I881304

(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 I881304 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：112108125 (22)申請日： 中華民國 103 (2014) 年 03 月 14 日

(51)Int. Cl.： ***C12N15/113 (2010.01)*** ***A61K31/713 (2006.01)***
A61P7/00 (2006.01) ***A61P29/00 (2006.01)***
A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/03/14 美國 61/782,531
2013/06/20 美國 61/837,399
2013/11/15 美國 61/904,579
2013/12/06 美國 61/912,777
2014/02/20 美國 61/942,367

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

(72)發明人：夫特葛拉德 凱文 FITZGERALD, KEVIN (US)；巴特爾 詹姆士 BUTLER, JAMES (US)；貝特科特 布萊恩 BETTENCOURT, BRIAN (US)；伯德奇 安娜 BORODOVSKY, ANNA (US)；庫奇馬奇 沙特拉娜 KUCHIMANCHI, SATYANARAYANA (US)；奇瑞斯 克拉司 CHARISSE, KLAUS (DE)；馬諾哈拉 莫司 MANOHARAN, MUTHIAH (US)；馬爾 馬丁 MAIER, MARTIN (DE)；卡拉司塔司爾 拉傑G KALLANTHOTTATHIL, RAJEEV G. (IN)；福斯特 唐那德 FOSTER, DONALD (US)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

EP 1752536A2 US 2009/0239814A1
WO 2009/108931A2

審查人員：林佳慧

申請專利範圍項數：62 項 圖式數：18 共 1076 頁

(54)名稱

補體成分Ｃ５ ｉＲＮＡ組成物及其使用方法

(57)摘要

本發明係有關一種靶向補體成分 C5 基因之 iRNA(例如：雙股核糖核酸(dsRNA))組成物，及使用此等 iRNA(例如：dsRNA)組成物於抑制 C5 表現及於治療罹患與補體成分 C5 相關疾病(例如：陣發性夜間血紅素尿症)之個體之方法。

The invention relates to iRNA, e.g., double-stranded ribonucleic acid (dsRNA), compositions targeting the complement component C5 gene, and methods of using such iRNA, e.g., dsRNA, compositions to inhibit expression of C5 and to treat subjects having a complement component C5-associated disease, e.g., paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

公告本

分割案

I881304

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

補體成分 C5 iRNA 組成物及其使用方法

COMPLEMENT COMPONENT C5 iRNA COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本發明係有關一種靶向補體成分 C5 基因之 iRNA(例如：雙股核糖核酸(dsRNA))組成物，及使用此等 iRNA(例如：dsRNA)組成物於抑制 C5 表現及於治療罹患與補體成分 C5 相關疾病(例如：陣發性夜間血紅素尿症)之個體之方法。

【英文】

The invention relates to iRNA, e.g., double-stranded ribonucleic acid (dsRNA), compositions targeting the complement component C5 gene, and methods of using such iRNA, e.g., dsRNA, compositions to inhibit expression of C5 and to treat subjects having a complement component C5-associated disease, e.g., paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（　　）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

由於本案的圖為實驗數據，並非本案的代表圖。

故本案無指定代表圖。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無適當者，故不指定代表化學式

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

補體成分 C5 iRNA 組成物及其使用方法

COMPLEMENT COMPONENT C5 iRNA COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

相關申請案

【0001】 本申請案主張美國臨時專利申請案案號：61/782,531(申請日：2013 年 3 月 14 日)、美國臨時專利申請案案號：61/837,399(申請日：2013 年 6 月 20 日)、與美國臨時專利申請案案號：61/904,579(申請日：2013 年 11 月 15 日)、美國臨時專利申請案案號：61/912,777(申請日：2013 年 12 月 6 日)、與美國臨時專利申請案案號：61/942367(申請日：2014 年 2 月 20 日)之權益。上述各臨時專利申請案之完整內容已以引用之方式併入本文中。

序列表

【0002】 本申請案包含之序列表已呈 ASCII 格式電子檔交付，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。該於 2014 年 3 月 10 日製作之 ASCII 複本名稱為 121301-00520_SL.txt ，檔案大小為 734,486 位元。

【技術領域】

【0003】 本發明係關於靶向補體成分 C5 基因之 iRNA 組成物，及使用此等 iRNA 組成之方法。

【先前技術】

【0004】 最早在 1890 年代發現補體，當時發現可以藉由正常血清中所包含之熱安定性抗體協助或“補充”殺死細菌(Walport, M.J.(2001) *N Engl J Med.* 344：1058)。補體系統係由超過 30 種蛋

白質組成，其係呈可溶性蛋白質存在於血液中或呈膜結合蛋白質存在。活化補體將產生一連串酵素反應，稱為補體活化途徑，結果將形成強力過敏毒素 C3a 與 C5a，會引發過多生理反應，範圍從化學趨性至細胞凋亡。最初認為補體在先天性免疫力中扮演重要角色，其會針對入侵病原菌進行強力及快速反應。然而，最近越來越多證據顯示補體亦在涉及 T 與 B 細胞之適應性免疫力中扮演重要角色，協助消除病原菌(Dunkelberger JR 與 Song WC.(2010) *Cell Res.* 20：34；Molina H, 等人(1996) Proc Natl Acad Sci U S A. 93：3357)，維持免疫記憶以預防病原菌再度入侵，及涉及許多人類病理狀態(Qu, H, 等人(2009) *Mol Immunol.* 47：185；Wagner, E. 與 Frank MM.(2010) *Nat Rev Drug Discov.* 9：43)。

【0005】 已知補體活化作用係透過三個不同途徑發生：替代途徑、典型途徑與凝集素途徑(第 1 圖)，其所涉及之蛋白質主要呈無活性之酶原存在，以後再經過裂解與活化。所有補體活化途徑均造成 C5 分子裂解，產生過敏毒素 C5a 與 C5b，其隨後形成最終補體複合物(C5b-9)。C5a 透過與表現在各種不同免疫與非免疫細胞上之典型 G-蛋白質偶合受體 C5aR(CD88)及非 G 蛋白質偶合受體 C5L2(GPR77)交互作用而具有主導之促炎活性。C5b-9 透過形成膜攻擊複合物(MAC)而造成細胞溶解，且亞溶性 MAC 與可溶性 C5b-9 亦具有許多非細胞溶解性之免疫功能。從 C5 裂解產生之這兩種補體效應子 C5a 與 C5b-9 於不同疾病中為負責傳播與/或引發病理之補體系統之關鍵成分，該疾病包括陣發性夜間血紅素尿症、類風濕關節炎、絕血-再灌流傷害與神經退化性疾病。

【0006】 目前僅有一種靶向 C5-C5a 主軸之療法可以治療補體成分 C5-相關疾病，即抗-C5 抗體：艾庫組單抗(eculizumab)

(Soliris ®)。雖然艾庫組單抗已顯示可以有效治療陣發性夜間血紅素尿症(PNH)與非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)，而且目前已用在臨床試驗中評估其他補體成分 C5-相關疾病，艾庫組單抗療法需要每週輸注高劑量，然後每兩週輸注維持劑量，每年耗費約$400,000。因此，相關技藝上需要為罹患補體成分 C5-相關疾病之個體提供替代療法與組合療法。

【發明內容】

【0007】 本發明提供一種 iRNA 組成物，其引起 RNA 誘發靜默複合物(RISC)所介導 C5 基因之 RNA 轉錄物裂解。C5 基因可在細胞內，例如：個體(如：人類)之細胞內。本發明亦提供一種治療罹患可能藉由抑制或降低 C5 基因表現而受益之病變之個體之方法與組合療法，該病變例如補體成分 C5-相關疾病，如陣發性夜間血紅素尿症(PNH)與非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)，其係使用可引發 RNA 誘發靜默複合物(RISC)所介導 C5 基因之 RNA 轉錄物裂解之 iRNA 組成物來抑制 C5 基因之表現。

【0008】 因此，一項態樣中，本發明提供一種抑制補體成分 C5 表現之雙股核糖核酸(dsRNA)劑，其中該 dsRNA 包含正義股與反義股，其中該正義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與核苷酸序列 SEQ ID NO：1 之差異不超過 3 個核苷酸，且該反義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與核苷酸序列 SEQ ID NO：5 之差異不超過 3 個核苷酸。

【0009】 另一項態樣中，本發明提供一種抑制補體成分 C5 表現之雙股核糖核酸(dsRNA)劑，其中該 dsRNA 包含正義股與反義股，該反義股所包含之互補區包含至少 15 個連續核苷酸，其與

表 3、4、5、6、18、19、20、21 及 23 之任一個表中所列之任一種反義序列之差異不超過 3 個核苷酸。

【0010】 一項具體實施例中，正義股與反義股包含選自下列各物所成群組之序列：A-118320、A-118321、A-118316、A-118317、A-118332、A-118333、A-118396、A-118397、A-118386、A-118387、A-118312、A-118313、A-118324、A-118325、A-119324、A-119325、A-119332、A-119333、A-119328、A-119329、A-119322、A-119323、A-119324、A-119325、A-119334、A-119335、A-119330、A-119331、A-119326、A-119327、A-125167、A-125173、A-125647、A-125157、A-125173、與 A-125127。另一項具體實施例中，正義股與反義股包含選自表 3、4、5、6、18、19、20、21 與 23 之任一個表中之任何序列所成群組之序列。

【0011】 一項具體實施例中，dsRNA 包含至少一個經修飾之核苷酸。

【0012】 一項態樣中，本發明提供一種抑制補體成分 C5 表現之雙股核糖核酸(dsRNA)劑，其中該 dsRNA 劑包含正義股與反義股，其中該正義股包含核苷酸序列 AAGCAAGAUAUUUUUAUAAUA (SEQ ID NO：62)及其中反義股包含核苷酸序列 UAUUAUAAAAAUAUCUUGCUUUU(SEQ ID NO：113)。

【0013】 一項態樣中，本發明提供一種抑制補體成分 C5 表現之雙股 RNAi 劑，其中雙股 RNAi 劑包含形成雙股區之正義股與反義股，其中該正義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與核苷酸序列 SEQ ID NO：1 之差異不超過 3 個核苷酸，且該反義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與核苷酸序列 SEQ ID NO：5 之差異不超過 3 個

核苷酸，其中正義股之實質上所有核苷酸與反義股之實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸，且其中正義股之 3'-末端與配體接合。

【0014】 一項具體實施例中，正義股之所有核苷酸與反義股之所有核苷酸均包含修飾。

【0015】 一項具體實施例中，正義股之實質上所有核苷酸為選自下列各物所成群組之經修飾核苷酸：2'-O-甲基修飾、2'-氟修飾與 3'-末端去氧-胸腺嘧啶(dT)核苷酸。另一項具體實施例中，反義股之實質上所有核苷酸為選自下列各物所成群組之經修飾核苷酸：2'-O-甲基修飾、2'-氟修飾與 3'-末端去氧-胸腺嘧啶(dT)核苷酸。另一項具體實施例中，經修飾之核苷酸為短序列去氧-胸腺嘧啶(dT)核苷酸。另一項具體實施例中，正義股在 5'-末端包含兩個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結。一項具體實施例中，反義股在 5'-末端包含兩個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結，及在 3'-末端包含兩個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結。另一項具體實施例中，正義股在 3'-末端經由分支之二價或三價鏈結子接合一或多種 GalNAc 衍生物。

【0016】 一項具體實施例中，至少一個經修飾之核苷酸係選自下列各物所成群組：3'-末端去氧-胸腺嘧啶(dT)核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-去氧-修飾之核苷酸、鎖核苷酸、去鹼基核苷酸、2'-胺基-修飾之核苷酸、2'-烷基-修飾之核苷酸、N-嗎啉基核苷酸、胺基磷酸酯、包含非天然鹼基之核苷酸、包含 5'-硫代磷酸根之核苷酸、及連接膽固醇基衍生物或十二碳烷酸雙癸基醯胺基之末端核苷酸。

【0017】 另一項具體實施例中，該經修飾之核苷酸包含短序列之 3'-末端去氧-胸腺嘧啶(dT)核苷酸。

【0018】 一項具體實施例中，互補區之長度為至少 17 個核苷酸。另一項具體實施例中，互補區之長度為 19 至 21 個核苷酸。

【0019】 一項具體實施例中，互補區之長度為 19 個核苷酸。

【0020】 一項具體實施例中，每股之長度不超過 30 個核苷酸。

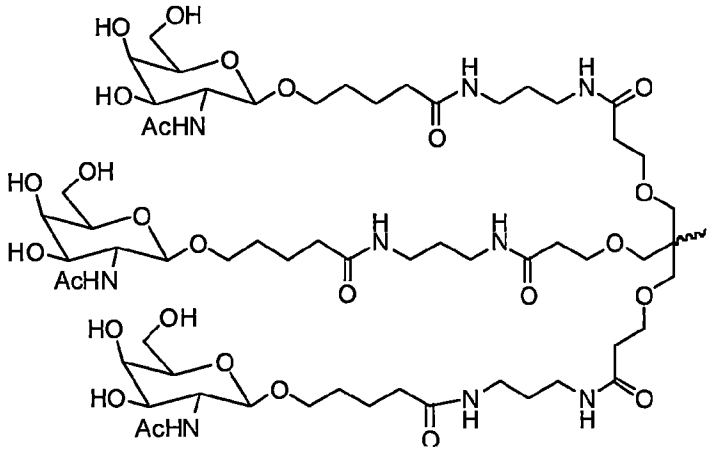
【0021】 一項具體實施例中，至少一股包含至少 1 個核苷酸之 3'突出段。另一項具體實施例中，至少一股包含至少 2 個核苷酸之 3'突出段。

【0022】 一項具體實施例中，該 dsRNA 劑進一步包含配體。

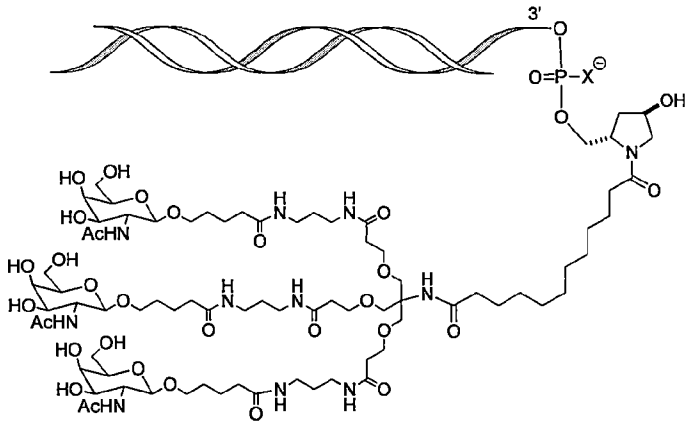
【0023】 一項具體實施例中，該配體為接合在 dsRNA 劑正義股之 3'終端。

【0024】 一項具體實施例中，該配體為 N-乙醯基半乳糖胺(GalNAc)衍生物。

【0025】 一項具體實施例中，該配體為



【0026】 一項具體實施例中，該 dsRNA 劑係接合如下所示之配體：



且其中 X 為 O 或 S。

【0027】 一項具體實施例中，X 為 O。

【0028】 一項具體實施例中，互補區係由任一個表 3、4、5、6、18、19、20、21、與 23 中之該反義序列中之一者組成。

【0029】 一項具體實施例中，該 dsRNA 劑係選自下列各物所成群組：AD-58123、AD-58111、AD-58121、AD-58116、AD-58133、AD-58099、AD-58088、AD-58642、AD-58644、AD-58641、AD-58647、AD-58645、AD-58643、AD-58646、AD-62510、AD-62643、AD-62645、AD-62646、AD-62650、與 AD-62651。

【0030】 另一態樣中，本發明提供一種抑制補體成分 C5 表現之雙股核糖核酸(dsRNA)劑，其中該 dsRNA 劑包含正義股與反義股，其中該正義股包含核苷酸序列 AAGCAAGAUAUUUUUAUAAUA (SEQ ID NO：62)，及其中反義股包含核苷酸序列 UAUUAUAAAAAUAUCUUGCUUUUdTdT(SEQ ID NO：2899)。

【0031】 另一態樣中，本發明提供一種抑制補體成分 C5 表現之雙股核糖核酸(dsRNA)劑，其中該 dsRNA 劑包含正義股與反義股，其中該正義股包含核苷酸序列 asasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuuAfuAfauaL96(SEQ ID NO：2876)及其中

反義股包含核苷酸序列

usAfsUfuAfuaAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT(SEQ ID NO：2889)。

【0032】 一項態樣中，本發明提供一種可以抑制細胞中補體成分 C5 表現之雙股 RNAi 劑，其中雙股 RNAi 劑包含與反義股互補之正義股，其中反義股包含與一部份編碼 C5 之 mRNA 互補之互補區，其中各股之長度為約 14 至約 30 個核苷酸，其中雙股 RNAi 劑係如式(III)代表：

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

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

其中：

i、j、k、與 l 分別獨立為 0 或 1；

p、p'、q、與 q'分別獨立為 0 至 6；

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

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

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

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'、與 Z'Z'Z'分別獨立代表三個連續核苷酸上三個相同修飾之一個基序(molif)；

N_b 上之修飾與 Y 上之修飾不同，及 N_b'上之修飾與 Y'上之修飾不同，且

其中正義股係接合至少一個配體。

【0033】 一項具體實施例中，i為0、j為0；i為1、j為1；i與j均為0；或i與j均為1。

【0034】 一項具體實施例中，k為0、l為0；k為1、l為1；k與l均為0；或k與l均為1。

【0035】 一項具體實施例中，XXX與X'X'X'互補，YYY與Y'Y'Y'互補，及ZZZ與Z'Z'Z'互補。

【0036】 一項具體實施例中，YYY基序出現在或接近正義股裂解位點。

【0037】 一項具體實施例中，Y'Y'Y'基序出現在反義股5'-終端開始(後文中亦有譯為起算之情形)之11、12與13位置。

【0038】 一項具體實施例中，Y'為2'-O-甲基。

【0039】 一項具體實施例中，式(III)係如式(IIIa) 代表：

正義：5' n_p -N_a -Y Y Y -N_a - n_q 3'

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

【0040】 另一項具體實施例中，式(III)係如式(IIIb)代表：

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

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

其中各N_b與$N_{b'}$分別獨立代表包含1至5個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0041】 再另一項具體實施例中，式(III)係如式(IIIc)代表：

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

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

其中各N_b與$N_{b'}$分別獨立代表包含1至5個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0042】 另一項具體實施例中，式(III)係如式(IIId)代表：

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

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

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

【0043】 一項具體實施例中，雙股區之長度為 15 至 30 核苷酸對。

【0044】 一項具體實施例中，雙股區之長度為 17 至 23 核苷酸對。另一項具體實施例中，雙股區之長度為 17 至 25 核苷酸對。另一項具體實施例中，雙股區之長度為 23 至 27 核苷酸對。另一項具體實施例中，雙股區之長度為 19 至 21 核苷酸對。另一項具體實施例中，雙股區之長度為 21 至 23 核苷酸對。

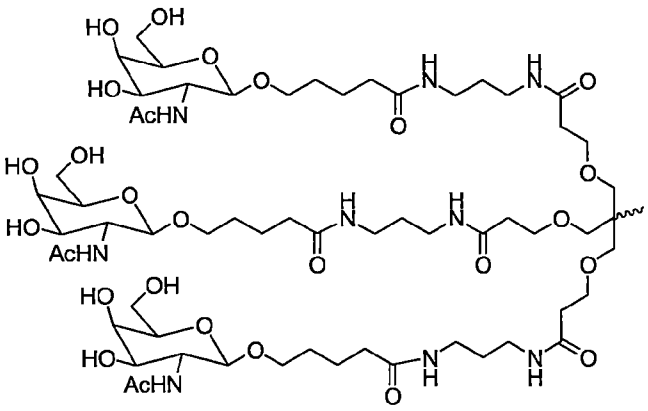
【0045】 一項具體實施例中，每一股具有 15 至 30 個核苷酸。

【0046】 一項具體實施例中，核苷酸上之修飾係選自下列各物所成群組：LNA、HNA、CeNA、2'-甲氧基乙基、2'-O-烷基、2'-O-烯丙基、2'-C-烯丙基、2'-氟、2'-去氧、2'-羥基、與其組合。

【0047】 一項具體實施例中，核苷酸上之修飾為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾。

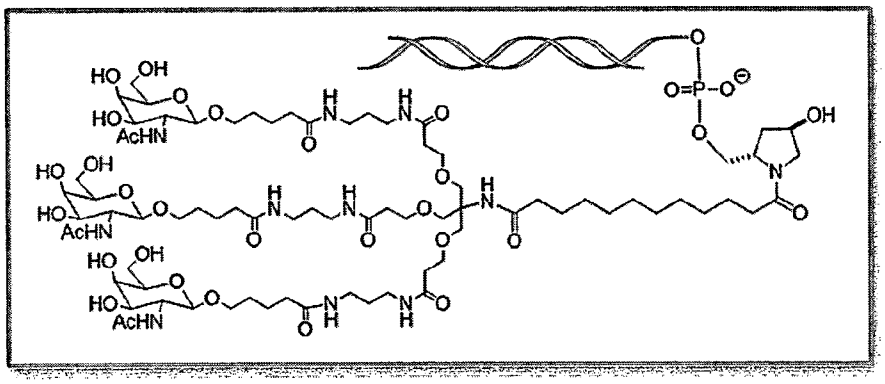
【0048】 一項具體實施例中，該配體為利用二價或三價之分支鏈結子附接之一或多種 GalNAc 衍生物。

