1200

tggggtgaag agtgtgcaat gaaaggcaaa tatggaatat ataccaaggt ctcccggtat 1260

gtcaactgga ttaaggaaaa aacaaagctc actgtcagcg gatggagact gttcaagaag 1320

atcagctaa 1329

<210> 273
<211> 1329
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 273
ttaggaaatc ttcttaaaca gccgccagcc gctcacggtg agcttagtct tttcttttat 60

ccaattcacg tagcgagaga ccttcgtata gatgccatat ttccccttca tcgcacattc 120

ctcccccccaa cttattatcc cggtcaagaa acttgttcct tcgacttcag tgacgtgtgg 180

tccacctgaa tcaccttggc atgagtcgcg accgccctcg tgaaacccag cacaaaacat 240

gttattgtaa atcgtaaatt tcgtggacag aagacaggtc gctctatcga ccaacgggac 300

gcgcaaatat tgcagaacga gggctgatcg acctttgtgg aagacccgcc cccacccact 360

cacatatccg ctcccaaatt tcaagaagat atttgtatat tctttatcgg ctatacaaat 420

cggggtaaca taggagttaa gtacgagtgg ctcgtccagc tccaggaggg ctatatcatg 480

gttgtacttg tttatagcgg cattataatt gtgatggggt atgatcctga taacattcct 540

tttctgttca gtatgctcag tttcttcaat gttgtgttcg ccagccacga ccgtaatctt 600

aacccccgtc tcgacacagt gtgcggccgt tacaatccac ttttcattga ctatggagcc 660

cccacaaaac gcgtcgactt ttccgttgag caccacctgc catggaaatt ggccaggttt 720

agcgtcctcg cccccgacaa ccctagtaaa gtcattaaat gactgtgtgg attgtgttat 780

attatcaaga atcgtttcgg cttcagtaga gttaacgtag tccacatcgg gaaaaactgt 840

ctcggcccctt gtcaactttg atgtctggga cacacttacc cgaccgcacg ggaagggcac 900

cgccggttca cagctctttt gattctcagc gagccggtag ccctcagtgc aactacacac 960

aactttgttg tcggcggaat ttttacagaa ttgctcgcat cgtccatttt taatgttgca 1020

ggtgacgtcc aactcgcagt ttttttcttc aaaaccaaaa gggcaccaac actcgtagga 1080

atttatatcg tctttacaac tccccccatt cagacatgga ttagattcgc attggtcccc 1140

atcgacatat tgcttccaga actcagtggt ccgttctgta ttctcaaaca cctcgcgcgc 1200

ttcttcaaaa ctgcattttt cctccataca ctctcgctcc aagttccctt gcacgaattc 1260

ttcaagcttt cctgagttat acctttttagg ccggttaagt atcttattcg cgttttcgtg 1320

gtccagaaa 1329

<210> 274
<211> 100
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 274
ctgaaatgta aaagaataat tctttagttt tagcaaaaaa gaaaacatca tgaaaatttt 60

acatctctta agaaagtctt tgtttttaat ccaaataatc 100

<210> 275
<211> 1446
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 275
tttcttgatc atgaaaacgc caacaaaatt ctgaatcggc caaagaggta taattcaggt 60

aaattggaag agtttgttca agggaacctt gagagagaat gtatggaaga aaagtgtagt 120

tttgaagaag cagtattcac tttggaggac tttgtcggtg actggaggca aaccgctggt 180

tataatctcg accaagtact ggaacagggc ggggtaagtt ccctctttca gaatttgggt 240

gtaagcgtca caccaatcca gcggattgtg ttgtctggag agaacggact caaaattgac 300

atccatgtta tcattccata tgaaggtctc agtggagacc aaatggggca gatcgagaag 360

attttcaagg tagtttaccc agtcgacgat caccacttca aagtcattct ccactatggc 420

acacttgtta tcgacggagt aactcctaat atgattgatt actttggtcg cccgtatgag 480

ggcatcgcag tgtttgatgg caaaaagatc accgtaacag gaacgttgtg gaatgggaac 540

aagataatcg acgagagatt gataaatcca gacgggtcac tcctgttcag ggttacaatt 600

aacggcgtca caggatggag actctgtgaa cgaatactgg ccacaaattt ttcactcctg 660

aagcaggccg gagacgtgga ggaaaaccca gggcccgtga gcaagggcga ggagctgttc 720

accggggtgg tgcccatcct ggtcgagctg gacggcgacg taaacggcca caagttcagc 780

gtgtccggcg agggcgaggg cgatgccacc tacggcaagc tgaccctgaa gttcatctgc 840

accaccggca agctgcccgt gccctggccc accctcgtga ccaccctgac ctacggcgtg 900

cagtgcttca gccgctaccc cgaccacatg aagcagcacg acttcttcaa gtccgccatg 960

cccgaaggct acgtccagga gcgcaccatc ttcttcaagg acgacggcaa ctacaagacc 1020

cgcgccgagg tgaagttcga gggcgacacc ctggtgaacc gcatcgagct gaagggcatc 1080

gacttcaagg aggacggcaa catcctgggg cacaagctgg agtacaacta caacagccac 1140

aacgtctata tcatggccga caagcagaag aacggcatca aggtgaactt caagatccgc 1200

cacaacatcg aggacggcag cgtgcagctc gccgaccact accagcagaa cacccccatc 1260

ggcgacggcc ccgtgctgct gcccgacaac cactacctga gcacccagtc cgccctgagc 1320

aaagacccca acgagaagcg cgatcacatg gtcctgctgg agttcgtgac cgccgccggg 1380

atcactctcg gcatggacga gctgtacaag ggaggaggaa gcccgaagaa gaagagaaag 1440

gtctaa 1446

<210> 276
<211> 1446
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 276
ttacaccttc ctcttcttct tggggctgcc gccgcccttg tacagctcgt ccatgcccag 60

ggtgatgccg gcggcggtca cgaactccag cagcaccatg tggtccctct tctcgttggg 120

gtccttgctc agggcgctct gggtgctcag gtagtggttg tcgggcagca gcacggggcc 180

gtcgccgatg ggggtgttct gctggtagtg gtcggccagc tgcacgctgc cgtcctcgat 240

gttgtgcctg atcttgaagt tcaccttgat gccgttcttc tgcttgtcgg ccatgatgta 300

cacgttgtgg ctgttgtagt tgtactccag cttgtggccc aggatgttgc cgtcctcctt 360

gaagtcgatg cccttcagct cgatcctgtt caccagggtg tcgccctcga acttcacctc 420

ggccctggtc ttgtagttgc cgtcgtcctt gaagaagatg gtcctctcct gcacgtagcc 480

ctcgggcatg gcgctcttga agaagtcgtg ctgcttcatg tggtcggggt acctgctgaa 540

gcactgcacg ccgtaggtca gggtggtcac cagggtgggc cagggcacgg gcagcttgcc 600

ggtggtgcag atgaacttca gggtcagctt gccgtaggtg gcgtcgccct cgccctcgcc 660

gctcacgctg aacttgtggc cgttcacgtc gccgtccagc tccaccagga tgggcaccac 720

gccggtgaac agctcctcgc ccttgctcac ggggccgggg ttctcctcca cgtcgccggc 780

ctgcttcagc aggctgaagt tggtggccag gatcctctcg cacagcctcc agccggtcac 840

gccgttgatg gtcaccctga acagcaggct gccgtcgggg ttgatcagcc tctcgtcgat 900

gatcttgttg ccgttccaca gggtgccggt cacggtgatc ttcttgccgt cgaacacggc 960

gatgccctcg tagggcctgc cgaagtagtc gatcatgttg ggggtcacgc cgtcgatcac 1020

cagggtgccg tagtgcagga tcaccttgaa gtggtggtcg tccacggggt acaccacctt 1080

gaaaatcttc tcgatctggc ccatctggtc gccgctcagg ccctcgtagg ggatgatcac 1140

gtggatgtcg atcttcaggc cgttctcgcc gctcagcacg atcctctgga tgggggtcac 1200

gctcacgccc aggttctgga acaggctgct cacgccgccc tgctccagca cctggtccag 1260

gttgtagccg gcggtctgcc tccagtcgcc cacgaagtcc tccagggtga acacggcctc 1320

ctcgaagctg cacttctcct ccatgcactc cctctccagg ttgccctgca cgaactcctc 1380

cagcttgccg ctgttgtacc tcttgggcct gttcaggatc ttgttggcgt tctcgtggtc 1440

caggaa 1446

<210> 277
<211> 3570

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 277
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc aaaggtcgcc 60

cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg 120

gccaactcca tcactagggg ttcctagatc tcttaggtca gtgaagagaa gaacaaaaag 180

cagcatatta cagttagttg tcttcatcaa tctttaaata tgttgtgtgg tttttctctc 240

cctgtttcca cagtttttct tgatcatgaa aacgccaaca aaattctgaa tcggccaaag 300

aggtataatt caggtaaatt ggaagagttt gttcaaggga accttgagag agaatgtatg 360

gaagaaaagt gtagttttga agaagcacga gaagtttttg aaaacactga aagaacaact 420

gaattttgga agcagtatgt tgatggagat cagtgtgagt ccaatccatg tttaaatggc 480

ggcagttgca aggatgacat taattcctat gaatgttggt gtccctttgg atttgaagga 540

aagaactgtg aattagatgt aacatgtaac attaagaatg gcagatgcga gcagttttgt 600

aaaaatagtg ctgataacaa ggtggtttgc tcctgtactg agggatatcg acttgcagaa 660

aaccagaagt cctgtgaacc agcagtgcca tttccatgtg gaagagtttc tgtttcacaa 720

acttctaagc tcacccgtgc tgagactgtt tttcctgatg tggactatgt aaattctact 780

gaagctgaaa ccattttgga taacatcact caaagcaccc aatcatttaa tgacttcact 840

cgggttgttg gtggagaaga tgccaaacca ggtcaattcc cttggcaggt tgttttgaat 900

ggtaaagttg atgcattctg tggaggctct atcgttaatg aaaaatggat tgtaactgct 960

gcccactgtg ttgaaactgg tgttaaaatt acagttgtcg caggtgaaca taatattgag 1020

gagacagaac atacagagca aaagcgaaat gtgattcgaa ttattcctca ccacaactac 1080

aatgcagcta ttaataagta caaccatgac attgcccttc tggaactgga cgaaccctta 1140

gtgctaaaca gctacgttac acctatttgc attgctgaca aggaatacac gaacatcttc 1200

ctcaaatttg gatctggcta tgtaagtggc tggggaagag tcttccacaa agggagatca 1260

gctttagttc ttcagtacct tagagttcca cttgttgacc gagccacatg tcttctatct 1320

acaaagttca ccatctataa caacatgttc tgtgctggct tccatgaagg aggtagagat 1380

tcatgtcaag gagatagtgg gggaccccat gttactgaag tggaagggac cagtttctta 1440

actggaatta ttagctgggg tgaagagtgt gcaatgaaag gcaaatatgg aatatatacc 1500

aaggtatccc ggtatgtcaa ctggattaag gaaaaaacaa agctcactta acctcgactg 1560

tgccttctag ttgccagcca tctgttgttt gcccctcccc cgtgccttcc ttgaccctgg 1620

aaggtgccac tcccactgtc ctttcctaat aaaatgagga aattgcatcg cattgtctga 1680

gtaggtgtca ttctattctg gggggtgggg tggggcagga cagcaagggg gaggattggg 1740

aagacaatag caggcatgct ggggatgcgg tgggctctat ggcttctgag gcggaaagaa 1800

ccagctgggg ctctaggggg tatccccaaa aaacctccca cacctccccc tgaacctgaa 1860

acataaaatg aatgcaattg ttgttgttaa cttgtttatt gcagcttata atggttacaa 1920

ataaagcaat agcatcacaa atttcacaaa taaagcattt ttttcactgc attctagttg 1980

tggtttgtcc aaactcatca atgtatctta tcatgtctgt taggtgagct tagtcttttc 2040

ttttatccaa ttcacgtagc gagagacctt cgtatagatg ccatatttcc ccttcatcgc 2100

acattcctcc ccccaactta ttatcccggt caagaaactt gttccttcga cttcagtgac 2160

gtgtggtcca cctgaatcac cttggcatga gtcgcgaccg ccctcgtgaa acccagcaca 2220

aaacatgtta ttgtaaatcg taaatttcgt ggacagaaga caggtcgctc tatcgaccaa 2280

cgggacgcgc aaatattgca gaacgagggc tgatcgacct ttgtggaaga cccgccccca 2340

cccactcaca tatccgctcc caaatttcaa gaagatattt gtatattctt tatcggctat 2400

acaaatcggg gtaacatagg agttaagtac gagtggctcg tccagctcca ggagggctat 2460

atcatggttg tacttgttta tagcggcatt ataattgtga tggggtatga tcctgataac 2520

attccttttc tgttcagtat gctcagtttc ttcaatgttg tgttcgccag ccacgaccgt 2580

aatcttaacc cccgtctcga cacagtgtgc ggccgttaca atccactttt cattgactat 2640

ggagcccccа caaaacgcgt cgacttttcc gttgagcacc acctgccatg gaaattggcc 2700

aggtttagcg tcctcgcccc cgacaaccct agtaaagtca ttaaatgact gtgtggattg 2760

tgttatatta tcaagaatcg tttcggcttc agtagagtta acgtagtcca catcgggaaa 2820

aactgtctcg gcccttgtca actttgatgt ctgggacaca cttacccgac cgcacgggaa 2880

gggcaccgcc ggttcacagc tcttttgatt ctcagcgagc cggtagccct cagtgcaact 2940

acacacaact ttgttgtcgg cggaattttt acagaattgc tcgcatcgtc catttttaat 3000

gttgcaggtg acgtccaact cgcagttttt tccttcaaaa ccaaaagggc accaacactc 3060

gtaggaattt atatcgtctt tacaactccc cccattcaga catggattag attcgcattg 3120

gtccccatcg acatattgct tccagaactc agtggtccgt tctgtattct caaacacctc 3180

gcgcgcttct tcaaaactgc atttttcctc catacactct cgctccaagt tcccttgcac 3240

gaattcttca agctttcctg agttatacct tttaggccgg ttaagtatct tattcgcgtt 3300

ttcgtggtcc agaaaaactg tggaaacagg gagagaaaaa ccacacaaca tatttaaaga 3360

ttgatgaaga caactaactg taatatgctg ctttttgttc ttctcttcac tgacctaaga 3420

gatctaggaa cccctagtga tggagttggc cactccctct ctgcgcgctc gctcgctcac 3480

tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt ggtcgcccgg cctcagtgag 3540

cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa 3570

<210> 278
<211> 3636
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 278
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc aaaggtcgcc 60

cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg 120

gccaactcca tcactagggg ttcctagatc tctgattatt tggattaaaa acaaagactt 180

tcttaagaga tgtaaaattt tcatgatgtt ttctttttg ctaaaactaa agaattattc 240

ttttacattt cagtttttct tgatcatgaa aacgccaaca aaattctgaa tcggccaaag 300

aggtataatt caggtaaatt ggaagagttt gttcaaggga accttgagag agaatgtatg 360

gaagaaaagt gtagttttga agaagcacga gaagtttttg aaaacactga aagaacaact 420

gaattttgga agcagtatgt tgatggagat cagtgtgagt ccaatccatg tttaaatggc 480

ggcagttgca aggatgacat taattcctat gaatgttggt gtccctttgg atttgaagga 540

aagaactgtg aattagatgt aacatgtaac attaagaatg gcagatgcga gcagttttgt 600

aaaaatagtg ctgataacaa ggtggtttgc tcctgtactg agggatatcg acttgcagaa 660

aaccagaagt cctgtgaacc agcagtgcca tttccatgtg gaagagtttc tgtttcacaa 720

acttctaagc tcacccgtgc tgagactgtt tttcctgatg tggactatgt aaattctact 780

gaagctgaaa ccattttgga taacatcact caaagcaccc aatcatttaa tgacttcact 840

cgggttgttg gtggagaaga tgccaaacca ggtcaattcc cttggcaggt tgttttgaat 900

ggtaaagttg atgcattctg tggaggctct atcgttaatg aaaaatggat tgtaactgct 960

gcccactgtg ttgaaactgg tgttaaaatt acagttgtcg caggtgaaca taatattgag 1020

gagacagaac atacagagca aaagcgaaat gtgattcgaa ttattcctca ccacaactac 1080

aatgcagcta ttaataagta caaccatgac attgcccttc tggaactgga cgaacccttа 1140

gtgctaaaca gctacgttac acctatttgc attgctgaca aggaatacac gaacatcttc 1200

ctcaaatttg gatctggcta tgtaagtggc tggggaagag tcttccacaa agggagatca 1260

gctttagttc ttcagtacct tagagttcca cttgttgacc gagccacatg tcttctatct 1320

acaaagttca ccatctataa caacatgttc tgtgctggct tccatgaagg aggtagagat 1380

tcatgtcaag gagatagtgg gggaccccat gttactgaag tggaagggac cagtttctta 1440

actggaatta ttagctgggg tgaagagtgt gcaatgaaag gcaaatatgg aatatatacc 1500

aaggtctccc ggtatgtcaa ctggattaag gaaaaaacaa agctcactgt cagcggatgg 1560

agactgttca agaagatcag ctaacctcga ctgtgccttc tagttgccag ccatctgttg 1620

tttgcccctc ccccgtgcct tccttgaccc tggaaggtgc cactcccact gtcctttcct 1680

aataaaatga ggaaattgca tcgcattgtc tgagtaggtg tcattctatt ctgggggggtg 1740

gggtggggca ggacagcaag ggggaggatt gggaagacaa tagcaggcat gctggggatg 1800

cggtgggctc tatggcttct gaggcggaaa gaaccagctg gggctctagg gggtatcccc 1860

aaaaaacctc ccacacctcc ccctgaacct gaaacataaa atgaatgcaa ttgttgttgt 1920

taacttgttt attgcagctt ataatggtta caaataaagc aatagcatca caaatttcac 1980

aaataaagca ttttttttcac tgcattctag ttgtggtttg tccaaactca tcaatgtatc 2040

ttatcatgtc tgttaggaaa tcttcttaaa cagccgccag ccgctcacgg tgagcttagt 2100

cttttctttt atccaattca cgtagcgaga gaccttcgta tagatgccat atttcccctt 2160

catcgcacat tcctcccccc aacttattat cccggtcaag aaacttgttc cttcgacttc 2220

agtgacgtgt ggtccacctg aatcaccttg gcatgagtcg cgaccgccct cgtgaaaccc 2280

agcacaaaac atgttattgt aaatcgtaaa tttcgtggac agaagacagg tcgctctatc 2340

gaccaacggg acgcgcaaat attgcagaac gaggggctgat cgacctttgt ggaagacccg 2400

cccccaccca ctcacatatc cgctcccaaa tttcaagaag atatttgtat attctttatc 2460

ggctatacaa atcggggtaa cataggagtt aagtacgagt ggctcgtcca gctccaggag 2520

ggctatatca tggttgtact tgtttatagc ggcattataa ttgtgatggg gtatgatcct 2580

gataacattc cttttctgtt cagtatgctc agtttcttca atgttgtgtt cgccagccac 2640

gaccgtaatc ttaacccccg tctcgacaca gtgtgcggcc gttacaatcc acttttcatt 2700

gactatggag cccccacaaa acgcgtcgac ttttccgttg agcaccacct gccatggaaa 2760

ttggccaggt ttagcgtcct cgcccccgac aaccctagta aagtcattaa atgactgtgt 2820

ggattgtgtt atattatcaa gaatcgtttc ggcttcagta gagttaacgt agtccacatc 2880

gggaaaaact gtctcggccc ttgtcaactt tgatgtctgg gacacactta cccgaccgca 2940

cgggaagggc accgccggtt cacagctctt ttgattctca gcgagccggt agccctcagt 3000

gcaactacac acaactttgt tgtcggcgga atttttacag aattgctcgc atcgtccatt 3060

tttaatgttg caggtgacgt ccaactcgca gtttttttcct tcaaaaccaa aagggcacca 3120

acactcgtag gaatttatat cgtctttaca actcccccca ttcagacatg gattagattc 3180

gcattggtcc ccatcgacat attgcttcca gaactcagtg gtccgttctg tattctcaaa 3240

cacctcgcgc gcttcttcaa aactgcattt ttcctccata cactctcgct ccaagttccc 3300

ttgcacgaat tcttcaagct ttcctgagtt atacctttta ggccggttaa gtatcttatt 3360

cgcgttttcg tggtccagaa aaactgaaat gtaaaagaat aattctttag ttttagcaaa 3420

aaagaaaaca tcatgaaaat tttacatctc ttaagaaagt ctttgttttt aatccaaata 3480

atcagagatc taggaacccc tagtgatgga gttggccact ccctctctgc gcgctcgctc 3540

gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc 3600

agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaa 3636

<210> 279
<211> 3615
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 279
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc aaaggtcgcc 60

cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg 120

gccaactcca tcactagggg ttcctagatc tcttaggtca gtgaagagaa gaacaaaaag 180

cagcatatta cagttagttg tcttcatcaa tctttaaata tgttgtgtgg tttttctctc 240

cctgtttcca cagtttttct tgatcatgaa aacgccaaca aaattctgaa tcggccaaag 300

aggtataatt caggtaaatt ggaagagttt gttcaaggga accttgagag agaatgtatg 360

gaagaaaagt gtagttttga agaagcagta ttcactttgg aggactttgt cggtgactgg 420

aggcaaaccg ctggttataa tctcgaccaa gtactggaac agggcggggt aagttccctc 480

tttcagaatt tgggtgtaag cgtcacacca atccagcgga ttgtgttgtc tggagagaac 540

ggactcaaaa ttgacatcca tgttatcatt ccatatgaag gtctcagtgg agaccaaatg 600

gggcagatcg agaagatttt caaggtagtt tacccagtcg acgatcacca cttcaaagtc 660

attctccact atggcacact tgttatcgac ggagtaactc ctaatatgat tgattacttt 720

ggtcgcccgt atgagggcat cgcagtgttt gatggcaaaa agatcaccgt aacaggaacg 780

ttgtggaatg ggaacaagat aatcgacgag agattgataa atccagacgg gtcactcctg 840

ttcagggtta caattaacgg cgtcacagga tggagactct gtgaacgaat actggccaca 900

aatttttcac tcctgaagca ggccggagac gtggaggaaa acccagggcc cgtgagcaag 960

ggcgaggagc tgttcaccgg ggtggtgccc atcctggtcg agctggacgg cgacgtaaac 1020

ggccacaagt tcagcgtgtc cggcgagggc gagggcgatg ccacctacgg caagctgacc 1080

ctgaagttca tctgcaccac cggcaagctg cccgtgccct ggcccaccct cgtgaccacc 1140

ctgacctacg gcgtgcagtg cttcagccgc taccccgacc acatgaagca gcacgacttc 1200

ttcaagtccg ccatgcccga aggctacgtc caggagcgca ccatcttctt caaggacgac 1260

ggcaactaca agacccgcgc cgaggtgaag ttcgagggcg acaccctggt gaaccgcatc 1320

gagctgaagg gcatcgactt caaggaggac ggcaacatcc tggggcacaa gctggagtac 1380

aactacaaca gccacaacgt ctatatcatg gccgacaagc agaagaacgg catcaaggtg 1440

aacttcaaga tccgccacaa catcgaggac ggcagcgtgc agctcgccga ccactaccag 1500

cagaacaccc ccatcggcga cggccccgtg ctgctgcccg acaaccacta cctgagcacc 1560

cagtccgccc tgagcaaaga ccccaacgag aagcgcgatc acatggtcct gctggagttc 1620

gtgaccgccg ccgggatcac tctcggcatg gacgagctgt acaagggagg aggaagcccg 1680

aagaagaaga gaaaggtcta acctcgactg tgccttctag ttgccagcca tctgttgttt 1740

gcccctcccc cgtgccttcc ttgaccctgg aaggtgccac tcccactgtc ctttcctaat 1800

aaaatgagga aattgcatcg cattgtctga gtaggtgtca ttctattctg gggggtgggg 1860

tggggcagga cagcaagggg gaggattggg aagacaatag caggcatgct ggggatgcgg 1920

tgggctctat ggcttctgag gcggaaagaa ccagctgggg ctctaggggg tatccccaaa 1980

aaacctccca cacctccccc tgaacctgaa acataaaatg aatgcaattg ttgttgttaa 2040

cttgtttatt gcagcttata atggttacaa ataaagcaat agcatcacaa atttcacaaa 2100

taaagcattt ttttcactgc attctagttg tggtttgtcc aaactcatca atgtatctta 2160

tcatgtctgt tacaccttcc tcttcttctt ggggctgccg ccgcccttgt acagctcgtc 2220

catgcccagg gtgatgccgg cggcggtcac gaactccagc agcaccatgt ggtccctctt 2280

ctcgttgggg tccttgctca gggcgctctg ggtgctcagg tagtggttgt cgggcagcag 2340

cacggggccg tcgccgatgg gggtgttctg ctggtagtgg tcggccagct gcacgctgcc 2400

gtcctcgatg ttgtgcctga tcttgaagtt caccttgatg ccgttcttct gcttgtcggc 2460

catgatgtac acgttgtggc tgttgtagtt gtactccagc ttgtggccca ggatgttgcc 2520

gtcctccttg aagtcgatgc ccttcagctc gatcctgttc accagggtgt cgccctcgaa 2580

cttcacctcg gccctggtct tgtagttgcc gtcgtccttg aagaagatgg tcctctcctg 2640

cacgtagccc tcgggcatgg cgctcttgaa gaagtcgtgc tgcttcatgt ggtcggggta 2700

cctgctgaag cactgcacgc cgtaggtcag ggtggtcacc agggtgggcc agggcacggg 2760

cagcttgccg gtggtgcaga tgaacttcag ggtcagcttg ccgtaggtgg cgtcgccctc 2820

gccctcgccg ctcacgctga acttgtggcc gttcacgtcg ccgtccagct ccaccaggat 2880

gggcaccacg ccggtgaaca gctcctcgcc cttgctcacg gggccggggt tctcctccac 2940

gtcgccggcc tgcttcagca ggctgaagtt ggtggccagg atcctctcgc acagcctcca 3000

gccggtcacg ccgttgatgg tcaccctgaa cagcaggctg ccgtcggggt tgatcagcct 3060

ctcgtcgatg atcttgttgc cgttccacag ggtgccggtc acggtgatct tcttgccgtc 3120

gaacacggcg atgccctcgt agggcctgcc gaagtagtcg atcatgttgg gggtcacgcc 3180

gtcgatcacc agggtgccgt agtgcaggat caccttgaag tggtggtcgt ccacggggta 3240

caccaccttg aaaatcttct cgatctggcc catctggtcg ccgctcaggc cctcgtaggg 3300

gatgatcacg tggatgtcga tcttcaggcc gttctcgccg ctcagcacga tcctctggat 3360

gggggtcacg ctcacgccca ggttctggaa caggctgctc acgccgccct gctccagcac 3420

ctggtccagg ttgtagccgg cggtctgcct ccagtcgccc acgaagtcct ccagggtgaa 3480

cacggcctcc tcgaagctgc acttctcctc catgcactcc ctctccaggt tgccctgcac 3540

gaactcctcc agcttgccgc tgttgtacct cttgggcctg ttcaggatct tgttggcgtt 3600

ctcgtggtcc aggaa 3615

<210> 280
<211> 3636

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 280
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc aaaggtcgcc 60

cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg 120

gccaactcca tcactagggg ttcctagatc tcttaggtca gtgaagagaa gaacaaaaag 180

cagcatatta cagttagttg tcttcatcaa tctttaaata tgttgtgtgg tttttctctc 240

cctgtttcca cagtttttct tgatcatgaa aacgccaaca aaattctgaa tcggccaaag 300

aggtataatt caggtaaatt ggaagagttt gttcaaggga accttgagag agaatgtatg 360

gaagaaaagt gtagttttga agaagcacga gaagtttttg aaaacactga aagaacaact 420

gaattttgga agcagtatgt tgatggagat cagtgtgagt ccaatccatg tttaaatggc 480

ggcagttgca aggatgacat taattcctat gaatgttggt gtccctttgg atttgaagga 540

aagaactgtg aattagatgt aacatgtaac attaagaatg gcagatgcga gcagttttgt 600

aaaaatagtg ctgataacaa ggtggtttgc tcctgtactg agggatatcg acttgcagaa 660

aaccagaagt cctgtgaacc agcagtgcca tttccatgtg gaagagtttc tgtttcacaa 720

acttctaagc tcacccgtgc tgagactgtt tttcctgatg tggactatgt aaattctact 780

gaagctgaaa ccattttgga taacatcact caaagcaccc aatcatttaa tgacttcact 840

cgggttgttg gtggagaaga tgccaaacca ggtcaattcc cttggcaggt tgttttgaat 900

ggtaaagttg atgcattctg tggaggctct atcgttaatg aaaaatggat tgtaactgct 960

gcccactgtg ttgaaactgg tgttaaaatt acagttgtcg caggtgaaca taatattgag 1020

gagacagaac atacagagca aaagcgaaat gtgattcgaa ttattcctca ccacaactac 1080

aatgcagcta ttaataagta caaccatgac attgcccttc tggaactgga cgaacccttа 1140

gtgctaaaca gctacgttac acctatttgc attgctgaca aggaatacac gaacatcttc 1200

ctcaaatttg gatctggcta tgtaagtggc tggggaagag tcttccacaa agggagatca 1260

gctttagttc ttcagtacct tagagttcca cttgttgacc gagccacatg tcttctatct 1320

acaaagttca ccatctataa caacatgttc tgtgctggct tccatgaagg aggtagagat 1380

tcatgtcaag gagatagtgg gggaccccat gttactgaag tggaagggac cagtttctta 1440

actggaatta ttagctgggg tgaagagtgt gcaatgaaag gcaaatatgg aatatatacc 1500

aaggtctccc ggtatgtcaa ctggattaag gaaaaaacaa agctcactgt cagcggatgg 1560

agactgttca agaagatcag ctaacctcga ctgtgccttc tagttgccag ccatctgttg 1620

tttgcccctc ccccgtgcct tccttgaccc tggaaggtgc cactcccact gtcctttcct 1680

aataaaatga ggaaattgca tcgcattgtc tgagtaggtg tcattctatt ctgggggggtg 1740

gggtggggca ggacagcaag ggggaggatt gggaagacaa tagcaggcat gctggggatg 1800

cggtgggctc tatggcttct gaggcggaaa gaaccagctg gggctctagg gggtatcccc 1860

aaaaaacctc ccacacctcc ccctgaacct gaaacataaa atgaatgcaa ttgttgttgt 1920

taacttgttt attgcagctt ataatggtta caaataaagc aatagcatca caaatttcac 1980

aaataaagca ttttttttcac tgcattctag ttgtggtttg tccaaactca tcaatgtatc 2040

ttatcatgtc tgttaggaaa tcttcttaaa cagccgccag ccgctcacgg tgagcttagt 2100

cttttctttt atccaattca cgtagcgaga gaccttcgta tagatgccat atttcccctt 2160

catcgcacat tcctcccccc aacttattat cccggtcaag aaacttgttc cttcgacttc 2220

agtgacgtgt ggtccacctg aatcaccttg gcatgagtcg cgaccgccct cgtgaaaccc 2280

agcacaaaac atgttattgt aaatcgtaaa tttcgtggac agaagacagg tcgctctatc 2340

gaccaacggg acgcgcaaat attgcagaac gagggctgat cgacctttgt ggaagacccg 2400

cccccaccca ctcacatatc cgctcccaaa tttcaagaag atatttgtat attctttatc 2460

ggctatacaa atcggggtaa cataggagtt aagtacgagt ggctcgtcca gctccaggag 2520

ggctatatca tggttgtact tgtttatagc ggcattataa ttgtgatggg gtatgatcct 2580

gataacattc cttttctgtt cagtatgctc agtttcttca atgttgtgtt cgccagccac 2640

gaccgtaatc ttaacccccg tctcgacaca gtgtgcggcc gttacaatcc acttttcatt 2700

gactatggag cccccacaaa acgcgtcgac ttttccgttg agcaccacct gccatggaaa 2760

ttggccaggt ttagcgtcct cgcccccgac aaccctagta aagtcattaa atgactgtgt 2820

ggattgtgtt atattatcaa gaatcgtttc ggcttcagta gagttaacgt agtccacatc 2880

gggaaaaact gtctcggccc ttgtcaactt tgatgtctgg gacacactta cccgaccgca 2940

cgggaagggc accgccggtt cacagctctt ttgattctca gcgagccggt agccctcagt 3000

gcaactacac acaactttgt tgtcggcgga atttttacag aattgctcgc atcgtccatt 3060

tttaatgttg caggtgacgt ccaactcgca gttttttcct tcaaaaccaa aagggcacca 3120

acactcgtag gaatttatat cgtctttaca actcccccca ttcagacatg gattagattc 3180

gcattggtcc ccatcgacat attgcttcca gaactcagtg gtccgttctg tattctcaaa 3240

cacctcgcgc gcttcttcaa aactgcattt ttcctccata cactctcgct ccaagttccc 3300

ttgcacgaat tcttcaagct ttcctgagtt atacctttta ggccggttaa gtatcttatt 3360

cgcgttttcg tggtccagaa aaactgtgga aacagggaga gaaaaaccac acaacatatt 3420

taaagattga tgaagacaac taactgtaat atgctgcttt ttgttcttct cttcactgac 3480

ctaagagatc taggaacccc tagtgatgga gttggccact ccctctctgc gcgctcgctc 3540

gctcactgag gccgcccggg caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc 3600

agtgagcgag cgagcgcgca gagagggagt ggccaa 3636

<210> 281
<211> 1954
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 281
ggccactccc tctctgcgcg ctcgctcgct cactgaggcc gggcgaccaa aggtcgcccg 60

acgcccgggc tttgcccggg cggcctcagt gagcgagcga gcgcgcagag agggagtggc 120

caactccatc actaggggtt cctggagggg tggagtcgtg ataggtcagt gaagagaaga 180

acaaaaagca gcatattaca gttagttgtc ttcatcaatc tttaaatatg ttgtgtggtt 240

tttctctccc tgtttccaca gtttttcttg atcatgaaaa cgccaacaaa attctgaatc 300

ggccaaagag gtataattca ggtaaattgg aagagtttgt tcaagggaac cttgagagag 360

aatgtatgga agaaaagtgt agttttgaag aagcacgaga agtttttgaa aacactgaaa 420

gaacaactga attttggaag cagtatgttg atggagatca gtgtgagtcc aatccatgtt 480

taaatggcgg cagttgcaag gatgacatta attcctatga atgttggtgt ccctttggat 540

ttgaaggaaa gaactgtgaa ttagatgtaa catgtaacat taagaatggc agatgcgagc 600

agttttgtaa aaatagtgct gataacaagg tggtttgctc ctgtactgag ggatatcgac 660

ttgcagaaaa ccagaagtcc tgtgaaccag cagtgccatt tccatgtgga agagtttctg 720

tttcacaaac ttctaagctc acccgtgctg agactgtttt tcctgatgtg gactatgtaa 780

attctactga agctgaaacc attttggata acatcactca aagcacccaa tcatttaatg 840

acttcactcg ggttgttggt ggagaagatg ccaaaccagg tcaattccct tggcaggttg 900

ttttgaatgg taaagttgat gcattctgtg gaggctctat cgttaatgaa aaatggattg 960

taactgctgc ccactgtgtt gaaactggtg ttaaaattac agttgtcgca ggtgaacata 1020

atattgagga gacagaacat acagagcaaa agcgaaatgt gattcgaatt attcctcacc 1080

acaactacaa tgcagctatt aataagtaca accatgacat tgcccttctg gaactggacg 1140

aacccttagt gctaaacagc tacgttacac ctatttgcat tgctgacaag gaatacacga 1200

acatcttcct caaatttgga tctggctatg taagtggctg gggaagagtc ttccacaaag 1260

ggagatcagc tttagttctt cagtaccttа gagttccact tgttgaccga gccacatgtc 1320

ttctatctac aaagttcacc atctataaca acatgttctg tgctggcttc catgaaggag 1380

gtagagattc atgtcaagga gatagtgggg gaccccatgt tactgaagtg gaagggacca 1440

gtttcttaac tggaattatt agctggggtg aagagtgtgc aatgaaaggc aaatatggaa 1500

tatataccaa ggtatcccgg tatgtcaact ggattaagga aaaaacaaag ctcacttaac 1560

ctcgactgtg ccttctagtt gccagccatc tgttgtttgc ccctcccccg tgccttcctt 1620

gaccctggaa ggtgccactc ccactgtcct ttcctaataa aatgaggaaa ttgcatcgca 1680

ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg gggtggggtg gggcaggaca gcaaggggga 1740

ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg ggatgcggtg ggctctatgg cttctgaggc 1800

ggaaagaacc agctggggct ctaggggtta tccccactag tccactccct ctctgcgcgc 1860

tcgctcgctc actgaggccg ggcgaccaaa ggtcgcccga cgcccgggct ttgcccgggc 1920

ggcctcagtg agcgagcgag cgcgcagaga ggga 1954

<210> 282
<211> 2359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 282
ggccactccc tctctgcgcg ctcgctcgct cactgaggcc gggcgaccaa aggtcgcccg 60

acgcccgggc tttgcccggg cggcctcagt gagcgagcga gcgcgcagag agggagtggc 120

caactccatc actaggggtt cctggagggg tggagtcgtg acctaggtcg tctccggctc 180

tgctttttcc aggggtgtgt ttcgccgaga agcacgtaag agttttatgt tttttcatct 240

ctgcttgtat ttttctagta atggaagcct ggtattttaa aatagttaaa ttttccttta 300

gtgctgattt ctagattatt attactgttg ttgttgttat tattgtcatt atttgcatct 360

gagaactagg tcagtgaaga gaagaacaaa aagcagcata ttacagttag ttgtcttcat 420

caatctttaa atatgttgtg tggtttttct ctccctgttt ccacagtttt tcttgatcat 480

gaaaacgcca acaaaattct gaatcggcca aagaggtata attcaggtaa attggaagag 540

tttgttcaag ggaaccttga gagagaatgt atggaagaaa agtgtagttt tgaagaagca 600

cgagaagttt ttgaaaacac tgaaagaaca actgaatttt ggaagcagta tgttgatgga 660

gatcagtgtg agtccaatcc atgtttaaat ggcggcagtt gcaaggatga cattaattcc 720

tatgaatgtt ggtgtccctt tggatttgaa ggaaagaact gtgaattaga tgtaacatgt 780

aacattaaga atggcagatg cgagcagttt tgtaaaaata gtgctgataa caaggtggtt 840

tgctcctgta ctgagggata tcgacttgca gaaaaccaga agtcctgtga accagcagtg 900

ccatttccat gtggaagagt ttctgtttca caaacttcta agctcacccg tgctgagact 960

gtttttcctg atgtggacta tgtaaattct actgaagctg aaaccatttt ggataacatc 1020

actcaaagca cccaatcatt taatgacttc actcgggttg ttggtggaga agatgccaaa 1080

ccaggtcaat tcccttggca ggttgttttg aatggtaaag ttgatgcatt ctgtggaggc 1140

tctatcgtta atgaaaaatg gattgtaact gctgcccact gtgttgaaac tggtgttaaa 1200

attacagttg tcgcaggtga acataatatt gaggagacag aacatacaga gcaaaagcga 1260

aatgtgattc gaattattcc tcaccacaac tacaatgcag ctattaataa gtacaaccat 1320

gacattgccc ttctggaact ggacgaaccc ttagtgctaa acagctacgt tacacctatt 1380

tgcattgctg acaaggaata cacgaacatc ttcctcaaat ttggatctgg ctatgtaagt 1440

ggctggggaa gagtcttcca caaagggaga tcagctttag ttcttcagta ccttagagtt 1500

ccacttgttg accgagccac atgtcttcta tctacaaagt tcaccatcta taacaacatg 1560

ttctgtgctg gcttccatga aggaggtaga gattcatgtc aaggagatag tgggggaccc 1620

catgttactg aagtggaagg gaccagtttc ttaactggaa ttattagctg gggtgaagag 1680

tgtgcaatga aaggcaaata tggaatatat accaaggtat cccggtatgt caactggatt 1740

aaggaaaaaa caaagctcac ttaacctcga ctgtgccttc tagttgccag ccatctgttg 1800

tttgcccctc ccccgtgcct tccttgaccc tggaaggtgc cactcccact gtcctttcct 1860

aataaaatga ggaaattgca tcgcattgtc tgagtaggtg tcattctatt ctgggggggtg 1920

gggtggggca ggacagcaag ggggaggatt gggaagacaa tagcaggcat gctggggatg 1980

cggtgggctc tatggcttct gaggcggaaa gaaccagctg gggctctagg gggtatcccc 2040

cttaggtggt tatattattg atatattttt ggtatctttg atgacaataa tgggggattt 2100

tgaaagctta gctttaaatt tcttttaatt aaaaaaaaat gctaggcaga atgactcaaa 2160

ttacgttgga tacagttgaa tttattacgg tctcataggg cctgcctgct cgaccatgct 2220

atactaaaaa ttaaaagtgt actagtccac tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga 2280

ggccgggcga ccaaaggtcg cccgacgccc gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga 2340

gcgagcgcgc agagagggga 2359

<210> 283
<211> 2925
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 283
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc aaaggtcgcc 60

cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg 120

gccaactcca tcactagggg ttcctagatc tgattttgaa agcttagctt taaatttctt 180

ttaattaaaa aaaaatgcta ggcagaatga ctcaaattac gttggataca gttgaattta 240

ttacggtctc atagggcctg cctgctcgac catgctatac taaaaattaa aagtgtgtgt 300

tactaatttt ataaatggag tttccattta tatttacctt tatttcttat ttaccattgt 360

cttagtagat atttacaaac atgacagaaa cactaaatct tgagtttgaa tgcacagata 420

taaacactta acgggtttta aaaataataa tgttggtgaa aaaatataac tttgagtgta 480

gcagagagga accattgcca ccttcagatt ttcctgtaac gatcgggaac tggcatcttc 540

agggagtagc ttaggtcagt gaagagaaga acaaaaagca gcatattaca gttagttgtc 600

ttcatcaatc tttaaatatg ttgtgtggtt tttctctccc tgtttccaca gtttttcttg 660

atcatgaaaa cgccaacaaa attctgaatc ggccaaagag gtttcttgat catgaaaacg 720

ccaacaaaat tctgaatcgg ccaaagaggt ataattcagg taaattggaa gagtttgttc 780

aagggaacct tgagagagaa tgtatggaag aaaagtgtag ttttgaagaa gcacgagaag 840

tttttgaaaa cactgaaaga acaactgaat tttggaagca gtatgttgat ggagatcagt 900

gtgagtccaa tccatgttta aatggcggca gttgcaagga tgacattaat tcctatgaat 960

gttggtgtcc ctttggattt gaaggaaaga actgtgaatt agatgtaaca tgtaacatta 1020

agaatggcag atgcgagcag ttttgtaaaa atagtgctga taacaaggtg gtttgctcct 1080

gtactgaggg atatcgactt gcagaaaacc agaagtcctg tgaaccagca gtgccatttc 1140

catgtggaag agtttctgtt tcacaaactt ctaagctcac ccgtgctgag actgtttttc 1200

ctgatgtgga ctatgtaaat tctactgaag ctgaaaccat tttggataac atcactcaaa 1260

gcacccaatc atttaatgac ttcactcggg ttgttggtgg agaagatgcc aaaccaggtc 1320

aattcccttg gcaggttgtt ttgaatggta aagttgatgc attctgtgga ggctctatcg 1380

ttaatgaaaa atggattgta actgctgccc actgtgttga aactggtgtt aaaattacag 1440

ttgtcgcagg tgaacataat attgaggaga cagaacatac agagcaaaag cgaaatgtga 1500

ttcgaattat tcctcaccac aactacaatg cagctattaa taagtacaac catgacattg 1560

cccttctgga actggacgaa cccttagtgc taaacagcta cgttacacct atttgcattg 1620

ctgacaagga atacacgaac atcttcctca aatttggatc tggctatgta agtggctggg 1680

gaagagtctt ccacaaaggg agatcagctt tagttcttca gtaccttaga gttccacttg 1740

ttgaccgagc cacatgtctt ctatctacaa agttcaccat ctataacaac atgttctgtg 1800

ctggcttcca tgaaggaggt agagattcat gtcaaggaga tagtgggggа ccccatgtta 1860

ctgaagtgga agggaccagt ttcttaactg gaattattag ctggggtgaa gagtgtgcaa 1920

tgaaaggcaa atatggaata tataccaagg tatcccggta tgtcaactgg attaaggaaa 1980

aaacaaagct cacttaacct cgactgtgcc ttctagttgc cagccatctg ttgtttgccc 2040

ctccccccgtg ccttccttga ccctggaagg tgccactccc actgtccttt cctaataaaa 2100

tgaggaaatt gcatcgcatt gtctgagtag gtgtcattct attctggggg gtggggtggg 2160

gcaggacagc aaggggggagg attgggaaga caatagcagg catgctgggg atgcggtggg 2220

ctctatggct tctgaggcgg aaagaaccag ctggggctct agggggtatc cccgtgagat 2280

cgcccatcgg tataatgatt tgggagaaca acatttcaaa ggcctgtaag ttataatgct 2340

gaaagcccac ttaatatttc tggtagtatt agttaaagtt ttaaaacacc tttttccacc 2400

ttgagtgtga gaattgtaga gcagtgctgt ccagtagaaa tgtgtgcatt gacagaaaga 2460

ctgtggatct gtgctgagca atgtggcagc cagagatcac aaggctatca agcactttgc 2520

acatggcaag tgtaactgag aagcacacat tcaaataata gttaatttta attgaatgta 2580

tctagccatg tgtggctagt agctcctttc ctggagagag aatctggagc ccacatctaa 2640

cttgttaagt ctggaatctt atttttttatt tctggaaagg tctatgaact atagttttgg 2700

gggcagctca cttactaact tttaatgcaa taagaatctc atggtatctt gagaacatta 2760

ttttgtctct ttgtagatct aggaacccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg 2820

cgctcgctcg ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg cgtcgggcga cctttggtcg 2880

cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg gccaa 2925

<210> 284
<211> 3477
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 284
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc aaaggtcgcc 60

cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg 120

gccaactcca tcactagggg ttcctagatc ttagcctctg gcaaaatgaa gtgggtaacc 180

tttctcctcc tcctcttcgt ctccggctct gctttttcca ggggtgtgtt tcgccgagaa 240

gcacgtaaga gttttatgtt ttttcatctc tgcttgtatt tttctagtaa tggaagcctg 300

gtattttaaa atagttaaat tttcctttag tgctgatttc tagattatta ttactgttgt 360

tgttgttatt attgtcatta tttgcatctg agaaccctta ggtggttata ttattgatat 420

atttttggta tctttgatga caataatggg ggattttgaa agcttagctt taaatttctt 480

ttaattaaaa aaaaatgcta ggcagaatga ctcaaattac gttggataca gttgaattta 540

ttacggtctc atagggcctg cctgctcgac catgctatac taaaaattaa aagtgtgtgt 600

tactaatttt ataaatggag tttccattta tatttacctt tatttcttat ttaccattgt 660

cttagtagat atttacaaac atgacagaaa cactaaatct tgagtttgaa tgcacagata 720

taaacactta acgggtttta aaaataataa tgttggtgaa aaaatataac tttgagtgta 780

gcagagagga accattgcca ccttcagatt ttcctgtaac gatcgggaac tggcatcttc 840

agggagtagc ttaggtcagt gaagagaaga acaaaaagca gcatattaca gttagttgtc 900

ttcatcaatc tttaaatatg ttgtgtggtt tttctctccc tgtttccaca gtttttcttg 960

atcatgaaaa cgccaacaaa attctgaatc ggccaaagag gtataattca ggtaaattgg 1020

aagagtttgt tcaagggaac cttgagagag aatgtatgga agaaaagtgt agttttgaag 1080

aagcacgaga agtttttgaa aacactgaaa gaacaactga attttggaag cagtatgttg 1140

atggagatca gtgtgagtcc aatccatgtt taaatggcgg cagttgcaag gatgacatta 1200

attcctatga atgttggtgt ccctttggat ttgaaggaaa gaactgtgaa ttagatgtaa 1260

catgtaacat taagaatggc agatgcgagc agttttgtaa aaatagtgct gataacaagg 1320

tggtttgctc ctgtactgag ggatatcgac ttgcagaaaa ccagaagtcc tgtgaaccag 1380

cagtgccatt tccatgtgga agagtttctg tttcacaaac ttctaagctc acccgtgctg 1440

agactgtttt tcctgatgtg gactatgtaa attctactga agctgaaacc attttggata 1500

acatcactca aagcacccaa tcatttaatg acttcactcg ggttgttggt ggagaagatg 1560

ccaaaccagg tcaattccct tggcaggttg ttttgaatgg taaagttgat gcattctgtg 1620

gaggctctat cgttaatgaa aaatggattg taactgctgc ccactgtgtt gaaactggtg 1680

ttaaaattac agttgtcgca ggtgaacata atattgagga gacagaacat acagagcaaa 1740

agcgaaatgt gattcgaatt attcctcacc acaactacaa tgcagctatt aataagtaca 1800

accatgacat tgcccttctg gaactggacg aacccttagt gctaaacagc tacgttacac 1860

ctatttgcat tgctgacaag gaatacacga acatcttcct caaatttgga tctggctatg 1920

taagtggctg gggaagagtc ttccacaaag ggagatcagc tttagttctt cagtaccttа 1980

gagttccact tgttgaccga gccacatgtc ttctatctac aaagttcacc atctataaca 2040

acatgttctg tgctggcttc catgaaggag gtagagattc atgtcaagga gatagtgggg 2100

gaccccatgt tactgaagtg gaagggacca gtttcttaac tggaattatt agctggggtg 2160

aagagtgtgc aatgaaaggc aaatatggaa tatataccaa ggtatcccgg tatgtcaact 2220

ggattaagga aaaaacaaag ctcacttaac ctcgactgtg ccttctagtt gccagccatc 2280

tgttgtttgc ccctcccccg tgccttcctt gaccctggaa ggtgccactc ccactgtcct 2340

ttcctaataa aatgaggaaa ttgcatcgca ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg 2400

gggtggggtg gggcaggaca gcaaggggga ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg 2460

ggatgcggtg ggctctatgg cttctgaggc ggaaagaacc agctggggct ctaggggggta 2520

tccccgtgag atcgcccatc ggtataatga tttgggagaa caacatttca aaggcctgta 2580

agttataatg ctgaaagccc acttaatatt tctggtagta ttagttaaag ttttaaaaca 2640

ccttttttcca ccttgagtgt gagaattgta gagcagtgct gtccagtaga aatgtgtgca 2700

ttgacagaaa gactgtggat ctgtgctgag caatgtggca gccagagatc acaaggctat 2760

caagcacttt gcacatggca agtgtaactg agaagcacac attcaaataa tagttaattt 2820

taattgaatg tatctagcca tgtgtggcta gtagctcctt tcctggagag agaatctgga 2880

gcccacatct aacttgttaa gtctggaatc ttatttttta tttctggaaa ggtctatgaa 2940

ctatagtttt gggggcagct cacttactaa cttttaatgc aataagaatc tcatggtatc 3000

ttgagaacat tattttgtct ctttgtagta ctgaaacctt atacatgtga agtaaggggt 3060

ctatacttaa gtcacatctc caaccttagt aatgttttaa tgtagtaaaa aaatgagtaa 3120

ttaatttatt tttagaaggt caatagtatc atgtattcca aataacagag gtatatggtt 3180

agaaaagaaa caattcaaag gacttatata atatctagcc ttgacaatga ataaatttag 3240

agagtagttt gcctgtttgc ctcatgttca taaatctatt gacacatatg tgcatctgca 3300

cttcagcatg gtagaagtcc atattcagat ctaggaaccc ctagtgatgg agttggccac 3360

tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga ggccgcccgg gcaaagcccg ggcgtcgggc 3420

gacctttggt cgcccggcct cagtgagcga gcgagcgcgc agagagggag tggccaa 3477

<210> 285
<211> 2476
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 285

ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc aaaggtcgcc 60

cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg 120

gccaactcca tcactagggg ttcctagatc taagtatatt agagcgagtc tttctgcaca 180

cagatcacct ttcctatcaa ccccactagc ctctggcaaa atgaagtggg taacctttct 240

cctcctcctc ttcgtctccg gctctgcttt ttccaggggt gtgtttcgcc gagaagcacg 300

taagagtttt atgttttttc atctctgctt gtatttttct agtaatggaa gcctggtatt 360

ttaaaatagt taaattttcc tttagtgctg atttctagat tattattact gttgttgttg 420

ttattattgt cattatttgc atctgagaac ctttttcttg atcatgaaaa cgccaacaaa 480

attctgaatc ggccaaagag gtataattca ggtaaattgg aagagtttgt tcaagggaac 540

cttgagagag aatgtatgga agaaaagtgt agttttgaag aagcacgaga agtttttgaa 600

aacactgaaa gaacaactga attttggaag cagtatgttg atggagatca gtgtgagtcc 660

aatccatgtt taaatggcgg cagttgcaag gatgacatta attcctatga atgttggtgt 720

ccctttggat ttgaaggaaa gaactgtgaa ttagatgtaa catgtaacat taagaatggc 780

agatgcgagc agttttgtaa aaatagtgct gataacaagg tggtttgctc ctgtactgag 840

ggatatcgac ttgcagaaaa ccagaagtcc tgtgaaccag cagtgccatt tccatgtgga 900

agagtttctg tttcacaaac ttctaagctc acccgtgctg agactgtttt tcctgatgtg 960

gactatgtaa attctactga agctgaaacc attttggata acatcactca aagcacccaa 1020

tcatttaatg acttcactcg ggttgttggt ggagaagatg ccaaaccagg tcaattccct 1080

tggcaggttg ttttgaatgg taaagttgat gcattctgtg gaggctctat cgttaatgaa 1140

aaatggattg taactgctgc ccactgtgtt gaaactggtg ttaaaattac agttgtcgca 1200

ggtgaacata atattgagga gacagaacat acagagcaaa agcgaaatgt gattcgaatt 1260

attcctcacc acaactacaa tgcagctatt aataagtaca accatgacat tgcccttctg 1320

gaactggacg aacccttagt gctaaacagc tacgttacac ctatttgcat tgctgacaag 1380

gaatacacga acatcttcct caaatttgga tctggctatg taagtggctg gggaagagtc 1440

ttccacaaag ggagatcagc tttagttctt cagtaccttа gagttccact tgttgaccga 1500

gccacatgtc ttctatctac aaagttcacc atctataaca acatgttctg tgctggcttc 1560

catgaaggag gtagagattc atgtcaagga gatagtgggg gaccccatgt tactgaagtg 1620

gaagggacca gtttcttaac tggaattatt agctggggtg aagagtgtgc aatgaaaggc 1680

aaatatggaa tatataccaa ggtatcccgg tatgtcaact ggattaagga aaaaacaaag 1740

ctcacttaac ctcgactgtg ccttctagtt gccagccatc tgttgtttgc ccctcccccg 1800

tgccttcctt gaccctggaa ggtgccactc ccactgtcct ttcctaataa aatgaggaaa 1860

ttgcatcgca ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg gggtggggtg gggcaggaca 1920

gcaaggggga ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg ggatgcggtg ggctctatgg 1980

cttctgaggc ggaaagaacc agctggggct ctaggggggta tccccccttag gtggttatat 2040

tattgatata tttttggtat ctttgatgac aataatgggg gattttgaaa gcttagcttt 2100

aaatttcttt taattaaaaa aaaatgctag gcagaatgac tcaaattacg ttggatacag 2160

ttgaatttat tacggtctca tagggcctgc ctgctcgacc atgctatact aaaaattaaa 2220

agtgtgtgtt actaatttta taaatggagt ttccatttat atttaccttt atttcttatt 2280

taccattgtc ttagtagata tttacaaaca tgacagaaac actaaagatc taggaacccc 2340

tagtgatgga gttggccact ccctctctgc gcgctcgctc gctcactgag gccgcccggg 2400

caaagcccgg gcgtcgggcg acctttggtc gcccggcctc agtgagcgag cgagcgcgca 2460

gagagggagt ggccaa 2476

<210> 286
<211> 4175
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 286
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc aaaggtcgcc 60

cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg 120

gccaactcca tcactagggg ttcctagatc taagtatatt agagcgagtc tttctgcaca 180

cagatcacct ttcctatcaa ccccactagc ctctggcaaa atgaagtggg taacctttct 240

cctcctcctc ttcgtctccg gctctgcttt ttccaggggt gtgtttcgcc gagaagcacg 300

taagagtttt atgttttttc atctctgctt gtatttttct agtaatggaa gcctggtatt 360

ttaaaatagt taaattttcc tttagtgctg atttctagat tattattact gttgttgttg 420

ttattattgt cattatttgc atctgagaac ctttttcttg atcatgaaaa cgccaacaaa 480

attctgaatc ggccaaagag gtataattca ggtaaattgg aagagtttgt tcaagggaac 540

cttgagagag aatgtatgga agaaaagtgt agttttgaag aagcacgaga agtttttgaa 600

aacactgaaa gaacaactga attttggaag cagtatgttg atggagatca gtgtgagtcc 660

aatccatgtt taaatggcgg cagttgcaag gatgacatta attcctatga atgttggtgt 720

ccctttggat ttgaaggaaa gaactgtgaa ttagatgtaa catgtaacat taagaatggc 780

agatgcgagc agttttgtaa aaatagtgct gataacaagg tggtttgctc ctgtactgag 840

ggatatcgac ttgcagaaaa ccagaagtcc tgtgaaccag cagtgccatt tccatgtgga 900

agagtttctg tttcacaaac ttctaagctc acccgtgctg agactgtttt tcctgatgtg 960

gactatgtaa attctactga agctgaaacc attttggata acatcactca aagcacccaa 1020

tcatttaatg acttcactcg ggttgttggt ggagaagatg ccaaaccagg tcaattccct 1080

tggcaggttg ttttgaatgg taaagttgat gcattctgtg gaggctctat cgttaatgaa 1140

aaatggattg taactgctgc ccactgtgtt gaaactggtg ttaaaattac agttgtcgca 1200

ggtgaacata atattgagga gacagaacat acagagcaaa agcgaaatgt gattcgaatt 1260

attcctcacc acaactacaa tgcagctatt aataagtaca accatgacat tgcccttctg 1320

gaactggacg aacccttagt gctaaacagc tacgttacac ctatttgcat tgctgacaag 1380

gaatacacga acatcttcct caaatttgga tctggctatg taagtggctg gggaagagtc 1440

ttccacaaag ggagatcagc tttagttctt cagtacctta gagttccact tgttgaccga 1500

gccacatgtc ttctatctac aaagttcacc atctataaca acatgttctg tgctggcttc 1560

catgaaggag gtagagattc atgtcaagga gatagtgggg gaccccatgt tactgaagtg 1620

gaagggacca gtttcttaac tggaattatt agctggggtg aagagtgtgc aatgaaaggc 1680

aaatatggaa tatataccaa ggtatcccgg tatgtcaact ggattaagga aaaaacaaag 1740

ctcacttaac ctcgactgtg ccttctagtt gccagccatc tgttgtttgc ccctcccccg 1800

tgccttcctt gaccctggaa ggtgccactc ccactgtcct ttcctaataa aatgaggaaa 1860

ttgcatcgca ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg gggtggggtg gggcaggaca 1920

gcaaggggga ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg ggatgcggtg ggctctatgg 1980

cttctgaggc ggaaagaacc agctggggct ctaggggggta tccccccttag gtggttatat 2040

tattgatata tttttggtat ctttgatgac aataatgggg gattttgaaa gcttagcttt 2100

aaatttcttt taattaaaaa aaaatgctag gcagaatgac tcaaattacg ttggatacag 2160

ttgaatttat tacggtctca tagggcctgc ctgctcgacc atgctatact aaaaattaaa 2220

agtgtgtgtt actaatttta taaatggagt ttccatttat atttaccttt atttcttatt 2280

taccattgtc ttagtagata tttacaaaca tgacagaaac actaaatctt gagtttgaat 2340

gcacagatat aaacacttaa cgggttttaa aaataataat gttggtgaaa aaatataact 2400

ttgagtgtag cagagaggaa ccattgccac cttcagattt tcctgtaacg atcgggaact 2460

ggcatcttca gggagtagct taggtcagtg aagagaagaa caaaaagcag catattacag 2520

ttagttgtct tcatcaatct ttaaatatgt tgtgtggttt ttctctccct gtttccacag 2580

acaagagtga gatcgcccat cggtataatg atttgggaga acaacatttc aaaggcctgt 2640

aagttataat gctgaaagcc cacttaatat ttctggtagt attagttaaa gttttaaaac 2700

acctttttcc accttgagtg tgagaattgt agagcagtgc tgtccagtag aaatgtgtgc 2760

attgacagaa agactgtgga tctgtgctga gcaatgtggc agccagagat cacaaggcta 2820

tcaagcactt tgcacatggc aagtgtaact gagaagcaca cattcaaata atagttaatt 2880

ttaattgaat gtatctagcc atgtgtggct agtagctcct ttcctggaga gagaatctgg 2940

agcccacatc taacttgtta agtctggaat cttatttttt atttctggaa aggtctatga 3000

actatagttt tgggggcagc tcacttacta acttttaatg caataagatc catggtatct 3060

tgagaacatt attttgtctc tttgtagtac tgaaacctta tacatgtgaa gtaaggggtc 3120

tatacttaag tcacatctcc aaccttagta atgttttaat gtagtaaaaa aatgagtaat 3180

taatttattt ttagaaggtc aatagtatca tgtattccaa ataacagagg tatatggtta 3240

gaaaagaaac aattcaaagg acttatataa tatctagcct tgacaatgaa taaatttaga 3300

gagtagtttg cctgtttgcc tcatgttcat aaatctattg acacatatgt gcatctgcac 3360

ttcagcatgg tagaagtcca tattcctttg cttggaaagg caggtgttcc cattacgcct 3420

cagagaatag ctgacgggaa gaggctttct agatagttgt atgaaagata tacaaaatct 3480

cgcaggtata cacaggcatg atttgctggt tgggagagcc acttgcctca tactgaggtt 3540

tttgtgtctg cttttcagag tcctgattgc cttttcccag tatctccaga aatgctcata 3600

cgatgagcat gccaaattag tgcaggaagt aacagacttt gcaaagacgt gtgttgccga 3660

tgagtctgcc gccaactgtg acaaatccct tgtgagtacc ttctgatttt gtggatctac 3720

tttcctgctt tctggaactc tgtttcaaag ccaatcatga ctccatcact taaggccccg 3780

ggaacactgt ggcagagggc agcagagaga ttgataaagc cagggtgatg ggaattttct 3840

gtgggactcc atttcatagt aattgcagaa gctacaatac actcaaaaag tctcaccaca 3900

tgactgccca aatgggagct tgacagtgac agtgacagta gatatgccaa agtggatgag 3960

ggaaagacca caagagctaa accctgtaaa aagaactgta ggcaactaag gaatgcagag 4020

agaaagatct aggaacccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg 4080

ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca 4140

gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg gccaa 4175

<210> 287
<211> 3675
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 287
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc aaaggtcgcc 60

cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg 120

gccaactcca tcactagggg ttcctagatc taagtatatt agagcgagtc tttctgcaca 180

cagatcacct ttcctatcaa ccccactagc ctctggcaaa atgaagtggg taacctttct 240

cctcctcctc ttcgtctccg gctctgcttt ttccaggggt gtgtttcgcc gagaagcacg 300

taagagtttt atgttttttc atctctgctt gtatttttct agtaatggaa gcctggtatt 360

ttaaaatagt taaattttcc tttagtgctg atttctagat tattattact gttgttgttg 420

ttattattgt cattatttgc atctgagaac ctttttcttg atcatgaaaa cgccaacaaa 480

attctgaatc ggccaaagag gtataattca ggtaaattgg aagagtttgt tcaagggaac 540

cttgagagag aatgtatgga agaaaagtgt agttttgaag aagcacgaga agtttttgaa 600

aacactgaaa gaacaactga attttggaag cagtatgttg atggagatca gtgtgagtcc 660

aatccatgtt taaatggcgg cagttgcaag gatgacatta attcctatga atgttggtgt 720

ccctttggat ttgaaggaaa gaactgtgaa ttagatgtaa catgtaacat taagaatggc 780

agatgcgagc agttttgtaa aaatagtgct gataacaagg tggtttgctc ctgtactgag 840

ggatatcgac ttgcagaaaa ccagaagtcc tgtgaaccag cagtgccatt tccatgtgga 900

agagtttctg tttcacaaac ttctaagctc acccgtgctg agactgtttt tcctgatgtg 960

gactatgtaa attctactga agctgaaacc attttggata acatcactca aagcacccaa 1020

tcatttaatg acttcactcg ggttgttggt ggagaagatg ccaaaccagg tcaattccct 1080

tggcaggttg ttttgaatgg taaagttgat gcattctgtg gaggctctat cgttaatgaa 1140

aaatggattg taactgctgc ccactgtgtt gaaactggtg ttaaaattac agttgtcgca 1200

ggtgaacata atattgagga gacagaacat acagagcaaa agcgaaatgt gattcgaatt 1260

attcctcacc acaactacaa tgcagctatt aataagtaca accatgacat tgcccttctg 1320

gaactggacg aacccttagt gctaaacagc tacgttacac ctatttgcat tgctgacaag 1380

gaatacacga acatcttcct caaatttgga tctggctatg taagtggctg gggaagagtc 1440

ttccacaaag ggagatcagc tttagttctt cagtacctta gagttccact tgttgaccga 1500

gccacatgtc ttctatctac aaagttcacc atctataaca acatgttctg tgctggcttc 1560

catgaaggag gtagagattc atgtcaagga gatagtgggg gaccccatgt tactgaagtg 1620

gaagggacca gtttcttaac tggaattatt agctggggtg aagagtgtgc aatgaaaggc 1680

aaatatggaa tatataccaa ggtatcccgg tatgtcaact ggattaagga aaaaacaaag 1740

ctcacttaac ctcgactgtg ccttctagtt gccagccatc tgttgtttgc ccctcccccg 1800

tgccttcctt gaccctggaa ggtgccactc ccactgtcct ttcctaataa aatgaggaaa 1860

ttgcatcgca ttgtctgagt aggtgtcatt ctattctggg gggtggggtg gggcaggaca 1920

gcaaggggga ggattgggaa gacaatagca ggcatgctgg ggatgcggtg ggctctatgg 1980

cttctgaggc ggaaagaacc agctggggct ctaggggggta tccccccttag gtggttatat 2040

tattgatata tttttggtat ctttgatgac aataatgggg gattttgaaa gcttagcttt 2100

aaatttcttt taattaaaaa aaaatgctag gcagaatgac tcaaattacg ttggatacag 2160

ttgaatttat tacggtctca tagggcctgc ctgctcgacc atgctatact aaaaattaaa 2220

agtgtgtgtt actaatttta taaatggagt ttccatttat atttaccttt atttcttatt 2280

taccattgtc ttagtagata tttacaaaca tgacagaaac actaaatctt gagtttgaat 2340

gcacagatat aaacacttaa cgggtttttaa aaataataat gttggtgaaa aaatataact 2400

ttgagtgtag cagagaggaa ccattgccac cttcagattt tcctgtaacg atcgggaact 2460

ggcatcttca gggagtagct taggtcagtg aagagaagaa caaaaagcag catattacag 2520

ttagttgtct tcatcaatct ttaaatatgt tgtgtggttt ttctctccct gtttccacag 2580

acaagagtga gatcgcccat cggtataatg atttgggaga acaacatttc aaaggcctgt 2640

aagttataat gctgaaagcc cacttaatat ttctggtagt attagttaaa gttttaaaac 2700

acctttttcc accttgagtg tgagaattgt agagcagtgc tgtccagtag aaatgtgtgc 2760

attgacagaa agactgtgga tctgtgctga gcaatgtggc agccagagat cacaaggcta 2820

tcaagcactt tgcacatggc aagtgtaact gagaagcaca cattcaaata atagttaatt 2880

ttaattgaat gtatctagcc atgtgtggct agtagctcct ttcctggaga gagaatctgg 2940

agcccacatc taacttgtta agtctggaat cttatttttt atttctggaa aggtctatga 3000

actatagttt tgggggcagc tcacttacta acttttaatg caataagatc catggtatct 3060

tgagaacatt attttgtctc tttgtagtac tgaaacctta tacatgtgaa gtaaggggtc 3120

tatacttaag tcacatctcc aaccttagta atgttttaat gtagtaaaaa aatgagtaat 3180

taatttattt ttagaaggtc aatagtatca tgtattccaa ataacagagg tatatggtta 3240

gaaaagaaac aattcaaagg acttatataa tatctagcct tgacaatgaa taaatttaga 3300

gagtagtttg cctgtttgcc tcatgttcat aaatctattg acacatatgt gcatctgcac 3360

ttcagcatgg tagaagtcca tattcctttg cttggaaagg caggtgttcc cattacgcct 3420

cagagaatag ctgacgggaa gaggctttct agatagttgt atgaaagata tacaaaatct 3480

cgcaggtata cacaggcatg atttgctggt tgggagagcc acttagatct aggaacccct 3540

agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgcccgggc 3600

aaagcccggg cgtcgggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag 3660

agagggagtg gccaa 3675

<210> 288

<400> 288
000

<210> 289

<400> 289
000

<210> 290

<400> 290
000

<210> 291

<400> 291
000

<210> 292

<400> 292
000

<210> 293

<400> 293
000

<210> 294

<400> 294
000

<210> 295

<400> 295
000

<210> 296

<400> 296
000

<210> 297

<400> 297
000

<210> 298

<400> 298
000

<210> 299

<400> 299
000

<210> 300
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 300
guuuuagagc uaugcuguuu ug 22

<210> 301
<211> 80
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 301
guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60

ggcaccgagu cggugcuuuu 80

<210> 302
<211> 76
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 302
guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc cguuaucaac uugaaaaagu 60

ggcaccgagu cggugc 76

<210> 303

<400> 303
000

<210> 304

<400> 304
000

<210> 305

<400> 305
000

<210> 306

<400> 306
000

<210> 307

<400> 307
000

<210> 308

<400> 308
000

<210> 309

<400> 309
000

<210> 310

<400> 310
000

<210> 311

<400> 311
000

<210> 312

<400> 312
000

<210> 313

<400> 313
000

<210> 314

<400> 314
000

<210> 315

<400> 315
000

<210> 316

<400> 316
000

<210> 317

<400> 317
000

<210> 318

<400> 318
000

<210> 319

<400> 319
000

<210> 320

<400> 320
000

<210> 321

<400> 321
000

<210> 322

<400> 322
000

<210> 323

<400> 323
000

<210> 324

<400> 324
000

<210> 325

<400> 325
000

<210> 326

<400> 326
000

<210> 327

<400> 327
000

<210> 328

<400> 328
000

<210> 329

<400> 329
000

<210> 330

<400> 330
000

<210> 331

<400> 331
000

<210> 332

<400> 332
000

<210> 333

<400> 333
000

<210> 334

<400> 334
000

<210> 335

<400> 335
000

<210> 336

<400> 336
000

<210> 337

<400> 337
000

<210> 338

<400> 338
000

<210> 339

<400> 339
000

<210> 340

<400> 340
000

<210> 341

<400> 341
000

<210> 342

<400> 342
000

<210> 343

<400> 343
000

<210> 344

<400> 344
000

<210> 345

<400> 345
000

<210> 346

<400> 346
000

<210> 347

<400> 347
000

<210> 348

<400> 348
000

<210> 349

<400> 349
000

<210> 350
<211> 100
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (1)..(20)
<223> a、c、u、g、未知或其他

<400> 350
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn guuuuagagc uagaaauagc aaguuaaaau aaggcuaguc 60

cguuaucaac uugaaaaagu ggcaccgagu cggugcuuuu 100

<210> 351

<400> 351
000

<210> 352

<400> 352
000

<210> 353

<400> 353
000

<210> 354

<400> 354
000

<210> 355

<400> 355
000

<210> 356

<400> 356
000

<210> 357

<400> 357
000

<210> 358

<400> 358
000

<210> 359

<400> 359
000

<210> 360

<400> 360
000

<210> 361

<400> 361
000

<210> 362

<400> 362
000

<210> 363

<400> 363
000

<210> 364

<400> 364
000

<210> 365

<400> 365
000

<210> 366

<400> 366
000

<210> 367

<400> 367
000

<210> 368

<400> 368
000

<210> 369

<400> 369
000

<210> 370

<400> 370
000

<210> 371

<400> 371
000

<210> 372

<400> 372
000

<210> 373

<400> 373
000

<210> 374

<400> 374
000

<210> 375

<400> 375
000

<210> 376

<400> 376
000

<210> 377

<400> 377
000

<210> 378

<400> 378
000

<210> 379

<400> 379
000

<210> 380

<400> 380
000

<210> 381

<400> 381
000

<210> 382

<400> 382
000

<210> 383

<400> 383
000

<210> 384

<400> 384
000

<210> 385

<400> 385
000

<210> 386

<400> 386
000

<210> 387

<400> 387
000

<210> 388

<400> 388
000

<210> 389

<400> 389
000

<210> 390

<400> 390
000

<210> 391

<400> 391
000

<210> 392

<400> 392
000

<210> 393

<400> 393
000

<210> 394

<400> 394
000

<210> 395

<400> 395
000

<210> 396

<400> 396
000

<210> 397

<400> 397
000

<210> 398

<400> 398
000

<210> 399

<400> 399
000

<210> 400

<400> 400
000

<210> 401

<400> 401
000

<210> 402

<400> 402
000

<210> 403

<400> 403
000

<210> 404

<400> 404
000

<210> 405

<400> 405
000

<210> 406

<400> 406
000

<210> 407

<400> 407
000

<210> 408

<400> 408
000

<210> 409

<400> 409
000

<210> 410

<400> 410
000

<210> 411

<400> 411
000

<210> 412

<400> 412
000

<210> 413

<400> 413
000

<210> 414

<400> 414
000

<210> 415

<400> 415
000

<210> 416

<400> 416
000

<210> 417

<400> 417
000

<210> 418

<400> 418
000

<210> 419

<400> 419
000

<210> 420

<400> 420
000

<210> 421

<400> 421
000

<210> 422

<400> 422
000

<210> 423

<400> 423
000

<210> 424

<400> 424
000

<210> 425

<400> 425
000

<210> 426

<400> 426
000

<210> 427

<400> 427
000

<210> 428

<400> 428
000

<210> 429

<400> 429
000

<210> 430

<400> 430
000

<210> 431

<400> 431
000

<210> 432

<400> 432
000

<210> 433

<400> 433
000

<210> 434

<400> 434
000

<210> 435

<400> 435
000

<210> 436

<400> 436
000

<210> 437

<400> 437
000

<210> 438

<400> 438
000

<210> 439

<400> 439
000

<210> 440

<400> 440
000

<210> 441

<400> 441
000

<210> 442

<400> 442
000

<210> 443

<400> 443
000

<210> 444

<400> 444
000

<210> 445

<400> 445
000

<210> 446

<400> 446
000

<210> 447

<400> 447
000

<210> 448

<400> 448
000

<210> 449

<400> 449
000

<210> 450

<400> 450
000

<210> 451

<400> 451
000

<210> 452

<400> 452
000

<210> 453

<400> 453
000

<210> 454

<400> 454
000

<210> 455

<400> 455
000

<210> 456

<400> 456
000

<210> 457

<400> 457
000

<210> 458

<400> 458
000

<210> 459

<400> 459
000

<210> 460

<400> 460
000

<210> 461

<400> 461
000

<210> 462

<400> 462
000

<210> 463

<400> 463
000

<210> 464

<400> 464
000

<210> 465

<400> 465
000

<210> 466

<400> 466
000

<210> 467

<400> 467
000

<210> 468

<400> 468
000

<210> 469

<400> 469
000

<210> 470

<400> 470
000

<210> 471

<400> 471
000

<210> 472

<400> 472
000

<210> 473

<400> 473
000

<210> 474

<400> 474
000

<210> 475

<400> 475
000

<210> 476

<400> 476
000

<210> 477

<400> 477
000

<210> 478

<400> 478
000

<210> 479

<400> 479
000

<210> 480

<400> 480
000

<210> 481

<400> 481
000

<210> 482

<400> 482
000

<210> 483

<400> 483
000

<210> 484

<400> 484
000

<210> 485

<400> 485
000

<210> 486

<400> 486
000

<210> 487

<400> 487
000

<210> 488

<400> 488
000

<210> 489

<400> 489
000

<210> 490

<400> 490
000

<210> 491

<400> 491
000

<210> 492

<400> 492
000

<210> 493

<400> 493
000

<210> 494

<400> 494
000

<210> 495

<400> 495
000

<210> 496

<400> 496
000

<210> 497

<400> 497
000

<210> 498

<400> 498
000

<210> 499

<400> 499
000

<210> 500
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 500
ctggaccga 9

<210> 501
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 501
tcggtccag 9

<210> 502
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 502
tcggtccag 9

<210> 503

<400> 503
000

<210> 504

<400> 504
000

<210> 505

<400> 505
000

<210> 506

<400> 506
000

<210> 507

<400> 507
000

<210> 508

<400> 508
000

<210> 509

<400> 509
000

<210> 510

<400> 510
000

<210> 511

<400> 511
000

<210> 512

<400> 512
000

<210> 513

<400> 513
000

<210> 514

<400> 514
000

<210> 515

<400> 515
000

<210> 516

<400> 516
000

<210> 517

<400> 517
000

<210> 518

<400> 518
000

<210> 519

<400> 519
000

<210> 520

<400> 520
000

<210> 521

<400> 521
000

<210> 522

<400> 522
000

<210> 523

<400> 523
000

<210> 524

<400> 524
000

<210> 525

<400> 525
000

<210> 526

<400> 526
000

<210> 527

<400> 527
000

<210> 528

<400> 528
000

<210> 529

<400> 529
000

<210> 530

<400> 530
000

<210> 531

<400> 531
000

<210> 532

<400> 532
000

<210> 533

<400> 533
000

<210> 534

<400> 534
000

<210> 535

<400> 535
000

<210> 536

<400> 536
000

<210> 537

<400> 537
000

<210> 538

<400> 538
000

<210> 539

<400> 539
000

<210> 540

<400> 540
000

<210> 541

<400> 541
000

<210> 542

<400> 542
000

<210> 543

<400> 543
000

<210> 544

<400> 544
000

<210> 545

<400> 545
000

<210> 546

<400> 546
000

<210> 547

<400> 547
000

<210> 548

<400> 548
000

<210> 549

<400> 549
000

<210> 550

<400> 550
000

<210> 551

<400> 551
000

<210> 552

<400> 552
000

<210> 553

<400> 553
000

<210> 554

<400> 554
000

<210> 555

<400> 555
000

<210> 556

<400> 556
000

<210> 557

<400> 557
000

<210> 558

<400> 558
000

<210> 559

<400> 559
000

<210> 560

<400> 560
000

<210> 561

<400> 561
000

<210> 562

<400> 562
000

<210> 563

<400> 563
000

<210> 564

<400> 564
000

<210> 565

<400> 565
000

<210> 566

<400> 566
000

<210> 567

<400> 567
000

<210> 568

<400> 568
000

<210> 569

<400> 569
000

<210> 570

<400> 570
000

<210> 571

<400> 571
000

<210> 572

<400> 572
000

<210> 573

<400> 573
000

<210> 574

<400> 574
000

<210> 575

<400> 575
000

<210> 576

<400> 576
000

<210> 577

<400> 577
000

<210> 578

<400> 578
000

<210> 579

<400> 579
000

<210> 580

<400> 580
000

<210> 581

<400> 581
000

<210> 582

<400> 582
000

<210> 583

<400> 583
000

<210> 584

<400> 584
000

<210> 585

<400> 585
000

<210> 586

<400> 586
000

<210> 587

<400> 587
000

<210> 588

<400> 588
000

<210> 589

<400> 589
000

<210> 590

<400> 590
000

<210> 591

<400> 591
000

<210> 592

<400> 592
000

<210> 593

<400> 593
000

<210> 594

<400> 594
000

<210> 595

<400> 595
000

<210> 596

<400> 596
000

<210> 597

<400> 597
000

<210> 598

<400> 598
000

<210> 599

<400> 599
000

<210> 600
<211> 7
<212> PRT
<213> 猴病毒40

<400> 600
Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
1 5

<210> 601
<211> 7
<212> PRT
<213> 猴病毒40

<400> 601
Pro Lys Lys Lys Arg Arg Val
1 5

<210> 602
<211> 16
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="未知之描述:
核質蛋白雙聯NLS序列"

<400> 602
Lys Arg Pro Ala Ala Thr Lys Lys Ala Gly Gln Ala Lys Lys Lys Lys
1 5 10 15

<210> 603

<400> 603
000

<210> 604

<400> 604
000

<210> 605

<400> 605
000

<210> 606

<400> 606
000

<210> 607

<400> 607
000

<210> 608

<400> 608
000

<210> 609

<400> 609
000

<210> 610

<400> 610
000

<210> 611

<400> 611

000

<210> 612

<400> 612
000

<210> 613

<400> 613
000

<210> 614

<400> 614
000

<210> 615

<400> 615
000

<210> 616

<400> 616
000

<210> 617

<400> 617
000

<210> 618

<400> 618
000

<210> 619

<400> 619
000

<210> 620

<400> 620
000

<210> 621

<400> 621
000

<210> 622

<400> 622
000

<210> 623

<400> 623
000

<210> 624

<400> 624
000

<210> 625

<400> 625
000

<210> 626

<400> 626
000

<210> 627

<400> 627
000

<210> 628

<400> 628
000

<210> 629

<400> 629
000

<210> 630

<400> 630
000

<210> 631

<400> 631
000

<210> 632

<400> 632
000

<210> 633

<400> 633
000

<210> 634

<400> 634
000

<210> 635

<400> 635
000

<210> 636

<400> 636

000

<210> 637

<400> 637
000

<210> 638

<400> 638
000

<210> 639

<400> 639
000

<210> 640

<400> 640
000

<210> 641

<400> 641
000

<210> 642

<400> 642
000

<210> 643

<400> 643
000

<210> 644

<400> 644
000

<210> 645

<400> 645
000

<210> 646

<400> 646
000

<210> 647

<400> 647
000

<210> 648

<400> 648
000

<210> 649

<400> 649
000

<210> 650

<400> 650
000

<210> 651

<400> 651
000

<210> 652

<400> 652
000

<210> 653

<400> 653
000

<210> 654

<400> 654
000

<210> 655

<400> 655
000

<210> 656

<400> 656
000

<210> 657

<400> 657
000

<210> 658

<400> 658
000

<210> 659

<400> 659
000

<210> 660

<400> 660
000

<210> 661

<400> 661

000

<210> 662

<400> 662
000

<210> 663

<400> 663
000

<210> 664

<400> 664
000

<210> 665

<400> 665
000

<210> 666

<400> 666
000

<210> 667

<400> 667
000

<210> 668

<400> 668
000

<210> 669

<400> 669
000

<210> 670

<400> 670
000

<210> 671

<400> 671
000

<210> 672

<400> 672
000

<210> 673

<400> 673
000

<210> 674

<400> 674
000

<210> 675

<400> 675
000

<210> 676

<400> 676
000

<210> 677

<400> 677
000

<210> 678

<400> 678
000

<210> 679

<400> 679
000

<210> 680

<400> 680
000

<210> 681

<400> 681
000

<210> 682

<400> 682
000

<210> 683

<400> 683
000

<210> 684

<400> 684
000

<210> 685

<400> 685
000

<210> 686

<400> 686

000

<210> 687

<400> 687
000

<210> 688

<400> 688
000

<210> 689

<400> 689
000

<210> 690

<400> 690
000

<210> 691

<400> 691
000

<210> 692

<400> 692
000

<210> 693

<400> 693
000

<210> 694

<400> 694
000

<210> 695

<400> 695
000

<210> 696

<400> 696
000

<210> 697

<400> 697
000

<210> 698

<400> 698
000

<210> 699

<400> 699
000

<210> 700

<400> 700
000

<210> 701

<400> 701
000

<210> 702

<400> 702
000

<210> 703

<211> 4104
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 703
atggataaga agtactcaat cgggctggat atcggaacta attccgtggg ttgggcagtg 60