【0049】 一項具體實施例中，該配體為



【0050】 一項具體實施例中，該配體係附接正義股之 3'終端。

【0051】 一項具體實施例中，RNAi 劑係接合如下所示之配體。



。

【0052】 一項具體實施例中，該製劑進一步包含至少一個硫代磷酸根或甲基膦酸根之核苷酸間鍵結。

【0053】 一項具體實施例中，硫代磷酸根或甲基膦酸根核苷酸間鍵結係在其中一股之 3'-末端。

【0054】 一項具體實施例中，該股係反義股。另一項具體實施例中，該股係正義股。

【0055】 一項具體實施例中，硫代磷酸根或甲基膦酸根核苷酸間鍵結係在其中一股 5'-末端。

【0056】 一項具體實施例中，該股為反義股。另一項具體實施例中，該股為正義股。

【0057】 一項具體實施例中，硫代磷酸根或甲基膦酸根之核苷酸間鏈結係在其中一股之 5'-末端與 3'-末端一者。

【0058】 一項具體實施例中，該股為反義股。

【0059】 一項具體實施例中，在雙螺旋中反義股 5'-終端之 1-位置之鹼基對為 AU 鹼基對。

【0060】 一項具體實施例中，Y 核苷酸包含 2'-氟修飾。

【0061】 一項具體實施例中，Y'核苷酸包含 2'-O-甲基修飾。

【0062】 一項具體實施例中，p'>0。

【0063】 一項具體實施例中，p'=2。

【0064】 一項具體實施例中，q'=0，p=0，q=0，及 p'突出段核苷酸係與標靶 mRNA 互補。

【0065】 一項具體實施例中，q'=0，p=0，q=0，及 p'突出段核苷酸不與標靶 mRNA 互補。

【0066】 一項具體實施例中，正義股具有共 21 個核苷酸，及反義股具有共 23 個核苷酸。

【0067】 一項具體實施例中，至少一個 n_p'利用硫代磷酸根鏈結連接相鄰核苷酸。

【0068】 一項具體實施例中，所有 n_p'均利用硫代磷酸根鏈結連接相鄰核苷酸。

【0069】 一項具體實施例中，RNAi 劑係選自表 4、表 18、表 19、或表 23 中所列 RNAi 劑所成群組。另一項具體實施例中，RNAi 劑係選自下列各物所成群組：AD-58123、AD-58111、AD-58121、AD-58116、AD-58133、AD-58099、AD-58088、AD-58642、AD-58644、AD-58641、AD-58647、AD-58645、AD-58643、AD-58646、AD-62510、

AD-62643、AD-62645、AD-62646、AD-62650、與 AD-62651。

【0070】 一項態樣中，本發明提供一種可以抑制細胞中補體成分 C5 表現之雙股 RNAi 劑，其中該雙股 RNAi 劑包含與反義股互補之正義股，其中該反義股包含與編碼補體成分 C5 之 mRNA 之一部份互補之互補區，其中各股之長度為約 14 至約 30 個核苷酸，其中該雙股 RNAi 劑係如式(III) 代表：

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

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

其中：

i、j、k、與 l 分別獨立為 0 或 1；

p、p'、q、與 q'分別獨立為 0 至 6；

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

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

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

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'、與 Z'Z'Z'分別獨立代表三個連續核苷酸上三個相同修飾之一個基序，且其中該修飾為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾；

N_b 上之修飾與 Y 上之修飾不同，及 N_b'上之修飾與 Y'上之修飾不同，

且其中正義股係接合至少一個配體。

【0071】 另一項態樣中，本發明提供一種可以抑制細胞中補體成分 C5 表現之雙股 RNAi 劑，其中該雙股 RNAi 劑包含與反義股互補之正義股，其中該反義股包含與編碼補體成分 C5 之 mRNA 之一部份互補之互補區，其中各股之長度為約 14 至約 30 個核苷酸，其中該雙股 RNAi 劑係如式(III)代表：

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

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

其中：

i、j、k、與 l 分別獨立為 0 或 1；

各 n_p、n_q與 n_q'，其分別可能存在或不存在，分別獨立代表一個突出段核苷酸；

p、q、與 q'分別獨立為 0 至 6；

n_p' >0，且至少一個 n_p'利用硫代磷酸根鍵結連接相鄰核苷酸；

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

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

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'與 Z'Z'Z'分別獨立代表三個連續核苷酸上三個相同修飾之一個基序，且其中該等修飾為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾；

N_b上之修飾與 Y 上之修飾不同，及 N_b'上之修飾與 Y'上之修飾不同，且

其中正義股係接合至少一個配體。

【0072】 另一項態樣中，本發明提供一種可以抑制細胞中補體成分 C5 表現之雙股 RNAi 劑，其中該雙股 RNAi 劑包含與反義股互補之正義股，其中該反義股包含與編碼補體成分 C5 之 mRNA 之一部份互補之互補區，其中各股之長度為約 14 至約 30 個核苷酸，其中該雙股 RNAi 劑係如式(III)代表：

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

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

其中：

i、j、k、與 l 分別獨立為 0 或 1；

各 n_p、n_q、與 n_q'，其分別可能存在或不存在，分別獨立代表一個突出段核苷酸；

p、q、與 q'分別獨立為 0 至 6；

n_p' >0，且至少一個 n_p'利用硫代磷酸根鍵結連接相鄰核苷酸；

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

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

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'、與 Z'Z'Z'分別獨立代表三個連續核苷酸上三個相同修飾之一個基序，且其中該等修飾為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾；

N_b上之修飾與 Y 上之修飾不同，及 N_b'上之修飾與 Y'上之修飾不同，且

其中正義股係接合至少一個配體，其中該配體為利用二價或

三價之分支鏈結子附接之一或多種 GalNAc 衍生物。

【0073】 又另一態樣中，本發明提供一種可以抑制細胞中補體成分 C5 表現之雙股 RNAi 劑，其中該雙股 RNAi 劑包含與反義股互補之正義股，其中該反義股包含與編碼補體成分 C5 之 mRNA 之一部份互補之互補區，其中各股之長度為約 14 至約 30 個核苷酸，其中該雙股 RNAi 劑係如式(III)代表：

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

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

其中：

i、j、k、與 l 分別獨立為 0 或 1；

各 n_p、n_q、與 n_q'，其分別可能存在或不存在，分別獨立代表一個突出段核苷酸；

p、q 與 q'分別獨立為 0 至 6；

n_p' >0，且至少一個 n_p'利用硫代磷酸根鍵結連接相鄰核苷酸；

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

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

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'、與 Z'Z'Z'分別獨立代表三個連續核苷酸上三個相同修飾之一個基序，且其中該等修飾為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾；

N_b 上之修飾與 Y 上之修飾不同，及 N_b'上之修飾與 Y'上之修

飾不同；

其中該正義股包含至少一個硫代磷酸根鏈結；且

其中正義股係接合至少一個配體，其中該配體為利用二價或三價之分支鏈結子附接之一或多種 GalNAc 衍生物。

【0074】 另一項態樣中，本發明提供一種可以抑制細胞中補體成分 C5 表現之雙股 RNAi 劑，其中該雙股 RNAi 劑包含與反義股互補之正義股，其中該反義股包含與編碼補體成分 C5 之 mRNA 之一部份互補之互補區，其中各股之長度為約 14 至約 30 個核苷酸，其中該雙股 RNAi 劑係如式(III)代表：

正義：5' n_p-N_a -Y Y Y - N_a - n_q 3'

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

其中：

各 n_p、n_q與 n_q'，其分別可能存在或不存在，分別獨立代表一個突出段核苷酸；

p、q、與 q'分別獨立為 0 至 6；

n_p' >0，且至少一個 n_p'利用硫代磷酸根鏈結連接相鄰核苷酸；

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

YYY 與 Y'Y'Y'分別獨立代表三個連續核苷酸上三個相同修飾之一個基序，且其中該等修飾為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾；

其中該正義股包含至少一個硫代磷酸根鏈結；且

其中正義股係接合至少一個配體，其中該配體為利用二價或三價之分支鏈結子附接之一或多種 GalNAc 衍生物。

【0075】 一項態樣中，本發明提供一種抑制補體成分 C5 表現之雙股 RNAi 劑，其中雙股 RNAi 劑包含形成雙股區之正義股與反義股，其中該正義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與核苷酸序列 SEQ ID NO：1 之差異不超過 3 個核苷酸，且該反義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與核苷酸序列 SEQ ID NO：5 之差異不超過 3 個核苷酸，其中正義股之實質上所有核苷酸包含選自下列各物所成群組之修飾：2'-O-甲基修飾與 2'-氟修飾，其中正義股在 5'-末端包含兩個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結，其中反義股之實質上所有核苷酸包含選自下列各物所成群組之修飾：2'-O-甲基修飾與 2'-氟修飾，其中反義股在 5'-末端包含兩個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結，及在 3'-末端包含兩個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結，其中正義股在 3'-末端利用分支之二價或三價鏈結子附接一或多種 GalNAc 衍生物。

【0076】 一項具體實施例中，正義股之所有核苷酸與反義股之所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。另一項具體實施例中，每一股具有 19 至 30 個核苷酸。

【0077】 一項態樣中，本發明提供一種包含本發明 dsRNA 劑之細胞。

【0078】 一項態樣中，本發明提供一種編碼 dsRNA 劑中至少一個股之載體，其中該 dsRNA 劑包含與編碼補體成分 C5 之 mRNA 之至少一部份互補之互補區，其中該 dsRNA 之長度為 30 或更少鹼基對，且其中該 dsRNA 劑靶向用於裂解之 mRNA。

【0079】 一項具體實施例中，互補區之長度為至少 15 個核苷酸。另一項具體實施例中，互補區之長度為 19 至 21 個核苷酸。

另一項具體實施例中，每一股具有 19 至 30 個核苷酸。

【0080】 一項態樣中，本發明提供一種包含本發明載體之細胞。

【0081】 一項態樣中，本發明提供一種抑制補體成分 C5 基因表現之醫藥組成物，其包含本發明 dsRNA 劑。

【0082】 一項具體實施例中，RNAi 劑係含在未經過緩衝之溶液中投藥。

【0083】 一項具體實施例中，該未經過緩衝之溶液為生理鹽水或水。

【0084】 一項具體實施例中，RNAi 劑係含在經過緩衝之溶液中投藥。

【0085】 一項具體實施例中，該緩衝溶液包含乙酸鹽、檸檬酸鹽、醇溶穀蛋白、碳酸鹽、或磷酸鹽或其任何組合。

【0086】 另一項具體實施例中，該緩衝溶液為磷酸鹽緩衝之生理鹽水(PBS)。

【0087】 另一項態樣中，本發明提供一種包含本發明雙股 RNAi 劑與脂質調配物之醫藥組成物。

【0088】 一項具體實施例中，該脂質調配物包含 LNP。另一項具體實施例中，該脂質調配物包含 MC3。

【0089】 一項態樣中，本發明提供一種組成物，其包含選自表 3、4、5、6、19、18、20、21 與 23 中任一個表中所列序列所成群組之反義多核苷酸劑。

【0090】 另一項態樣中，本發明提供一種組成物，其包含選自表 3、4、5、6、19、18、20、21 與 23 中任一個表中所列序列

所成群組之正義多核苷酸劑。

【0091】 又另一態樣中，本發明提供一種選自表 4、6、18、19、21 與 23 中任一個表中所列反義序列所成群組之經修飾之反義多核苷酸劑。

【0092】 另一項態樣中，本發明提供一種選自表 4、6、18、19、21 與 23 中任一個表中所列正義序列所成群組之經修飾正義多核苷酸劑。

【0093】 一項態樣中，本發明提供一種為罹患可因降低補體成分 C5 表現而受益之疾病或病變之個體治療之方法。該方法包括對該個體投與醫療有效量之包含正義股與反義股之 dsRNA 劑，其中該正義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與核苷酸序列 SEQ ID NO：1 之差異不超過 3 個核苷酸，且該反義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與核苷酸序列 SEQ ID NO:5 之差異不超過 3 個核苷酸，藉以治療該個體。

【0094】 另一項態樣中，本發明提供一種為罹患可因降低補體成分 C5 表現而受益之疾病或病變之個體預防至少一種症狀之方法。該方法包括對該個體投與醫療有效量之包含正義股與反義股之 dsRNA 劑，其中該正義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與核苷酸序列 SEQ ID NO：1 之差異不超過 3 個核苷酸，且該反義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與核苷酸序列 SEQ ID NO：5 之差異不超過 3 個核苷酸，藉以為該罹患可因降低 C5 表現而受益之病變之個體預防至少一種症狀。

【0095】 另一項態樣中，本發明提供一種為罹患可因降低補體成分 C5 表現而受益之疾病或病變之個體治療之方法。該方法包

括對該個體投與醫療有效量之包含正義股與反義股之 dsRNA 劑，該反義股所包含之互補區包含至少 15 個連續核苷酸，其與表 3、4、5、6、18、19、20、21、23 中任一個表所列任一個反義序列之差異不超過 3 個核苷酸，藉以治療該該個體。

【0096】 又另一態樣中，本發明提供一種為罹患可因降低補體成分 C5 表現而受益之疾病或病變之個體預防至少一種症狀之方法。該方法包括對該個體投與預防有效量之包含正義股與反義股之 dsRNA 劑，該反義股所包含之互補區包含至少 15 個連續核苷酸，其與表 3、4、5、6、18、19、20、21 與 23 中任一個表所列任一個反義序列之差異不超過 3 個核苷酸，藉以為該罹患可因降低 C5 表現而受益之病變之個體預防至少一種症狀。

【0097】 一項態樣中，本發明提供一種為罹患可因降低補體成分 C5 表現而受益之疾病或病變之個體治療之方法，其包括對該個體投與醫療有效量之雙股 RNAi 劑，其中該雙股 RNAi 劑包含形成雙股區之正義股與反義股，其中該正義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與核苷酸序列 SEQ ID NO:1 之差異不超過 3 個核苷酸，且該反義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與核苷酸序列 SEQ ID NO：5 之差異不超過 3 個核苷酸，其中反義股之實質上所有核苷酸與正義股之實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸，且其中正義股在 3’-末端接合一個或多個配體。

【0098】 一項具體實施例中，正義股之所有核苷酸與反義股之所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。

【0099】 一項具體實施例中，該投藥法係經皮下投藥。

【0100】 一項具體實施例中，正義股之實質上所有核苷酸為

選自下列各物所成群組之經修飾之核苷酸：2'-O-甲基修飾、2'-氟修飾與 3'-末端 dT 核苷酸。另一項具體實施例中，反義股之實質上所有核苷酸為選自下列各物所成群組之經修飾之核苷酸：2'-O-甲基修飾、2'-氟修飾與 3'-末端 dT 核苷酸。另一項具體實施例中，該經修飾之核苷酸為短序列去氧-胸腺嘧啶(dT)核苷酸。另一項具體實施例中，正義股在 5'-末端包含兩個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結。另一項具體實施例中，反義股在 5'-末端包含兩個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結及在 3'-末端包含兩個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結。另一項具體實施例中，正義股在 3'-末端利用分支之二價或三價鏈結子附接一或多種 GalNAc 衍生物。

【0101】 另一項態樣中，本發明提供一種為罹患可因降低補體成分 C5 表現而受益之疾病或病變之個體預防至少一種症狀之方法，其包括對該個體投與預防有效量之雙股 RNAi 劑，其中雙股 RNAi 劑包含形成雙股區之正義股與反義股，其中該正義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與核苷酸序列 SEQ ID NO：1 之差異不超過 3 個核苷酸，且該反義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與核苷酸序列 SEQ ID NO：5 之差異不超過 3 個核苷酸，其中反義股之實質上所有核苷酸與正義股之實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸，其中正義股在 3'-末端接合配體。

【0102】一項具體實施例中，正義股之所有核苷酸與反義股之所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。

【0103】一項具體實施例中，該投藥法係經皮下投藥。

【0104】一項具體實施例中，正義股之實質上所有核苷酸均為選自下列各物所成群組之經修飾之核苷酸：2'-O-甲基修飾、2'-

氟修飾與 3'-末端 dT 核苷酸。另一項具體實施例中，反義股之實質上所有核苷酸均為選自下列各物所成群組之經修飾之核苷酸：2'-O-甲基修飾、2'-氟修飾與 3'-末端 dT 核苷酸。另一項具體實施例中，該經修飾之核苷酸為短序列去氧-胸腺嘧啶(dT)核苷酸。另一項具體實施例中，正義股在 5'-末端包含兩個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結。另一項具體實施例中，反義股在 5'-末端包含兩個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結及在 3'-末端包含兩個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結。另一項具體實施例中，正義股在 3'-末端利用分支之二價或三價鏈結子附接一或多種 GalNAc 衍生物。

【0105】一項態樣中，本發明提供一種為罹患可因降低補體成分 C5 表現而受益之疾病或病變之個體治療之方法。該方法包括對該個體投與醫療有效量之 dsRNA 劑，其包含與反義股互補之正義股，其中反義股包含與編碼 C5 之 mRNA 之一部份互補之互補區，其中各股之長度為約 14 至約 30 個核苷酸，其中雙股 RNAi 劑係如式(III)代表：

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

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

其中：

i、j、k、與 l 分別獨立為 0 或 1；

p、p'、q、與 q'分別獨立為 0 至 6；

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

各 N_b 與 N_b'分別獨立代表包含 0 至 10 個核苷酸之寡核苷酸序

列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合；

各 n_p、n_p'、n_q與 n_q'，其分別可能存在或不存在，分別獨立代表一個突出段核苷酸；

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'、與 Z'Z'Z'分別獨立代表三個連續核苷酸上三個相同修飾之一個基序；

N_b上之修飾與 Y 上之修飾不同，及 N_b'上之修飾與 Y'上之修飾不同，

且其中正義股係接合至少一個配體，藉以治療該個體，藉以治療該罹患可因降低補體成分 C5 表現而受益之疾病或病變之個體。

【0106】另一項態樣中，本發明提供一種為罹患可因降低補體成分 C5 表現而受益之疾病或病變之個體預防至少一種症狀之方法。該方法包括對該個體投與預防有效量之 dsRNA 劑，其包含與反義股互補之正義股，其中該反義股包含與編碼 C5 之 mRNA 之一部份互補之互補區，其中各股之長度為約 14 至約 30 個核苷酸，其中雙股 RNAi 劑係如式(III)代表：

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

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

其中：

i、j、k、與 l 分別獨立為 0 或 1；

p、p'、q、與 q'分別獨立為 0 至 6；

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

各 N_b與 N_b'分別獨立代表包含 0 至 10 個核苷酸之寡核苷酸序

列，該等核苷酸係經修飾或未經修飾或其組合；

各 n_p、n_p'、n_q與 n_q'，其分別可能存在或不存在，分別獨立代表一個突出段核苷酸；

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'、與 Z'Z'Z'分別獨立代表三個連續核苷酸上三個相同修飾之一個基序；

Nb 上之修飾與 Y 上之修飾不同，及 Nb'上之修飾與 Y'上之修飾不同，且

其中正義股係接合至少一個配體，藉以為該罹患可因降低補體成分 C5 表現而受益之病變之個體預防至少一種症狀，藉以為該罹患可因降低補體成分 C5 表現而受益之疾病或病變之個體預防至少一種症狀。

【0107】一項具體實施例中，對該個體投與 dsRNA 會降低血管內溶血、穩定血紅素含量與/或降低 C5 蛋白質累積。

【0108】一項具體實施例中，該病變為補體成分 C5-相關疾病。一項具體實施例中，補體成分 C5-相關疾病係選自下列各物所成群組：陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)、氣喘、類風濕關節炎(RA)；抗磷脂抗體症候群；狼瘡腎炎；缺血-再灌流傷害；典型或感染性溶血性尿毒症候群(tHUS)；緻密沉積物疾病(DDD)；視神經脊髓炎(NMO)；多源性運動神經病變(MMN)；多發性硬化(MS)；黃斑部病變(例如：老年性黃斑部病變(AMD))；溶血、肝臟酵素增加、與低血小板(HELLP)症候群；血栓性血小板減少紫斑症(TTP)；自發性死胎；泛免疫血管炎；表皮溶解水皰症；反復性死胎；子癇前症、創傷性腦傷害、重症肌無力、冷凝集素疾病、皮肌炎類天疱瘡、志賀氏菌毒素大

腸桿菌相關性溶血性尿毒症候群、C3 腎病變、抗嗜中性白血球細胞質抗體相關性血管炎、體液與血管移植排斥、移植物功能障礙、心肌梗塞、同種異基因移植術、敗血症、冠狀動脈疾病、皮肌炎、葛蕊夫茲氏症(Graves' Disease)、動脈粥狀硬化、阿茲海默症、全身性發炎反應敗血症、敗血性休克、脊柱傷害、腎小球腎炎、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、第 I 型糖尿病、乾癬、天疱瘡、自體免疫溶血性貧血(AIHA)、ITP、肺出血-腎炎症候群(Goodpasture syndrome)、得高斯氏(Degos)疾病、抗磷脂症候群(APS)、嚴重 APS(CAPS)、心血管病變、心肌炎、腦血管病變、周邊血管病變、腎血管病變、腸系膜/腸道血管病變、血管炎、過敏性紫斑腎炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis)、全身性紅斑狼瘡相關性血管炎、類風濕關節炎相關性血管炎、免疫複合體血管炎、高安氏症(Takayasu's disease)、擴張型心肌病變、糖尿病性血管病變、川崎氏病(Kawasaki's disease)(動脈炎)、靜脈空氣栓塞(VGE)、及支架置入後之再狹窄、旋轉性動脈粥樣硬化切除術、膜性腎病變、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、與經皮冠狀動脈血管造型術(PTCA)。另一項具體實施例中，補體成分 C5-相關疾病為陣發性夜間血紅素尿症(PNH)。另一項具體實施例中，補體成分 C5-相關疾病為非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)。

【0109】一項具體實施例中，該個體為人類。

【0110】另一項具體實施例中，本發明方法進一步包括對該個體投與抗補體成分 C5 抗體，或其抗原結合片段。

【0111】一項具體實施例中，該抗體或其抗原結合片段抑制補體成分 C5 裂解成 C5a 與 C5b 片段。另一項具體實施例中，抗

補體成分 C5 抗體為艾庫組單抗(eculizumab)。

【0112】另一項具體實施例中，本發明方法進一步包括對該個體投與腦膜炎球菌疫苗。

【0113】一項具體實施例中，艾庫組單抗係每週投與個體，其以低於約 600 mg 之劑量維持 4 週後，在約 1 週後投與低於約 900 mg 之第五劑，然後約每 2 週投與低於約 900 mg 之劑量。

【0114】另一項具體實施例中，艾庫組單抗係每週投與個體，其以低於約 900 mg 之劑量維持 4 週後，在約 1 週後投與低於約 1200 mg 之第五劑，然後約每 2 週投與低於約 1200 mg 之劑量。

【0115】一項具體實施例中，該個體係 18 歲以下，且艾庫組單抗係每週投與個體，其以低於約 900 mg 之劑量維持 4 週後，在約 1 週後投與低於約 1200 mg 之第五劑，然後約每 2 週投與低於約 1200 mg 之劑量。

【0116】另一項具體實施例中，該個體係 18 歲以下，且艾庫組單抗係每週投與個體，其以低於約 600 mg 之劑量維持 2 週後，在約 1 週後投與低於約 900 mg 之第三劑，然後約每 2 週投與低於約 900 mg 之劑量。

【0117】另一項具體實施例中，該個體係 18 歲以下，且艾庫組單抗係每週投與個體，其以低於約 600 mg 之劑量維持 2 週後，在約 1 週後投與低於約 600 mg 之第三劑，然後約每 2 週投與低於約 600 mg 之劑量。

【0118】再另一項具體實施例中，該個體係 18 歲以下，且艾庫組單抗係每週投與個體，其以低於約 600 mg 之劑量維持 1 週後，在約 1 週後投與低於約 300 mg 之第二劑，然後約每 2 週投與

低於約 300 mg 之劑量。

【0119】一項具體實施例中，該個體係 18 歲以下，且艾庫組單抗係每週投與個體，其以低於約 300 mg 之劑量維持 1 週後，在約 1 週後投與低於約 300 mg 之第二劑，然後約每 2 週投與低於約 300 mg 之劑量。

【0120】另一項具體實施例中，本發明方法進一步包括該個體之血漿分離術或置換血漿。一項此等具體實施例中，艾庫組單抗投與個體之劑量低於約 600 mg 或其劑量低於約 300 mg。

【0121】再另一項具體實施例中，本發明之方法進一步包括個體之血漿輸注法。一項此等具體實施例中，艾庫組單抗投與個體之劑量低於約 300 mg。

【0122】一項具體實施例中，艾庫組單抗投與個體之劑量為約 0.01 mg/kg 至約 10 mg/kg 或約 0.5 mg/kg 至約 15 mg/kg。另一項具體實施例中，艾庫組單抗投與個體之劑量為約 5 mg/kg 至約 15 mg/kg。

【0123】一項具體實施例中，艾庫組單抗投與個體之劑量係選自下列各物所成群組：0.5 mg/kg、1 mg/kg、1.5 mg/kg、3 mg/kg、5 mg/kg、7 mg/kg、10 mg/kg、與 15 mg/kg。

【0124】一項具體實施例中，艾庫組單抗係經由靜脈內輸注法投與個體。

【0125】另一項具體實施例中，艾庫組單抗係經皮下投與個體。

【0126】一項具體實施例中，該 dsRNA 劑之投藥劑量為約 0.01 mg/kg 至約 10 mg/kg 或約 0.5 mg/kg 至約 50 mg/kg。

【0127】另一項具體實施例中，該 dsRNA 劑之投藥劑量為約 10 mg/kg 至約 30 mg/kg。

【0128】一項具體實施例中，該 dsRNA 劑之投藥劑量係選自下列各物所成群組：0.5 mg/kg、1 mg/kg、1.5 mg/kg、3 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、與 30 mg/kg。

【0129】一項具體實施例中，該 dsRNA 劑係對個體一週投藥一次。另一項具體實施例中，該 dsRNA 劑係對個體一週投藥兩次。另一項具體實施例中，該 dsRNA 劑係對個體一個月投藥兩次。

【0130】一項具體實施例中，該 dsRNA 劑係經皮下投與個體。

【0131】一項具體實施例中，該 dsRNA 劑與艾庫組單抗係經皮下投與個體。另一項具體實施例中，該 dsRNA 劑與艾庫組單抗係同時投與個體。

【0132】一項具體實施例中，該 dsRNA 劑係先投與該個體一段足以降低該個體補體成分 C5 含量之時間，隨後再投與劑量低於約 600 mg 之艾庫組單抗。

【0133】一項具體實施例中，個體中之補體成分 C5 含量降低至少約 30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、或 90%。

【0134】一項具體實施例中，艾庫組單抗之投藥劑量為約 100-500 mg。

【0135】一項具體實施例中，本發明方法進一步包括測定該個體中血紅素與/或 LDH 含量。

【0136】一項具體實施例中，該 dsRNA 係接合配體。

【0137】一項具體實施例中，該配體接合在該 dsRNA 之正義

股之 3'-終端。

【0138】一項具體實施例中，該配體為 N-乙醯基半乳糖胺(GalNAc)衍生物。

【0139】一項態樣中，本發明提供一種抑制細胞中補體成分 C5 表現之方法。該方法包括將該細胞與包含正義股與反義股之 dsRNA 劑接觸，其中該正義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與核苷酸序列 SEQ ID NO：1 之差異不超過 3 個核苷酸，且該反義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與核苷酸序列 SEQ ID NO：5 之差異不超過 3 個核苷酸；並將步驟(a)所產生之細胞維持一段足以達到 C5 基因之 mRNA 轉錄物降解之時間，藉以抑制細胞中之 C5 基因表現。

【0140】另一項態樣中，本發明提供一種抑制細胞中補體成分 C5 表現之方法。該方法包括將該細胞與包含正義股與反義股之 dsRNA 劑接觸，該反義股所包含之互補區包含至少 15 個連續核苷酸，其與表 3、4、5、6、18、19、20、21、與 23 中任一個表中所列任一個反義序列之差異不超過 3 個核苷酸；並將步驟(a)所產生之細胞維持一段足以達到 C5 基因之 mRNA 轉錄物降解之時間，藉以抑制細胞中之 C5 基因表現。

【0141】另一項態樣中，本發明提供一種抑制細胞中補體成分 C5 表現之方法，其包括將該細胞與包含正義股與反義股(其包含互補區)之 dsRNA 劑接觸，該正義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與核苷酸序列 SEQ ID NO：1 之差異不超過 3 個核苷酸，且該反義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與核苷酸序列 SEQ ID NO：5 之差異不超過 3 個核苷酸，其中反義股之實質上所有核苷酸與正

義股之實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸，其中正義股係在3'-末端接合一個或多個配體；並讓第一步驟所產生之細胞維持一段足以達到 C5 基因之 mRNA 轉錄物降解之時間，藉以抑制細胞中之 C5 基因表現。

【0142】一項具體實施例中，正義股之所有核苷酸與反義股之所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。

【0143】一項具體實施例中，正義股之實質上所有核苷酸均為選自下列各物所成群組之經修飾之核苷酸：2'-O-甲基修飾、2'-氟修飾與 3'-末端 dT 核苷酸。另一項具體實施例中，反義股之實質上所有核苷酸均為選自下列各物所成群組之經修飾之核苷酸：2'-O-甲基修飾、2'-氟修飾與 3'-末端 dT 核苷酸。另一項具體實施例中，該經修飾之核苷酸為短序列去氧-胸腺嘧啶(dT)核苷酸。另一項具體實施例中，正義股在 5'-末端包含兩個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結。另一項具體實施例中，反義股在 5'-末端包含兩個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結及在 3'-末端包含兩個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結。另一項具體實施例中，正義股在 3'-末端利用分支之二價或三價鏈結子附接一或多種 GalNAc 衍生物。

【0144】又另一態樣中，本發明提供一種抑制細胞中補體成分 C5 表現之方法。該方法包括將該細胞與包含與反義股互補之正義股之 dsRNA 劑接觸，其中該反義股包含與編碼 C5 之 mRNA 之一部份互補之互補區，其中各股之長度為約 14 至約 30 個核苷酸，其中雙股 RNAi 劑係如式(III)代表：

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

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

其中：

i、j、k、與 l 分別獨立為 0 或 1；

p、p'、q、與 q'分別獨立為 0 至 6；

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

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

各 n_p、n_p'、n_q、與 n_q'，其分別可能存在或不存在，分別獨立代表一個突出段核苷酸；

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'、與 Z'Z'Z'分別獨立代表三個連續核苷酸上三個相同修飾之一個基序；

N_b 上之修飾與 Y 上之修飾不同，及 N_b'上之修飾與 Y'上之修飾不同，且其中正義股係接合至少一個配體；

並將步驟(a)所產生之細胞維持一段足以達到 C5 基因之 mRNA 轉錄物降解之時間，藉以抑制細胞中之 C5 基因表現。

【0145】一項具體實施例中，該細胞係在個體內。

【0146】一項具體實施例中，該個體為人類。

【0147】一項具體實施例中，該人類個體罹患補體成分 C5-相關疾病。

【0148】一項具體實施例中，該補體成分 C5-相關疾病係選自下列各物所成群組：陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)、氣喘、類風濕關節炎(RA)；抗磷脂抗體症候群；狼瘡腎炎；缺血-再灌流傷害；典型或感染性溶血性尿毒症候

群(tHUS)；緻密沉積物疾病(DDD)；視神經脊髓炎(NMO)；多源性運動神經病變(MMN)；多發性硬化(MS)；黃斑部病變(例如：老年性黃斑部病變(AMD))；溶血、肝臟酵素增加、與低血小板(HELLP)症候群；血栓性血小板減少紫斑症(TTP)；自發性死胎；泛免疫血管炎；表皮溶解水皰症；反復性死胎；子癇前症、創傷性腦傷害、重症肌無力、冷凝集素疾病、皮肌炎類天疱瘡、志賀氏菌毒素大腸桿菌相關性溶血性尿毒症候群、C3 腎病變、抗嗜中性白血球細胞質抗體相關性血管炎、體液與血管移植排斥、移植物功能障礙、心肌梗塞、同種異基因移植術、敗血症、冠狀動脈疾病、皮肌炎、葛蕊夫茲氏症(Graves' Disease)、動脈粥狀硬化、阿茲海默症、全身性發炎反應敗血症、敗血性休克、脊柱傷害、腎小球腎炎、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、第 I 型糖尿病、乾癬、天疱瘡、自體免疫溶血性貧血(AIHA)、ITP、肺出血-腎炎症候群(Goodpasture syndrome)、得高斯氏(Degos)疾病、抗磷脂症候群(APS)、嚴重 APS(CAPS)、心血管病變、心肌炎、腦血管病變、周邊血管病變、腎血管病變、腸系膜/腸道血管病變、血管炎、過敏性紫斑腎炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis)、全身性紅斑狼瘡相關性血管炎、類風濕關節炎相關性血管炎、免疫複合體血管炎、高安氏症(Takayasu's disease)、擴張型心肌病變、糖尿病性血管病變、川崎氏病(Kawasaki's disease)(動脈炎)、靜脈空氣栓塞(VGE)、與支架置入後之再狹窄、旋轉性動脈粥樣硬化切除術、膜性腎病變、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、與經皮冠狀動脈血管造型術(PTCA)。另一項具體實施例中，補體成分 C5-相關疾病為陣發性夜間血紅素尿症(PNH)。另一項具體實施例中，補體成

分 C5-相關疾病為非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)。

【0149】一項具體實施例中，該方法進一步包括由細胞與抗補體成分 C5 抗體、或其抗原結合片段接觸。

【0150】一項具體實施例中，該抗體或其抗原結合片段抑制補體成分 C5 裂解成 C5a 與 C5b 片段。

【0151】一項具體實施例中，該抗補體成分 C5 抗體或其抗原結合片段為艾庫組單抗。

【0152】一項具體實施例中，該方法進一步包括將細胞與腦膜炎球菌疫苗接觸。

【0153】一項具體實施例中，細胞係每週與艾庫組單抗接觸，其以低於約 600 mg 之劑量維持 4 週後，在約 1 週後投與低於約 900 mg 之第五劑，然後約每 2 週投與低於約 900 mg 之劑量。

【0154】另一項具體實施例中，細胞係每週與艾庫組單抗接觸，其以低於約 900 mg 之劑量維持 4 週後，在約 1 週後投與低於約 1200 mg 之第五劑，然後約每 2 週投與低於約 1200 mg 之劑量。

【0155】另一項具體實施例中，細胞係每週與艾庫組單抗接觸，其以低於約 900 mg 之劑量維持 4 週後，在約 1 週後投與低於約 1200 mg 之第五劑，然後約每 2 週投與低於約 1200 mg 之劑量。

【0156】再另一項具體實施例中，細胞係每週與艾庫組單抗接觸，其以低於約 600 mg 之劑量維持 2 週後，在約 1 週後投與低於約 900 mg 之第三劑，然後約每 2 週投與低於約 900 mg 之劑量。

【0157】一項具體實施例中，細胞係每週與艾庫組單抗接觸，其以低於約 600 mg 之劑量維持 2 週後，在約 1 週後投與低於約 600 mg 之第三劑，然後約每 2 週投與低於約 600 mg 之劑量。

【0158】另一項具體實施例中，細胞係每週與艾庫組單抗接觸，其以低於約 600 mg 之劑量維持 1 週後，在約 1 週後投與低於約 300 mg 之第二劑，然後約每 2 週投與低於約 300 mg 之劑量。

【0159】一項具體實施例中，細胞係每週與艾庫組單抗接觸，其以低於約 300 mg 之劑量維持 1 週後，在約 1 週後投與低於約 300 mg 之第二劑，然後約每 2 週投與低於約 300 mg 之劑量。

【0160】一項具體實施例中，該細胞係在個體內。

【0161】一項具體實施例中，本發明方法進一步包括該個體之血漿分離術或置換血漿。另一項具體實施例中，艾庫組單抗投與個體之劑量低於約 600 mg。另一項具體實施例中，艾庫組單抗投與個體之劑量低於約 300 mg。

【0162】一項具體實施例中，本發明方法進一步包括在該個體內之血漿輸注法。另一項具體實施例中，艾庫組單抗投與個體之劑量低於約 300 mg。

【0163】一項具體實施例中，細胞係與艾庫組單抗接觸，其劑量為約 0.01 mg/kg 至約 10 mg/kg 或約 0.5 mg/kg 至約 15 mg/kg。

【0164】另一項具體實施例中，細胞係與艾庫組單抗接觸，其劑量為約 5 mg/kg 至約 15 mg/kg。

【0165】一項具體實施例中，細胞係與艾庫組單抗接觸，其劑量係選自下列各物所成群組：0.5 mg/kg、1 mg/kg、1.5 mg/kg、3 mg/kg、5mg/kg、7 mg/kg、10 mg/kg、與 15 mg/kg。

【0166】一項具體實施例中，艾庫組單抗係經由靜脈內輸注法投與個體。另一項具體實施例中，艾庫組單抗係經皮下投與個體。

【0167】一項具體實施例中，細胞係與 dsRNA 劑接觸，其劑量為約 0.01 mg/kg 至約 10 mg/kg 或約 0.5 mg/kg 至約 50 mg/kg。

【0168】另一項具體實施例中，細胞係與 dsRNA 劑接觸，其劑量為約 10 mg/kg 至約 30 mg/kg。

【0169】一項具體實施例中，細胞係與 dsRNA 劑接觸，其劑量係選自下列各物所成群組：0.5 mg/kg、1 mg/kg、1.5 mg/kg、3 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、與 30 mg/kg。

【0170】一項具體實施例中，細胞係與 dsRNA 劑一週接觸一次。另一項具體實施例中，該 dsRNA 劑係對個體一週投藥 2 次。另一項具體實施例中，細胞係與 dsRNA 劑一個月接觸 2 次。

【0171】一項具體實施例中，該 dsRNA 劑係經皮下投與個體。

【0172】一項具體實施例中，該 dsRNA 劑與艾庫組單抗係經皮下投與個體。另一項具體實施例中，該 dsRNA 劑與艾庫組單抗係同時投與個體。

【0173】一項具體實施例中，細胞係與 dsRNA 劑及艾庫組單抗同時接觸。

【0174】一項具體實施例中，該 dsRNA 劑係先投與該個體一段足以降低該個體補體成分 C5 含量之時間，隨後再投與劑量低於約 600 mg 之艾庫組單抗。

【0175】另一項具體實施例中，個體中之補體成分 C5 含量降低至少約 30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、或 90%。

【0176】一項具體實施例中，艾庫組單抗之投藥劑量為約 100-500 mg。

【0177】一項具體實施例中，細胞係先與 dsRNA 劑接觸一段足以降低細胞內補體成分 C5 含量之時間，隨後細胞再與劑量低於約 600 mg 之艾庫組單抗接觸。

【0178】一項具體實施例中，細胞中補體成分 C5 含量降低至少約 30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、或 90%。

【0179】一項具體實施例中，細胞係與艾庫組單抗接觸，其劑量為約 100-500 mg。

【0180】一項態樣中，本發明提供一種抑制個體中 C5 表現之方法。該方法包括對該個體投與醫療有效量之包含正義股與反義股之 dsRNA 劑，其中該正義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與核苷酸序列 SEQ ID NO：1 之差異不超過 3 個核苷酸，且該反義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與核苷酸序列 SEQ ID NO：5 之差異不超過 3 個核苷酸，藉以抑制該個體中之 C5 表現。

【0181】另一項態樣中，本發明提供一種抑制個體中 C5 表現之方法。該方法包括對該個體投與醫療有效量之包含正義股與反義股之 dsRNA 劑，該反義股所包含之互補區包含至少 15 個連續核苷酸，其與表 3、4、5、6、18、19、20、21、與 23 中任一個表所列之任一個反義序列之差異不超過 3 核苷酸，藉以抑制該個體之 C5 表現。

【0182】另一項態樣中，本發明提供一種抑制個體中補體成分 C5 表現之方法，其包括對該個體投與醫療有效量之包含形成雙股區之正義股與反義股之 dsRNA 劑，其中該正義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與核苷酸序列 SEQ ID NO：1 之差異不超過 3

個核苷酸，且該反義股包含至少 15 個連續核苷酸，其與核苷酸序列 SEQ ID NO：5 之差異不超過 3 個核苷酸，其中反義股之實質上所有核苷酸與正義股之實質上所有核苷酸均為經修飾之核苷酸，且其中正義股係在 3’ -末端接合一個或多個配體，藉以抑制該個體中之 C5 基因表現。

【0183】一項具體實施例中，正義股之所有核苷酸與反義股之所有核苷酸均為經修飾之核苷酸。

【0184】一項具體實施例中，該投藥法係經皮下投藥。

【0185】一項具體實施例中，正義股之實質上所有核苷酸均為選自下列各物所成群組之經修飾之核苷酸：2'-O-甲基修飾、2'-氟修飾與 3'-末端 dT 核苷酸。另一項具體實施例中，反義股之實質上所有核苷酸均為選自下列各物所成群組之經修飾之核苷酸：2'-O-甲基修飾、2'-氟修飾與 3'-末端 dT 核苷酸。另一項具體實施例中，該經修飾之核苷酸為短序列去氧-胸腺嘧啶(dT)核苷酸。另一項具體實施例中，正義股在 5'-末端包含兩個硫代磷酸根之核苷酸間鍵結。另一項具體實施例中，反義股在 5'-末端包含兩個硫代磷酸根之核苷酸間鍵結及在 3'-末端包含兩個硫代磷酸根之核苷酸間鍵結。另一項具體實施例中，正義股在 3'-末端利用分支之二價或三價鍵結子附接一或多種 GalNAc 衍生物。