atcacggatg aatacaaagt gccgtccaag aagttcaagg tcctggggaa caccgataga 120

cacagcatca agaaaaatct catcggagcc ctgctgtttg actccggcga aaccgcagaa 180

gcgacccggc tcaaacgtac cgcgaggcga cgctacaccc ggcggaagaa tcgcatctgc 240

tatctgcaag agatcttttc gaacgaaatg gcaaaggtcg acgacagctt cttccaccgc 300

ctggaagaat ctttcctggt ggaggaggac aagaagcatg aacggcatcc tatctttgga 360

aacatcgtcg acgaagtggc gtaccacgaa aagtacccga ccatctacca tctgcggaag 420

aagttggttg actcaactga caaggccgac ctcagattga tctacttggc cctcgcccat 480

atgatcaaat tccgcggaca cttcctgatc gaaggcgatc tgaaccctga taactccgac 540

gtggataagc ttttcattca actggtgcag acctacaacc aactgttcga agaaaaccca 600

atcaatgcta gcggcgtcga tgccaaggcc atcctgtccg cccggctgtc gaagtcgcgg 660

cgcctcgaaa acctgatcgc acagctgccg ggagagaaaa agaacggact tttcggcaac 720

ttgatcgctc tctcactggg actcactccc aatttcaagt ccaattttga cctggccgag 780

gacgcgaagc tgcaactctc aaaggacacc tacgacgacg acttggacaa tttgctggca 840

caaattggcg atcagtacgc ggatctgttc cttgccgcta agaacctttc ggacgcaatc 900

ttgctgtccg atatcctgcg cgtgaacacc gaaataacca aagcgccgct tagcgcctcg 960

atgattaagc ggtacgacga gcatcaccag gatctcacgc tgctcaaagc gctcgtgaga 1020

cagcaactgc ctgaaaagta caaggagatc ttcttcgacc agtccaagaa tgggtacgca 1080

gggtacatcg atggaggcgc tagccaggaa gagttctata agttcatcaa gccaatcctg 1140

gaaaagatgg acggaaccga agaactgctg gtcaagctga acagggagga tctgctccgg 1200

aaacagagaa cctttgacaa cggatccatt ccccaccaga tccatctggg tgagctgcac 1260

gccatcttgc ggcgccagga ggacttttac ccattcctca aggacaaccg ggaaaagatc 1320

gagaaaattc tgacgttccg catcccgtat tacgtgggcc cactggcgcg cggcaattcg 1380

cgcttcgcgt ggatgactag aaaatcagag gaaaccatca ctccttggaa tttcgaggaa 1440

gttgtggata agggagcttc ggcacaaagc ttcatcgaac gaatgaccaa cttcgacaag 1500

aatctcccaa acgagaaggt gcttcctaag cacagcctcc tttacgaata cttcactgtc 1560

tacaacgaac tgactaaagt gaaatacgtt actgaaggaa tgaggaagcc ggcctttctg 1620

tccggagaac agaagaaagc aattgtcgat ctgctgttca agaccaaccg caaggtgacc 1680

gtcaagcagc ttaaagagga ctacttcaag aagatcgagt gtttcgactc agtggaaatc 1740

agcggggtgg aggacagatt caacgcttcg ctgggaacct atcatgatct cctgaagatc 1800

atcaaggaca aggacttcct tgacaacgag gagaacgagg acatcctgga agatatcgtc 1860

ctgaccttga ccctttttcga ggatcgcgag atgatcgagg agaggcttaa gacctacgct 1920

catctcttcg acgataaggt catgaaacaa ctcaagcgcc gccggtacac tggttggggc 1980

cgcctctccc gcaagctgat caacggtatt cgcgataaac agagcggtaa aactatcctg 2040

gatttcctca aatcggatgg cttcgctaat cgtaacttca tgcaattgat ccacgacgac 2100

agcctgacct ttaaggagga catccaaaaa gcacaagtgt ccggacaggg agactcactc 2160

catgaacaca tcgcgaatct ggccggttcg ccggcgatta agaagggaat tctgcaaact 2220

gtgaaggtgg tcgacgagct ggtgaaggtc atgggacggc acaaaccgga gaatatcgtg 2280

attgaaatgg cccgagaaaa ccagactacc cagaagggcc agaaaaactc ccgcgaaagg 2340

atgaagcgga tcgaagaagg aatcaaggag ctgggcagcc agatcctgaa agagcacccg 2400

gtggaaaaca cgcagctgca gaacgagaag ctctacctgt actatttgca aaatggacgg 2460

gacatgtacg tggaccaaga gctggacatc aatcggttgt ctgattacga cgtggaccac 2520

atcgttccac agtcctttct gaaggatgac tcgatcgata acaaggtgtt gactcgcagc 2580

gacaagaaca gagggaagtc agataatgtg ccatcggagg aggtcgtgaa gaagatgaag 2640

aattactggc ggcagctcct gaatgcgaag ctgattaccc agagaaagtt tgacaatctc 2700

actaaagccg agcgcggcgg actctcagag ctggataagg ctggattcat caaacggcag 2760

ctggtcgaga ctcggcagat taccaagcac gtggcgcaga tcttggactc ccgcatgaac 2820

actaaatacg acgagaacga taagctcatc cgggaagtga aggtgattac cctgaaaagc 2880

aaacttgtgt cggactttcg gaaggacttt cagttttaca aagtgagaga aatcaacaac 2940

taccatcacg cgcatgacgc atacctcaac gctgtggtcg gtaccgccct gatcaaaaag 3000

taccctaaac ttgaatcgga gtttgtgtac ggagactaca aggtctacga cgtgaggaag 3060

atgatagcca agtccgaaca ggaaatcggg aaagcaactg cgaaatactt cttttactca 3120

aacatcatga acttttcaa gactgaaatt acgctggcca atggagaaat caggaagagg 3180

ccactgatcg aaactaacgg agaaacgggc gaaatcgtgt gggacaaggg cagggacttc 3240

gcaactgttc gcaaagtgct ctctatgccg caagtcaata ttgtgaagaa aaccgaagtg 3300

caaaccggcg gattttcaaa ggaatcgatc ctcccaaaga gaaatagcga caagctcatt 3360

gcacgcaaga aagactggga cccgaagaag tacggaggat tcgattcgcc gactgtcgca 3420

tactccgtcc tcgtggtggc caaggtggag aagggaaaga gcaaaaagct caaatccgtc 3480

aaagagctgc tggggattac catcatggaa cgatcctcgt tcgagaagaa cccgattgat 3540

ttcctcgagg cgaagggtta caaggaggtg aagaaggatc tgatcatcaa actccccaag 3600

tactcactgt tcgaactgga aaatggtcgg aagcgcatgc tggcttcggc cggagaactc 3660

caaaaaggaa atgagctggc cttgcctagc aagtacgtca acttcctcta tcttgcttcg 3720

cactacgaaa aactcaaagg gtcaccggaa gataacgaac agaagcagct tttcgtggag 3780

cagcacaagc attatctgga tgaaatcatc gaacaaatct ccgagttttc aaagcgcgtg 3840

atcctcgccg acgccaacct cgacaaagtc ctgtcggcct acaataagca tagagataag 3900

ccgatcagag aacaggccga gaacattatc cacttgttca ccctgactaa cctgggagcc 3960

ccagccgcct tcaagtactt cgatactact atcgatcgca aaagatacac gtccaccaag 4020

gaagttctgg acgcgaccct gatccaccaa agcatcactg gactctacga aactaggatc 4080

gatctgtcgc agctgggtgg cgat 4104

<210> 704

<211> 4140
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 704
atggacaaga agtacagcat cggactggac atcggaacaa acagcgtcgg atgggcagtc 60

atcacagacg aatacaaggt cccgagcaag aagttcaagg tcctgggaaa cacagacaga 120

cacagcatca agaagaacct gatcggagca ctgctgttcg acagcggaga aacagcagaa 180

gcaacaagac tgaagagaac agcaagaaga agatacacaa gaagaaagaa cagaatctgc 240

tacctgcagg aaatcttcag caacgaaatg gcaaaggtcg acgacagctt cttccacaga 300

ctggaagaaa gcttcctggt cgaagaagac aagaagcacg aaagacaccc gatcttcgga 360

aacatcgtcg acgaagtcgc ataccacgaa aagtacccga caatctacca cctgagaaag 420

aagctggtcg acagcacaga caaggcagac ctgagactga tctacctggc actggcacac 480

atgatcaagt tcagaggaca cttcctgatc gaaggagacc tgaacccgga caacagcgac 540

gtcgacaagc tgttcatcca gctggtccag acatacaacc agctgttcga agaaaacccg 600

atcaacgcaa gcggagtcga cgcaaaggca atcctgagcg caagactgag caagagcaga 660

agactggaaa acctgatcgc acagctgccg ggagaaaaga agaacggact gttcggaaac 720

ctgatcgcac tgagcctggg actgacaccg aacttcaaga gcaacttcga cctggcagaa 780

gacgcaaagc tgcagctgag caaggacaca tacgacgacg acctggacaa cctgctggca 840

cagatcggag accagtacgc agacctgttc ctggcagcaa agaacctgag cgacgcaatc 900

ctgctgagcg acatcctgag agtcaacaca gaaatcacaa aggcaccgct gagcgcaagc 960

atgatcaaga gatacgacga acaccaccag gacctgacac tgctgaaggc actggtcaga 1020

cagcagctgc cggaaaagta caaggaaatc ttcttcgacc agagcaagaa cggatacgca 1080

ggatacatcg acggaggagc aagccaggaa gaattctaca agttcatcaa gccgatcctg 1140

gaaaagatgg acggaacaga agaactgctg gtcaagctga acagagaaga cctgctgaga 1200

aagcagagaa cattcgacaa cggaagcatc ccgcaccaga tccacctggg agaactgcac 1260

gcaatcctga gaagacagga agacttctac ccgttcctga aggacaacag agaaaagatc 1320

gaaaagatcc tgacattcag aatcccgtac tacgtcggac cgctggcaag aggaaacagc 1380

agattcgcat ggatgacaag aaagagcgaa gaaacaatca caccgtggaa cttcgaagaa 1440

gtcgtcgaca agggagcaag cgcacagagc ttcatcgaaa gaatgacaaa cttcgacaag 1500

aacctgccga acgaaaaggt cctgccgaag cacagcctgc tgtacgaata cttcacagtc 1560

tacaacgaac tgacaaaggt caagtacgtc acagaaggaa tgagaaagcc ggcattcctg 1620

agcggagaac agaagaaggc aatcgtcgac ctgctgttca agacaaacag aaaggtcaca 1680

gtcaagcagc tgaaggaaga ctacttcaag aagatcgaat gcttcgacag cgtcgaaatc 1740

agcggagtcg aagacagatt caacgcaagc ctgggaacat accacgacct gctgaagatc 1800

atcaaggaca aggacttcct ggacaacgaa gaaaacgaag acatcctgga agacatcgtc 1860

ctgacactga cactgttcga agacagagaa atgatcgaag aaagactgaa gacatacgca 1920

cacctgttcg acgacaaggt catgaagcag ctgaagagaa gaagatacac aggatgggga 1980

agactgagca gaaagctgat caacggaatc agagacaagc agagcggaaa gacaatcctg 2040

gacttcctga agagcgacgg attcgcaaac agaaacttca tgcagctgat ccacgacgac 2100

agcctgacat tcaaggaaga catccagaag gcacaggtca gcggacaggg agacagcctg 2160

cacgaacaca tcgcaaacct ggcaggaagc ccggcaatca agaagggaat cctgcagaca 2220

gtcaaggtcg tcgacgaact ggtcaaggtc atgggaagac acaagccgga aaacatcgtc 2280

atcgaaatgg caagagaaaa ccagacaaca cagaagggac agaagaacag cagagaaaga 2340

atgaagagaa tcgaagaagg aatcaaggaa ctgggaagcc agatcctgaa ggaacacccg 2400

gtcgaaaaca cacagctgca gaacgaaaag ctgtacctgt actacctgca gaacggaaga 2460

gacatgtacg tcgaccagga actggacatc aacagactga gcgactacga cgtcgaccac 2520

atcgtcccgc agagcttcct gaaggacgac agcatcgaca acaaggtcct gacaagaagc 2580

gacaagaaca gaggaaagag cgacaacgtc ccgagcgaag aagtcgtcaa gaagatgaag 2640

aactactgga gacagctgct gaacgcaaag ctgatcacac agagaaagtt cgacaacctg 2700

acaaaggcag agagaggagg actgagcgaa ctggacaagg caggattcat caagagacag 2760

ctggtcgaaa caagacagat cacaaagcac gtcgcacaga tcctggacag cagaatgaac 2820

acaaagtacg acgaaaacga caagctgatc agagaagtca aggtcatcac actgaagagc 2880

aagctggtca gcgacttcag aaaggacttc cagttctaca aggtcagaga aatcaacaac 2940

taccaccacg cacacgacgc atacctgaac gcagtcgtcg gaacagcact gatcaagaag 3000

tacccgaagc tggaaagcga attcgtctac ggagactaca aggtctacga cgtcagaaag 3060

atgatcgcaa agagcgaaca ggaaatcgga aaggcaacag caaagtactt cttctacagc 3120

aacatcatga acttcttcaa gacagaaatc acactggcaa acggagaaat cagaaagaga 3180

ccgctgatcg aaacaaacgg agaaacagga gaaatcgtct gggacaaggg aagagacttc 3240

gcaacagtca gaaaggtcct gagcatgccg caggtcaaca tcgtcaagaa gacagaagtc 3300

cagacaggag gattcagcaa ggaaagcatc ctgccgaaga gaaacagcga caagctgatc 3360

gcaagaaaga aggactggga cccgaagaag tacggaggat tcgacagccc gacagtcgca 3420

tacagcgtcc tggtcgtcgc aaaggtcgaa aagggaaaga gcaagaagct gaagagcgtc 3480

aaggaactgc tgggaatcac aatcatggaa agaagcagct tcgaaaagaa cccgatcgac 3540

ttcctggaag caaagggata caaggaagtc aagaaggacc tgatcatcaa gctgccgaag 3600

tacagcctgt tcgaactgga aaacggaaga aagagaatgc tggcaagcgc aggagaactg 3660

cagaagggaa acgaactggc actgccgagc aagtacgtca acttcctgta cctggcaagc 3720

cactacgaaa agctgaaggg aagcccggaa gacaacgaac agaagcagct gttcgtcgaa 3780

cagcacaagc actacctgga cgaaatcatc gaacagatca gcgaattcag caagagagtc 3840

atcctggcag acgcaaacct ggacaaggtc ctgagcgcat acaacaagca cagagacaag 3900

ccgatcagag aacaggcaga aaacatcatc cacctgttca cactgacaaa cctgggagca 3960

ccggcagcat tcaagtactt cgacacaaca atcgacagaa agagatacac aagcacaaag 4020

gaagtcctgg acgcaacact gatccaccag agcatcacag gactgtacga aacaagaatc 4080

gacctgagcc agctgggagg agacggagga ggaagcccga agaagaagag aaaggtctag 4140

<210> 705

<211> 4501
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
多核苷酸"

<400> 705
ggguccccgca gucggcgucc agcggcucug cuuguucgug ugugugucgu ugcaggccuu 60

auucggaucc gccaccaugg acaagaagua cagcaucgga cuggacaucg gaacaaacag 120

cgucggaugg gcagucauca cagacgaaua caaggucccg agcaagaagu ucaagguccu 180

gggaaacaca gacagacaca gcaucaagaa gaaccugauc ggagcacugc uguucgacag 240

cggagaaaca gcagaagcaa caagacugaa gagaacagca agaagaagau acacaagaag 300

aaagaacaga aucugcuacc ugcaggaaau cuucagcaac gaaauggcaa aggucgacga 360

cagcuucuuc cacagacugg aagaaagcuu ccuggucgaa gaagacaaga agcacgaaag 420

acacccgauc uucggaaaca ucgucgacga agucgcauac cacgaaaagu acccgacaau 480

cuaccaccug agaaagaagc uggucgacag cacagacaag gcagaccuga gacugaucua 540

ccuggcacug gcacacauga ucaaguucag aggacacuuc cugaucgaag gagaccugaa 600

cccggacaac agcgacgucg acaagcuguu cauccagcug guccagacau acaaccagcu 660

guucgaagaa aacccgauca acgcaagcgg agucgacgca aaggcaaucc ugagcgcaag 720

acugagcaag agcagaagac uggaaaaccu gaucgcacag cugccgggag aaaagaagaa 780

cggacuguuc ggaaaccuga ucgcacugag ccugggacug acaccgaacu ucaagagcaa 840

cuucgaccug gcagaagacg caaagcugca gcugagcaag gacacauacg acgacgaccu 900

ggacaaccug cuggcacaga ucggagacca guacgcagac cuguuccugg cagcaaagaa 960

ccugagcgac gcaauccugc ugagcgacau ccugagaguc aacacagaaa ucacaaaggc 1020

accgcugagc gcaagcauga ucaagagaua cgacgaacac caccaggacc ugacacugcu 1080

gaaggcacug gucagacagc agcugccgga aaaguacaag gaaaucuucu ucgaccagag 1140

caagaacgga uacgcaggau acaucgacgg aggagcaagc caggaagaau ucuacaaguu 1200

caucaagccg auccuggaaa agauggacgg aacagaagaa cugcugguca agcugaacag 1260

agaagaccug cugagaaagc agagaacauu cgacaacgga agcaucccgc accagaucca 1320

ccugggagaa cugcacgcaa uccugagaag acaggaagac uucuacccgu uccugaagga 1380

caacagagaa aagaucgaaa agauccugac auucagaauc ccguacuacg ucggaccgcu 1440

ggcaagagga aacagcagau ucgcauggau gacaagaaag agcgaagaaa caaucacacc 1500

guggaacuuc gaagaagucg ucgacaaggg agcaagcgca cagagcuuca ucgaaagaau 1560

gacaaacuuc gacaagaacc ugccgaacga aaagguccug ccgaagcaca gccugcugua 1620

cgaauacuuc acagucuaca acgaacugac aaaggucaag uacgucacag aaggaaugag 1680

aaagccggca uuccugagcg gagaacagaa gaaggcaauc gucgaccugc uguucaagac 1740

aaacagaaag gucacaguca agcagcugaa ggaagacuac uucaagaaga ucgaaugcuu 1800

cgacagcguc gaaaucagcg gagucgaaga cagauucaac gcaagccugg gaacauacca 1860

cgaccugcug aagaucauca aggacaagga cuuccuggac aacgaagaaa acgaagacau 1920

ccuggaagac aucguccuga cacugacacu guucgaagac agagaaauga ucgaagaaag 1980

acugaagaca uacgcacacc uguucgacga caaggucaug aagcagcuga agagaagaag 2040

auacacagga uggggaagac ugagcagaaa gcugaucaac ggaaucagag acaagcagag 2100

cggaaagaca auccuggacu uccugaagag cgacggauuc gcaaacagaa acuucaugca 2160

gcugauccac gacgacagcc ugacauucaa ggaagacauc cagaaggcac aggucagcgg 2220

acagggagac agccugcacg aacacaucgc aaaccuggca ggaagcccgg caaucaagaa 2280

gggaauccug cagacaguca aggucgucga cgaacugguc aaggucaugg gaagacacaa 2340

gccggaaaac aucgucaucg aaauggcaag agaaaaccag acaacacaga agggacagaa 2400

gaacagcaga gaaagaauga agagaaucga agaaggaauc aaggaacugg gaagccagau 2460

ccugaaggaa cacccggucg aaaacacaca gcugcagaac gaaaagcugu accuguacua 2520

ccugcagaac ggaagagaca uguacgucga ccaggaacug gacaucaaca gacugagcga 2580

cuacgacguc gaccacaucg ucccgcagag cuuccugaag gacgacagca ucgacaacaa 2640

gguccugaca agaagcgaca agaacagagg aaagagcgac aacgucccga gcgaagaagu 2700

cgucaagaag augaagaacu acuggagaca gcugcugaac gcaaagcuga ucacacagag 2760

aaaguucgac aaccugacaa aggcagagag aggaggacug agcgaacugg acaaggcagg 2820

auucaucaag agacagcugg ucgaaacaag acagaucaca aagcacgucg cacagauccu 2880

ggacagcaga augaacacaa aguacgacga aaacgacaag cugaucagag aagucaaggu 2940

caucacacug aagagcaagc uggucagcga cuucagaaag gacuuccagu ucuacaaggu 3000

cagagaaauc aacaacuacc accacgcaca cgacgcauac cugaacgcag ucgucggaac 3060

agcacugauc aagaaguacc cgaagcugga aagcgaauuc gucuacggag acuacaaggu 3120

cuacgacguc agaaagauga ucgcaaagag cgaacaggaa aucggaaagg caacagcaaa 3180

guacuucuuc uacagcaaca ucaugaacuu cuucaagaca gaaaucacac uggcaaacgg 3240

agaaaucaga aagagaccgc ugaucgaaac aaacggagaa acaggagaaa ucgucuggga 3300

caagggaaga gacuucgcaa cagucagaaa gguccugagc augccgcagg ucaacaucgu 3360

caagaagaca gaaguccaga caggaggauu cagcaaggaa agcauccugc cgaagagaaa 3420

cagcgacaag cugaucgcaa gaaagaagga cugggacccg aagaaguacg gaggauucga 3480

cagcccgaca gucgcauaca gcguccuggu cgucgcaaag gucgaaaagg gaaagagcaa 3540

gaagcugaag agcgucaagg aacugcuggg aaucacaauc auggaaagaa gcagcuucga 3600

aaagaacccg aucgacuucc uggaagcaaa gggauacaag gaagucaaga aggaccugau 3660

caucaagcug ccgaaguaca gccuguucga acuggaaaac ggaagaaaga gaaugcuggc 3720

aagcgcagga gaacugcaga agggaaacga acuggcacug ccgagcaagu acgucaacuu 3780

ccuguaccug gcaagccacu acgaaaagcu gaagggaagc ccggaagaca acgaacagaa 3840

gcagcuguuc gucgaacagc acaagcacua ccuggacgaa aucaucgaac agaucagcga 3900

auucagcaag agagucaucc uggcagacgc aaaccuggac aagguccuga gcgcauacaa 3960

caagcacaga gacaagccga ucagagaaca ggcagaaaac aucauccacc uguucacacu 4020

gacaaaccug ggagcaccgg cagcauucaa guacuucgac acaacaaucg acagaaagag 4080

auacacaagc acaaaggaag uccuggacgc aacacugauc caccagagca ucacaggacu 4140

guacgaaaca agaaucgacc ugagccagcu gggaggagac ggaggaggaa gcccgaagaa 4200

gaagagaaag gucuagcuag ccaucacauu uaaaagcauc ucagccuacc augagaauaa 4260

gagaaagaaa augaagauca auagcuuauu caucucuuuu ucuuuuucgu ugguguaaag 4320

ccaacacccu gucuaaaaaa cauaaauuuc uuuaaucauu uugccucuuu ucucugugcu 4380

ucaauuaaua aaaaauggaa agaaccucga gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4500

a 4501

<210> 706

<400> 706
000

<210> 707

<400> 707
000

<210> 708

<400> 708
000

<210> 709

<400> 709
000

<210> 710

<400> 710
000

<210> 711

<400> 711
000

<210> 712

<400> 712
000

<210> 713

<400> 713
000

<210> 714

<400> 714
000

<210> 715

<400> 715
000

<210> 716

<400> 716
000

<210> 717

<400> 717
000

<210> 718

<400> 718
000

<210> 719

<400> 719
000

<210> 720

<400> 720

000

<210> 721

<400> 721
000

<210> 722

<400> 722
000

<210> 723

<400> 723
000

<210> 724

<400> 724
000

<210> 725

<400> 725
000

<210> 726

<400> 726
000

<210> 727

<400> 727
000

<210> 728

<400> 728
000

<210> 729

<400> 729
000

<210> 730

<400> 730
000

<210> 731

<400> 731
000

<210> 732

<400> 732
000

<210> 733

<400> 733
000

<210> 734

<400> 734
000

<210> 735

<400> 735
000

<210> 736

<400> 736
000

<210> 737

<400> 737
000

<210> 738

<400> 738
000

<210> 739

<400> 739
000

<210> 740

<400> 740
000

<210> 741

<400> 741
000

<210> 742

<400> 742
000

<210> 743

<400> 743
000

<210> 744

<400> 744
000

<210> 745

<400> 745

000

<210> 746

<400> 746
000

<210> 747

<400> 747
000

<210> 748

<400> 748
000

<210> 749

<400> 749
000

<210> 750

<400> 750
000

<210> 751

<400> 751
000

<210> 752

<400> 752
000

<210> 753

<400> 753
000

<210> 754

<400> 754
000

<210> 755

<400> 755
000

<210> 756

<400> 756
000

<210> 757

<400> 757
000

<210> 758

<400> 758
000

<210> 759

<400> 759
000

<210> 760

<400> 760
000

<210> 761

<400> 761
000

<210> 762

<400> 762
000

<210> 763

<400> 763
000

<210> 764

<400> 764
000

<210> 765

<400> 765
000

<210> 766

<400> 766
000

<210> 767

<400> 767
000

<210> 768

<400> 768
000

<210> 769

<400> 769
000

<210> 770

<400> 770

000

<210> 771

<400> 771
000

<210> 772

<400> 772
000

<210> 773

<400> 773
000

<210> 774

<400> 774
000

<210> 775

<400> 775
000

<210> 776

<400> 776
000

<210> 777

<400> 777
000

<210> 778

<400> 778
000

<210> 779

<400> 779
000

<210> 780

<400> 780
000

<210> 781

<400> 781
000

<210> 782

<400> 782
000

<210> 783

<400> 783
000

<210> 784

<400> 784
000

<210> 785

<400> 785
000

<210> 786

<400> 786
000

<210> 787

<400> 787
000

<210> 788

<400> 788
000

<210> 789

<400> 789
000

<210> 790

<400> 790
000

<210> 791

<400> 791
000

<210> 792

<400> 792
000

<210> 793

<400> 793
000

<210> 794

<400> 794
000

<210> 795

<400> 795

000

<210> 796

<400> 796
000

<210> 797

<400> 797
000

<210> 798

<400> 798
000

<210> 799

<400> 799
000

<210> 800
<211> 6
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 800
aauaaa 6

<210> 801
<211> 6
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 801
uauaaa 6

<210> 802
<211> 6
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的寡核苷酸"

<400> 802
akuaaa 6

<210> 803

<400> 803
000

<210> 804

<400> 804
000

<210> 805

<400> 805
000

<210> 806

<400> 806
000

<210> 807

<400> 807
000

<210> 808

<400> 808
000

<210> 809

<400> 809
000

<210> 810

<400> 810
000

<210> 811

<400> 811
000

<210> 812

<400> 812
000

<210> 813

<400> 813
000

<210> 814

<400> 814
000

<210> 815

<400> 815
000

<210> 816

<400> 816

000

<210> 817

<400> 817
000

<210> 818

<400> 818
000

<210> 819

<400> 819
000

<210> 820

<400> 820
000

<210> 821

<400> 821
000

<210> 822

<400> 822
000

<210> 823

<400> 823
000

<210> 824

<400> 824
000

<210> 825

<400> 825
000

<210> 826

<400> 826
000

<210> 827

<400> 827
000

<210> 828

<400> 828
000

<210> 829

<400> 829
000

<210> 830

<400> 830
000

<210> 831

<400> 831
000

<210> 832

<400> 832
000

<210> 833

<400> 833
000

<210> 834

<400> 834
000

<210> 835

<400> 835
000

<210> 836

<400> 836
000

<210> 837

<400> 837
000

<210> 838

<400> 838
000

<210> 839

<400> 839
000

<210> 840

<400> 840
000

<210> 841

<400> 841

000

<210> 842

<400> 842
000

<210> 843

<400> 843
000

<210> 844

<400> 844
000

<210> 845

<400> 845
000

<210> 846

<400> 846
000

<210> 847

<400> 847
000

<210> 848

<400> 848
000

<210> 849

<400> 849
000

<210> 850

<400> 850
000

<210> 851

<400> 851
000

<210> 852

<400> 852
000

<210> 853

<400> 853
000

<210> 854

<400> 854
000

<210> 855

<400> 855
000

<210> 856

<400> 856
000

<210> 857

<400> 857
000

<210> 858

<400> 858
000

<210> 859

<400> 859
000

<210> 860

<400> 860
000

<210> 861

<400> 861
000

<210> 862

<400> 862
000

<210> 863

<400> 863
000

<210> 864

<400> 864
000

<210> 865

<400> 865
000

<210> 866

<400> 866

000

<210> 867

<400> 867
000

<210> 868

<400> 868
000

<210> 869

<400> 869
000

<210> 870

<400> 870
000

<210> 871

<400> 871
000

<210> 872

<400> 872
000

<210> 873

<400> 873
000

<210> 874

<400> 874
000

<210> 875

<400> 875
000

<210> 876

<400> 876
000

<210> 877

<400> 877
000

<210> 878

<400> 878
000

<210> 879

<400> 879
000

<210> 880

<400> 880
000

<210> 881

<400> 881
000

<210> 882

<400> 882
000

<210> 883

<400> 883
000

<210> 884

<400> 884
000

<210> 885

<400> 885
000

<210> 886

<400> 886
000

<210> 887

<400> 887
000

<210> 888

<400> 888
000

<210> 889

<400> 889
000

<210> 890

<400> 890
000

<210> 891

<400> 891

000

<210> 892

<400> 892
000

<210> 893

<400> 893
000

<210> 894

<400> 894
000

<210> 895

<400> 895
000

<210> 896

<400> 896
000

<210> 897

<400> 897
000

<210> 898

<400> 898
000

<210> 899

<400> 899
000

<210> 900

<400> 900
000

<210> 901

<400> 901
000

<210> 902

<400> 902
000

<210> 903

<400> 903
000

<210> 904

<400> 904
000

<210> 905

<400> 905
000

<210> 906

<400> 906
000

<210> 907

<400> 907
000

<210> 908

<400> 908
000

<210> 909

<400> 909
000

<210> 910

<400> 910
000

<210> 911

<400> 911
000

<210> 912

<400> 912
000

<210> 913

<400> 913
000

<210> 914

<400> 914
000

<210> 915

<400> 915
000

<210> 916

<400> 916

000

<210> 917

<400> 917
000

<210> 918

<400> 918
000

<210> 919

<400> 919
000

<210> 920

<400> 920
000

<210> 921

<400> 921
000

<210> 922

<400> 922
000

<210> 923

<400> 923
000

<210> 924

<400> 924
000

<210> 925

<400> 925
000

<210> 926

<400> 926
000

<210> 927

<400> 927
000

<210> 928

<400> 928
000

<210> 929

<400> 929
000

<210> 930

<400> 930
000

<210> 931

<400> 931
000

<210> 932

<400> 932
000

<210> 933

<400> 933
000

<210> 934

<400> 934
000

<210> 935

<400> 935
000

<210> 936

<400> 936
000

<210> 937

<400> 937
000

<210> 938

<400> 938
000

<210> 939

<400> 939
000

<210> 940

<400> 940
000

<210> 941

<400> 941

000

<210> 942

<400> 942
000

<210> 943

<400> 943
000

<210> 944

<400> 944
000

<210> 945

<400> 945
000

<210> 946

<400> 946
000

<210> 947

<400> 947
000

<210> 948

<400> 948
000

<210> 949

<400> 949
000

<210> 950

<400> 950
000

<210> 951

<400> 951
000

<210> 952

<400> 952
000

<210> 953

<400> 953
000

<210> 954

<400> 954
000

<210> 955

<400> 955
000

<210> 956

<400> 956
000

<210> 957

<400> 957
000

<210> 958

<400> 958
000

<210> 959

<400> 959
000

<210> 960

<400> 960
000

<210> 961

<400> 961
000

<210> 962

<400> 962
000

<210> 963

<400> 963
000

<210> 964

<400> 964
000

<210> 965

<400> 965
000

<210> 966

<400> 966

000

<210> 967

<400> 967
000

<210> 968

<400> 968
000

<210> 969

<400> 969
000

<210> 970

<400> 970
000

<210> 971

<400> 971
000

<210> 972

<400> 972
000

<210> 973

<400> 973
000

<210> 974

<400> 974
000

<210> 975

<400> 975
000

<210> 976

<400> 976
000

<210> 977

<400> 977
000

<210> 978

<400> 978
000

<210> 979

<400> 979
000

<210> 980

<400> 980
000

<210> 981

<400> 981
000

<210> 982

<400> 982
000

<210> 983

<400> 983
000

<210> 984

<400> 984
000

<210> 985

<400> 985
000

<210> 986

<400> 986
000

<210> 987

<400> 987
000

<210> 988

<400> 988
000

<210> 989

<400> 989
000

<210> 990

<400> 990
000

<210> 991

<400> 991

000

<210> 992

<400> 992
000

<210> 993

<400> 993
000

<210> 994

<400> 994
000

<210> 995

<400> 995
000

<210> 996

<400> 996
000

<210> 997

<400> 997
000

<210> 998

<400> 998
000

<210> 999

<400> 999
000

<210> 1000

<400> 1000
000

<210> 1001

<400> 1001
000

<210> 1002

<400> 1002
000

<210> 1003

<400> 1003
000

<210> 1004

<400> 1004
000

<210> 1005

<400> 1005
000

<210> 1006

<400> 1006
000

<210> 1007

<400> 1007
000

<210> 1008

<400> 1008
000

<210> 1009

<400> 1009
000

<210> 1010

<400> 1010
000

<210> 1011

<400> 1011
000

<210> 1012

<400> 1012
000

<210> 1013

<400> 1013
000

<210> 1014

<400> 1014
000

<210> 1015

<400> 1015
000

<210> 1016

<400> 1016

000

<210> 1017

<400> 1017
000

<210> 1018

<400> 1018
000

<210> 1019

<400> 1019
000

<210> 1020

<400> 1020
000

<210> 1021

<400> 1021
000

<210> 1022

<400> 1022
000

<210> 1023

<400> 1023
000

<210> 1024

<400> 1024
000

<210> 1025

<400> 1025
000

<210> 1026

<400> 1026
000

<210> 1027

<400> 1027
000

<210> 1028

<400> 1028
000

<210> 1029

<400> 1029
000

<210> 1030

<400> 1030
000

<210> 1031

<400> 1031
000

<210> 1032

<400> 1032
000

<210> 1033

<400> 1033
000

<210> 1034

<400> 1034
000

<210> 1035

<400> 1035
000

<210> 1036

<400> 1036
000

<210> 1037

<400> 1037
000

<210> 1038

<400> 1038
000

<210> 1039

<400> 1039
000

<210> 1040

<400> 1040
000

<210> 1041

<400> 1041

000

<210> 1042

<400> 1042
000

<210> 1043

<400> 1043
000

<210> 1044

<400> 1044
000

<210> 1045

<400> 1045
000

<210> 1046

<400> 1046
000

<210> 1047

<400> 1047
000

<210> 1048

<400> 1048
000

<210> 1049

<400> 1049
000

<210> 1050

<400> 1050
000

<210> 1051

<400> 1051
000

<210> 1052

<400> 1052
000

<210> 1053

<400> 1053
000

<210> 1054

<400> 1054
000

<210> 1055

<400> 1055
000

<210> 1056

<400> 1056
000

<210> 1057

<400> 1057
000

<210> 1058

<400> 1058
000

<210> 1059

<400> 1059
000

<210> 1060

<400> 1060
000

<210> 1061

<400> 1061
000

<210> 1062

<400> 1062
000

<210> 1063

<400> 1063
000

<210> 1064

<400> 1064
000

<210> 1065

<400> 1065
000

<210> 1066

<400> 1066

000

<210> 1067

<400> 1067
000

<210> 1068

<400> 1068
000

<210> 1069

<400> 1069
000

<210> 1070

<400> 1070
000

<210> 1071

<400> 1071
000

<210> 1072

<400> 1072
000

<210> 1073

<400> 1073
000

<210> 1074

<400> 1074
000

<210> 1075

<400> 1075
000

<210> 1076

<400> 1076
000

<210> 1077

<400> 1077
000

<210> 1078

<400> 1078
000

<210> 1079

<400> 1079
000

<210> 1080

<400> 1080
000

<210> 1081

<400> 1081
000

<210> 1082

<400> 1082
000

<210> 1083

<400> 1083
000

<210> 1084

<400> 1084
000

<210> 1085

<400> 1085
000

<210> 1086

<400> 1086
000

<210> 1087

<400> 1087
000

<210> 1088

<400> 1088
000

<210> 1089

<400> 1089
000

<210> 1090

<400> 1090
000

<210> 1091

<400> 1091

000

<210> 1092

<400> 1092
000

<210> 1093

<400> 1093
000

<210> 1094

<400> 1094
000

<210> 1095

<400> 1095
000

<210> 1096

<400> 1096
000

<210> 1097

<400> 1097
000

<210> 1098

<400> 1098
000

<210> 1099

<400> 1099
000

<210> 1100

<400> 1100
000

<210> 1101

<400> 1101
000

<210> 1102

<400> 1102
000

<210> 1103

<400> 1103
000

<210> 1104

<400> 1104
000

<210> 1105

<400> 1105
000

<210> 1106

<400> 1106
000

<210> 1107

<400> 1107
000

<210> 1108

<400> 1108
000

<210> 1109

<400> 1109
000

<210> 1110

<400> 1110
000

<210> 1111

<400> 1111
000

<210> 1112

<400> 1112
000

<210> 1113

<400> 1113
000

<210> 1114

<400> 1114
000

<210> 1115

<400> 1115
000

<210> 1116

<400> 1116

000

<210> 1117

<400> 1117
000

<210> 1118

<400> 1118
000

<210> 1119

<400> 1119
000

<210> 1120

<400> 1120
000

<210> 1121

<400> 1121
000

<210> 1122

<400> 1122
000

<210> 1123

<400> 1123
000

<210> 1124

<400> 1124
000

<210> 1125

<400> 1125
000

<210> 1126

<400> 1126
000

<210> 1127

<400> 1127
000

<210> 1128

<400> 1128
000

<210> 1129
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 1129
gaguccgagc agaagaagaa 20

<210> 1130
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 1130

gacccccucc accccgccuc 20

<210> 1131
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
肽"

<400> 1131
Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro
1 5 10 15

Gly Pro

<210> 1132
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
肽"

<400> 1132
Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
1 5 10 15

Pro Gly Pro

<210> 1133
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述：合成的
肽"

<400> 1133
Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser
1 5 10 15

Asn Pro Gly Pro
20

<210> 1134
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述: 合成的
肽"

<400> 1134
Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20

<210> 1135
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述: 合成的
肽"

<400> 1135
Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu
1 5 10 15

Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 1136
<211> 22

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述: 合成的
肽"

<400> 1136
Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 1137
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述: 合成的
肽"

<400> 1137
Gly Ser Gly Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp
1 5 10 15

Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20

<210> 1138
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註釋="人工序列之描述: 合成的
肽"

<400> 1138
Gly Ser Gly Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala
1 5 10 15

Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20 25

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種單引導RNA（single guide RNA；sgRNA），其包含以下之序列

mU*mA*mA*AGCAUAGUGCAAUGGAUGUUUUAGAmGmCmUmAmGmAmAmAmUmAmGmCAAGUUAAAAUAAGGCUAGUCCGUUAUCAmAmCmUmUmGmAmAmAmAmAmGmUmGmGmCmAmCmCmGmAmGmUmCmGmGmUmGmCmU*mU*mU*mU（SEQ ID NO：72），

其中「mA」、「mC」、「mU」及「mG」代表已經2'-O-Me取代之核苷酸且*指示硫代磷酸酯（phosphorothioate；PS）鍵。

【第2項】一種如請求項1所述之sgRNA的用途，其係用於製造將編碼異源多肽之核酸插入至細胞或細胞群之白蛋白基因座中之醫藥品。

【第3項】如請求項2所述之用途，其中所述用途包含向所述細胞或細胞群遞送：

i）如請求項1所述之sgRNA；

ii）由RNA引導之DNA結合劑；及

iii）包含編碼該異源多肽之核酸之構築體，

從而將該編碼異源多肽之核酸插入至所述細胞或細胞群之白蛋白基因座中。

【第4項】如請求項3所述之用途，其中該由RNA引導之DNA結合劑為Cas核酸酶或編碼該Cas核酸酶之核酸。

【第5項】如請求項4所述之用途，其中該Cas核酸酶為第2類Cas核酸酶。

【第6項】如請求項4所述之用途，其中該Cas核酸酶為Cas9。

【第7項】如請求項3所述之用途，其中該構築體包含聚腺苷酸化信號序列。

【第8項】如請求項3所述之用途，其中該構築體包含剪接接受位（splice

acceptor site）。

【第9項】如請求項3所述之用途，其中該異源多肽為經分泌之多肽或胞內多肽。

【第10項】如請求項3所述之用途，其中該由RNA引導之DNA結合劑係以編碼該由RNA引導之DNA結合劑之核酸來遞送。

【第11項】如請求項3所述之用途，其中該sgRNA、由RNA引導之DNA結合劑及/或包含編碼該異源多肽之核酸之構築體是在載體及/或脂質奈米粒子中來遞送。

【第12項】如請求項11所述之用途，其中該載體是病毒載體。

【第13項】如請求項12所述之用途，其中該病毒載體係選自由以下者組成之群：腺相關病毒（adeno-associated viral；AAV）載體、腺病毒載體、反轉錄病毒載體及慢病毒（lentivirus）載體。

【第14項】如請求項3所述之用途，其中該sgRNA介導透過該由RNA引導之DNA結合劑進行之目標專一性切割，使得在白蛋白基因之內含子1內插入該編碼異源多肽之核酸。

【第15項】如請求項3所述之用途，其中該細胞或細胞群為肝臟細胞或細胞群。

【第16項】如請求項3所述之用途，其中所述細胞或細胞群是在個體中，且所述用途包含向所述個體投予：

i）該單引導RNA（sgRNA）；

ii）該由RNA引導之DNA結合劑；及

iii）該包含編碼異源多肽之核酸的構築體。

【第17項】如請求項16所述之用途，其中該由RNA引導之DNA結合劑係以編碼該由RNA引導之DNA結合劑之核酸來投予。

【第18項】如請求項17所述之用途，其中該編碼由RNA引導之DNA結合劑之核酸為mRNA。

【第19項】如請求項18所述之用途，其中該mRNA為經修飾之mRNA。

【第20項】如請求項16所述之用途，其中該由RNA引導之DNA結合劑為Cas核酸酶或編碼該Cas核酸酶之核酸。

【第21項】如請求項20所述之用途，其中該Cas核酸酶為Cas9。

【第22項】如請求項20所述之用途，其中該Cas核酸酶為釀膿鏈球菌（*S. pyogenes*）Cas9核酸酶。

【第23項】如請求項16所述之用途，其中該構築體包含聚腺苷酸化信號序列。

【第24項】如請求項16所述之用途，其中該構築體包含剪接接受位。

【第25項】如請求項16所述之用途，其中該構築體不包含同源臂。

【第26項】如請求項16所述之用途，其中該sgRNA係在載體及/或脂質奈米粒子中投予。

【第27項】如請求項16所述之用途，其中該由RNA引導之DNA結合劑係在載體及/或脂質奈米粒子中投予。

【第28項】如請求項16所述之用途，其中該包含編碼異源多肽之核酸的構築體係在載體及/或脂質奈米粒子中投予。

【第29項】如請求項26所述之用途，其中該載體為病毒載體。

【第30項】如請求項29所述之用途，其中該病毒載體係選自由以下者組成之群：腺相關病毒（AAV）載體、腺病毒載體、反轉錄病毒載體及慢病毒載體。

【第31項】如請求項16所述之用途，其中該sgRNA介導透過該由RNA引導之DNA結合劑進行之目標專一性切割，使得在白蛋白基因之內含子1內插入該編碼異源多肽之核酸。

【第32項】如請求項16所述之用途，其中該sgRNA及/或該由RNA引導之DNA結合劑是在脂質奈米粒子中投予。

【第33項】如請求項16所述之用途，其中該sgRNA及該由RNA引導之DNA結合劑係以核糖核蛋白（RNP）投予。

【第34項】一種載體，其包含如請求項1所述之sgRNA。

【第35項】如請求項34所述之載體，其中所述載體為病毒載體。

【第36項】一種脂質奈米粒子，其包含如請求項1所述之sgRNA。

【第37項】一種細胞，其包含如請求項1所述之sgRNA。

【第38項】如請求項2之用途，其中所述細胞或細胞群是在個體中。

【第39項】一種套組，其包含：

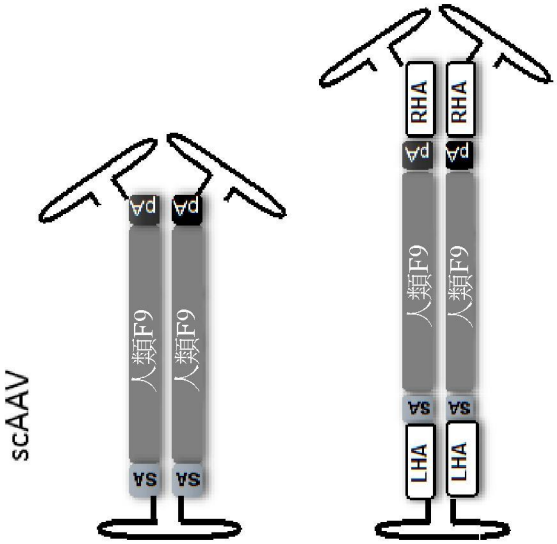
i）如請求項1所述之sgRNA；

ii）由RNA引導之DNA結合劑；及

iii）包含編碼異源多肽之核酸之構築體，

從而將該編碼異源多肽之核酸插入至細胞或細胞群之白蛋白基因座中。

【發明圖式】


scAAV
人類F9
人類F9
pA
pA
SA
SA
RHA
RHA
LHA
LHA

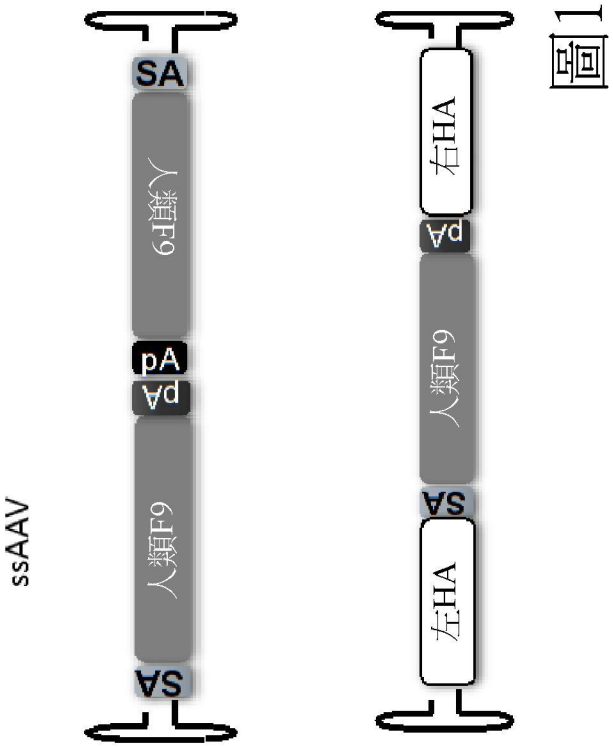

ssAAV
人類F9
人類F9
SA
pA
pA
SA
右HA
人類F9
左HA
SA

圖1

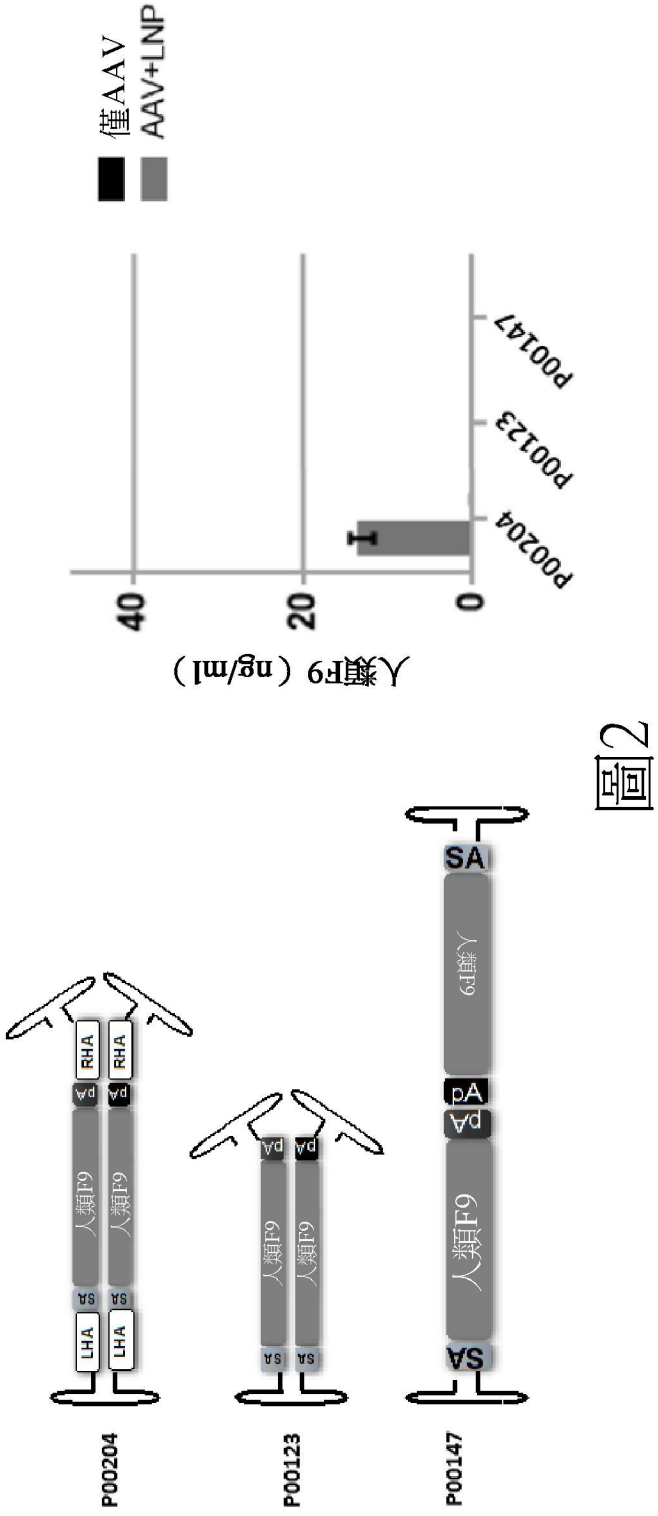

僅AAV
AAV+LNP
人類F9（ng/ml）
0
20
40
P00204
P00123
P00147
LHA
RHA
SA
人類F9
pA
Vd

圖2

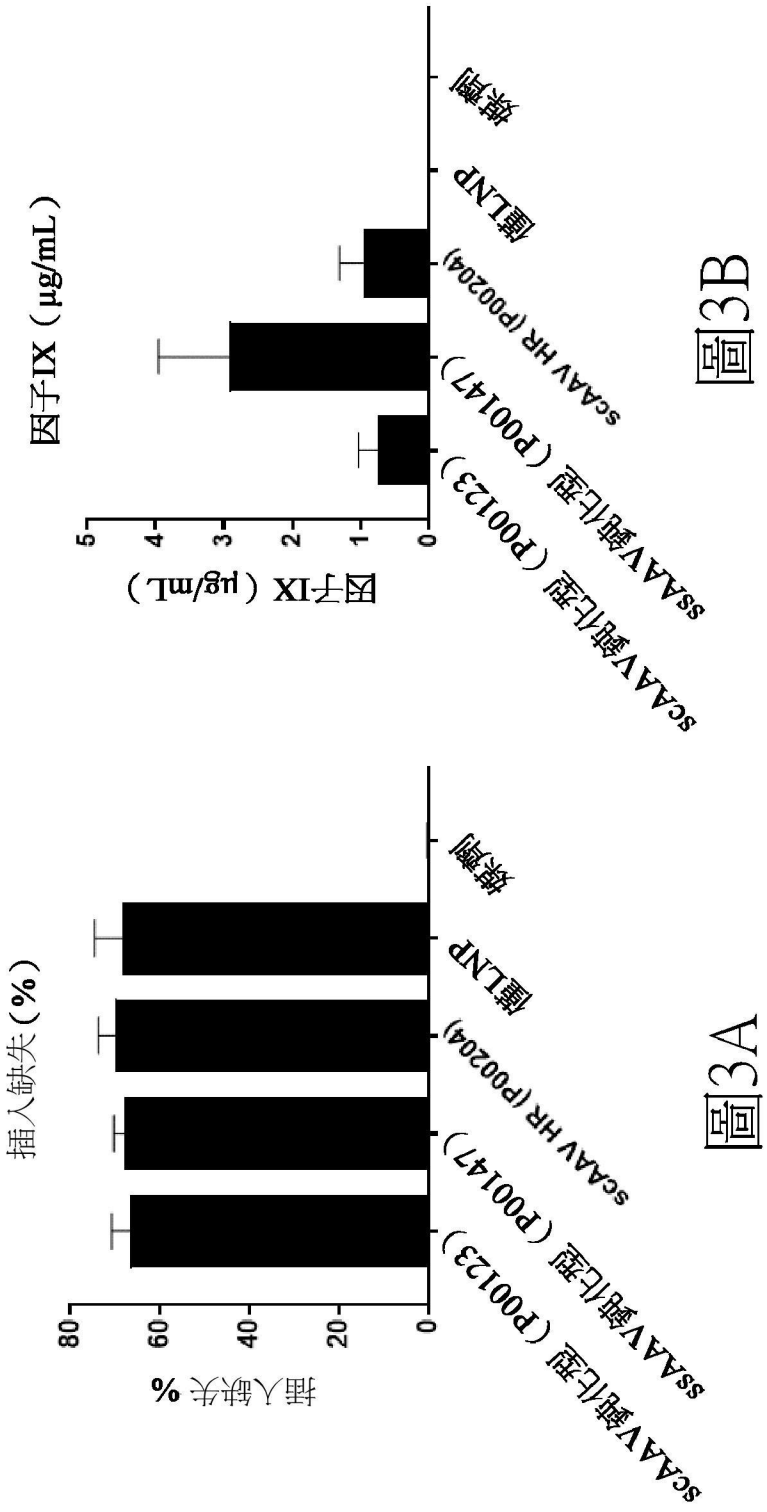

scAAV靜止型（P00123）
ssAAV靜止型（P00147）
scAAV HR（P0020A）
優LNP
媒劑
插入缺失 %
0
20
40
60
80
插入缺失（%）

圖3A

scAAV靜止型（P00123）
ssAAV靜止型（P00147）
scAAV HR（P0020A）
優LNP
媒劑
因子IX（μg/mL）
0
1
2
3
4
5
因子IX（μg/mL）

圖3B

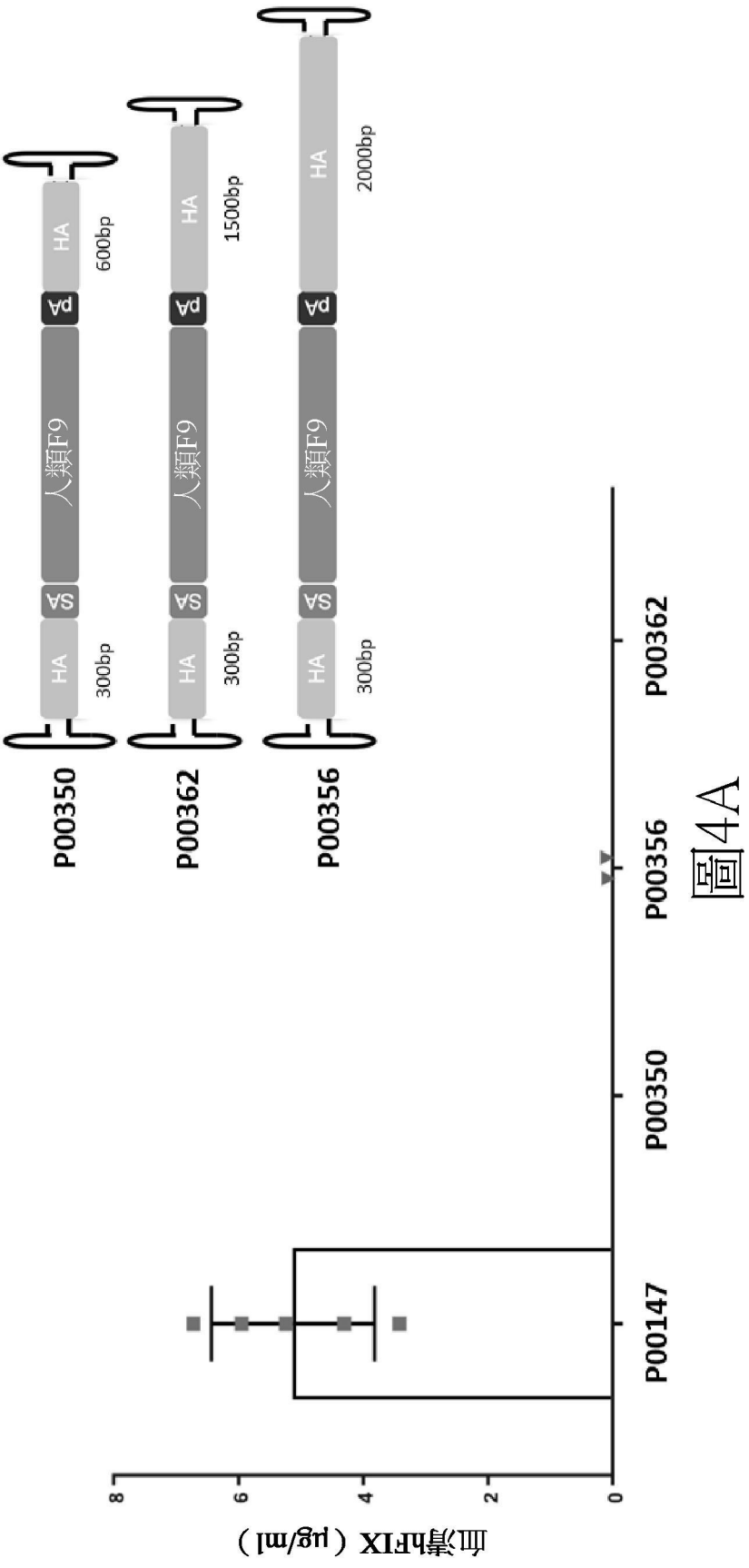

P00350
HA
300bp
SA
人類F9
pA
HA
600bp
P00362
HA
300bp
SA
人類F9
pA
HA
1500bp
P00356
HA
300bp
SA
人類F9
pA
HA
2000bp
血清hFIX（μg/ml）
0
2
4
6
8
P00147
P00350
P00356
P00362