【0186】另一項態樣中，本發明提供一種抑制個體中 C5 基因表現之方法。該方法包括對該個體投與醫療有效量之包含與反義股互補之正義股之 dsRNA 劑，其中該反義股包含與編碼 C5 之 mRNA 之一部份互補之互補區，其中各股之長度為約 14 至約 30 個核苷酸，其中雙股 RNAi 劑係如式(III)代表：

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

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

其中：

i、j、k、與 l 分別獨立為 0 或 1；

p、p'、q、與 q'分別獨立為 0 至 6；

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

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

各 n_p、n_p'、n_q、與 n_q'，其分別可能存在或不存在，分別獨立代表一個突出段核苷酸；

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'、與 Z'Z'Z'分別獨立代表三個連續核苷酸上三個相同修飾之一個基序；

N_b 上之修飾與 Y 上之修飾不同，及 N_b'上之修飾與 Y'上之修飾不同，

且其中正義股係接合至少一個配體，藉以抑制該個體中之 C5 表現。

【0187】一項具體實施例中，該方法進一步包括對該個體投與抗補體成分 C5 抗體或其抗原結合片段。

【0188】一項具體實施例中，該抗補體成分 C5 抗體或其抗原結合片段為艾庫組單抗。

【0189】一項具體實施例中，該抗體或其抗原結合片段抑制補體成分 C5 裂解成 C5a 與 C5b 片段。

【0190】一項具體實施例中，本發明方法進一步包括對該個體投與腦膜炎球菌疫苗。

【0191】一項具體實施例中，艾庫組單抗係每週投與個體，其以低於約 600 mg 之劑量維持 4 週後，在約 1 週後投與低於約 900 mg 之第五劑，然後約每 2 週投與低於約 900 mg 之劑量。

【0192】另一項具體實施例中，艾庫組單抗係每週投與個體，其以低於約 900 mg 之劑量維持 4 週後，在約 1 週後投與低於約 1200 mg 之第五劑，然後約每 2 週投與低於約 1200 mg 之劑量。

【0193】一項具體實施例中，該個體係 18 歲以下，且艾庫組單抗係每週投與個體，其以低於約 900 mg 之劑量維持 4 週後，在約 1 週後投與低於約 1200 mg 之第五劑，然後約每 2 週投與低於約 1200 mg 之劑量。

【0194】另一項具體實施例中，該個體係 18 歲以下，且艾庫組單抗係每週投與個體，其以低於約 600 mg 之劑量維持 2 週後，在約 1 週後投與低於約 900 mg 之第三劑，然後約每 2 週投與低於約 900 mg 之劑量。

【0195】一項具體實施例中，該個體係 18 歲以下，且艾庫組單抗係每週投與個體，其以低於約 600 mg 之劑量維持 2 週後，在約 1 週後投與低於約 600 mg 之第三劑，然後約每 2 週投與低於約 600 mg 之劑量。

【0196】另一項具體實施例中，該個體係 18 歲以下，且艾庫組單抗係每週投與個體，其以低於約 600 mg 之劑量維持 1 週後，在約 1 週後投與低於約 300 mg 之第二劑，然後約每 2 週投與低於約 300 mg 之劑量。

【0197】再另一項具體實施例中，該個體係 18 歲以下，且艾庫組單抗係每週投與個體，其以低於約 300 mg 之劑量維持 1 週後，在約 1 週後投與低於約 300 mg 之第二劑，然後約每 2 週投與低於約 300 mg 之劑量。

【0198】一項具體實施例中，該方法進一步包括該個體之血漿分離術或置換血漿。一項具體實施例中，艾庫組單抗投與個體之劑量低於約 600 mg。另一項具體實施例中，艾庫組單抗投與個體之劑量低於約 300 mg。

【0199】一項具體實施例中，該方法進一步包括在該個體內之血漿輸注法。一項具體實施例中，艾庫組單抗投與個體之劑量低於約 300 mg。

【0200】一項具體實施例中，艾庫組單抗投與個體之劑量為約 0.01 mg/kg 至約 10 mg/kg 或約 0.5 mg/kg 至約 15 mg/kg。另一項具體實施例中，艾庫組單抗投與個體之劑量為約 5 mg/kg 至約 15 mg/kg。

【0201】另一項具體實施例中，艾庫組單抗投與個體之劑量係選自下列各物所成群組：0.5 mg/kg、1 mg/kg、1.5 mg/kg、3 mg/kg、5 mg/kg、7 mg/kg、10 mg/kg、與 30 mg/kg。

【0202】一項具體實施例中，艾庫組單抗係經由靜脈內輸注法投與個體。另一項具體實施例中，艾庫組單抗係經由皮下投與個體。

【0203】一項具體實施例中，該 dsRNA 劑之投藥劑量為約 0.01 mg/kg 至約 10 mg/kg 或約 0.5 mg/kg 至約 15 mg/kg。

【0204】一項具體實施例中，該 dsRNA 劑之投藥劑量為約 10

mg/kg 至約 30 mg/kg。另一項具體實施例中，該 dsRNA 劑之投藥劑量係選自下列各物所成群組：0.5 mg/kg、1 mg/kg、1.5 mg/kg、3 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、與 30 mg/kg。

【0205】一項具體實施例中，該 dsRNA 劑係對個體一週投藥一次。另一項具體實施例中，該 dsRNA 劑係對個體一週投藥兩次。另一項具體實施例中，該 dsRNA 劑係對個體一個月投藥兩次。

【0206】一項具體實施例中，該 dsRNA 劑係經由皮下投與個體。

【0207】一項具體實施例中，該 dsRNA 劑與艾庫組單抗係經皮下投與個體。另一項具體實施例中，該 dsRNA 劑與艾庫組單抗係同時投與個體。

【0208】一項具體實施例中，該 dsRNA 劑係先投與該個體一段足以降低該個體補體成分 C5 含量之時間，隨後再投與劑量低於約 600 mg 之艾庫組單抗。

【0209】一項具體實施例中，個體中之補體成分 C5 含量降低至少約 30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、或 90%。

【0210】一項具體實施例中，艾庫組單抗之投藥劑量為約 100-500 mg。

【0211】一項具體實施例中，該 dsRNA 劑係接合配體。

【0212】一項具體實施例中，該配體接合在該 dsRNA 劑之正義股之 3'-終端。

【0213】一項具體實施例中，該配體為 N-乙醯基半乳糖胺 (GalNAc)衍生物。

【圖式簡單說明】

【0214】

第 1 圖為三種補體途徑之圖示：替代途徑、典型途徑與凝集素途徑。

第 2 圖為出示 C57BL/6 小鼠接受投與指定之 iRNA 一劑 10 mg/kg 劑量後之補體成分 C5 殘留百分比圖。

第 3 圖為出示 C57BL/6 小鼠接受投與指定之 iRNA 一劑 10 mg/kg 劑量後之補體成分 C5 殘留百分比圖。

第 4 圖為出示 C57BL/6 小鼠接受投與指定之 iRNA 一劑 10 mg/kg 劑量 48 小時後之補體成分 C5 殘留百分比圖。

第 5A 圖為出示大鼠接受皮下投與 AD-58642 一劑 2.5 mg/kg、10mg/kg、或 25 mg/kg 劑量後第 4 天與第 7 天之殘留溶血百分比圖。

第 5B 圖為出示大鼠接受皮下投與 AD-58642 一劑 2.5 mg/kg、10 mg/kg、或 25 mg/kg 劑量後第 7 天之補體成分 C5 殘留量之西方墨點圖。

第 6A 與 6B 圖為出示 C57BL/6 小鼠接受投與 AD-58642 一劑 1.25 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg 或 25 mg/kg 劑量後 5 天之補體成分 C5 殘留百分比圖。

第 7A 與 7B 圖為出示 C57BL/6 小鼠接受投與 AD-58642 一劑 1.25 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg 或 25 mg/kg 劑量後第 5 天之溶血殘留百分比圖。

第 8 圖為出示 C57BL/6 小鼠接受投與 AD-58642 一劑 1.25mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg 或 25 mg/kg 劑量後第 5 天之補體成分 C5 殘留量之西方墨點圖。

第 9 圖為出示小鼠接受投與 AD-58642 一劑 0.625 mg/kg、1.25 mg/kg、2.5 mg/kg、5.0 mg/kg、或 10 mg/kg 劑量後第 5 天與第 9 天之小鼠血清中補體成分 C5 蛋白質殘留量圖。該分析法之定量下限(LLOQ)係以虛線表示。

第 10 圖為出示小鼠在第 0、1、2 與 3 天接受投與 AD-58642 一劑 0.625 mg/kg、1.25 mg/kg、或 2.5 mg/kg 劑量後第 8 天之小鼠血清中補體成分 C5 蛋白質殘留量圖。該分析法之定量下限(LLOQ)係以虛線表示。

第 11A 與 11B 圖說明大鼠重複接受投與化合物 AD-58641 時之效力與累積效應。第 11A 圖為大鼠重複接受投與 2.5 mg/kg/劑或 5.0 mg/kg/劑，q2w x3(每週 2 次，持續 3 週)後，於第 0、4、7、11、14、18、25、與 32 天時之血清中殘留之溶血活性。第 11B 圖為出示動物血清中補體成分 C5 蛋白質殘留量之西方墨點圖。

第 12 圖為出示石蟹獼猴(cynomolgus macaque)在每個第 3 天接受皮下投與 AD-58641 劑量 2.5 mg/kg 或 5 mg/kg 持續兩個循環共 8 個劑量之前、期間與之後之各個不同時間點，血清中補體成分 C5 蛋白質含量圖。C5 蛋白質含量係經過三個投藥前樣本之平均值校正。

第 13 圖為出示獼猴(cynomolgus macaque)在每個第 3 天接受皮下投與 AD-58641 劑量 2.5 mg/kg 或 5 mg/kg 持續兩個循環共 8 個劑量之前、期間與之後之各個不同時間點，血清中之殘留溶血百分比圖。該溶血百分比係相對於最大溶血值及對照組樣本背景值計算。

第 14 圖為出示 C57BL/6 小鼠接受投與指定之 iRNA 一劑 1mg/kg 劑量後第 5 天之小鼠血清中補體成分 C5 蛋白質殘留百分比圖。

第 15 圖為出示 C57BL/6 小鼠接受投與指定之 iRNA 一劑 0.25

mg/kg、0.5 mg/kg、1.0 mg/kg 或 2.0 mg/kg 1 mg/kg 劑量後第 5 天之小鼠血清中補體成分 C5 蛋白質殘留百分比圖。

第 16 圖為出示 C57BL/6 小鼠接受投與指定之 iRNA 一劑 1 mg/kg 劑量後第 6、13、20、27 與 34 天之小鼠血清中補體成分 C5 蛋白質殘留百分比圖。

第 17 圖為出示大鼠於第 0、4 與 7 天接受投與指定化合物 5 mg/kg/劑量後，於各個不同時間點之血清中殘留之溶血百分比圖。

第 18A 圖出示智人(Homo sapiens)補體成分 5(C5)之核苷酸序列(SEQ ID NO：1)；第 18B 圖出示恆河獼猴(Macaca mulatta)補體成分 5(C5)之核苷酸序列(SEQ ID NO:2)；第 18C 圖出示小家鼠(Mus musculus)補體成分 5(C5)之核苷酸序列(SEQ ID NO：3)；第 18D 圖出示褐家鼠(Rattus norvegicus)補體成分 5(C5)之核苷酸序列(SEQ ID NO：4)；第 18E 圖出示 SEQ ID NO：1 之反向補體(SEQ ID NO：5)； 第 18F 圖出示 SEQ ID NO：2 之反向補體(SEQ ID NO：6)；第 18G 圖出示 SEQ ID NO：3 之反向補體(SEQ ID NO：7)；及第 1 第 18H 圖出示 SEQ ID NO：4 之反向補體(SEQ ID NO：8)。

【實施方式】

【0215】本發明提供一種 iRNA 劑，其可引起 RNA 誘發靜默複合物(RISC)介導之補體成分 C5 基因之 RNA 轉錄物裂解。

【0216】本發明 iRNA 包括 RNA 股(反義股)，其具有一區之長度為約 30 個或更少個核苷酸，例如：15-30、15-29、15-28、15-27、15-26、15-25、15-24、15-23、15-22、15-21、15-20、15-19、15-18、15-17、18-30、18-29、18-28、18-27、18-26、18-25、18-24、18-23、18-22、18-21、18-20、19-30、19-29、19-28、19-27、19-26、19-25、

19-24、19-23、19-22、19-21、19-20、20-30、20-29、20-28、20-27、20-26、20-25、20-24、20-23、20-22、20-21、21-30、21-29、21-28、21-27、21-26、21-25、21-24、21-23、或 21-22 個核苷酸，該區實質上與 C5 基因之 mRNA 轉錄物之至少一部份互補。使用此等 iRNA 可以靶向哺乳動物中 C5 基因之 mRNA 的降解。特定言之，極低劑量之 C5 iRNA 可專一性且有效率地介導 RNA 干擾(RNAi)，造成顯著抑制 C5 基因之表現。本發明者已證實該靶向 C5 之 iRNA 可於活體外與活體內介導 RNAi，造成顯著抑制 C5 基因之表現。因此，包括此等 iRNA 之方法與組成物適用於治療可因降低 C5 蛋白質之含量與/或活性而受益之個體，如：患有補體成分 C5-相關疾病(如：陣發性夜間血紅素尿症(PNH))之個體。

【0217】本發明亦提供一種治療罹患可因抑制或降低 C5 基因表現而受益之病變(例如：補體成分 C5-相關疾病，如：陣發性夜間血紅素尿症(PNH)與非典型溶血性尿毒症候群(aHUS))之個體之方法與組合療法，其係使用 iRNA 組成物，造成 RNA 誘發靜默複合物(RISC)介導補體成分 C5 基因之 RNA 轉錄物裂解。

【0218】本發明亦提供一種為罹患可因抑制或降低 C5 基因表現而受益之病變(例如：補體成分 C5-相關疾病，如：陣發性夜間血紅素尿症(PNH)與非典型溶血性尿毒症候群(aHUS))之個體預防至少一種症狀(例如：溶血)之方法。本發明進一步提供 iRNA 組成物，其可引起 RNA 誘發靜默複合物(RISC)介導補體成分 C5 基因之 RNA 轉錄物裂解。該 C5 基因可能在細胞內，例如：個體(如：人類)之細胞。

【0219】本發明組合療法包括對罹患補體成分 C5-相關疾病

之個體投與本發明 RNAi 劑與其他醫療劑，如：抗補體成分 C5 抗體或其抗原結合片段，例如：艾庫組單抗。本發明組合療法可藉由使用本發明 iRNA 劑靶向 C5 mRNA，降低該個體之 C5 含量(例如：降低約 30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或約 99%)，因此可以降低治療該個體所需艾庫組單抗之醫療(或預防)有效量，藉以降低治療費用，並可以採用更容易與更方便之方式投與艾庫組單抗，如：皮下投藥法。

【0220】下列詳細說明揭示如何製造及使用包含 iRNA 之組成物來抑制 C5 基因表現，及揭示用於治療罹患可能因抑制與/或降低此基因表現而受益之疾病與病變之個體之組成物、用途與方法。

【0221】 I.定義

為了更容易了解本發明，首先定義某些術語。此外應注意，不論何時出示之參數數值或數值範圍，其均意指該出示數值及該範圍之間之數值與範圍亦為本發明一部份。

【0222】本文所採用冠詞"一種"與"一個"係指該文法上主詞為一個或超過一個(亦即至少一個)。例如："一個元素"係指一個元素或超過一個元素，例如：複數個元素。

【0223】本文所採用術語"包括"意指片語"包括(但不限於)："，並可與其交換使用。

【0224】本文所採用術語"或"意指"與/或"，並可與其交換使用，除非另有說明。

【0225】本文所採用"補體成分 C5"可與術語"C5"交換使用，其意指習知之基因與多肽，相關技藝上亦稱為 CPAMD4、C3 與類 PZP 之含 α-2-巨球蛋白功能域蛋白質、過敏毒素 C5a 類似物、溶

血補體(Hc)與補體 C5。人類 C5 mRNA 轉錄物之序列可參見例如：GenBank 登錄號 GI：38016946(NM_001735.2；SEQ ID NO：1)。恒河猴 C5 mRNA 之序列可參見例如：GenBank 登錄號 GI：297270262(XM_001095750.2； SEQ ID NO：2)。小鼠 C5 mRNA 之序列可參見例如：GenBank 登錄號 GI：291575171(NM_010406.2；SEQ ID NO：3)。大鼠 C5 mRNA 之序列可參見例如：GenBank 登錄號 GI：392346248(XM_345342.4；SEQ ID NO：4)。C5 mRNA 序列之其他實例很容易從已公開數據資料庫取得，例如：GenBank。

【0226】本文所採用術語"C5"亦指 C5 基因之天然 DNA 序列變異體，如：C5 基因中之單一核苷酸多形性(SNP)。已經判別出 C5 基因內之許多 SNP 且可參見例如：NCBI dbSNP(參見例如：ncbi.nlm.nih.gov/snp)。C5 基因內 SNP 之非限制性實例可參見 NCBI dbSNP 登錄號 rs121909588 與 rs121909587。

【0227】本文所採用"標靶序列"係指在 C5 基因轉錄期間所形成 mRNA 分子之核苷酸序列中之連續部份，包括作為主要轉錄產物之 RNA 處理產物之 mRNA。一項具體實施例中，序列之標靶部份之長度應為至少足以作為受質之長度，可在或接近 C5 基因轉錄期間所形成 mRNA 分子之核苷酸序列部份之位置接受 iRNA 所主導之裂解。

【0228】標靶序列之長度可為約 9-36 個核苷酸，例如：長度約 15-30 個核苷酸。例如：標靶序列之長度可為約 15-30 個核苷酸，15-29、15-28、15-27、15-26、15-25、15-24、15-23、15-22、15-21、15-20、15-19、15-18、15-17、18-30、18-29、18-28、18-27、18-26、18-25、18-24、18-23、18-22、18-21、18-20、19-30、19-29、19-28、

19-27、19-26、19-25、19-24、19-23、19-22、19-21、19-20、20-30、20-29、20-28、20-27、20-26、20-25、20-24,20-23、20-22、20-21、21-30、21-29、21-28、21-27、21-26、21-25、21-24、21-23、或 21-22 個核苷酸。上述範圍與長度之間之範圍與長度亦包括為本發明之一部份。

【0229】本文所採用術語"包含序列之股"係指包含核苷酸鏈之寡核苷酸，其係採用標準核苷酸命名法之序列說明。

【0230】"G"、"C"、"A"、"T"與"U"分別一般代表核苷酸，其分別包含作為鹼基之鳥嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤、胸苷與尿嘧啶。然而，咸了解，術語"核糖核苷酸"或"核苷酸"亦指經修飾之核苷酸，如下文中進一步說明，或改用置換部份體(參見例如：表 2)。熟悉此相關技術者咸了解，鳥嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤與尿嘧啶可在不會實質上改變該包含帶有此等置換部份體之核苷酸之寡核苷酸鹼基配對性質下改用其他部份體置換。例如，但不限於，包含肌苷作為其鹼基之核苷酸可與包含腺嘌呤、胞嘧啶或尿嘧啶之核苷酸形成鹼基對。因此，如本發明所說明特徵之 dsRNA 之核苷酸序列中包含尿嘧啶、鳥嘌呤或腺嘌呤之核苷酸可被包含例如肌苷之核苷酸置換。另一項實例中，寡核苷酸中之任何腺嘌呤與胞嘧啶均可分別被鳥嘌呤與尿嘧啶置換，與標靶 mRNA 形成 G-U 搖擺鹼基配對。包含此等置換部份體之序列適合如本發明所說明特徵之組成物與方法。

【0231】本文所採用術語"iRNA"、"RNAi 劑"、"iRNA 劑"、"RNA 干擾劑"可在本文中交換使用，係指包含如本文術語定義之 RNA 之製劑，其可經由 RNA 誘發靜默複合物(RISC)途徑來介導靶向

RNA 轉錄物之裂解。iRNA 透過已知為 RNA 干擾(RNAi)之過程來主導 mRNA 之序列專一性降解。該 iRNA 調控(例如：抑制)細胞(例如：個體，如：哺乳動物個體內細胞)中之 C5 表現。

【0232】一項具體實施例中，本發明 RNAi 劑包括與標靶 RNA 序列(例如：C5 標靶 mRNA 序列)交互作用之單股 RNA，以主導標靶 RNA 之裂解。在不希望受到理論之限制下，咸信進入細胞中之長的雙股 RNA 會被已知為 Dicer 之第 III 型內切核酸酶分解成 siRNA(Sharp 等人(2001)*Genes Dev.* 15：485)。Dicer 係一種類似核糖核酸酶-III 之酵素，其處理 dsRNA 成為 19 至 23 鹼基對之短的干擾 RNA，其特徵在於兩個鹼基之 3'突出段(Bernstein 等人(2001) *Nature* 409:363)。該等 siRNA 隨即進入 RNA 誘發靜默複合物(RISC)中，其中一或多種解螺旋酶解開 siRNA 雙螺旋，讓互補反義股導引標靶辨識(Nykanen 等人(2001) *Cell* 107：309)。當與適當標靶 mRNA 結合時，RISC 內之一或多種內切核酸酶裂解標靶，誘發靜默(Elbashir 等人(2001)*Genes Dev.* 15：188)。因此本發明一項態樣係有關一種在細胞內產生之單股 RNA(siRNA)，其促進形成 RISC 複合物，引起標靶基因(亦即 C5 基因)靜默。因此，本文中亦採用術語“siRNA”意指如上述之 RNAi。

【0233】另一項具體實施例中，RNAi 劑可為進入細胞或生物體中抑制標靶 mRNA 之單股 siRNA。單股 RNAi 劑與 RISC 內切核酸酶(Argonaute 2)結合，然後裂解標靶 mRNA。該單股 siRNA 通常為 15 至 30 個核苷酸，且經過化學修飾。單股 siRNA 之設計與試驗說明於美國專利案案號 8,101,348 與 Lima 等人(2012) *Cell* 150：883-894，其完整揭示內容已分別以引用之方式併入本文中。本文說明

之任何反義核苷酸序列均可作為本文說明之單股 siRNA 使用或可採用 Lima 等人(2012) *Cell* 150：883-894 說明之方法進行化學修飾。

【0234】另一項具體實施例中，本發明組成物、用途與方法所使用之"iRNA"係雙股 RNA，本文中稱為"雙股 RNAi 劑"、"雙股 RNA(dsRNA)分子"、"dsRNA 劑"或"dsRNA"。術語"dsRNA"係指核糖核酸分子之複合物，其具有雙螺旋結構，包含兩個反向平行且實質上互補之核酸股，相對於標靶 RNA(亦即 C5 基因)具有"正義"與"反義"定向。有些本發明具體實施例中，雙股 RNA(dsRNA)透過轉錄後基因-靜默機制(本文稱為 RNA 干擾或 RNAi)啟動標靶 RNA(例如：mRNA)之降解。

【0235】通常，dsRNA 分子之各股之大多數核苷酸為核糖核苷酸，但如同本文之詳細說明，各股或兩股亦可包括一個或多個非核糖核苷酸，例如：去氧核糖核苷酸與/或經修飾之核苷酸。此外，本說明書所採用"RNAi 劑"可能包括經化學修飾之核糖核苷酸；RNAi 劑可能在多重核苷酸上包括實質修飾。此等修飾法可能包括本文所揭示或相關技藝上已知之所有修飾型態。針對本說明書與申請專利範圍目的，"RNAi 劑"包括用於 siRNA 型分子之任何此等修飾。

【0236】雙螺旋區之長度可為容許所需之標靶 RNA 透過 RISC 途徑進行專一性降解之任何長度，且可能長度在約 9 至 36 鹼基對之範圍，例如：約 15 至 30 鹼基對之長度，例如：約 9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、或 36 鹼基對之長度，如：約 15-30、15-29、15-28、15-27、15-26、15-25、15-24、15-23、15-22、

15-21、15-20、15-19、15-18、15-17、18-30、18-29、18-28、18-27、18-26、18-25、18-24、18-23、18-22、18-21、18-20、19-30、19-29、19-28、19-27、19-26、19-25、19-24、19-23、19-22、19-21、19-20、20-30、20-29、20-28、20-27、20-26、20-25、20-24,20-23、20-22、20-21、21-30、21-29、21-28、21-27、21-26、21-25、21-24、21-23、或 21-22 鹼基對之長度。上示範圍與長度之間之範圍與長度亦包括為本發明之一部份。

【0237】形成雙螺旋結構之兩股可能為一個較大 RNA 分子之不同部份，或其可能為分開之 RNA 分子。若這兩股為一個較大 RNA 分子之一部份，且因此利用形成該雙螺旋結構之其中一股之 3'-終端與另一股之 5'-終端之間未中斷之核苷酸鏈連接時，該連接之 RNA 鏈稱為"髮夾環"。髮夾環可包含至少一個未配對之核苷酸。有些具體實施例中，髮夾環可包含至少 2 個、至少 3 個、至少 4 個、至少 5 個、至少 6 個、至少 7 個、至少 8 個、至少 9 個、至少 10 個、至少 20 個、至少 23 個、或更多個未配對之核苷酸。

【0238】若 dsRNA 之兩個實質上互補股包含在分開之 RNA 分子時，彼等分子不需要，但可以共價連接。若這兩股利用其他除了形成該雙螺旋結構之其中一股之 3'-終端與另一股之 5'-終端之間未中斷之核苷酸鏈以外之連接方式連接時，該連接結構稱為"鏈結子"。RNA 股可能具有相同或不同數量之核苷酸。鹼基對之最高數量即為 dsRNA 中最短股之核苷酸數量減去雙螺旋中任何突出段之數量。除了雙螺旋結構外，RNAi 亦可包含一個或多個核苷酸突出段。

【0239】一項具體實施例中，本發明 RNAi 劑為 24-30 個核苷

酸之 dsRNA，該核苷酸與標靶 RNA 序列(例如：C5 標靶 mRNA 序列)交互作用，導引標靶 RNA 之裂解。在不希望受到理論之限制下，進入細胞中之長的雙股 RNA 會被已知為 Dicer 之第 III 型內切核酸酶分解成 siRNA(Sharp 等人(2001)*Genes Dev.* 15:485)。Dicer 係類似核糖核酸酶-III 之酵素，其處理 dsRNA 形成 19 至 23 鹼基對之短的干擾 RNA，其特徵在於兩個鹼基之 3'突出段(Bernstein 等人(2001) *Nature* 409：363)。該等 siRNA 隨後再引進 RNA 誘發靜默複合物(RISC)中，其中一或多種解螺旋酶解開 siRNA 雙螺旋，讓該互補反義股導引標靶辨識(Nykanen 等人(2001) *Cell* 107：309)。當與適當標靶 mRNA 結合時，RISC 內之一個或多個內切核酸酶即裂解標靶而誘發靜默(Elbashir 等人(2001)*Genes Dev.* 15：188)。

【0240】本文所採用術語"核苷酸突出段"係指至少一個未配對之核苷酸從 iRNA 雙螺旋結構(例如：dsRNA)中突出。例如：當 dsRNA 中一股之 3'-終端超出另一股 5'-終端，或反之亦然時，即有一個核苷酸突出段。dsRNA 可包含至少一個核苷酸之突出段；或者，該突出段可包含至少兩個核苷酸、至少三個核苷酸、至少四個核苷酸、至少五個核苷酸或更多個。核苷酸突出段可包含或其組成可為核苷酸/核苷類似物，包括去氧核苷酸/核苷。該(等)突出段可位於正義股、反義股或其任何組合。此外，突出段之核苷酸(群)可出現在 dsRNA 之反義或正義股之 5'-終端、3'-終端或兩個終端。

【0241】一項具體實施例中，dsRNA 之反義股可在 3'-終端與/或 5'-終端具有 1 至 10 個核苷酸，例如：1、2、3、4、5、6、7、8、9、或 10 個核苷酸之突出段。一項具體實施例中，dsRNA 之正義股可在 3'-終端與/或 5'-終端具有 1 至 10 個核苷酸，例如：1、2、

3、4、5、6、7、8、9、或 10 個核苷酸之突出段。另一項具體實施例中，突出段中一個或多個核苷酸被核苷硫代磷酸酯置換。

【0242】"鈍端"或"鈍終端"意指雙股 RNAi 劑之末端沒有未配對之核苷酸，亦即沒有核苷酸突出段。"鈍末端"之 RNAi 劑為該 dsRNA 之整個長度均為雙股，亦即該分子之任一末端均沒有核苷酸突出段。本發明 RNAi 劑包括在一個末端具有核苷酸突出段之 RNAi 劑(亦即具有一個突出段與一個鈍末端之製劑)之 RNAi 劑或兩個末端均具有核苷酸突出段之 RNAi 劑。

【0243】術語"反義股"或"導引股"係指 iRNA(例如：dsRNA)之該股包括一個與標靶序列(例如：C5 mRNA)實質上互補之區。本文所採用術語“互補區”係指反義股上與序列(例如：標靶序列，例如：如本文定義之 C5 核苷酸序列)實質上互補之區。若當互補區與標靶序列未完全互補時，可能在分子內部或末端區發生錯配。通常，最能忍受之錯配係在末端區內，例如：iRNA 之 5'-與/或 3'-末端之 5、4、3、或 2 個核苷酸內。

【0244】本文所採用術語"正義股"或"過客股"係指該 iRNA 之股包括一個與如本文所定義反義股區實質上互補之區。

【0245】本文所採用術語"裂解區"係指位在緊鄰裂解位點之區。裂解位點係在標靶上發生裂解之位點。有些具體實施例中，裂解區在任一終端且在緊鄰裂解位點包含三個鹼基。有些具體實施例中，裂解區在任一終端且在緊鄰裂解位點包含兩個鹼基。有些具體實施例中，裂解位點明確位於與反義股之核苷酸 10 與 11 結合之位點，且裂解區包含核苷酸 11、12 與 13。

【0246】除非另有說明，否則當本文採用術語"互補"說明第一

核苷酸序列與第二核苷酸序列之關係時，係指包含該第一核苷酸序列之寡核苷酸或多核苷酸在熟悉此相關技術者咸了解之某些條件下與包含第二核苷酸序列之寡核苷酸或多核苷酸雜交並形成雙螺旋結構之能力。此等條件可為例如嚴苛條件，其中嚴苛條件包括：400 mM NaCl、40 mM PIPES pH 6.4、1 mM EDTA，50℃或 70℃維持 12 至 16 小時，然後洗滌(參見例如："分子選殖法：實驗室手冊(Molecular Cloning：A Laboratory manual)，Sambrook, 等人(1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press")。可採用其他條件，如：生物體內部可能承受之生理上可耐受之條件。熟悉此相關技術者均可依據最終雜交核苷酸之用途，決定最適合測試兩個序列之互補性之條件。

【0247】iRNA(例如：本文說明之 dsRNA)內之互補序列包括包含第一核苷酸序列之寡核苷酸或多核苷酸與包含第二核苷酸序列之寡核苷酸或多核苷酸沿著其中一或兩個核苷酸序列之整個長度之鹼基配對。此等序列可稱為其彼此"完全互補"。然而，若第一序列相對於本文第二序列稱為"實質上互補"時，則該等兩個序列可能完全互補，或當具有至多 30 鹼基對之雙螺旋在雜交時，其可能形成一或多個，通常不會有超過 5、4、3 或 2 個錯配鹼基對，而在與其最終用途最相關之條件下(例如：經由 RISC 途徑抑制基因表現)仍保留雜交能力。然而，若兩個寡核苷酸之設計在於雜交時形成一個或多個單股突出段時，則此等突出段不應在決定互補性時視為錯配。例如，包含一個長度為 21 個核苷酸之寡核苷酸與另一個長度為 23 個核苷酸之寡核苷酸之 dsRNA 中，包含一個與該較短寡核苷酸完全互補之 21 個核苷酸序列之較長寡核苷酸在

本發明所說明目的下，仍可稱為"完全互補"。

【0248】本文所採用"互補"序列亦可包括非華生-克里克(Watson-Crick)鹼基對及/或由非天然與經修飾之核苷酸形成之鹼基對，或完全由其組成，只要符合上述雜交能力之要求即可。此等非華生-克里克(Watson-Crick)鹼基對包括(但不限於)G：U 搖擺或胡斯坦(Hoogstein)鹼基配對。

【0249】本文中有關 dsRNA 正義股與反義股之間或 iRNA 劑之反義股與標靶序列之間鹼基相配之內容所採用之術語"互補"、"完全互補"與"實質上互補"可由其使用內容中了解。

【0250】本文所採用與信使 RNA(mRNA)“之至少一部份實質上互補”之多核苷酸係指該多核苷酸與感興趣之 mRNA (例如：編碼 C5 之 mRNA)之連續部份實質上互補。例如，若該序列係與編碼 C5 之 mRNA 之非中斷部份實質上互補時，則該多核苷酸係與至少一部份 C5 mRNA 互補。

【0251】通常，每一股之大多數核苷酸為核糖核苷酸，但如同本文之詳細說明，各股或兩股亦可包括一或多種非核糖核苷酸，例如：去氧核糖核苷酸與/或經修飾之核苷酸。此外，"iRNA"可能包括經過化學修飾之核糖核苷酸。此等修飾可能包括本文所揭示或相關技藝上已知之所有修飾型態。基於本說明書與申請專利範圍之目的，"iRNA"包括任何用於 iRNA 分子之此等修飾。

【0252】本發明一項態樣中，本發明方法與組成物所採用之製劑為經由反義抑制機制抑制標靶 mRNA 之單股反義 RNA 分子。單股反義 RNA 分子係與標靶 mRNA 內之序列互補。單股反義寡核苷酸可依化學計量方式與 mRNA 進行鹼基配對，抑制轉譯，並以

物理方式阻礙轉譯機制，參見 Dias,N.等人(2002) *Mol Cancer Ther* 1：347-355。單股反義 RNA 分子之長度可為約 15 至約 30 個核苷酸且具有與標靶序列互補之序列。例如，單股反義 RNA 分子可能包含本文所說明任一種反義序列之具有至少約 15、16、17、18、19、20、或更多個連續核苷酸之序列。

【0253】術語"脂質奈米粒子"或"LNP"係一種包含脂質層，其中包埋醫藥活性分子(如：核酸分子，例如：iRNA 或可轉錄 iRNA 之質體)之囊泡。LNP 說明於例如：美國專利案案號 6,858,225、6,815,432、8,158,601、與 8,058,069，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0254】本文所採用"個體"為動物，如：哺乳動物，包括靈長類(如：人類、非人類靈長類，例如：猴子與黑猩猩)、非靈長類(如：牛、豬、駱駝、大羊駝、馬、山羊、兔子、綿羊、倉鼠、天竺鼠、貓、狗、大鼠、小鼠、馬與鯨魚)，或鳥類(例如：鴨或鵝)。一項具體實施例中，該個體為人類，如：接受治療或評估如本文所說明可能因降低 C5 表現而受益之疾病、病變或病症之人類；處於罹患可能因降低 C5 表現而受益之疾病、病變或病症之風險之人類；罹患可能因降低 C5 表現而受益之疾病、病變或病症之人類；與/或正接受治療可能因降低 C5 表現而受益之疾病、病變或病症之人類。

【0255】本文所採用術語"治療"或"處理"係指下列有利或所需結果，包括但不限於，減輕或緩和與不期望之補體途徑活化(例如：溶血與/或慢性發炎)有關之一或多種症狀；降低不期望之補體途徑活化程度；安定(亦即不惡化)慢性發炎與/或溶血狀態；緩

和或減緩不期望之補體途徑活化(例如：慢性發炎與/或溶血)，不論可檢測或不可檢測。"處理"亦可意指比沒有接受處理時之預期存活性延長其存活性。

【0256】在個體或疾病標記物或症狀中之補體成分C5含量之相關內容中使用之術語"降低"係指實質上顯著降低此等含量。其可降低例如：至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、或更多，且較佳係降至未罹患此等病變之個體之正常範圍內之可接受程度。

【0257】本文用在可因降低C5基因表現而受益之疾病、病變或病症上所提及之"預防"或"防止"係指降低該個體發展出與此等疾病、病變、或病症有關之症狀之可能性，例如：不期望之補體活化症狀，如：慢性發炎、溶血與/或血栓症。降低發展出血栓症之可能性，例如：當個體具有一個或多個血栓症危險因子時，其將不會發展出血栓症或已發展之血栓症之嚴重度將低於具有相同危險因子但未接受本文所說明之治療之族群。不會發展出疾病、病變或病症，或減輕與此等疾病、病變或病症有關之症狀發展(例如：依據該疾病或病變之臨床上可接受之規度減輕至少約 10%)或延緩該需要延緩之症狀出現(例如：數天、數週、數個月或數年)則視為有效之預防。

【0258】本文所採用術語"補體成分 C5 相關疾病”為由補體活化作用引起或與其相關之疾病或病變。此等疾病通常與發炎與/或免疫系統活化作用相關，例如：攻膜複合物介導之溶胞作用、

過敏性反應、及/或溶血。補體成分 C5 相關疾病之非限制性實例包括陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)、氣喘、類風濕關節炎(RA)；抗磷脂抗體症候群；狼瘡腎炎；缺血-再灌流傷害；典型或感染性溶血性尿毒症候群(tHUS)；緻密沉積物疾病(DDD)；視神經脊髓炎(NMO)；多源性運動神經病變(MMN)；多發性硬化(MS)；黃斑部病變(例如：老年性黃斑部病變(AMD))；溶血、肝臟酵素增加、與低血小板(HELLP)症候群；血栓性血小板減少紫斑症(TTP)；自發性死胎；泛免疫血管炎；表皮溶解水皰症；反複性死胎；子癇前症、創傷性腦傷害、重症肌無力、冷凝集素疾病、皮肌炎類天疱瘡、志賀氏菌毒素大腸桿菌相關性溶血性尿毒症候群、C3 腎病變、抗嗜中性白血球細胞質抗體相關性血管炎(例如：出現多血管炎之肉芽腫(過去稱為韋格納肉芽腫(Wegener granulomatosis))、過敏性肉芽腫症候群(Churg-Strauss syndrome)與顯微性多血管炎)、體液與血管移植排斥、移植物功能障礙、心肌梗塞(例如：心肌梗塞中之組織傷害與缺血)、同種異基因移植術、敗血症(例如：敗血症中之不良結果)、冠狀動脈疾病、皮肌炎、葛蕊夫茲氏症(Graves' Disease)、動脈粥狀硬化、阿茲海默症、全身性發炎反應敗血症、敗血性休克、脊柱傷害、腎小球腎炎、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、第 I 型糖尿病、乾癬、天疱瘡、自體免疫溶血性貧血(AIHA)、ITP、肺出血-腎炎症候群(Goodpasture syndrome)、得高斯氏(Degos)疾病、抗磷脂症候群(APS)、嚴重 APS(CAPS)、心血管病變、心肌炎、腦血管病變、周邊(例如：肌肉骨骼)血管病變、腎血管病變、腸系膜/腸道血管病變、血管炎、過敏性紫斑腎炎

(Henoch-Schönlein purpura nephritis)、全身性紅斑狼瘡相關性血管炎、類風濕關節炎相關性血管炎、免疫複合體血管炎、高安氏症(Takayasu’s disease)、擴張型心肌病變、糖尿病性血管病變、川崎氏病(Kawasaki’s disease)(動脈炎)、靜脈空氣栓塞(VGE)、與支架置入後之再狹窄、旋轉性動脈粥樣硬化切除術、膜性腎病變、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、與經皮冠狀動脈血管造型術(PTCA)(參見例如：Holers(2008) Immunological Reviews 223：300-316；Holers 與 Thurman(2004) Molecular Immunology 41：147-152；美國專利公告案案號 20070172483)。

【0259】一項具體實施例中，補體成分 C5 相關疾病為陣發性夜間血紅素尿症(PNH)。PNH 可能為典型 PNH 或出現在另一種骨髓衰竭症候群與/或骨髓化生不良症候群(MDS)(例如：血球減少)中之 PNH。另一項具體實施例中，補體成分 C5-相關疾病為非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)。

【0260】 II. 本發明之 iRNA

本發明提供一種抑制補體成分 C5 基因表現之 iRNA。另一項具體實施例中，iRNA 劑包括在細胞(如：罹患補體成分 C5 相關疾病(例如：PNH)之個體，例如：哺乳動物，如：人類之細胞)中抑制 C5 基因表現之雙股核糖核酸(dsRNA)分子。該 dsRNA 包括具有可與在 C5 基因表現形成之 mRNA 之至少一部份互補之互補區之反義股。該互補區之長度為約 30 個或更少個核苷酸(例如：約 30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19 或 18 個或更少個核苷酸之長度)。當接觸到表現 C5 基因之細胞時，由例如：PCR 或基於分支 DNA(bDNA)之方法、或基於蛋白質之方法，如：免疫

螢光分析法，使用例如：西方墨點或流式細胞計技術分析，該 iRNA 會抑制 C5 基因(例如：人類、靈長類、非靈長類、或鳥類 C5 基因)之表現至少約 10%。

【0261】dsRNA 包括兩個 RNA 股，其在 dsRNA 所採用之條件下互補並雜交形成雙螺旋結構。dsRNA 之其中一股(反義股)包括與標靶序列實質上互補，通常完全互補之互補區。該標靶序列可衍生自 C5 基因表現期間所形成 mRNA 之序列。另一股(正義股)包括與反義股互補之區，因此當在合適條件下組合時，這兩股雜交並形成雙螺旋結構。如本文所說明且相關技藝上已知，亦可包括 dsRNA 之互補序列作為單一核酸分子之自我互補區，此點與出現在分開之寡核苷酸之方式相反。