圖4A

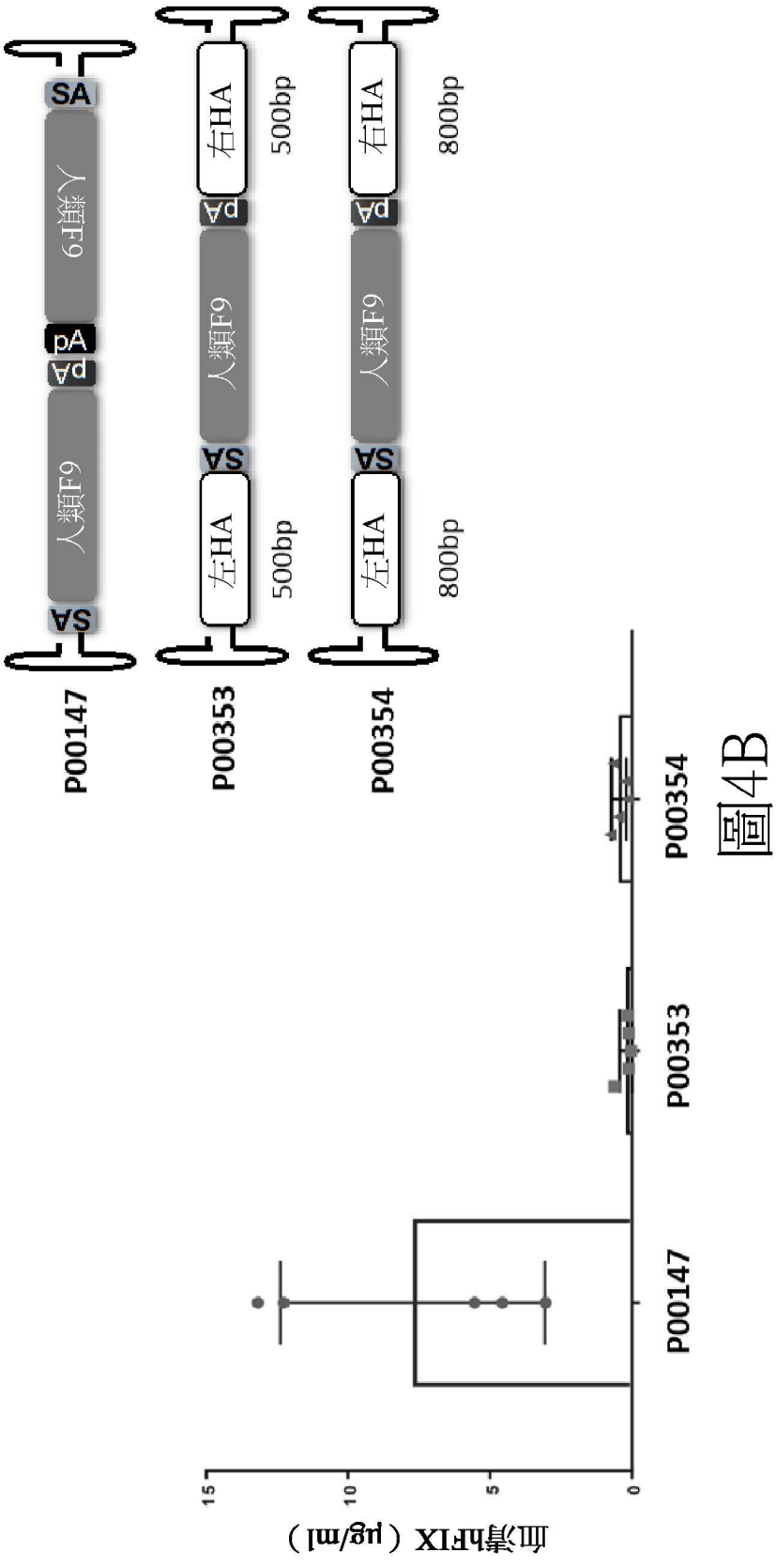

P00147
SA
人類F9
pA
pA
人類F9
SA
P00353
右HA
pA
人類F9
SA
左HA
500bp
500bp
P00354
右HA
pA
人類F9
SA
左HA
800bp
800bp
血清hFIX（μg/ml）
15
10
5
0
P00147
P00353
P00354

圖4B

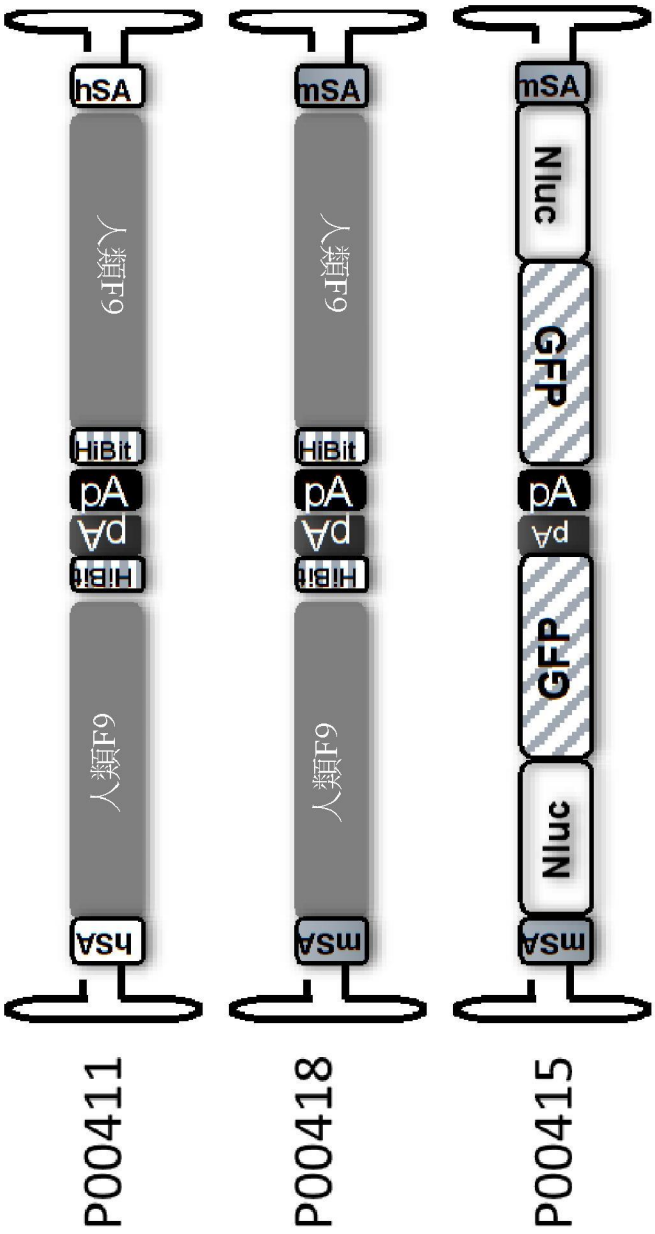

hSA
人類F9
HiBit
pA
pA
HiBit
人類F9
hSA
P00411
mSA
人類F9
HiBit
pA
pA
HiBit
人類F9
mSA
P00418
mSA
Nluc
GFP
pA
pA
GFP
Nluc
mSA
P00415

圖5A

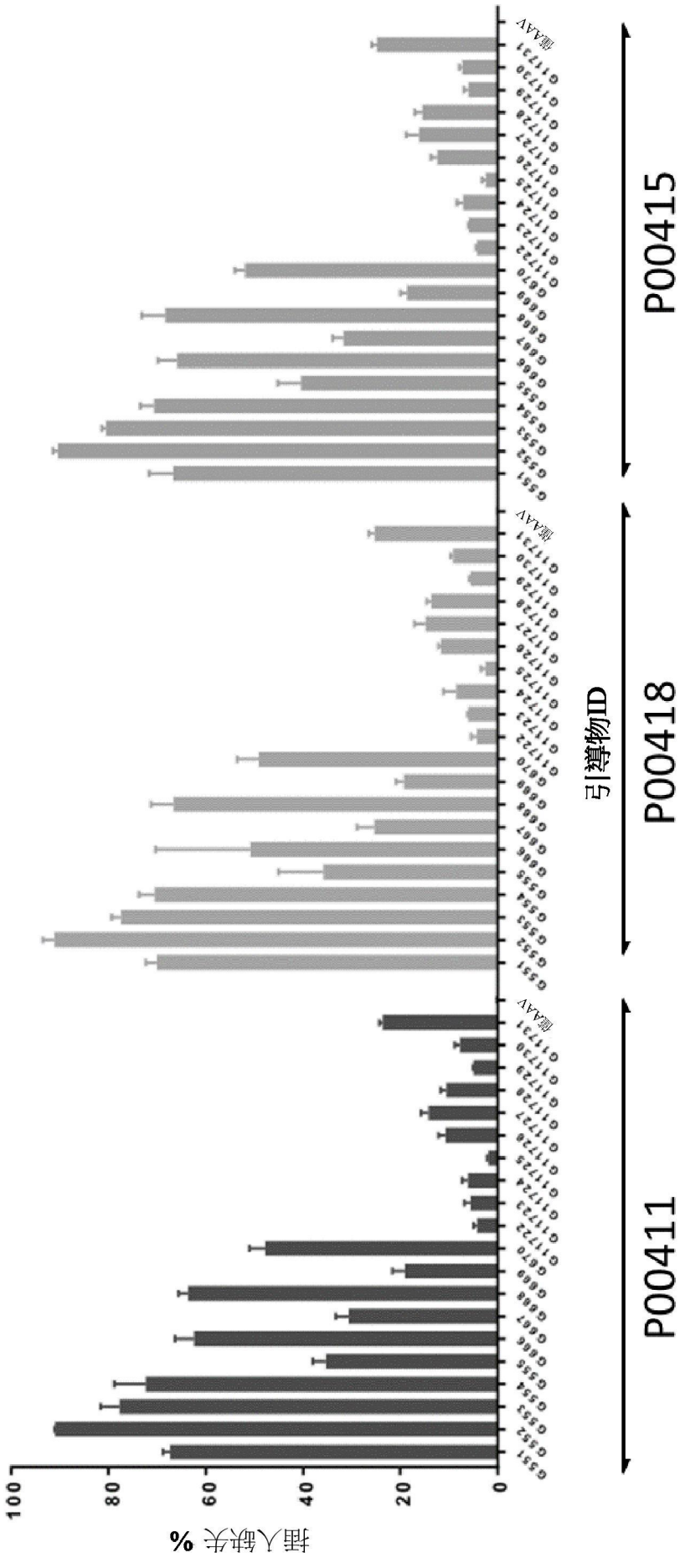


圖5B

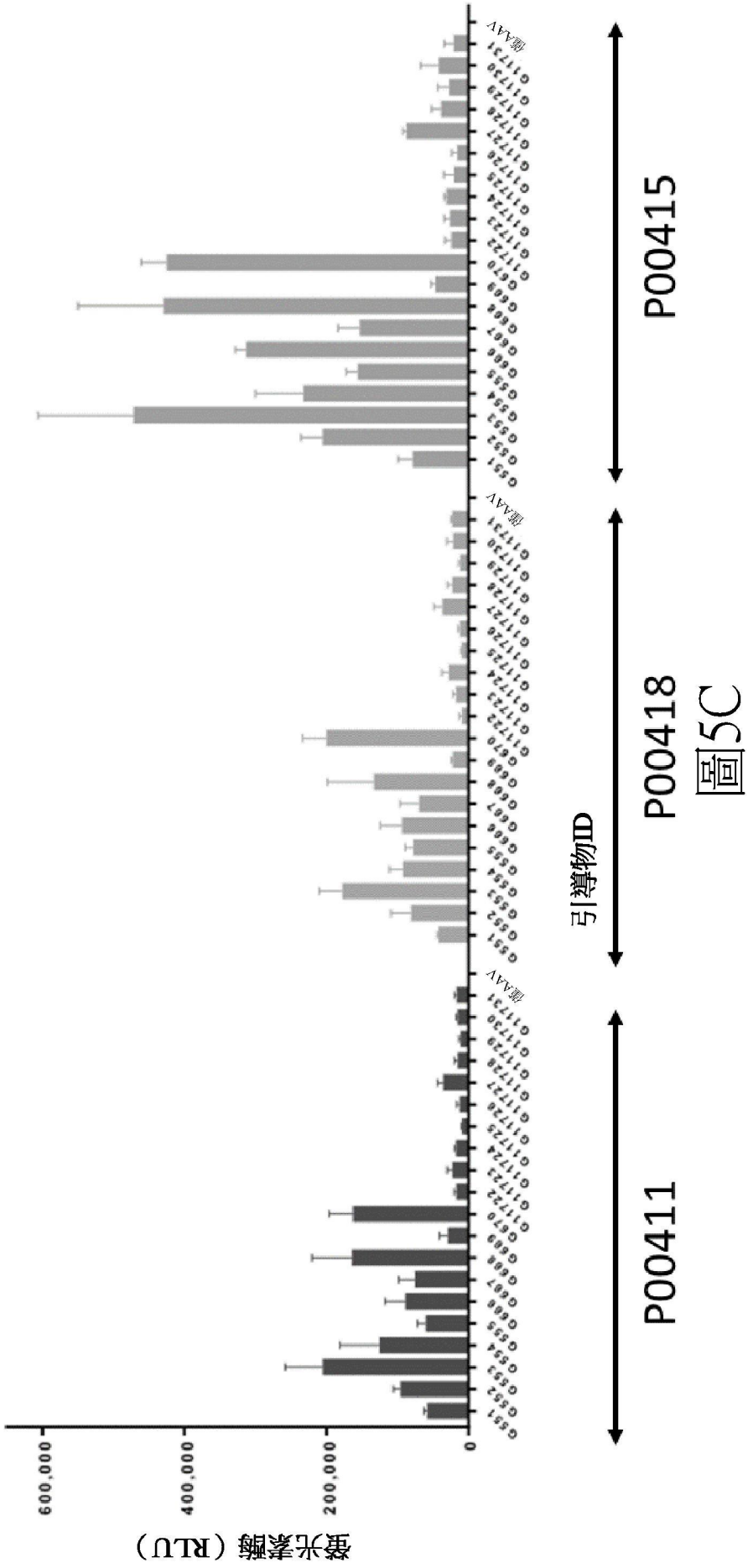


圖5C

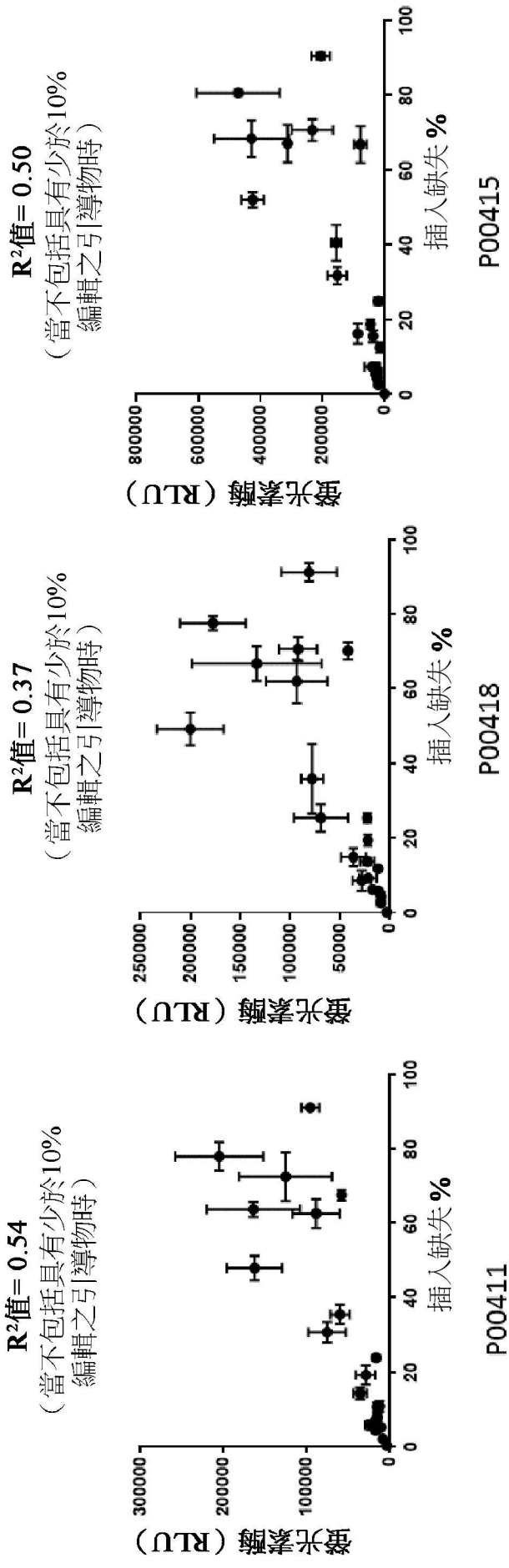

R²值= 0.54
（當不包括具有少於10%
編輯之引導物時）
螢光素酶（RLU）
插入缺失 %
P00411
R²值= 0.37
（當不包括具有少於10%
編輯之引導物時）
螢光素酶（RLU）
插入缺失 %
P00418
R²值= 0.50
（當不包括具有少於10%
編輯之引導物時）
螢光素酶（RLU）
插入缺失 %
P00415

圖5D

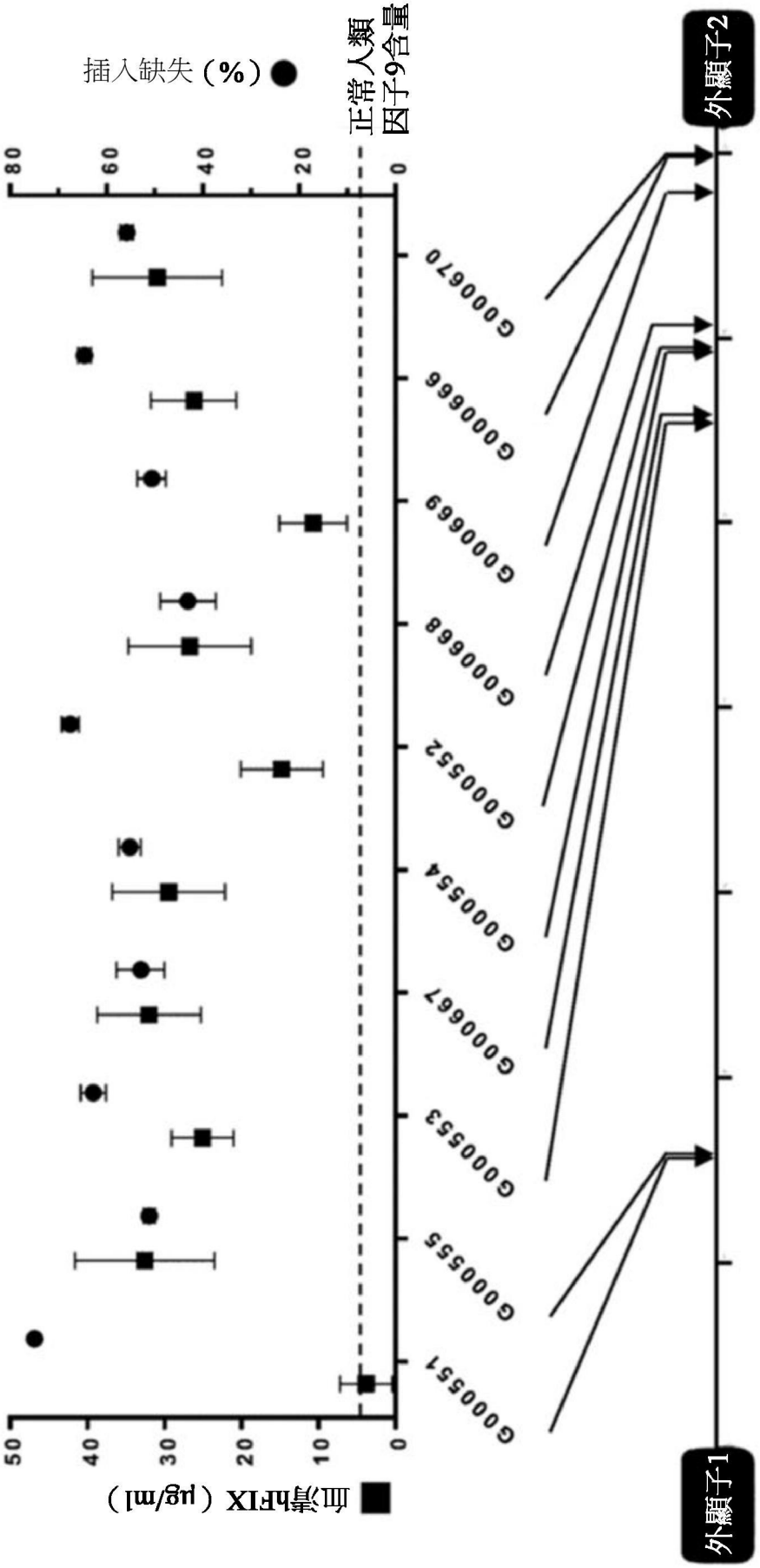

外顯子2
外顯子1
G0006701
G0006662
G0006693
G0006684
G0005521
G0005544
G0006675
G0005532
G0005553
G0005551
血清hFIX（μg/ml）
插入缺失（%）
正常人類
因子9含量

圖6

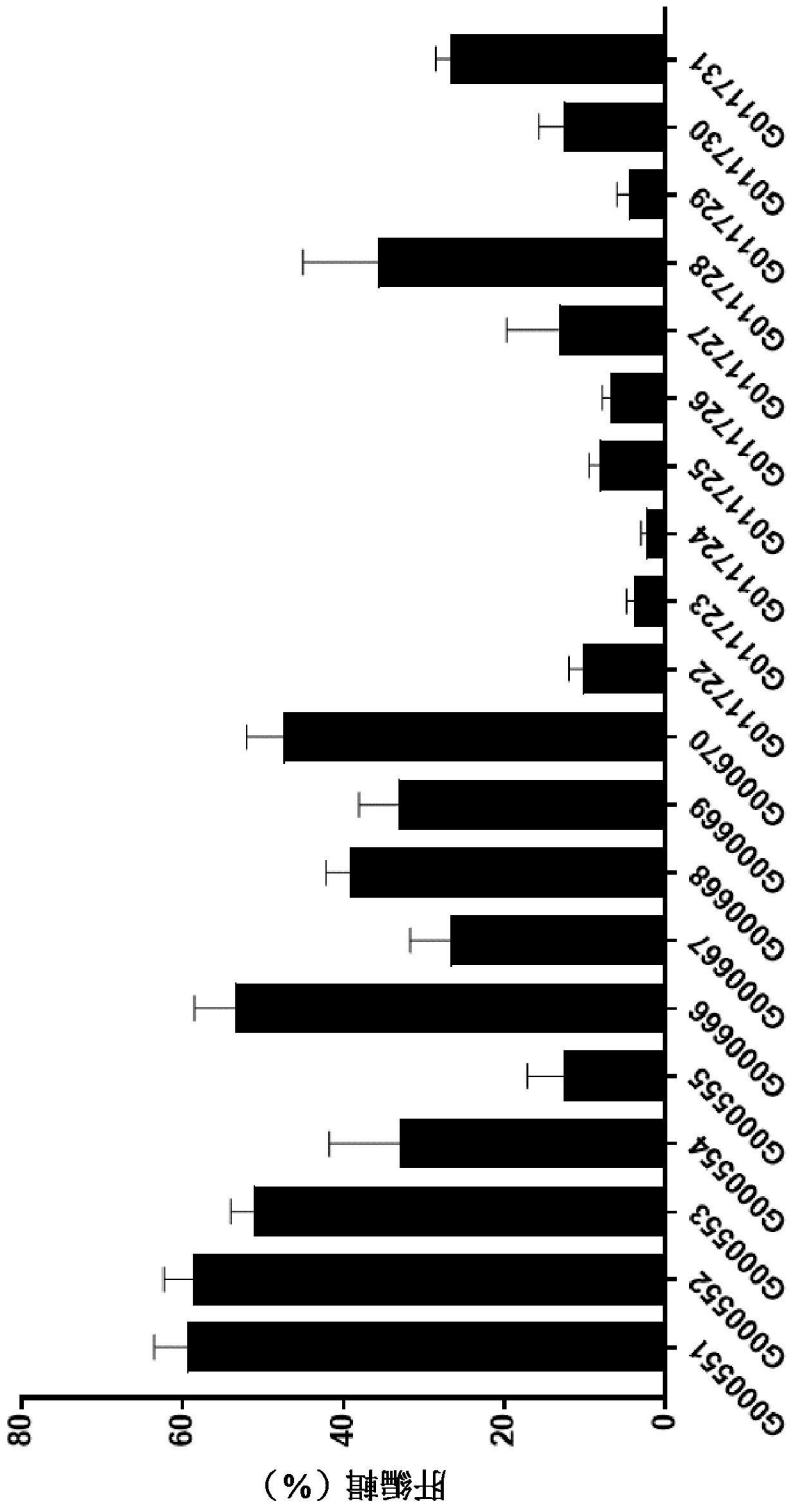

肝纖維（%）
0
20
40
60
80
G000551
G000552
G000553
G000554
G000555
G000666
G000667
G000668
G000669
G000670
G011722
G011723
G011724
G011725
G011726
G011727
G011728
G011729
G011730
G011731

圖7A

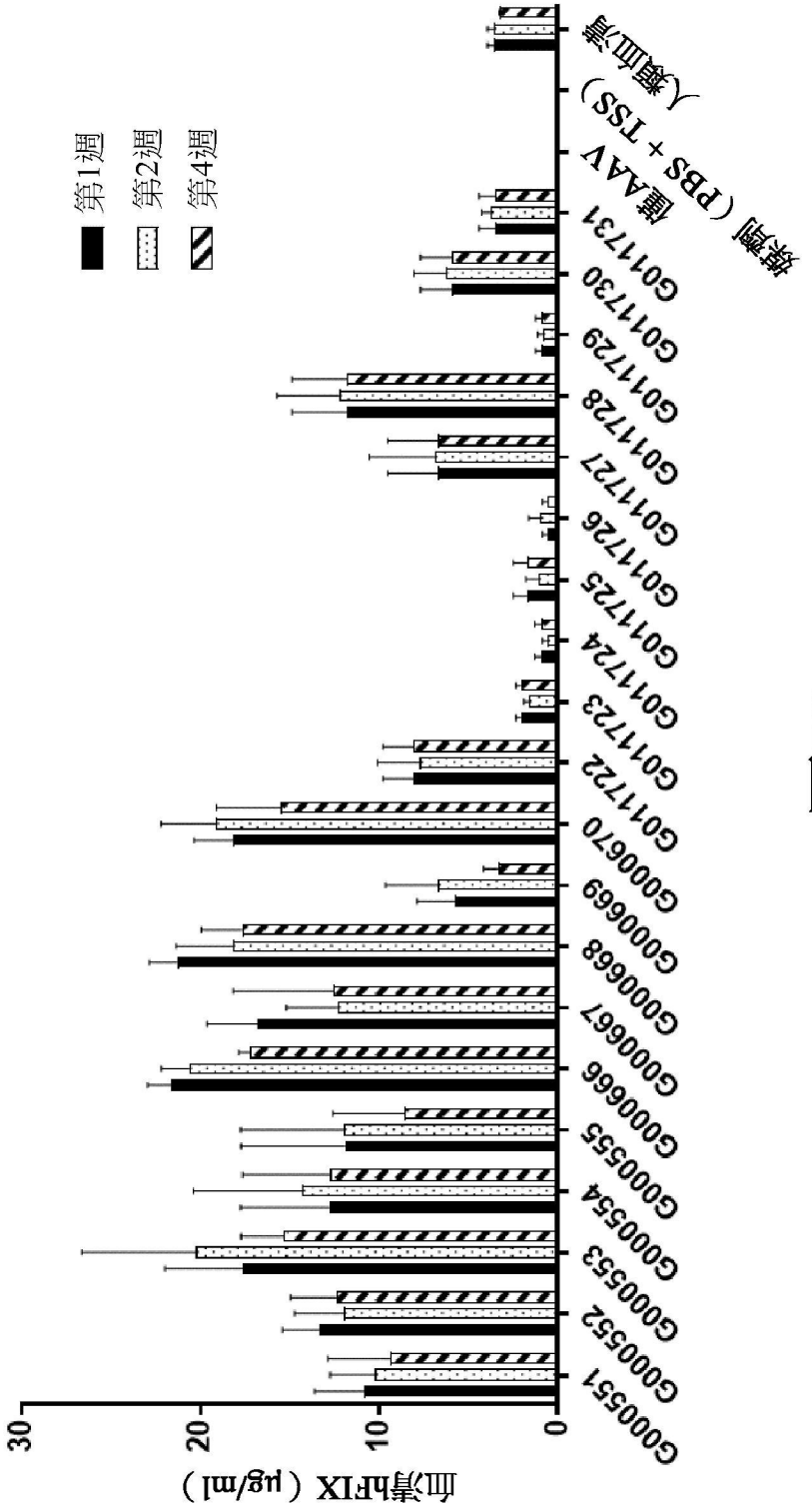

第1週
第2週
第4週
血清hFIX（μg/ml）
0
10
20
30
G000551
G000552
G000553
G000554
G000555
G000666
G000667
G000668
G000669
G000670
G011722
G011723
G011724
G011725
G011726
G011727
G011728
G011729
G011730
G011731
媒劑（PBS + TSS）
腺AAV
（類血清）