【0262】通常，雙螺旋結構之長度為 15 至 30 鹼基對，例如：15-29、15-28、15-27、15-26、15-25、15-24、15-23、15-22、15-21、15-20、15-19、15-18、15-17、18-30、18-29、18-28、18-27、18-26、18-25、18-24、18-23、18-22、18-21、18-20、19-30、19-29、19-28、19-27、19-26、19-25、19-24、19-23、19-22、19-21、19-20、20-30、20-29、20-28、20-27、20-26、20-25、20-24、20-23、20-22、20-21、21-30、21-29、21-28、21-27、21-26、21-25、21-24、21-23、或 21-22 鹼基對之長度。上示範圍與長度之間之範圍與長度亦包括為本發明之一部份。

【0263】同樣地，標靶序列之互補區之長度為 15 至 30 個核苷酸，例如：15-29、15-28、15-27、15-26、15-25、15-24、15-23、15-22、15-21、15-20、15-19、15-18、15-17、18-30、18-29、18-28、18-27、18-26、18-25、18-24、18-23、18-22、18-21、18-20、19-30、

19-29、19-28、19-27、19-26、19-25、19-24、19-23、19-22、19-21、19-20、20-30、20-29、20-28、20-27、20-26、20-25、20-24、20-23、20-22、20-21、21-30、21-29、21-28、21-27、21-26、21-25、21-24、21-23、或 21-22 個核苷酸之長度。上示範圍與長度之間之範圍與長度亦包括為本發明之一部份。

【0264】有些具體實施例中，dsRNA 之長度為約 15 至約 20 個核苷酸，或約 25 至約 30 個核苷酸。通常，dsRNA 之長度足以作為 Dicer 酵素之受質。例如，相關技藝上已知長度超過約 21 至 23 個核苷酸之 dsRNA 可以作為 Dicer 之受質。熟悉此相關技術者咸了解，靶向作為裂解 RNA 之區最常為較大 RNA 分子(經常為 mRNA 分子)之一部份。若相關時，mRNA 標靶之"一部份"為 mRNA 標靶之連續序列，其長度應足以作為 RNAi 所主導裂解作用(亦即透過 RISC 途徑裂解)之受質。

【0265】熟悉此相關技術者亦咸了解，雙螺旋區為 dsRNA 之主要功能部份，例如：約 9 至 36 鹼基對之雙螺旋區，例如：約 10-36、11-36、12-36、13-36、14-36、15-36、9-35、10-35、11-35、12-35、13-35、14-35、15-35、9-34、10-34、11-34、12-34、13-34、14-34、15-34、9-33、10-33、11-33、12-33、13-33、14-33、15-33、9-32、10-32、11-32、12-32、13-32、14-32、15-32、9-31、10-31、11-31、12-31、13-32、14-31、15-31、15-30、15-29、15-28、15-27、15-26、15-25、15-24、15-23、15-22、15-21、15-20、15-19、15-18、15-17、18-30、18-29、18-28、18-27、18-26、18-25、18-24、18-23、18-22、18-21、18-20、19-30、19-29、19-28、19-27、19-26、19-25、19-24、19-23、19-22、19-21、19-20、20-30、20-29、20-28、20-27、20-26、20-25、20-24,20-23、

20-22、20-21、21-30、21-29、21-28、21-27、21-26、21-25、21-24、21-23、或 21-22 鹼基對。因此一項具體實施例中，為了可供處理為功能性雙螺旋(例如：15-30 鹼基對)以靶向用於裂解之所需 RNA ，以具有超過 30 鹼基對之雙螺旋區之 RNA 分子或 RNA 分子之複合物作為 dsRNA。因此熟悉此相關技術者咸了解，在一項具體實施例中，miRNA 為 dsRNA。另一項具體實施例中，dsRNA 不為天然 miRNA。另一項具體實施例中，適用於靶向 C5 表現之 iRNA 劑不會在標靶細胞中由較大 dsRNA 裂解產生。

【0266】本文所說明 dsRNA 可進一步包括一個或多個單股核苷酸突出段，例如：1、2、3、或 4 個核苷酸。具有至少一個核苷酸突出段之 dsRNA 令人意外地具有比其鈍終端之對應物更優異之抑制性質。核苷酸突出段可包含或其組成為核苷酸/核苷類似物，包括去氧核苷酸/核苷。該(等)突出段可位於正義股、反義股或其任何組合。此外，突出段之核苷酸(群)可出現在 dsRNA 之反義股或正義股之 5'-終端、3'-終端或兩個終端。

【0267】dsRNA 可採用相關技藝上已知標準方法合成，其進一步說明如下，例如：使用自動化 DNA 合成儀，如：自商品取得者，例如：Biosearch、Applied Biosystems, Inc。

【0268】本發明 iRNA 化合物可採用兩個步驟製程製備。首先，分開製備雙股 RNA 分子之個別股。然後黏合組成股。siRNA 化合物之個別股可採用溶液相或固體相有機合成法或二者製備。有機合成法之優點在於容易製備包含非天然或經修飾之核苷酸之寡核苷酸股。本發明單股寡核苷酸可採用溶液相或固體相有機合成法或二者製備。

【0269】一項態樣中，本發明之 dsRNA 包括至少兩個核苷酸序列：正義序列與反義序列。正義股係選自表 3、4、5、6、18、19、20、21、與 23 中任一個表所提供序列之群中，且該正義股之相應反義股係選自表 3、4、5、6、18、19、20、21、與 23 中任一個表所提供序列之群中。此態樣中，兩個序列中之一個序列係與該兩個序列之另一個序列互補，其中一個序列實質上與在 C5 基因表現時所產生之 mRNA 序列互補。因此，此態樣中，dsRNA 將包括兩個寡核苷酸，其中一個寡核苷酸為說明於表 3、4、5、6、18、19、20、21、與 23 中任一個表之正義股，第二個寡核苷酸為說明於表 3、4、5、6、18、19、20、21、與 23 中任一個表中該正義股之對應反義股。一項具體實施例中，dsRNA 之實質上互補序列係包含在分開寡核苷酸上。另一項具體實施例中，dsRNA 之實質上互補序列係包含在單一寡核苷酸。

【0270】咸了解，雖然表 3、4、5、6、18、19、20、21、與 23 所說明之序列為經修飾與/或接合序列，但本發明 iRNA 之 RNA(例如：本發明之 dsRNA)可能包含表 3、4、5、6、18、19、20、21、與 23 中所示之任一個序列，其係未經修飾、未接合、及/或不同於本文所說明之修飾與/或接合。

【0271】熟悉此相關技術者咸了解，具有約 20 至 23 鹼基對(例如：21 鹼基對)之雙螺旋結構之 dsRNA 已聲稱可特別有效誘發 RNA 干擾(Elbashir 等人，*EMBO* 2001, 20：6877-6888)。然而，其他人已發現較短或較長 RNA 雙螺旋結構亦有效(Chu 與 Rana(2007) *RNA* 14：1714-1719；Kim 等人(2005) *Nat Biotech* 23：222-226)。上述具體實施例中，基於表 3、4、5、6、18、19、20、21、與 23

中任一個表所提供寡核苷酸序列之性質，本文說明之 dsRNA 可包括至少一個長度為至少 21 個核苷酸之股。合理認為，具有表 3、4、5、6、18、19、20、21、與 23 中任一個表中一個序列之較短雙螺旋僅在其中一個終端或兩個終端減去幾個核苷酸時，仍與上述 dsRNA 具有類似有效性。因此，本發明範圍亦包括具有衍生自表 3、4、5、6、18、19、20、21、與 23 中任一個表中一個序列之至少 15、16、17、18、19、20、或更多個連續核苷酸之序列且其抑制 C5 基因表現之能力與包含完整序列之 dsRNA 之抑制性之差異不超過約 5、10、15、20、25、或 30 %之 dsRNA。

【0272】此外，表 3、4、5、6、18、19、20、21、與 23 中任一個表所提供之 RNA 判別 C5 轉錄物中可以感受 RISC 所介導之裂解之位點(群)。因此，本發明之進一步特徵在於靶向其中一個位點之 iRNA。若 iRNA 促進轉錄物內任何特定位置裂解時，則稱本文所採用 iRNA 係靶向 RNA 轉錄物中該特定位點。此等 iRNA 通常包括來自表 3、4、5、6、18、19、20、21、與 23 中任一個表所提供之一個序列之至少約 15 個連續核苷酸再與來自 C5 基因中所選定序列之連續區之其他核苷酸序列偶合。

【0273】雖然標靶序列之長度通常為約 15 至 30 個核苷酸，但為了主導裂解任何指定標靶 RNA，特定序列之適宜性在此範圍內有很大變化。已有各種不同套裝軟體與本文所出示之指引可指導針對任何特定基因標靶之最佳標靶序列的判別，但亦可採取實驗方法，其中將指定大小之"視窗"或"遮蔽"(其非限制性實例為 21 個核苷酸)係事實上或表象上(包括例如：經由電腦模擬)置於標靶 RNA 序列，以在該大小範圍內判別可作為標靶序列之序列。藉由

從初始標靶序列位置上游或下游逐一移動一個核苷酸而移動該序列"視窗"，即可判別下一個可能之標靶序列，直到整個可能序列均針對任何所選定之標靶大小判別為止。此過程再偶聯系統性合成法，並測試已判別之序列(採用本文說明或相關技藝上已知之分析法)，來判別當以 iRNA 劑靶向時彼等最適合用於判別介導標靶基因表現之最佳抑制之 RNA 序列。因此，雖然在例如：表 3、4、5、6、18、19、20、21、與 23 中任一個表所判別之序列代表有效之標靶序列，但仍希望可藉由指定序列上游或下游逐一移動一個核苷酸來"移行視窗"，以判別具有同等或更佳抑制特性之序列，以便進一步達到最適當抑制效力。

【0274】此外，希望使在例如：表 3、4、5、6、18、19、20、21、與 23 中任一個表中判別之任何序列藉由系統性添加或移除核苷酸，來產生較長或較短序列，並由彼等所產生之序列從標靶 RNA 這一點開始，向上或向下移行該較長或較短序列視窗來進行測試，以便進一步最適化。此外，由這種產生新的候選標靶之方法併用根據相關技藝上已知及/或本文所說明之抑制性分析法測試基於彼等標靶序列之 iRNA 之有效性，可以進一步改善其抑制效力。再者，可調整此等最適化序列，例如：引進本文所說明或相關技藝上已知之經修飾核苷酸、添加或改變突出段、或相關技藝上已知與/或本文所討論之其他修飾法，可進一步最適化分子(例如：提高血清安定性或循環半衰期、提高熱安定性、加強穿膜傳遞性、靶向特定位置或細胞型態、提高與靜默途徑酵素之交互作用、促進從核內體釋出)，作為表現抑制劑。

【0275】本文說明之 iRNA 可包含與標靶序列之一個或多個

錯配。一項具體實施例中，本文說明之 iRNA 包含不超過 3 個錯配。若 iRNA 之反義股包含與標靶序列之錯配時，該錯配之區域最好不位在互補區之中心。若 iRNA 之反義股包含與標靶序列之錯配時，該錯配最好侷限在互補區之 5'-或 3'-終端起之最後 5 個核苷酸內。例如：對 23 個核苷酸之 iRNA 劑而言，作為 C5 基因之互補區之該股通常不會在中心 13 個核苷酸內包含任何錯配。可採用本文說明之方法或相關技藝上已知方法決定包含與標靶序列錯配之 iRNA 是否有效抑制 C5 基因表現。具有錯配之 iRNA 於抑制 C5 基因表現上之效力考量很重要，尤其若在族群中已知 C5 基因中之特定互補區具有多形性序列變異時。

【0276】 III. 本發明之經修飾 iRNA

一項具體實施例中，本發明 iRNA(例如：dsRNA)之 RNA 未經過修飾，且不包含例如相關技藝上已知及本文說明之化學修飾與/或接合。另一項具體實施例中，本發明 iRNA(例如：dsRNA)之 RNA 係經過化學修飾，以加強安定性或其他有利特性。本發明某些具體實施例中，本發明 iRNA 之實質上所有核苷酸均經修飾。本發明其他具體實施例中，本發明 iRNA 之所有核苷酸均經修飾。本發明 iRNA 中"實質上所有核苷酸均為經修飾"係指大部份，但非全部經修飾，且可包括不超過 5、4、3、2 或 1 個未修飾之核苷酸。

【0277】如本發明所說明特徵之核酸可採用相關技藝上習知之方法合成與/或修飾，如：彼等說明於"最新核酸化學方法(Current protocols in nucleic acid chemistry)，Beaucage, S.L. 等人(編輯), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA"，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。修飾法包括例如：終端修飾，例如：5'-終端修

飾(磷酸化、接合、反向鏈結)或 3'-終端修飾(接合、DNA 核苷酸、反向鏈結等等)；鹼基修飾，例如使用安定之鹼基、去安定化之鹼基或會與對象之擴張區之鹼基配對之鹼基置換、排除鹼基(去鹼基核苷酸)、或接合鹼基；糖修飾(例如：位於 2'-位置或 4'-位置)或置換糖；與/或主幹修飾，包括修飾或置換磷酸二酯鏈結。適用於本文所說明具體實施例之 iRNA 化合物之明確實例包括(但不限於)：包含經修飾主幹或沒有天然核苷間鏈結之 RNA。具有經修飾主幹之 RNA 特別包括彼等主幹中沒有磷原子者。針對本說明書之目的及相關技藝上有時候提及者，其核苷間主幹中沒有磷原子之經修飾 RNA 亦可視為寡核苷。有些具體實施例中，經修飾之 iRNA 將在核苷間主幹中具有一個磷原子。

【0278】經修飾之 RNA 主幹包括例如：硫代磷酸酯、對掌性硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、磷酸三酯、胺基烷基磷酸三酯、甲基與其他烷基之膦酸酯(包括膦酸 3'-伸烷基酯與對掌性膦酸酯)、次膦酸酯、胺基磷酸酯(包括 3'-胺基胺基磷酸酯與胺基烷基胺基磷酸酯)、硫羰基胺基磷酸酯、硫羰基烷基膦酸酯、硫羰基烷基磷酸三酯、與具有正常 3'-5'鏈結之硼代磷酸酯、其 2'-5'-連接類似物、及彼等具有反向極性者，其中核苷單位之相鄰成對鹼基係依 3'-5' 連接 5'-3'或 2'-5'連接 5'-2'。亦包括各種不同鹽類、混合鹽類與游離酸型。

【0279】教示上述含磷鏈結製法之代表性美國專利案包括(但不限於)：美國專利案案號 3,687,808；4,469,863；4,476,301；5,023,243；5,177,195；5,188,897；5,264,423；5,276,019；5,278,302；5,286,717；5,321,131；5,399,676；5,405,939；5,453,496；5,455,233；

5,466,677；5,476,925；5,519,126；5,536,821；5,541,316；5,550,111；5,563,253；5,571,799；5,587,361；5,625,050；6,028,188；6,124,445；6,160,109；6,169,170；6,172,209；6, 239,265；6,277,603；6,326,199；6,346,614；6,444,423；6,531,590；6,534,639；6,608,035；6,683,167；6,858,715；6,867,294；6,878,805；7,015,315；7,041,816；7,273,933；7,321,029；與美國專利案 RE39464，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0280】其中不包括磷原子之經修飾 RNA 主幹所具有之主幹係由短鏈烷基或環烷基核苷間鏈結、混合雜原子、及烷基或環烷基之核苷間鏈結、或一個或多個短鏈雜原子或雜環核苷間鏈結形成。此等包括彼等具有 N-嗎啉基鏈結(一部份從核苷之糖部份體形成)；矽氧烷主幹；硫醚、亞碸與碸主幹；甲醯乙醯基(formacetyl)與硫甲醯乙醯基主幹；亞甲基甲醯乙醯基與硫甲醯乙醯基主幹；含烯烴主幹；胺磺酸根主幹；亞甲基亞胺基及亞甲基肼基主幹；磺酸根與磺醯胺主幹；醯胺主幹；與其他具有混合 N、O、S 與 CH_2 組成份者。

【0281】教示上述寡核苷製法之代表性美國專利案包括(但不限於)：美國專利案案號 5,034,506；5,166,315；5,185,444；5,214,134；5,216,141；5,235,033；5,64,562；5,264,564；5,405,938；5,434,257；5,466,677；5,470,967；5,489,677；5,541,307；5,561,225；5,596,086；5,602,240；5,608,046；5,610,289；5,618,704；5,623,070；5,663,312；5,633,360；5,677,437；與 5,677,439，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0282】其他具體實施例中，希望包括合適 RNA 擬似物用於

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

【0283】如本發明所說明特徵之某些具體實施例包括具有硫代磷酸根主幹之 RNA 與具有雜原子主幹之寡核苷，特定言之上述美國專利案案號 5,489,677 之--CH_2--NH--CH_2-、--CH_2--N(CH_3)--O--CH_2-- [稱為亞甲基(甲基亞胺基)或 MMI 主幹]、--CH_2--O--N(CH_3)--CH_2--、--CH_2--N(CH_3)--N(CH_3)--CH_2--與--N(CH_3)--CH_2--CH_2--[其中天然磷酸二酯主幹係由--O--P--O--CH_2—代表]，與上述美國專利案案號 5,602,240 之醯胺主幹。有些具體實施例中，如本文所說明特徵之 RNA 具有上述美國專利案案號 5,034,506 之 N-嗎啉基主幹結構。

【0284】經修飾之 RNA 亦可包含一個或多個經取代之糖部份基團。如本文所說明特徵之該等 iRNA(例如：dsRNA)包括在 2'-位置具有下列其中一項：OH；F；O-、S-、或 N-烷基；O-、S-、或 N-烯基；O-、S-或 N-炔基；或 O-烷基-O-烷基，其中該烷基、烯基與炔基可為經取代或未經取代之 C_1 至 C_{10} 烷基或 C_2 至 C_{10} 烯基與炔基。合適修飾實例包括 O[(CH_2)$_n$O]$_m$$CH_3$、O($CH_2$).$_n$$OCH_3$、

$O(CH_2)_nNH_2$、$O(CH_2)_nCH_3$、$O(CH_2)_nONH_2$、與 $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3)]_2$，其中 n 與 m 為 1 至約 10。其他具體實施例中，dsRNA 在 2'-位置具有下列其中一項：C_1 至 C_{10} 低碳數烷基、經取代之低碳數烷基、烷芳基、芳烷基、O-烷芳基或 O-芳烷基、SH、SCH_3、OCN、Cl、Br、CN、CF_3、OCF_3、$SOCH_3$、SO_2CH_3、ONO_2、NO_2、N_3、NH_2、雜環烷基、雜環烷芳基、胺基烷基胺基、聚烷基胺基、經取代之矽烷基、RNA 裂解基團、報導子基團、嵌入劑、改善 iRNA 之藥物動力學性質之基團、或改善 iRNA 之藥效學性質之基團、及具有類似性質之取代基。有些具體實施例中，該修飾包括 2'-甲氧基乙氧基(2'-O--$CH_2CH_2OCH_3$，亦稱為 2'-O-(2-甲氧基乙基)或 2'-MOE)(Martin 等人，*Helv. Chim. Acta*, 1995, 78：486-504)，亦即烷氧基-烷氧基。另一種修飾實例為 2'-二甲基胺基氧基乙氧基，亦即 $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$ 基團(亦稱為 2'-DMAOE，其說明於下文實例中)與 2'-二甲基胺基乙氧基乙氧基(相關技藝上亦稱為 2'-O-二甲基胺基乙氧基乙基或 2'-DMAEOE)，亦即 2'-O--CH_2--O--CH_2--$N(CH_2)_2$。

【0285】其他修飾包括 2'-甲氧基(2'-OCH_3)、2'-胺基丙氧基(2'-$OCH_2CH_2CH_2NH_2$)與 2'-氟(2'-F)。亦可在 iRNA 之 RNA 上其他位置進行類似修飾，特定言之在 3'末端核苷酸之糖之 3'位置或在 2'-5'連接 dsRNA 與 5'末端核苷酸之 5'位置。iRNA 亦可以具有糖擬似物(如環丁基部份基團)替代呋喃戊糖基糖。教示此等經修飾糖結構製法之代表性美國專利案包括(但不限於)：美國專利案案號 4,981,957；5,118,800；5,319,080；5,359,044；5,393,878；5,446,137；5,466,786；5,514,785；5,519,134；5,567,811；5,576,427；5,591,722；5,597,909；5,610,300；5,627,053；5,639,873；5,646,265；5,658,873；