圖7B

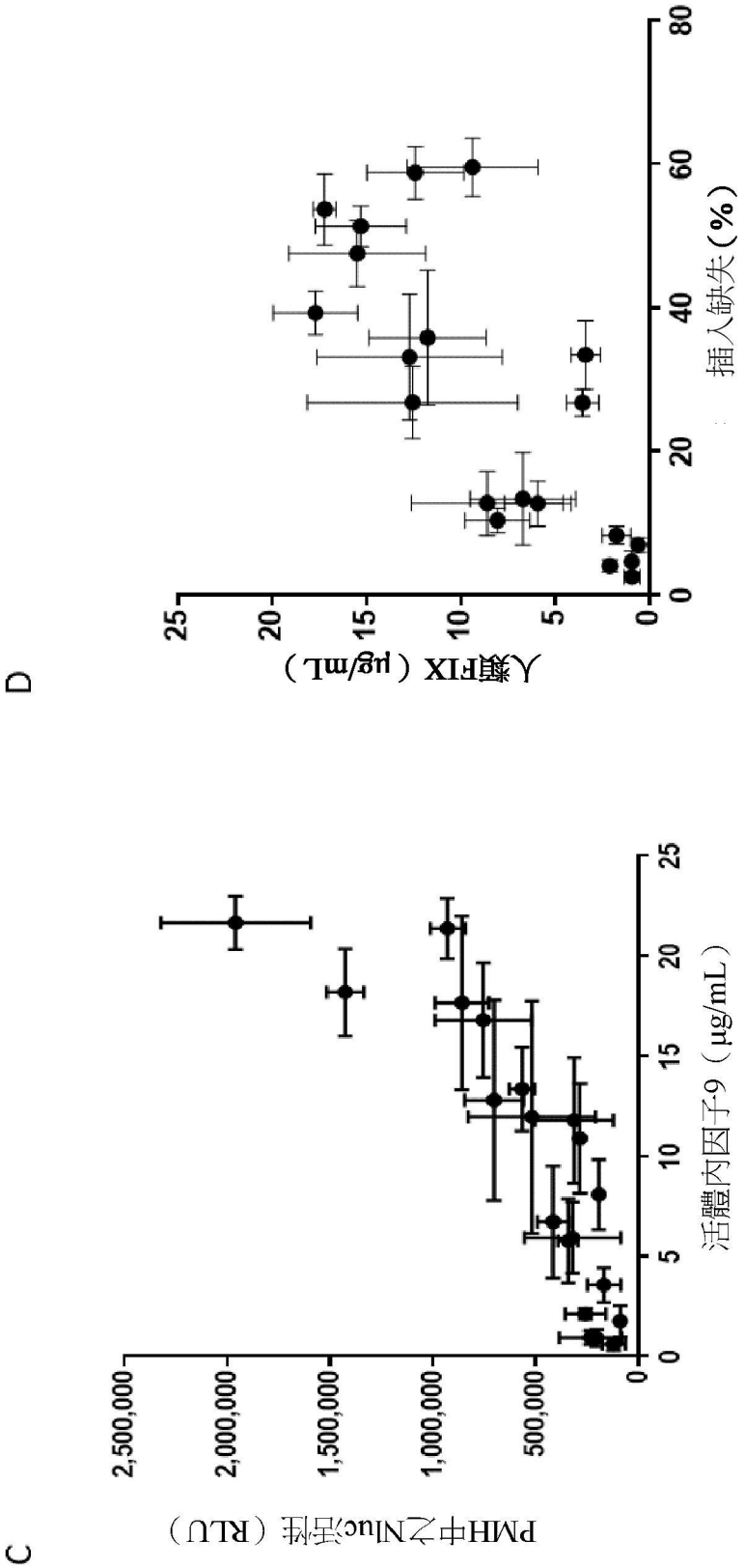

C
PMH中之Nluc活性（RLU）
2,500,000
2,000,000
1,500,000
1,000,000
500,000
0
0
5
10
15
20
25
活體內因子9（μg/mL）
D
人類FIX（μg/mL）
25
20
15
10
5
0
0
20
40
60
80
插入缺失（%）

圖7C及圖7D

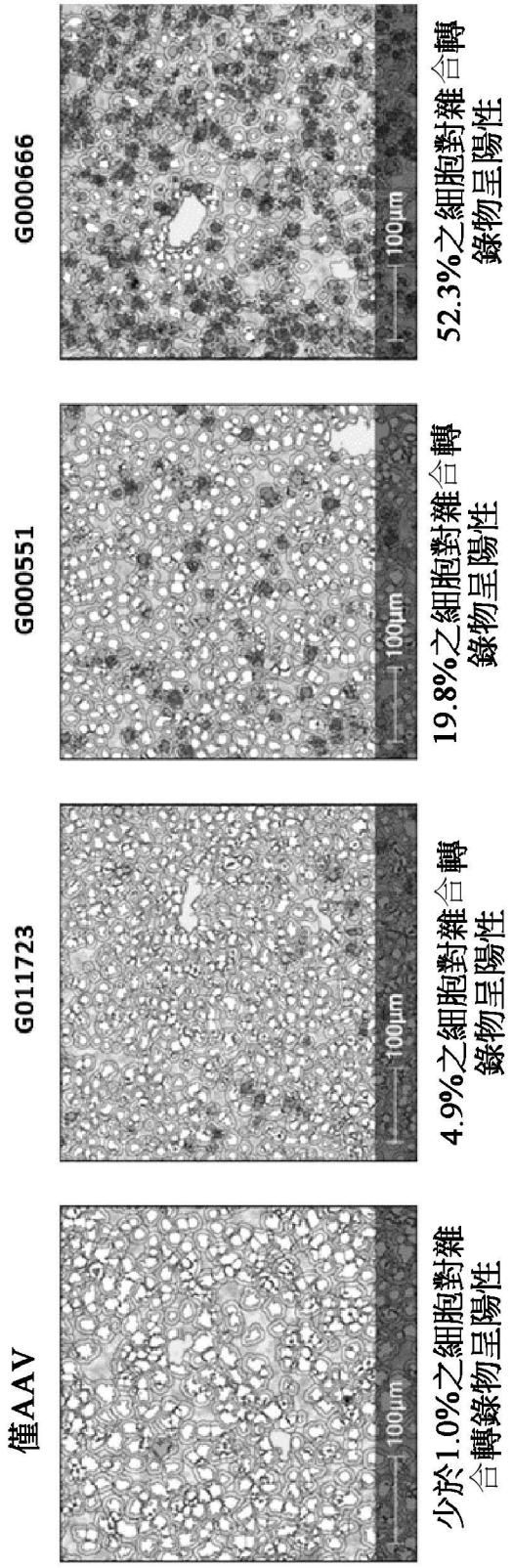

僅AAV
G011723
G000551
G000666
100μm
100μm
100μm
100μm
少於1.0%之細胞對雜合轉錄物呈陽性
4.9%之細胞對雜合轉錄物呈陽性
19.8%之細胞對雜合轉錄物呈陽性
52.3%之細胞對雜合轉錄物呈陽性

圖8A

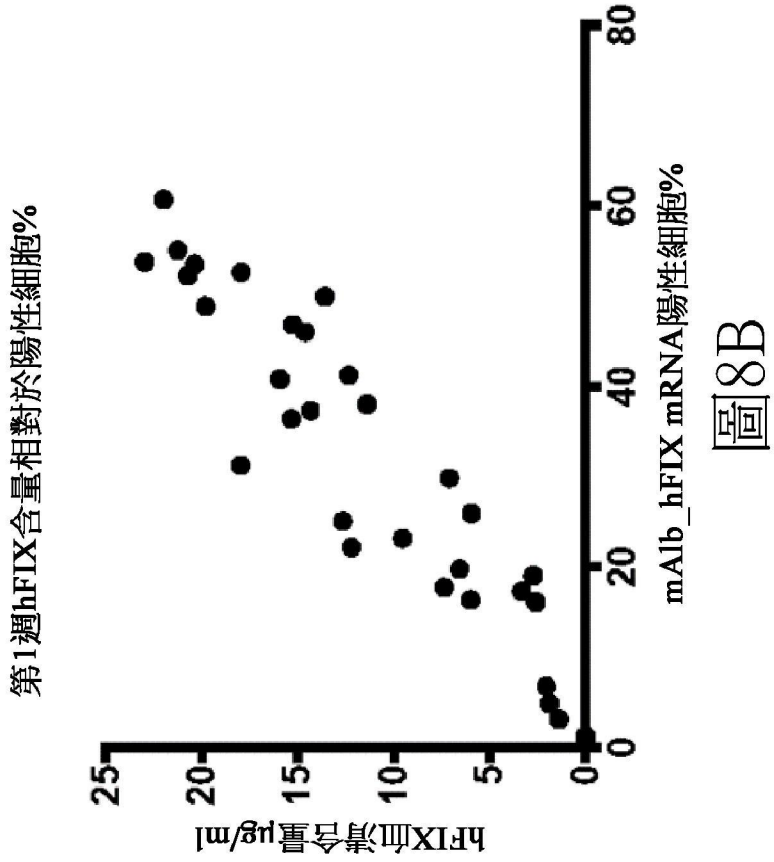

第1週hFIX含量相對於陽性細胞%
hFIX血清含量μg/ml
0
5
10
15
20
25
0
20
40
60
80
mAlb_hFIX mRNA陽性細胞%

圖8B

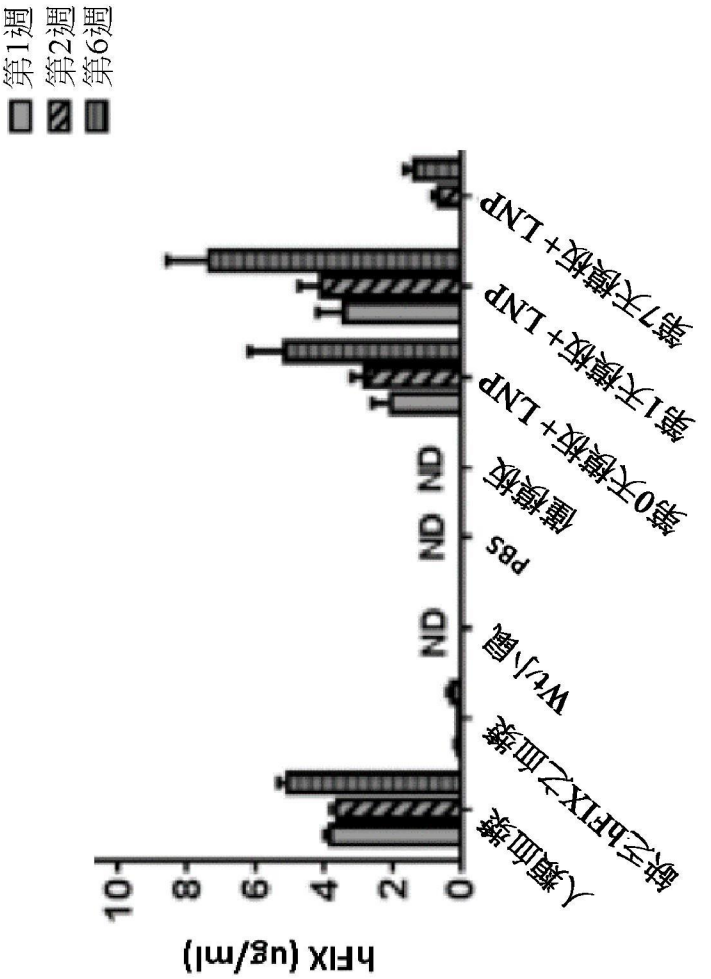

第1週
第2週
第6週
hFIX (ug/ml)
0
2
4
6
8
10
ND
ND
ND
人類血漿
缺乏hFIX之血漿
W小鼠
PBS
僅載脫
第0天載脫+ LNP
第1天載脫+ LNP
第7天載脫+ LNP

圖6

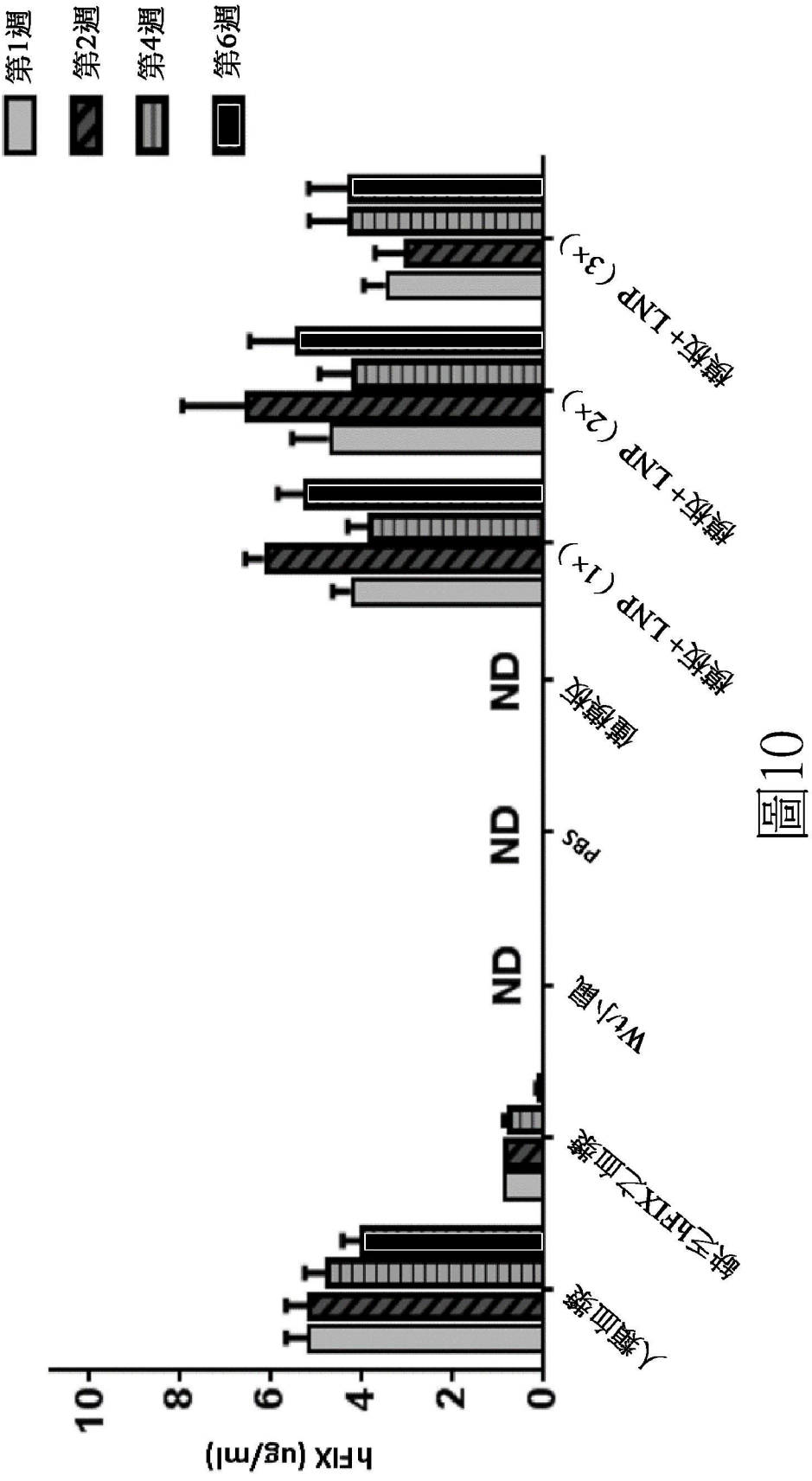

第1週
第2週
第4週
第6週
hFIX (ug/ml)
0
2
4
6
8
10
人類血漿
缺乏hFIX之血漿
Wy小鼠
PBS
慢病毒
慢病毒+ LNP (1×)
慢病毒+ LNP (2×)
慢病毒+ LNP (3×)
ND
ND
ND

圖10

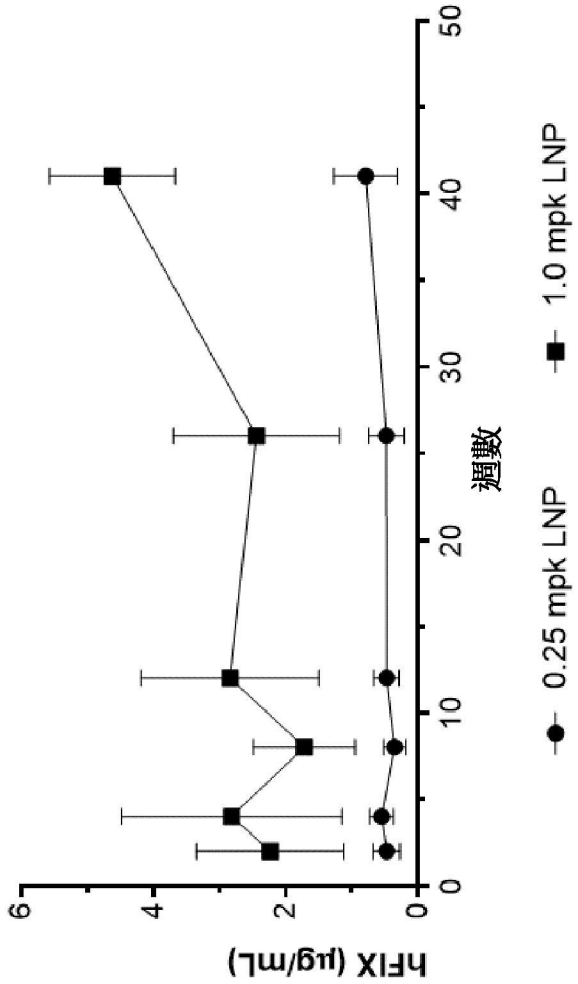


圖11A

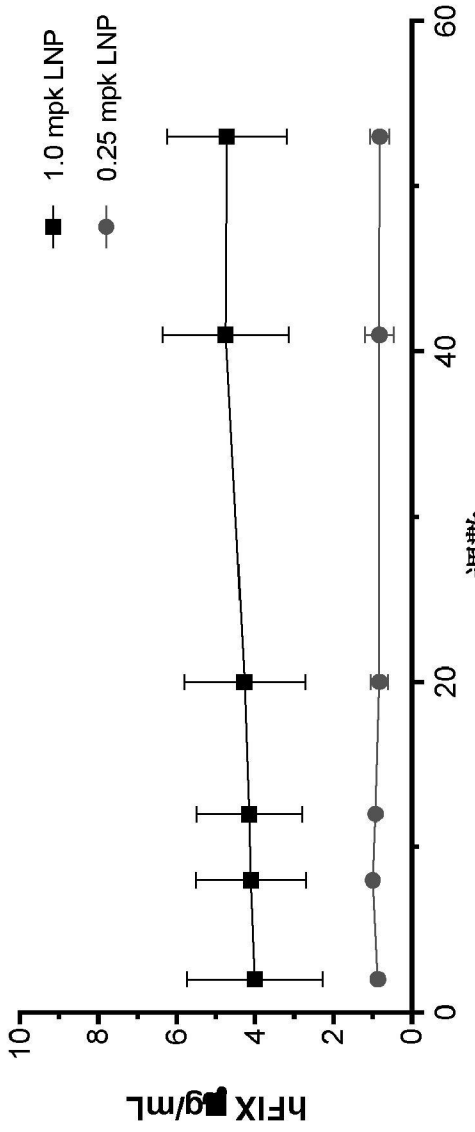


圖11B

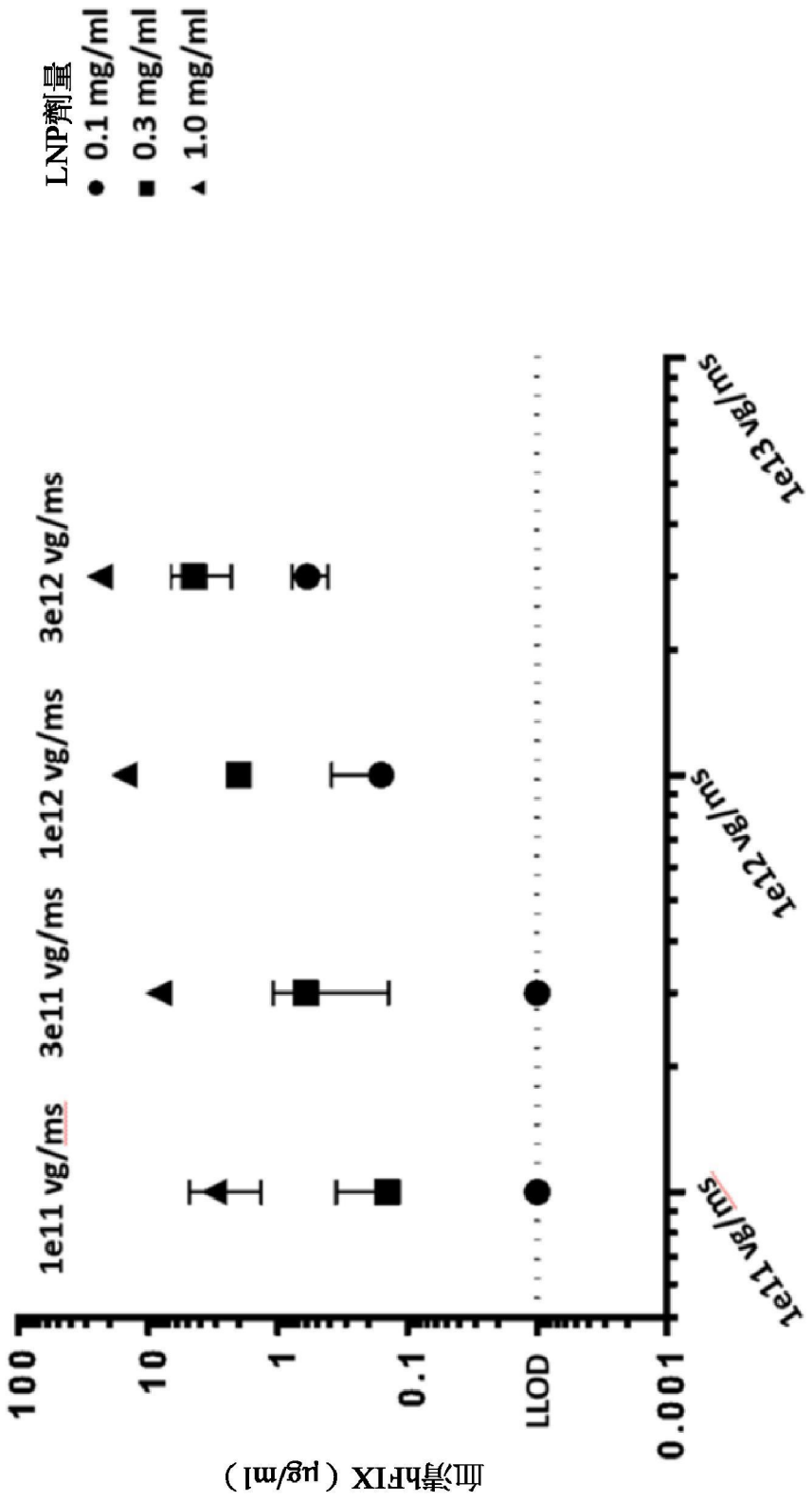

LNP劑量
0.1 mg/ml
0.3 mg/ml
1.0 mg/ml
1e11 vg/ms
3e11 vg/ms
1e12 vg/ms
3e12 vg/ms
血清hFIX (μg/ml)
100
10
1
0.1
LLOD
0.001
1e11 vg/ms
1e12 vg/ms
1e13 vg/ms

圖12A

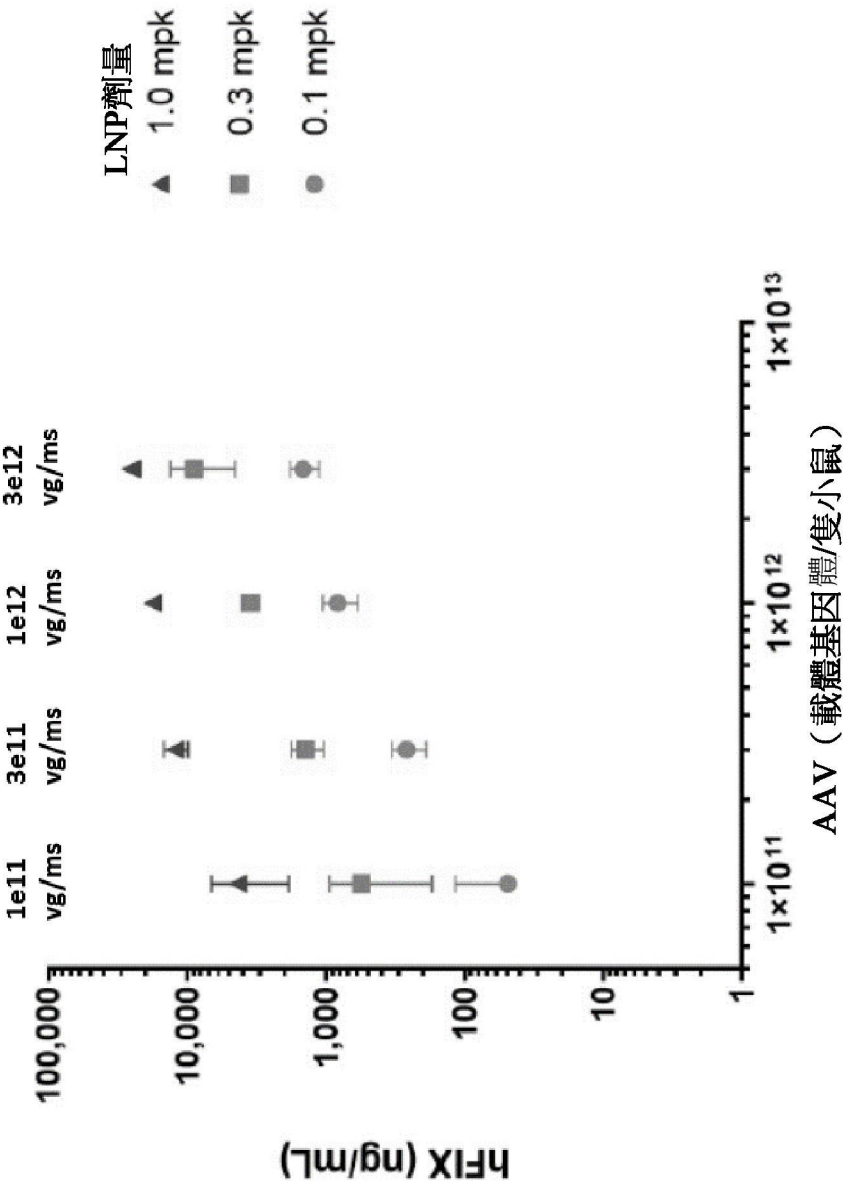

LNP劑量
1.0 mpk
0.3 mpk
0.1 mpk
1e11 vg/ms
3e11 vg/ms
1e12 vg/ms
3e12 vg/ms
hFIX (ng/mL)
100,000
10,000
1,000
100
10
1
1×10^11
1×10^12
1×10^13
AAV（載體基因體/隻小鼠）

圖12B

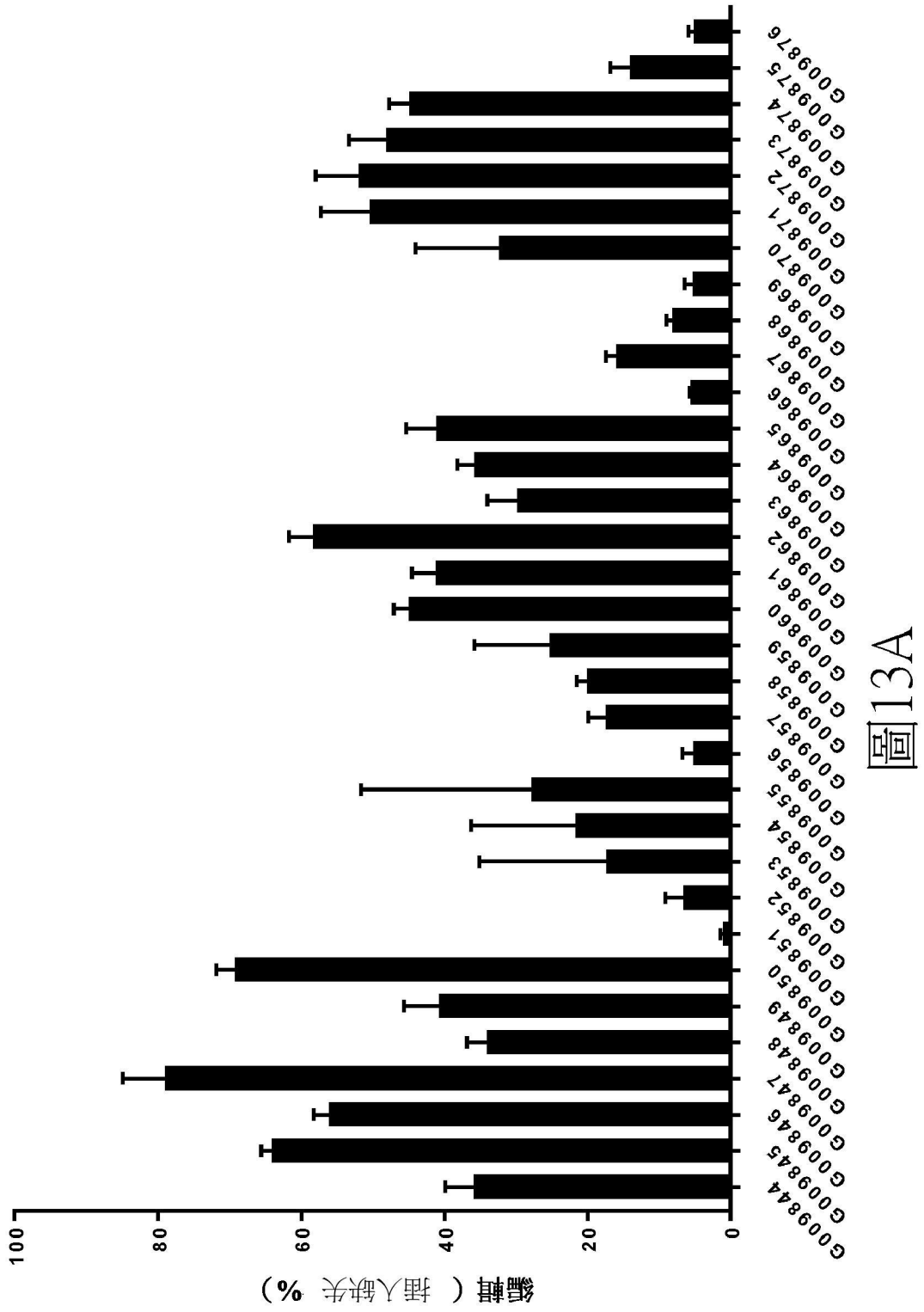

編輯（插入缺失 %）
100
80
60
40
20
0
G0098444
G0098445
G0098446
G0098447
G0098448
G0098449
G0098450
G0098451
G0098452
G0098453
G0098454
G0098455
G0098456
G0098457
G0098458
G0098459
G0098460
G0098461
G0098462
G0098463
G0098464
G0098465
G0098466
G0098467
G0098468
G0098469
G0098470
G0098471
G0098472
G0098473
G0098474
G0098475
G0098476

圖13A

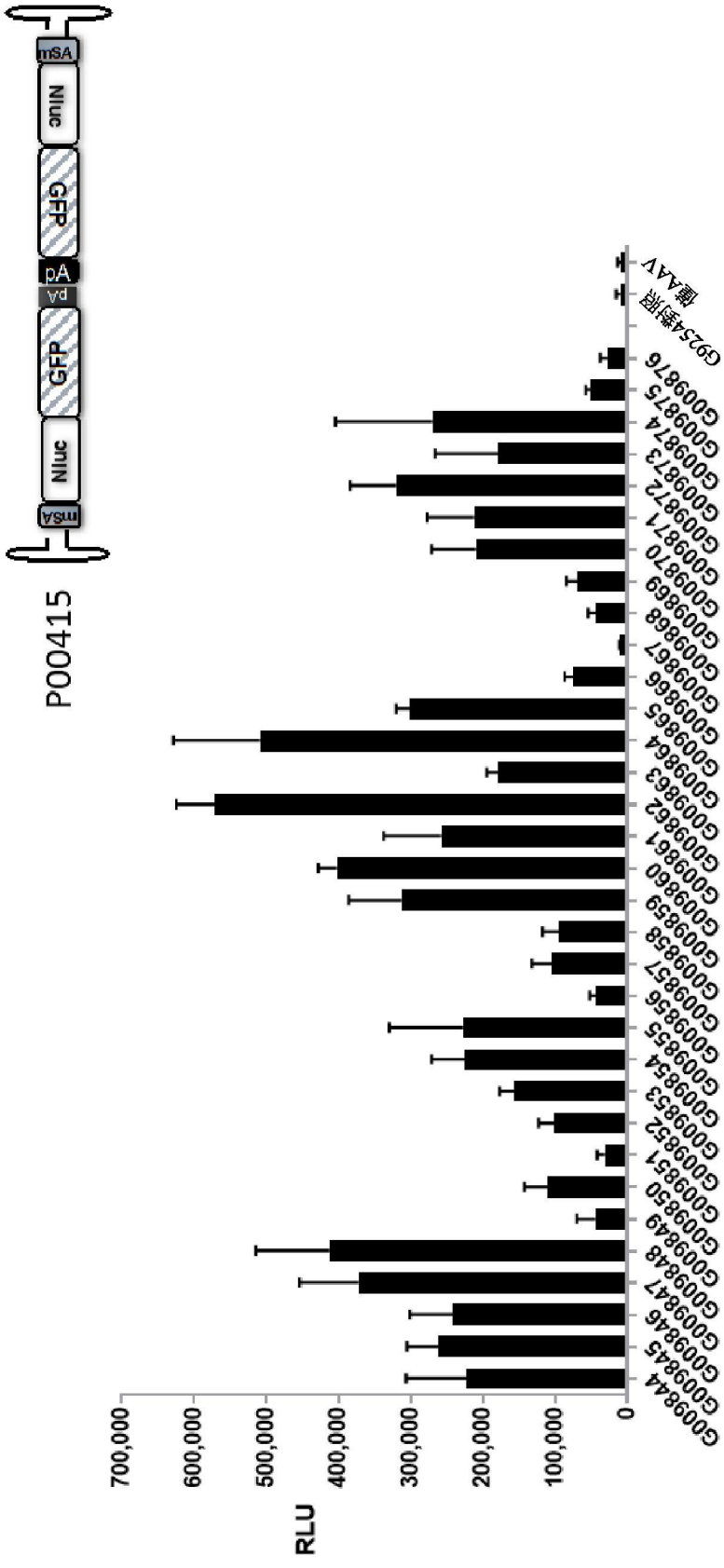

mSA
Nluc
GFP
pA
pA
GFP
Nluc
mSA
P00415
RLU
700,000
600,000
500,000
400,000
300,000
200,000
100,000
0
G092544對照
AAV載體
引導物ID

圖13B

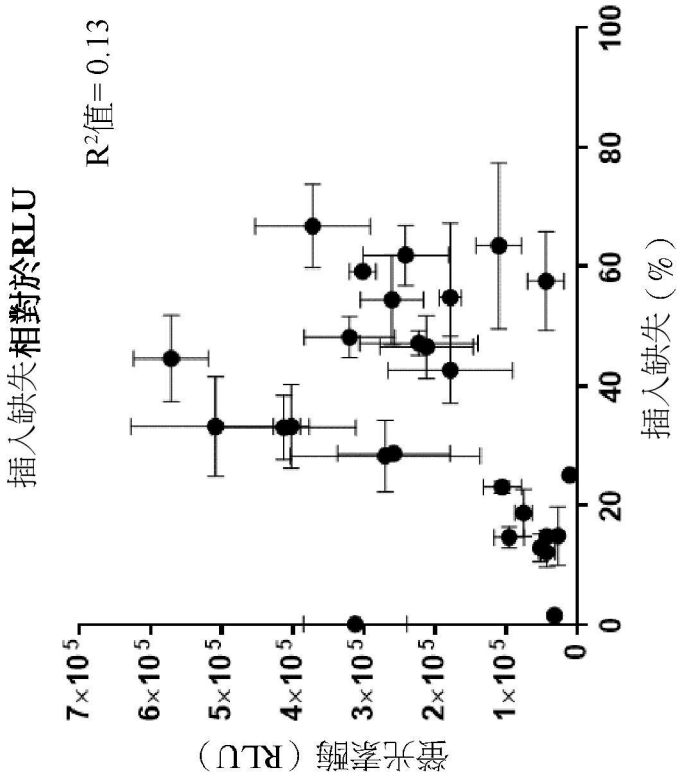

插入缺失相對於RLU
R²值= 0.13
螢光素酶（RLU）
插入缺失（%）
7×10⁵
6×10⁵
5×10⁵
4×10⁵
3×10⁵
2×10⁵
1×10⁵
0
0
20
40
60
80
100

圖13C

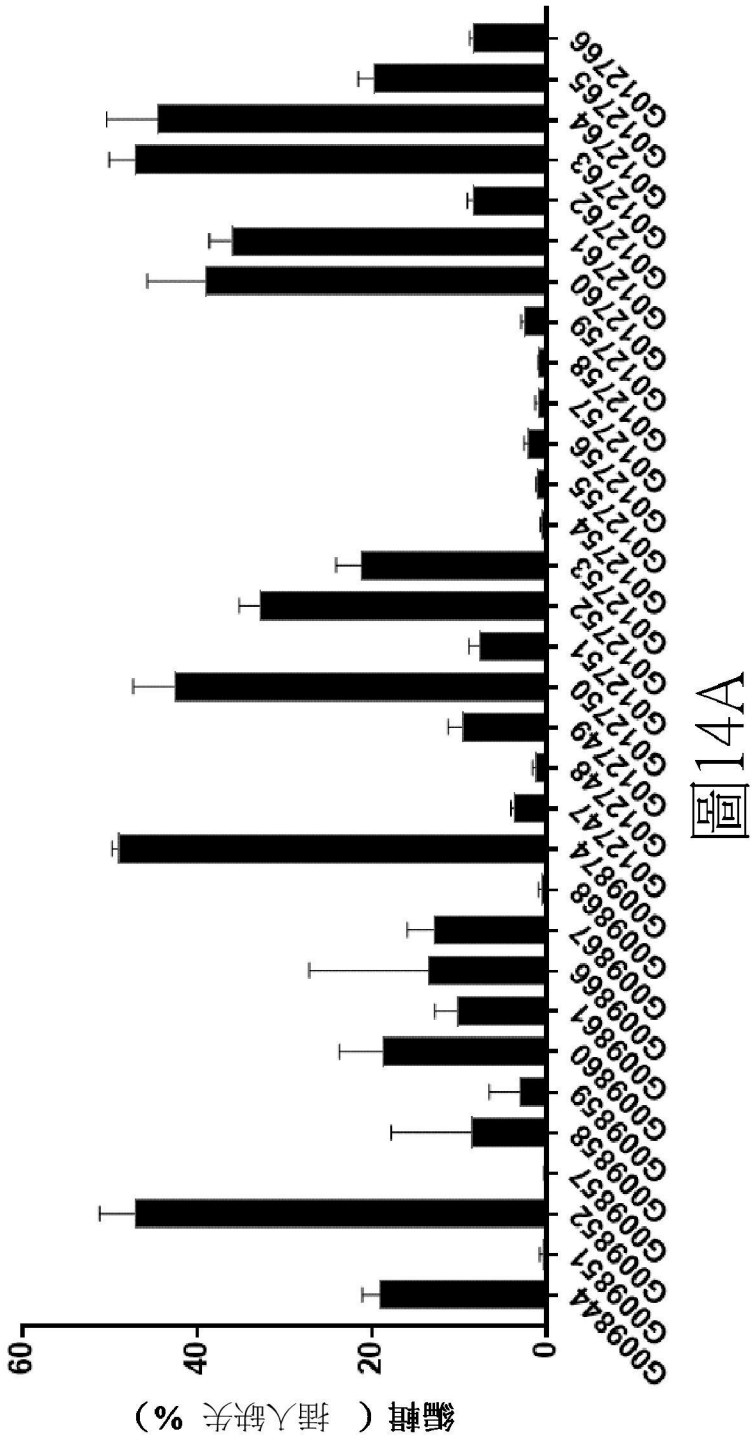

編輯（插入缺失 %）
60
40
20
0
G009844
G009851
G009852
G009857
G009858
G009859
G009860
G009861
G009866
G009867
G009868
G009874
G012747
G012748
G012749
G012750
G012751
G012752
G012753
G012754
G012755
G012756
G012757
G012758
G012759
G012760
G012761
G012762
G012763
G012764
G012765
G012766

圖14A

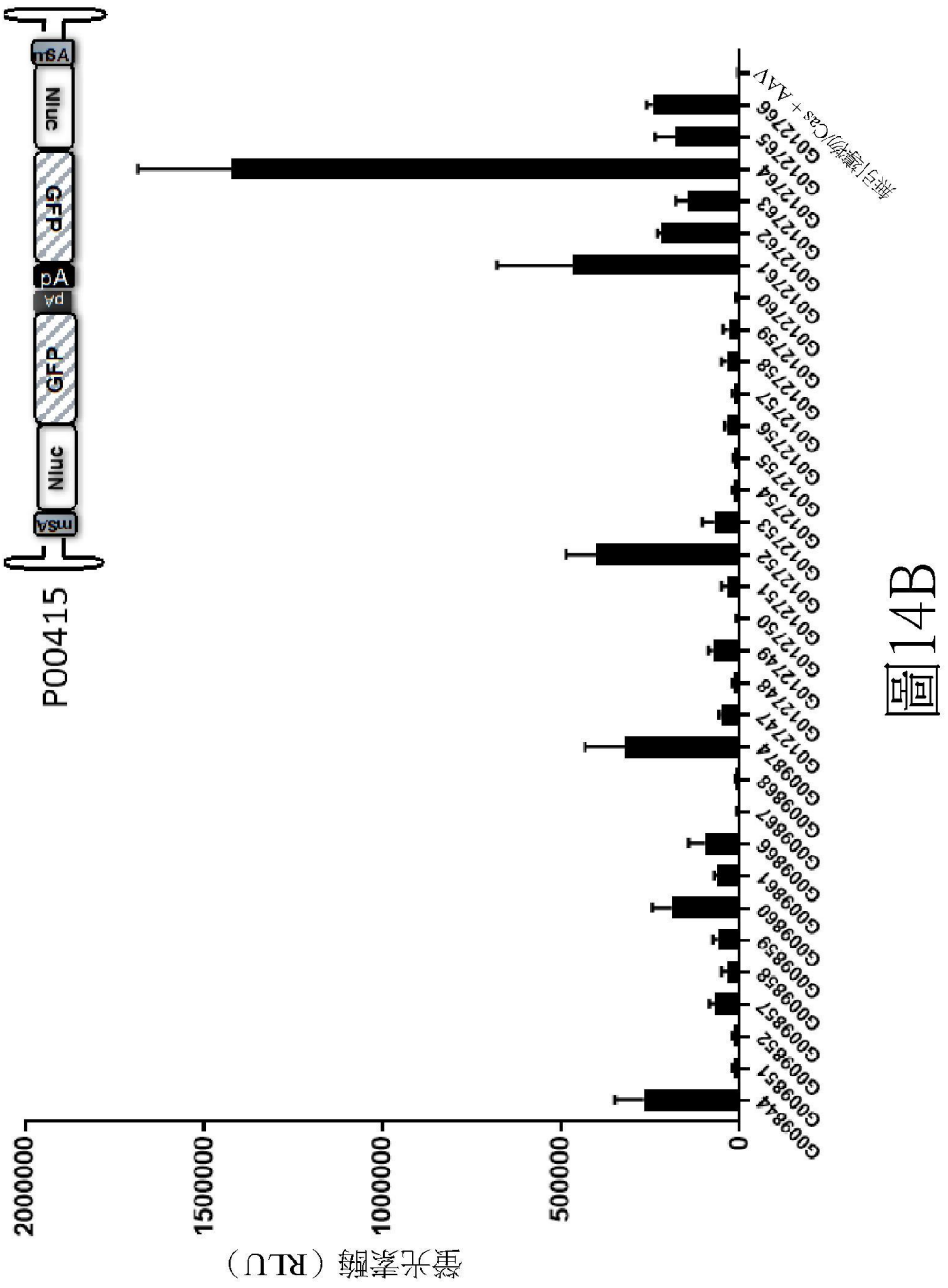

P00415
mSA
Nluc
GFP
pA
GFP
Vd
Nluc
V5u
螢光素酶（RLU）
2000000
1500000
1000000
500000
0
無引導物(Cas+AAV
G012766
G012765
G012764
G012763
G012762
G012761
G012760
G012759
G012758
G012757
G012756
G012755
G012754
G012753
G012752
G012751
G012750
G012749
G012748
G012747
G009874
G009868
G009867
G009866
G009861
G009860
G009859
G009858
G009857
G009852
G009851
G009844

圖14B

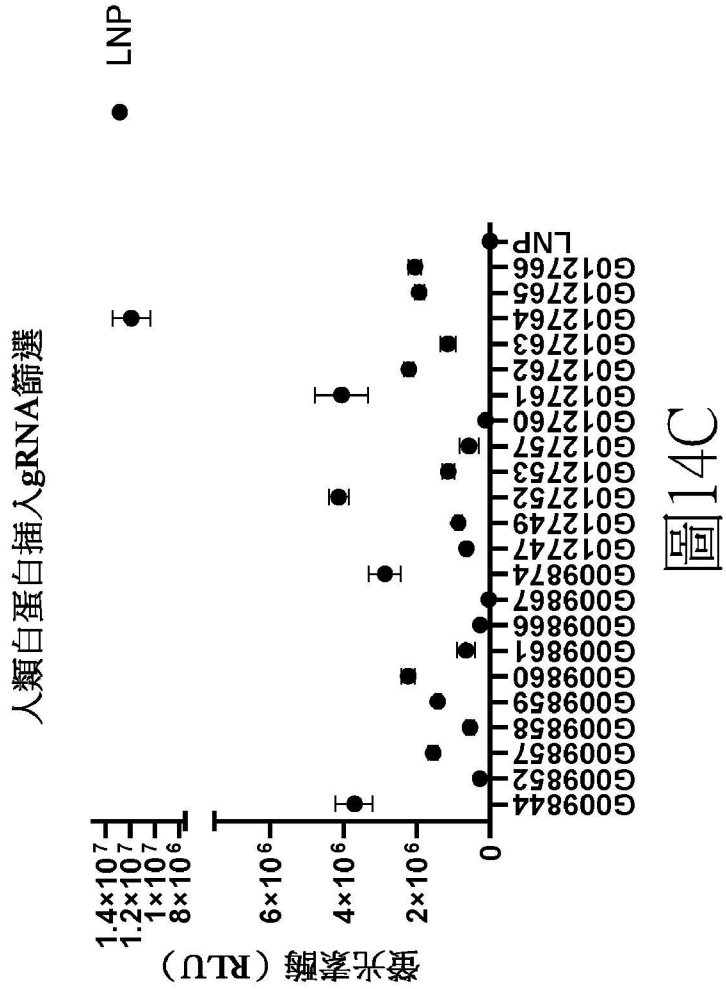

人類白蛋白插入gRNA篩選
LNP
螢光素酶（RLU）
1.4×10^7
1.2×10^7
1×10^7
8×10^6
6×10^6
4×10^6
2×10^6
0
G009844
G009852
G009857
G009858
G009859
G009860
G009861
G009866
G009867
G009874
G012747
G012749
G012752
G012753
G012757
G012760
G012761
G012762
G012763
G012764
G012765
G012766
LNP

圖14C

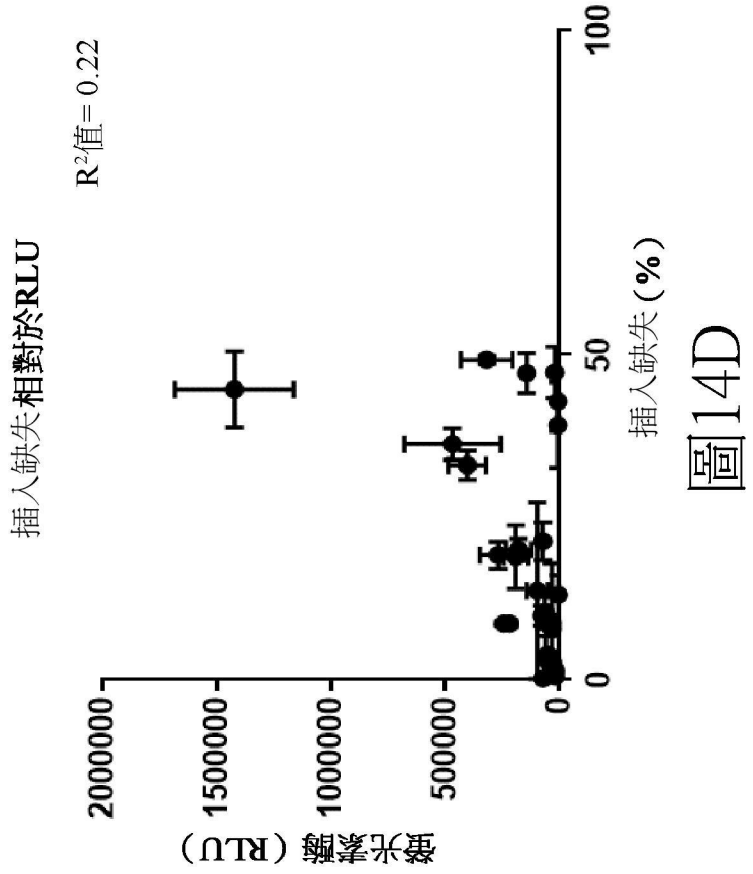

插入缺失相對於RLU
R²值= 0.22
螢光素酶（RLU）
2000000
1500000
1000000
500000
0
0
50
100
插入缺失（%）

圖14D

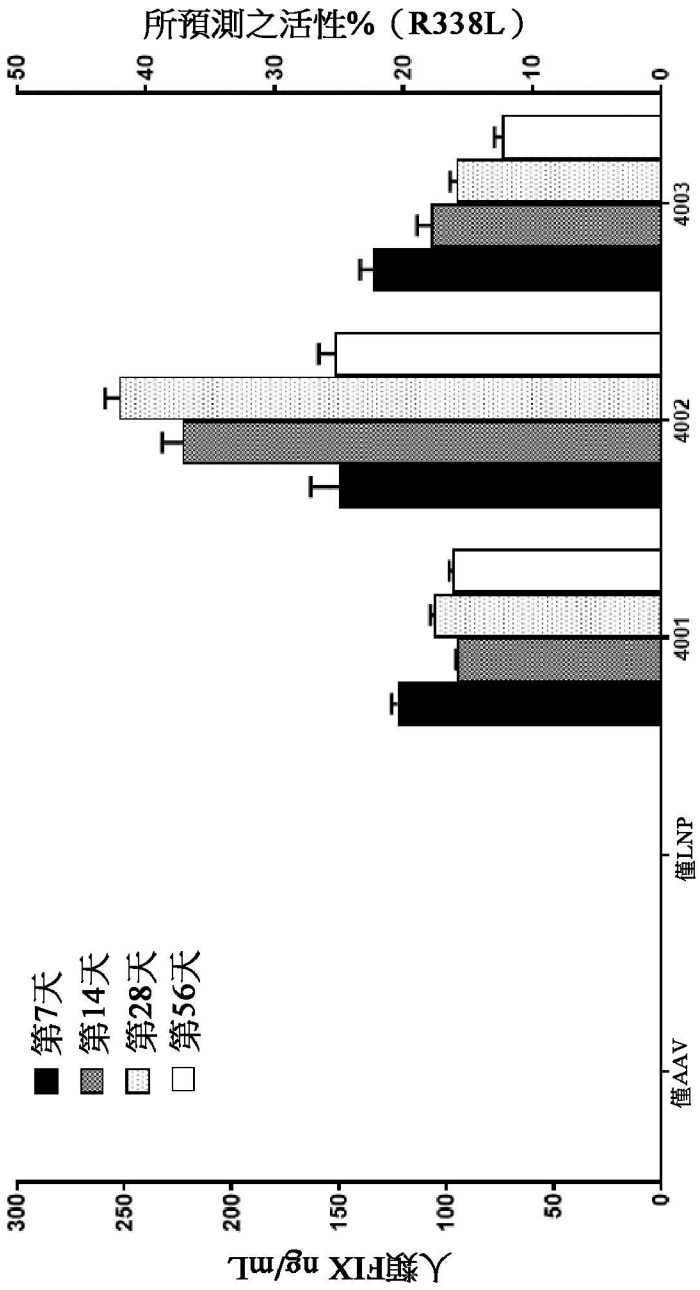

所預測之活性%（R338L）
50
40
30
20
10
0
4003
4002
4001
僅LNP
僅AAV
第7天
第14天
第28天
第56天
人類FIX ng/mL
300
250
200
150
100
50
0

圖15

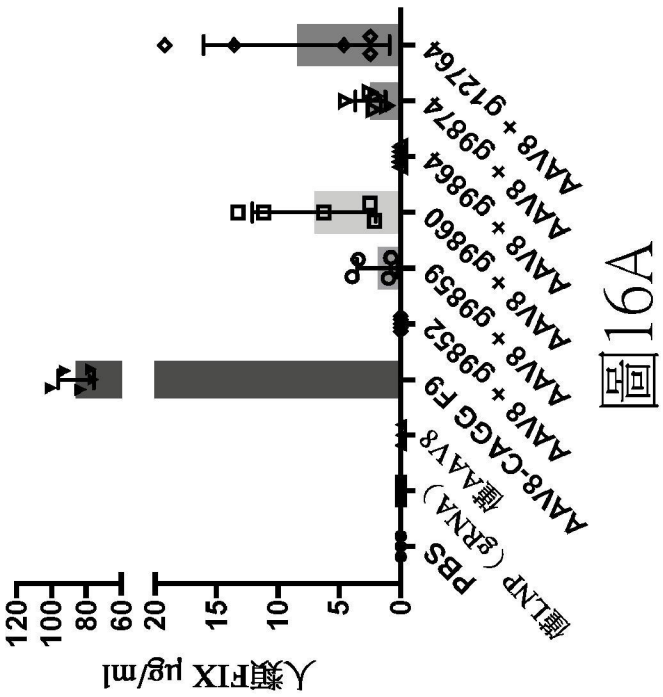

人類FIX μg/ml
120
100
80
60
20
15
10
5
0
PBS
載LNP（gRNA）
載AAV8
AAV8-CAGG F9
AAV8 + 98052
AAV8 + 98059
AAV8 + 98060
AAV8 + 98064
AAV8 + 98074
AAV8 + 91764

圖16A

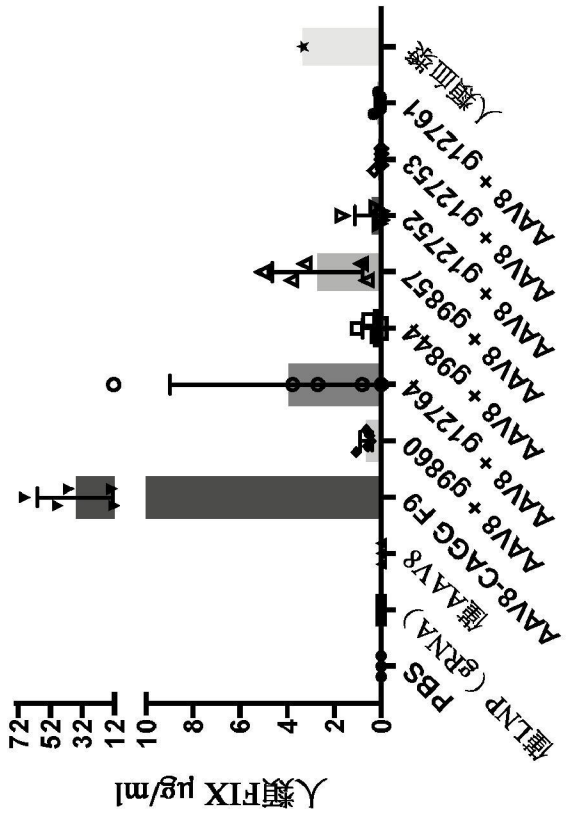

人類FIX μg/ml
72
52
32
12
10
8
6
4
2
0
PBS
載LNP（gRNA）
載AAV8
AAV8-CAGG F9
AAV8 + 99860
AAV8 + 91764
AAV8 + 99844
AAV8 + 99857
AAV8 + 91752
AAV8 + 91753
AAV8 + 91761
人類血漿

圖16B

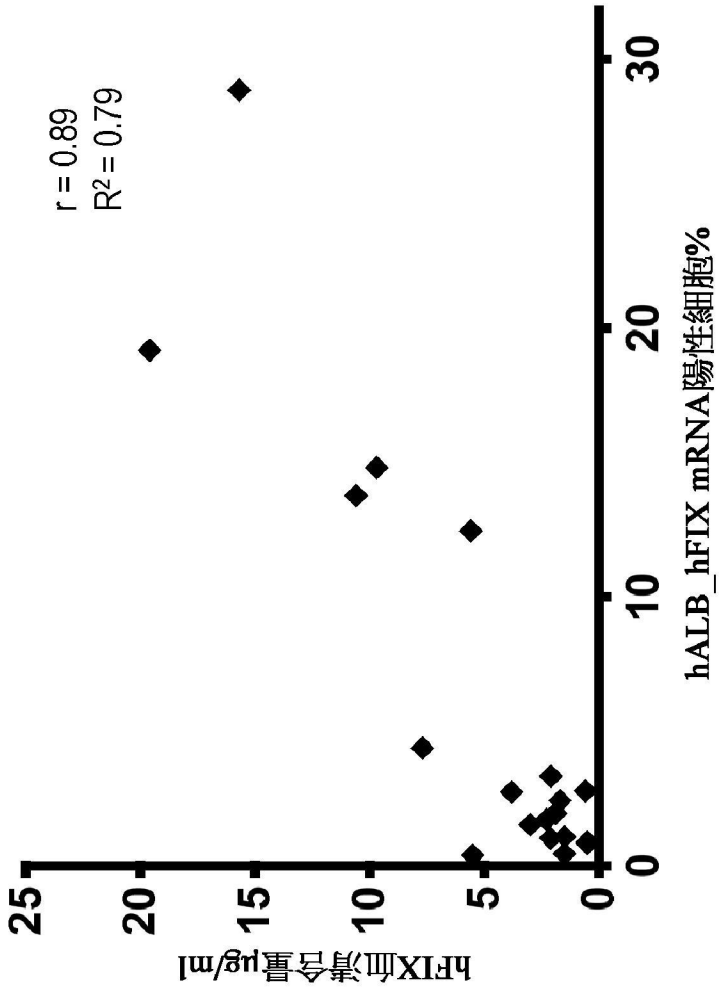

r = 0.89
R² = 0.79
hFIX血清含量μg/ml
0
5
10
15
20
25
hALB_hFIX mRNA陽性細胞%
0
10
20
30

圖17