5,670,633；與 5,700,920，其中某些專利案已成為本申請案共同擁有。其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0286】iRNA 亦包括核鹼基(相關技藝上通常簡稱"鹼基")修飾或取代。本文所採用"未經修飾"或"天然"核鹼基包括嘌呤鹼基腺嘌呤(A)與鳥嘌呤(G)，與嘧啶鹼基胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)與尿嘧啶(U)。經修飾之核鹼基包括其他合成性與天然核鹼基，如：去氧-胸腺嘧啶(dT)、5-甲基胞嘧啶(5-me-C)、5-羥基甲基胞嘧啶、黃嘌呤、次黃嘌呤、2-胺基腺嘌呤、腺嘌呤與鳥嘌呤之 6-甲基與其他烷基衍生物、腺嘌呤與鳥嘌呤之 2-丙基與其他烷基衍生物、2-硫尿嘧啶、2-硫胸腺嘧啶與 2-硫胞嘧啶、5-鹵尿嘧啶與胞嘧啶、5-丙炔基尿嘧啶與胞嘧啶、6-偶氮尿嘧啶、胞嘧啶與胸腺嘧啶、5-尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫尿嘧啶、8-鹵基、8-胺基、8-硫醇、8-硫烷基、8-羥基與其他 8-經取代之腺嘌呤與鳥嘌呤、5-鹵基(特定言之 5-溴、5-三氟甲基)與其他 5-經取代之尿嘧啶與胞嘧啶、7-甲基鳥嘌呤與 7-甲基腺嘌呤、8-氮雜鳥嘌呤與 8-氮雜腺嘌呤、7-去氮雜鳥嘌呤與 7-去氮雜腺嘌呤與 3-去氮雜鳥嘌呤與 3-去氮雜腺嘌呤。其他核鹼基包括彼等揭示於美國專利案案號 3,687,808、彼等揭示於"經修飾之核苷之生化學、生物技術與醫學(Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine), Herdewijn. P 編輯，Wiley-VCH，2008"；彼等揭示於"聚合物科學與工程百科全書(The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering)，p. 858-859,, Kroschwitz, J. L.編輯，John Wiley & Sons,1990"；彼等揭示於 Englisch 等人之" 應用化學(Angewandte Chemie)，國際版，1991, 30, 613"；與彼等揭示於 Sanghvi,Y S 之"dsRNA 研究與應用(dsRNA

Research and Applications)，第 15 章，p.289-302, Crooke, S. T.與 Lebleu, B.編輯，CRC Press，1993"。其中某些核鹼基特別適用於提高如本發明所說明特徵之寡聚化合物之結合親和性。此等包括 5-經取代之嘧啶、6-氮雜嘧啶與 N-2、N-6 與 O-6 經取代之嘌呤，包括 2-胺基丙基腺嘌呤、5-丙炔基尿嘧啶與 5-丙炔基胞嘧啶。5-甲基胞嘧啶取代已顯示可使核酸雙螺旋安定性提高 0.6-1.2°C (Sanghvi,Y. S.、Crooke, S. T.與 Lebleu, B.編輯之" dsRNA 研究與應用(dsRNA Research and Applications)，CRC Press，Boca Raton，1993，pp. 276-278) "且成為鹼基取代實例，甚至更特別當與 2'-O-甲氧基乙基糖修飾組合時。

【0287】教示上述某些經修飾之核鹼基及其他經修飾之核鹼基製法之代表性美國專利案包括(但不限於)：美國專利案案號 3,687,808, 4,845,205；5,130,30；5,134,066；5,175,273；5,367,066；5,432,272；5,457,187；5,459,255；5,484,908；5,502,177；5,525,711；5,552,540；5,587,469；5,594,121, 5,596,091；5,614,617；5,681,941；5,750,692；6,015,886；6,147,200；6,166,197；6,222,025；6,235,887；6,380,368；6,528,640；6,639,062；6,617,438；7,045,610；7,427,672；與 7,495,088，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0288】iRNA 之 RNA 亦可經修飾，以包括一個或多個鎖核酸(LNA)。鎖核酸為具有經修飾之核糖部份之核苷酸，其中該核糖部份額外包含連接 2'與 4'碳之橋連。此結構有效地"封鎖"3'-內部結構構形內之核糖。添加鎖核酸至 siRNA 中時，已顯示可以提高血清中 siRNA 安定性，並降低偏離標靶之效應(Elmen, J.等人,(2005) *Nucleic Acids Research* 33(1)：439-447；Mook, OR.等人,(2007) *Mol*

Canc Ther 6(3)：833-843；Grunweller, A.等人,(2003) *Nucleic Acids Research* 31(12)：3185-3193)。

【0289】教示鎖核酸核苷酸製法之代表性美國專利案包括(但不限於)：美國專利案案號 6,268,490；6,670,461；6,794,499；6,998,484；7,053,207；7,084,125；與 7,399,845，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0290】RNA 分子終端之可能安定化修飾包括 N-(乙醯基胺基己醯基)-4-羥基脯胺醇(Hyp-C6-NHAc)、N-(己醯基)-4-羥基脯胺醇(Hyp-C6)、N-(乙醯基-4-羥基脯胺醇(Hyp-NHAc)、胸苷-2'-O-去氧胸苷(醚)、N-(胺基己醯基)-4-羥基脯胺醇(Hyp-C6-胺基)、2-二十二碳烷醯基-尿苷-3"- 磷酸酯、反向鹼基 dT(idT)等等。此修飾之揭示內容可參見 PCT 公告案案號 WO 2011/005861。

A.包含本發明基序之經修飾 iRNA

【0291】本發明某些態樣中，本發明雙股 RNAi 劑包括經過如例如：美國臨時申請案案號 61/561,710(申請日：2011 年 11 月 18 日)或 PCT/US2012/065691(申請日：2012 年 11 月 16 日)之揭示內容進行化學修飾之製劑，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0292】如本文與臨時申請案案號 61/561,710 或 PCT 申請案案號 PCT/US2012/065691 所示，藉由在 RNAi 劑之正義股與/或反義股(特定言之在裂解位點或接近裂解位點處)引進一個或多個在三個連續核苷酸上有三個相同修飾之基序，可得到優異結果。有些具體實施例中，RNAi 劑之正義股與反義股可能完全經修飾。引進此等基序會中斷正義與/或反義股上可能存在之修飾型態。RNAi 劑可視需要例如：在正義股上接合 GalNAc 衍生物配體。所得 RNAi

劑即具有優異基因靜默活性。

【0293】更明確言之，已驚人地發現，當雙股 RNAi 劑之正義股與反義股為經完全修飾而在 RNAi 劑之至少一股之裂解位點或接近裂解位點處具有一個或多個在三個連續核苷酸上有三個相同修飾之基序時，可優異地提高 RNAi 劑之基因靜默活性。

【0294】因此，本發明提供一種可以於活體內抑制標靶基因(亦即補體成分 C5(C5)基因)表現之雙股 RNAi 劑。該 RNAi 劑包含正義股與反義股。RNAi 劑之每一股之長度範圍可能為 12-30 個核苷酸。例如：每一股可能為 14-30 個核苷酸之長度、17-30 個核苷酸之長度、25-30 個核苷酸之長度、27-30 個核苷酸之長度、17-23 個核苷酸之長度、17-21 個核苷酸之長度、17-19 個核苷酸之長度、19-25 個核苷酸之長度、19-23 個核苷酸之長度、19-21 個核苷酸之長度、21-25 個核苷酸之長度、或 21-23 個核苷酸之長度。

【0295】正義股與反義股通常形成雙螺旋雙股 RNA ("dsRNA")，本文亦稱為"RNAi 劑"。RNAi 劑之雙螺旋區之長度可能為 12-30 核苷酸對。例如：雙螺旋區可能為 14-30 核苷酸對之長度、17-30 核苷酸對之長度、27-30 核苷酸對之長度、17-23 核苷酸對之長度、17-21 核苷酸對之長度、17-19 核苷酸對之長度、19-25 核苷酸對之長度、19-23 核苷酸對之長度、19-21 核苷酸對之長度、21-25 核苷酸對之長度、或 21-23 核苷酸對之長度。另一項實例中，雙螺旋區之長度係選自：15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、與 27 個核苷酸。

【0296】一項具體實施例中，RNAi 劑可能在其中一股或兩股之 3'-終端、5'-終端或兩個終端包含一個或多個突出段區與/或封端

基團。該突出段之長度可為 1-6 個核苷酸，例如：2-6 個核苷酸之長度、1-5 個核苷酸之長度、2-5 個核苷酸之長度、1-4 個核苷酸之長度、2-4 個核苷酸之長度、1-3 個核苷酸之長度、2-3 個核苷酸之長度、或 1-2 個核苷酸之長度。該突出段可為其中一股長度超過另一股所造成，或為相同長度之兩股交錯所造成。突出段可與標靶 mRNA 形成錯配或其可與基因序列標靶互補或可為另一個序列。第一股與第二股亦可例如：利用額外的鹼基聯結形成髮夾型，或利用其他非鹼基鏈結子聯結。

【0297】一項具體實施例中，RNAi 劑之突出段區之核苷酸可彼此分別獨立為經修飾或未經修飾之核苷酸，包括(但不限於)：2'-糖修飾，如：2-F、2'-O 甲基、胸苷(T)、2'-O-甲氧基乙基-5-甲基尿苷(Teo)、2'-O-甲氧基乙基腺苷(Aeo)、2'-O-甲氧基乙基-5-甲基胞苷(m5Ceo)與其任何組合。例如：TT 可為任一股上任一終端之突出段序列。突出段可與標靶 mRNA 形成錯配，或其可與基因序列標靶互補或可為另一個序列。

【0298】RNAi 劑之正義股、反義股或兩股之 5'-或 3'-突出段可經過磷酸化。有些具體實施例中，突出段區(群)包含兩個核苷酸，在這兩個核苷酸之間具有硫代磷酸根，其中這兩個核苷酸可相同或不同。一項具體實施例中，突出段存在於正義股、反義股或兩股之 3'-終端。一項具體實施例中，此 3'-突出段存在於反義股。一項具體實施例中，此 3'-突出段存在於正義股。

【0299】RNAi 劑可能僅包含單一突出段，其可強化 RNAi 之干擾活性，不會影響整體安定性。例如，單股突出段可能位於正義股之 3'-終端，或者在反義股之 3'-終端。RNAi 亦可能在反義股

之 5'-終端(或正義股之 3'-終端)具有鈍終端，或反之亦然。通常 RNAi 之反義股在 3'-終端具有核苷酸突出段，且 5'-終端為鈍端。在不希望受到理限制下，反義股 5'-終端之不對稱鈍終端與反義股 3'-終端之突出段有利於引導該股進入 RISC 過程。

【0300】一項具體實施例中，RNAi 劑為兩個終端均為鈍端之 19 個核苷酸之長度，其中該正義股包含至少一個在 5'終端起之位置 7、8、9 三個連續核苷酸上具有三個 2'-F 修飾之基序。反義股包含至少一個在 5'終端起之位置 11、12、13 三個連續核苷酸上具有三個 2'-O-甲基修飾之基序。

【0301】另一項具體實施例中，RNAi 劑為兩個終端均為鈍端之 20 個核苷酸之長度，其中該正義股包含至少一個在 5'終端起之位置 8、9、10 三個連續核苷酸上具有三個 2'-F 修飾之基序。反義股包含至少一個在 5'終端起之位置 11、12、13 三個連續核苷酸上具有三個 2'-O-甲基修飾之基序。

【0302】再另一項具體實施例中，RNAi 劑為兩個終端均為鈍端之 21 個核苷酸之長度，其中該正義股包含至少一個在 5'終端起之位置 9、10、11 三個連續核苷酸上具有三個 2'-F 修飾之基序。反義股包含至少一個在 5'終端起之位置 11、12、13 三個連續核苷酸上具有三個 2'-O-甲基修飾之基序。

【0303】一項具體實施例中，RNAi 劑包含 21 個核苷酸之正義股與 23 個核苷酸之反義股，其中該正義股包含至少一個在 5'終端起之位置 9、10、11 三個連續核苷酸上具有三個 2'-F 修飾之基序；反義股包含至少一個在 5'終端起之位置 11、12、13 三個連續核苷酸上具有三個 2'-O-甲基修飾之基序，其中 RNAi 劑之一個終端為

鈍端，而另一個終端包含具有 2 個核苷酸之突出段。較佳係該 2 個核苷酸突出段位在反義股之 3'-終端。當該 2 個核苷酸突出段位在反義股之 3'-終端時，末端三個核苷酸之間有兩個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結，其中該三個核苷酸中有兩個為突出段核苷酸，第三個核苷酸為鄰接該突出段核苷酸之配對核苷酸。一項具體實施例中，RNAi 劑在正義股 5'-終端與反義股 5'-終端之兩個末端之三個核苷酸之間另外具有兩個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結。一項具體實施例中，RNAi 劑之正義股與反義股中每一個核苷酸(包括作為基序之一部份之核苷酸)均為經修飾之核苷酸。一項具體實施例，各殘基係分別獨立經 2'-O-甲基或 3'-氟修飾，例如在交替之基序。RNAi 劑可視需要再包含配體(較佳為 GalNAc3)。

【0304】一項具體實施例中，RNAi 劑包含正義與反義股，其中正義股之長度為 25-30 個核苷酸殘基，其中第一股始於 5'末端核苷酸(位置 1)之位置 1 至 23 包含至少 8 個核糖核苷酸；反義股之長度為 36-66 個核苷酸殘基，從 3'末端核苷酸開始，在與正義股之位置 1- 23 配對形成雙螺旋之位置包含至少 8 個核糖核苷酸；其中至少反義股之 3'末端核苷酸未與正義股配對，且至多 6 個連續 3'末端核苷酸未與正義股配對，藉以形成具有 1-6 個核苷酸之 3'單股突出段；其中反義股 5'末端包含 10-30 個未與正義股配對之連續核苷酸，藉以形成具有 10-30 個核苷酸之單股 5'突出段；其中當正義與反義股依最大互補性進行對準時，至少正義股 5'末端及 3'末端核苷酸會與反義股之核苷酸形成鹼基對，藉以在正義股與反義股之間形成實質上雙螺旋區；且該反義股沿著反義股上至少 19 個核糖核苷酸長度與標靶 RNA 充份互補時，可在雙股核酸

引進哺乳動物細胞中時，降低標靶基因表現；且其中該正義股包含至少一個在三個連續核苷酸上具有三個 2'-F 修飾之基序，其中至少一個基序出現在裂解位點或接近裂解位點處。該反義股在裂解位點或接近裂解位點處包含至少一個在三個連續核苷酸上具有三個 2'-O-甲基修飾之基序。

【0305】一項具體實施例中，RNAi 劑包含正義股與反義股，其中 RNAi 劑包含長度為至少 25 個及至多 29 個核苷酸之第一股與長度為至多 30 個核苷酸之第二股，其具有至少一個自 5'終端起位置 11、12、13 連續三個核苷酸上三個 2'-O-甲基修飾之基序；其中第一股 3'終端與第二股 5'終端形成鈍末端，且第二股之 3'終端比第一股長 1 至 4 個核苷酸，其中雙螺旋區之長度為至少 25 個核苷酸，且第二股與標靶 mRNA 沿著第二股至少 19 個核苷酸長度充份互補，當 RNAi 劑引進哺乳動物細胞中時，可以降低標靶基因表現，且其中 dicer 裂解 RNAi 劑較佳係產生包含第二股 3'終端之 siRNA，藉以降低哺乳動物細胞中之標靶基因表現。該 RNAi 劑可視需要再包含配體。

【0306】一項具體實施例中，RNAi 之正義股劑包含至少一個在三個連續核苷酸上有三個相同修飾之基序，其中一個基序出現在正義股之裂解位點處。

【0307】一項具體實施例中，RNAi 劑之反義股亦可包含至少一個在三個連續核苷酸上有三個相同修飾之基序，其中一個基序出現在反義股之裂解位點或接近裂解位點處。

【0308】當 RNAi 劑具有長度為 17 至 23 個核苷酸之雙螺旋區時，反義股之裂解位點通常約在自 5'-終端起之 10、11 與 12 位置。

因此，三個相同修飾之基序可能出現在反義股之 9、10、11 位置；10、11、12 位置；11、12、13 位置；12、13、14 位置；或 13、14、15 位置，其係從反義股 5'-終端起之第一個核苷酸開始計數，或從反義股 5'-終端之雙螺旋區內第一對核苷酸開始計數。反義股中之裂解位點亦可能隨 RNAi 從 5'-終端開始之雙螺旋區長度而改變。

【0309】RNAi 劑之正義股可能在該股之裂解位點包含至少一個在三個連續核苷酸上有三個相同修飾之基序；且反義股可能在該股之裂解位點或接近裂解位點處具有至少一個在三個連續核苷酸上有三個相同修飾之基序。當正義股與反義股形成 dsRNA 雙螺旋時，正義股與反義股亦可對準使正義股上一個具三個核苷酸之基序與反義股上一個具三個核苷酸之基序具有至少一個核苷酸重疊，亦即正義股上至少一個具三個核苷酸之基序與反義股上至少一個具三個核苷酸之基序形成鹼基對。或者，可能至少兩個核苷酸重疊，或可能所有三個核苷酸重疊。

【0310】一項具體實施例中，RNAi 劑正義股可能包含超過一個在三個連續核苷酸上有三個相同修飾之基序。該第一基序可能出現在該股之裂解位點或接近裂解位點，且該其他基序可能為側翼修飾。本文中術語"側翼修飾"係指出現在該股之另一部份上之基序，其與出現在相同股上之裂解位點或接近裂解位點之基序分開。該側翼修飾係與第一基序相鄰或分隔至少一個或更多個核苷酸。當彼等基序彼此緊鄰時，則該等基序之化學係彼此獨立，且當基序之間分隔一個或多個核苷酸時，則其化學可能相同或不同。可能出現兩個或更多個側翼修飾。例如，當存在兩個側翼修飾時，各側翼修飾可能存在於相對於該裂解位點或接近裂解位點

之第一基序之一個終端或在其該前導基序之另一側。

【0311】如同正義股，RNAi 劑之反義股可能包含超過一個在三個連續核苷酸上有三個相同修飾之基序，其中至少一個基序出現在該股之裂解位點或接近裂解位點。此反義股亦可能包含一個或多個側翼修飾，其對準應類似可能出現在正義股上之側翼修飾。

【0312】一項具體實施例中，RNAi 劑之正義股或反義股之側翼修飾通常不包括該股之 3'-終端、5'-終端或兩個終端上第一個或兩個末端核苷酸。

【0313】另一項具體實施例中，RNAi 劑之正義股或反義股之側翼修飾通常不包括該股之 3'-終端、5'-終端或兩個終端上雙螺旋區內第一個或兩個配對之核苷酸。

【0314】當 RNAi 劑之正義股與反義股各包含至少一個側翼修飾時，該側翼修飾可能落在雙螺旋區之相同終端，且具有一、二或三個核苷酸重疊。

【0315】當 RNAi 劑之正義股與反義股各包含至少兩個側翼修飾時，正義股與反義股亦可對準使各來自一股之兩個修飾落在雙螺旋區之一個終端，具有一、二或三個核苷酸重疊；各來自一股之兩個修飾落在雙螺旋區之另一個終端，具有一、二或三個核苷酸重疊；各來自一股之兩個修飾落在前導基序之每一側，且在雙螺旋區有一、二或三個核苷酸重疊。

【0316】一項具體實施例中，RNAi 劑之正義股與反義股中每一個核苷酸(包括作為基序之一部份之核苷酸)可能經過修飾。各核苷酸可能經過相同或不同修飾法修飾，其可包括以下一或多種修改：一個或兩個非鏈結性磷酸態氧與/或一個或多個鏈結性磷酸

態氧；修改核糖之組成，例如：核糖上之 2'羥基；以"去磷酸"鏈結子完全置換磷酸根部份；修飾或置換天然鹼基；及置換或修飾核糖-磷酸根主幹。

【0317】由於核酸為亞單位之聚合物，因此許多修飾會出現在核酸內之重複位置，例如：鹼基或磷酸根部份或磷酸根部份非鏈結性 O 之修飾。有些例子中，將在核酸之所有個別位置進行修飾，但許多例子中並未進行修飾。例如：可能僅在 3'或 5'末端位置進行修飾，可能僅在一個末端區進行，例如：在末端核苷酸之位置或在一股之最後 2、3、4、5 或 10 個核苷酸。可能在雙股區、單股區或二者進行修飾。可能僅在 RNA 之雙股區或可能僅在 RNA 之單股區進行修飾，例如：在非鏈結 O 位置之硫代磷酸根修飾可能在末端區之一個或兩個末端進行，例如：在一股之末端核苷酸位置或最後 2、3、4、5、或 10 個核苷酸，或可能在雙股與單股區，特定言之末端進行。5'終端或終端可經磷酸化。

【0318】為了例如：加強安定性，可能在突出段中包括特定鹼基，或在單股突出段，例如：5'或 3'突出段或二者包括經修飾之核苷酸或核苷酸替代物。例如：希望在在突出段中包括嘌呤核苷酸。有些具體實施例中，3'或 5'突出段中所有或有些鹼基可經修飾，例如：具有本文所說明之修飾。修飾法可包括，例如：可採用相關技藝上已知之修飾法在核糖之 2'位置上進行修飾，例如：使用去氧核糖核苷酸、2'-去氧-2'-氟(2'-F)或 2'-O-甲基修飾替代核鹼基之核糖；及磷酸根基團之修飾，例如：硫代磷酸根修飾法。突出段不一定與標靶序列同源。

【0319】一項具體實施例中，正義股與反義股之各殘基分別

獨立經 LNA、HNA、CeNA、2'-甲氧基乙基、2'-O-甲基、2'-O-烯丙基、2'-C-烯丙基、2'-去氧、2'-羥基、或 2'-氟修飾。該股包含超過一個修飾。一項具體實施例中，正義股與反義股之各殘基分別獨立經 2'- O-甲基或 2'-氟修飾。

【0320】正義股與反義股上通常存在至少兩種不同修飾。這兩種修飾可能為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾，或其他。

【0321】一項具體實施例中，N_a與/或 N_b包含交替修飾型態。本文所採用語"交替基序"係指具有一或多種修飾之基序，各修飾係在一股之交替核苷酸上進行。該交替核苷酸可能係指每隔一個核苷酸有一個修飾或每隔三個核苷酸有一個修飾，或類似型態。例如：若 A、B 與 C 分別代表核苷酸上一種修飾時，則該交替基序可為 "ABABABABABAB…" 、 "AABBAABBAABB…" 、 "AABAABAABAAB…"、"AAABAAABAAAB…"、"AAABBBAAABBB…"、或"ABCABCABCABC…"等等。

【0322】包含於交替基序中之修飾型態可能相同或不同。例如：若 A、B、C、D 分別代表核苷酸上一種修飾型態時，交替型態(亦即每隔一個核苷酸上之修飾型態)可能相同，但各正義股或反義股之修飾型態可能分別選自交替基序中之數種修飾可能性，如："ABABAB…"、"ACACAC…"、"BDBDBD…"或"CDCDCD…"等等。

【0323】一項具體實施例中，本發明 RNAi 劑包含在正義股上交替基序之修飾型態相對於反義股上交替基序之修飾型態出現位移。該位移可使正義股核苷酸之經修飾基團對應於反義股核苷酸之經不同修飾之基團，且反之亦然。例如：當正義股與 dsRNA 雙

螺旋中反義股配對時，雙螺旋區內之正義股之交替基序可能始於該股之 5'-3'之"ABABAB"，而反義股之交替基序可能始於該股之 5'- 3'之"BABABA"。另一項實例中，雙螺旋區內之正義股之交替基序可能始於該股之 5'-3'之"AABBAABB"，而反義股之交替基序可能始於該股之 5'-3'之"BBAABBAA"，因此正義股與反義股之間之修飾型態會出現完全或部份位移。

【0324】一項具體實施例中，RNAi 劑包含在原始正義股上 2'-O-甲基修飾與 2'-F 修飾之交替基序型態相對於在原始反義股上 2'-O-甲基修飾與 2'-F 修飾之交替基序型態出現位移，亦即正義股上之 2'-O-甲基修飾之核苷酸與反義股上 2'-F 修飾之核苷酸形成鹼基配對，且反之亦然。正義股之 1-位置可能始於 2'-F 修飾，及反義股之 1-位置可能始於 2'-O-甲基修飾。

【0325】在正義股與/或反義股上引進在三個連續核苷酸上有三個相同修飾之一個或多個基序時，中斷正義股與/或反義股之原始修飾型態。這種在正義與/或反義股中引進在三個連續核苷酸上有三個相同修飾之一個或多個基序而中斷正義與/或反義股之修飾型態時，驚人地加強該基因對標靶基因之靜默活性。

【0326】一項具體實施例中，當在任一股中引進在三個連續核苷酸上有三個相同修飾之基序時，鄰接該基序之核苷酸修飾為不同於該基序修飾之修飾。例如：包含該基序之序列部份為"…N_aYYYN_b…"，其中"Y"代表在三個連續核苷酸上有三個相同修飾之基序之修飾，及"N_a"與"N_b"代表鄰接基序"YYY"之核苷酸之修飾，其不同於 Y 之修飾，且其中 N_a 與 N_b 可為相同或不同修飾。或者，當存在側翼修飾時，N_a 與/或 N_b 可能存在或不存在。

【0327】RNAi劑可能進一步包含至少一個硫代磷酸根或甲基膦酸根之核苷酸間鏈結。硫代磷酸根或甲基膦酸根之核苷酸間鏈結修飾可能出現在正義股或反義股或兩股之股中任何位置之任何核苷酸上。例如：核苷酸間鏈結修飾可能出現在正義股與/或反義股之每一個核苷酸上；各核苷酸間鏈結修飾可能呈交替型態出現在正義股與/或反義股上；或正義股或反義股可能包含呈交替型態之兩種核苷酸間鏈結之修飾。正義股上核苷酸間鏈結之交替修飾型態可能與反義股相同或不同，正義股上核苷酸間鏈結之交替修飾型態相對於反義股上核苷酸間鏈結之交替修飾型態出現位移。一項具體實施例中，雙股 RNAi 劑包含 6 至 8 個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結。一項具體實施例中，反義股在 5'-末端包含兩個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結及在 3'-末端包含兩個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結，正義股則在 5'-末端或 3'-末端包含至少兩個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結。

【0328】一項具體實施例中，RNAi 在突出段區包含硫代磷酸根或甲基膦酸根之核苷酸間鏈結修飾。例如：突出段區可能包含兩個核苷酸，其在兩個核苷酸之間具有硫代磷酸根或甲基膦酸根之核苷酸間鏈結。亦可能進行核苷酸間鏈結修飾來連接突出段核苷酸與雙螺旋區內末端配對之核苷酸。例如：至少 2、3、4 個或所有突出段核苷酸可能利用硫代磷酸根或甲基膦酸根之核苷酸間鏈結連接，且可視需要可能有額外硫代磷酸根或甲基膦酸根之核苷酸間鏈結連接該突出段核苷酸與鄰接該突出段核苷酸之配對核苷酸。例如：末端三個核苷酸之間可能有至少兩個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結，三個核苷酸中有兩個為突出段核苷酸，第三個為

鄰接該突出段核苷酸之配對核苷酸。末端這三個核苷酸可在反義股 3'-終端、正義股 3'-終端、反義股 5'-終端、與/或反義股 5'-終端。

【0329】一項具體實施例中，該 2 個核苷酸突出段係在反義股 3'-終端，且末端三個核苷酸之間有兩個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結，這三個核苷酸中有兩個為突出段核苷酸，第三個核苷酸為鄰接該突出段核苷酸之配對核苷酸。該 RNAi 劑可視需要再於正義股 5'-終端與反義股 5'-終端兩個末端，於末端三個核苷酸之間另包含兩個硫代磷酸根之核苷酸間鏈結。

【0330】一項具體實施例中，RNAi 劑在雙螺旋內包含與標靶錯配(群)，或其組合。錯配可能發生於突出段區或雙螺旋區。鹼基對可能依據其促進解離或熔解之傾向排序(例如：依據特定一對之結合或解離之自由能，最簡單之方法為依據個別一對檢測另一對，但亦可針對鄰接核苷酸或採用類似分析法)。以促進解離而言：A：U 優於 G：C；G：U 優於 G：C；與 I：C 優於 G：C (I=肌苷)。錯配，例如：非典型或典型以外之配對(如本文中其他說明)優於典型(A：T、A：U、G：C)配對；且包括通用鹼基之配對優於典型配對。

【0331】一項具體實施例中，RNAi 劑包含雙螺旋區內反義股 5'-終端起前 1、2、3、4、或 5 對鹼基中至少一對，其係分別獨立選自：A：U、G：U、I：C，及錯配對，例如：非典型或典型以外之配對或包括通用鹼基之配對，以促進雙螺旋反義股 5'-終端之解離。

【0332】一項具體實施例中，雙螺旋區中反義股 5'-終端起 1-位置之核苷酸係選自下列各物所成群組：A、dA、dU、U、與 dT。或者，雙螺旋區中反義股 5'-終端起前 1、2 或 3 對鹼基中至少一

對為 AU 鹼基對。例如：雙螺旋區中反義股 5'-終端起第一對鹼基為 AU 鹼基對。

【0333】另一項具體實施例中，正義股 3'-終端之核苷酸為去氧-胸腺嘧啶(dT)。另一項具體實施例中，反義股 3'-終端之核苷酸為去氧-胸腺嘧啶(dT)。另一項具體實施例中，正義與/或反義股之 3'-終端上有一個短序列去氧-胸腺嘧啶核苷酸，例如：兩個 dT 核苷酸。

【0334】一項具體實施例中，正義股序列可如式(I)代表：

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

其中：

i 與 j 分別獨立為 0 或 1；

p 與 q 分別獨立為 0 至 6；

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

各 N_b 分別獨立代表包含 0 至 10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列；

各 n_p 與 n_q 分別獨立代表一個突出段核苷酸；

其中 N_b 與 Y 不具有相同修飾；及

XXX、YYY 與 ZZZ 分別獨立代表三個連續核苷酸上三個相同修飾之一個基序。較佳為 YYY 為全部經 2'-F 修飾之核苷酸。

【0335】一項具體實施例中，N_a 與/或 N_b 包含交替型態之修飾。

【0336】一項具體實施例中，YYY 基序出現在或接近正義股之裂解位點。例如：當 RNAi 劑具有長度為 17 至 23 個核苷酸之雙螺旋區時，YYY 基序可出現在正義股之裂解位點或接近裂解位點

(例如：可出現在位置 6、7、8；7、8、9；8、9、10；9、10、11；10、11、12；或 11、12、13)，其係從 5'-終端第一個核苷酸開始算起；或可視需要從雙螺旋區內 5'-終端第一對配對核苷酸開始算起。

【0337】一項具體實施例中，i 為 1 與 j 為 0，或 i 為 0 與 j 為 1，或 i 與 j 均為 1。因此正義股可由下式代表：

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

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

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

【0338】當正義股由如式(Ib)代表時，N_b 代表包含 0-10、0-7、0-5、0-4、0-2 或 0 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。各 N_a 可分別獨立代表包含 2-20、2-15、或 2-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0339】當正義股由式(Ic)代表時，N_b 代表包含 0-10、0-7、0-10、0-7、0-5、0-4、0-2 或 0 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。各 N_a 可分別獨立代表包含 2-20、2-15、或 2-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0340】當正義股由式(Id)代表時，各 N_b 分別獨立代表包含 0-10、0-7、0-5、0-4、0-2 或 0 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。較佳為 N_b 為 0、1、2、3、4、5 或 6。各 N_a 可分別獨立代表包含 2-20、2-15 或 2-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0341】各 X、Y 與 Z 可彼此相同或不同。

【0342】其他具體實施例中，i 為 0 與 j 為 0，且正義股可由下式代表：

5' n_p-N_a-YYY- N_a-n_q 3' (Ia)。

【0343】當正義股由式(Ia)代表時，各 N_a 可分別獨立代表包含 2-20、2-15、或 2-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0344】一項具體實施例中，RNAi 之反義股序列可由式(II)代表：

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

其中：

k 與 l 分別獨立為 0 或 1；

p'與 q'分別獨立為 0 至 6；

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

各 N_b'分別獨立代表包含 0 至 10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列；

各 n_p'與 n_q'分別獨立代表一個突出段核苷酸；

其中 N_b'與 Y'不具有相同修飾；

及 X'X'X'、Y'Y'Y'與 Z'Z'Z'分別獨立代表三個連續核苷酸上三個相同修飾之一個基序。

【0345】一項具體實施例中，N_a'與/或 N_b'包含交替之修飾型態。

【0346】Y'Y'Y'基序出現在反義股之裂解位點或接近裂解位點。例如：當 RNAi 劑具有長度為 17-23 個核苷酸之雙螺旋區時，該 Y'Y'Y'基序可發生於反義股之位置 9、10、11；10、11、12；11、12、13；12、13、14；或 13、14、15，其係從 5'-終端之第一個核苷酸開始計算；或可視需要從雙螺旋區內 5'-終端之第一對配對核苷酸開始計算。較佳係該 Y'Y'Y'基序出現在位置 11、12、13。

【0347】一項具體實施例中，Y'Y'Y'基序為全部經 2'-OMe 修飾之核苷酸。

【0348】一項具體實施例中，k 為 1 與 l 為 0，或 k 為 0 與 l 為 1，或 k 與 l 均為 1。

【0349】因此反義股可由下式代表：

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

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

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

【0350】當反義股由式(IIb)代表時，$N_{b'}$代表包含 0-10、0-7、0-10、0-7、0-5、0-4、0-2 或 0 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。各 $N_{a'}$分別獨立代表包含 2-20、2-15、或 2-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0351】當反義股由式(IIc)代表時，$N_{b'}$代表包含 0-10、0-7、0-10、0-7、0-5、0-4、0-2 或 0 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。各 $N_{a'}$分別獨立代表包含 2-20、2-15 或 2-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0352】當反義股由式(IId)代表時，各 $N_{b'}$分別獨立代表包含 0-10、0-7、0-10、0-7、0-5、0-4、0-2 或 0 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。各 $N_{a'}$分別獨立代表包含 2-20、2-15 或 2-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。較佳為 N_b 為 0、1、2、3、4、5 或 6。

【0353】其他具體實施例中，k 為 0 與 l 為 0，且反義股可由下式代表：

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

【0354】當反義股由式(IIa)代表時，各 $N_{a'}$分別獨立代表包含

2-20、2-15 或 2-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0355】各 X'、Y'與 Z'可彼此相同或不同。

【0356】正義股與反義股之各核苷酸可能分別獨立經 LNA、HNA、CeNA、2'-甲氧基乙基、2'-O-甲基、2'-O-烯丙基、2'-C-烯丙基、2'-羥基、或 2'-氟修飾。例如：正義股與反義股之各核苷酸係分別獨立經 2'-O-甲基或 2'-氟修飾。特定言之，各 X、Y、Z、X'、Y'與 Z'可代表 2'-O-甲基修飾或 2'-氟修飾。

【0357】一項具體實施例中，當雙螺旋區為 21 聚體時，RNAi 劑之正義股可能包含出現在該股 9、10 與 11 位置之 YYY 基序，其係從 5'-終端第一個核苷酸開始算起，或可視需要從雙螺旋區內 5'-終端第一對配對核苷酸開始算起；及 Y 代表 2'-F 修飾。正義股可另外在雙螺旋區之相反終端包含 XXX 基序或 ZZZ 基序作為側翼修飾；及 XXX 與 ZZZ 各分別獨立代表 2'-OMe 修飾或 2'-F 修飾。

【0358】一項具體實施例中，反義股可能包含出現在該股之位置 11、12、13 之 Y'Y'Y'基序，其係從 5'-終端第一個核苷酸開始算起，或可視需要從雙螺旋區內 5'-終端第一對配對核苷酸開始算起；及 Y'代表 2'-O-甲基修飾。該反義股可另外在雙螺旋區之相反終端包含 X'X'X'基序或 Z'Z'Z'基序作為側翼修飾；及 X'X'X'與 Z'Z'Z'各分別獨立代表 2'-OMe 修飾或 2'-F 修飾。

【0359】由上式(Ia)、(Ib)、(Ic)與(Id)中任一式代表之正義股可分別與上式(IIa)、(IIb)、(IIc)與(IId)中任一式代表之反義股形成雙螺旋。

【0360】因此，本發明之方法所使用之 RNAi 劑可包含正義股與反義股，每一股具有 14 至 30 個核苷酸，該 RNAi 雙螺旋係如

式(III)代表：

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

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

其中：

i、j、k、與 l 分別獨立為 0 或 1；

p、p'、q、與 q'分別獨立為 0 至 6；

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

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

其中

各 n_p'、n_p、n_q'、與 n_q，其分別可能存在或不存在，分別獨立代表一個突出段核苷酸；及

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'、與 Z'Z'Z'分別獨立代表三個連續核苷酸上三個相同修飾之一個基序。

【0361】一項具體實施例中，i 為 0 與 j 為 0；或 i 為 1 與 j 為 0；或 i 為 0 與 j 為 1；或 i 與 j 均為 0；或 i 與 j 均為 1。另一項具體實施例中，k 為 0 與 l 為 0；或 k 為 1 與 l 為 0；k 為 0 與 l 為 1；或 k 與 l 均為 0；或 k 與 l 均為 1。

【0362】形成 RNAi 雙螺旋之正義股與反義股之組合實例包括下式：

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

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

(IIIa)

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

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

(IIIb)

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

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

(IIIc)

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

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

(IIId)

【0363】當 RNAi 劑如式(IIIa)代表時，各 N_a分別獨立代表包含 2-20、2-15、或 2-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0364】當 RNAi 劑如式(IIIb)代表時，各 N_b分別獨立代表包含 1-10、1-7、1-5 或 1-4 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。各 N_a分別獨立代表包含 2-20、2-15 或 2-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0365】當 RNAi 劑如式(IIIc)代表時，各 N_b、N_b'分別獨立代表包含 0-10、0-7、0-10、0-7、0-5、0-4、0-2 或 0 個經修飾核苷酸寡核苷酸序列。各 Na 分別獨立代表包含 2-20、2-15 或 2-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。

【0366】當 RNAi 劑如式(IIId)代表時，各 N_b、N_b'分別獨立代表包含 0-10、0-7、0-10、0-7、0-5、0-4、0-2 或 0 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。各 N_a、N_a'分別獨立代表包含 2-20、2-15 或 2-10 個經修飾核苷酸之寡核苷酸序列。各 N_a、N_a'、N_b 與 N_b'分別獨立包含交替之修飾型態。

【0367】式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、與(IIId)中各 X、Y 與 Z 可彼此相同或不同。

【0368】當 RNAi 劑如式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)與(IIId)代表時，至少一個 Y 核苷酸可與一個 Y'核苷酸形成鹼基對。或者，至少兩個 Y 核苷酸與對應 Y'核苷酸形鹼基對；或所有三個 Y 核苷酸均與對應 Y'核苷酸形成鹼基對。

【0369】當 RNAi 劑如式(IIIb)或(IIId)代表時，至少一個 Z 核苷酸可與一個 Z'核苷酸形成鹼基對。或者，至少兩個 Z 核苷酸可與對應 Z'核苷酸形成鹼基對；或所有三個 Z 核苷酸均與對應 Z'核苷酸形成鹼基對。

【0370】當 RNAi 劑如式(IIIc)或(IIId)代表，至少一個 X 核苷酸可與一個 X'核苷酸形成鹼基對。或者，至少兩個 X 核苷酸可與對應 X'核苷酸形成鹼基對；或所有三個 X 核苷酸均與對應 X'核苷酸形成鹼基對。

【0371】一項具體實施例中，Y 核苷酸上之修飾不同於修飾 Y'核苷酸上之修飾，Z 核苷酸上之修飾不同於 Z'核苷酸上之修飾，及/或 X 核苷酸上之修飾不同於 X'核苷酸上之修飾。

【0372】一項具體實施例中，當 RNAi 劑如式(IIId)代表時，N_a 修飾為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾。另一項具體實施例中，當 RNAi 劑如式(IIId)代表時，N_a 修飾為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾，且 $n_p' > 0$，及至少一個 n_p'係利用硫代磷酸根鏈結連接相鄰核苷酸。另一項具體實施例中，當 RNAi 劑如式(IIId)代表時，該 N_a 修飾為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾，$n_p'>0$，及至少一個 n_p'係利用硫代磷酸根鏈結體連接相鄰核苷酸，且正義股係透利用附接之二價或三價分支鏈結子(如

下說明)而與一或多種 GalNAc 衍生物接合。另一項具體實施例中，當 RNAi 劑如式(IIId)代表時，該 N_a 修飾為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾，$n_p'>0$，及至少一個 n_p' 係利用硫代磷酸根鏈結連接相鄰核苷酸，正義股包含至少一個硫代磷酸根鏈結，且正義股係利用附接之二價或三價分支鏈結子而與一或多種 GalNAc 衍生物接合。

【0373】一項具體實施例中，當 RNAi 劑如式(IIIa)代表時，N_a 修飾為 2'-O-甲基或 2'-氟修飾，$n_p' >0$，及至少一個 n_p' 係利用硫代磷酸根鏈結連接相鄰核苷酸，正義股包含至少一個硫代磷酸根鏈結，且正義股係利用附接之二價或三價之分支鏈結子接合一或多種 GalNAc 衍生物。

【0374】一項具體實施例中，RNAi 劑為包含至少兩個如式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)與(IIId)代表之雙螺旋之多體(multimer)，其中雙螺旋係利用鏈結子連接。該鏈結子可為可裂解或不可裂解。該多體可視需要進一步包含配體。各雙螺旋可靶向相同基因或兩個不同基因；或各雙螺旋可靶向相同基因上之兩個不同標靶位點。

【0375】一項具體實施例中，RNAi 劑為包含三個、四個、五個、六個或更多個如式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)與(IIId)所代表雙螺旋之多體，其中雙螺旋係利用鏈結子連接。該鏈結子可為可裂解或不可裂解。該多體可視需要進一步包含配體。各雙螺旋可靶向相同基因或兩個不同基因；或各雙螺旋可靶向相同基因上之兩個不同標靶位點。

【0376】一項具體實施例中，兩個如式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)與(IIId)代表之 RNAi 劑係在 5'終端及其中一個或兩個 3'終端彼此

連接，且可視需要接合配體。各製劑可靶向相同基因或兩個不同基因；或各製劑可靶向相同基因上之兩個不同標靶位點。

【0377】各種不同文獻說明之多體 RNAi 劑均可用於本發明方法。此等文獻包括 WO2007/091269、美國專利案案號 7858769、WO2010/141511 、 WO2007/117686 、 WO2009/014887 與 WO2011/031520，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0378】如下文更詳細說明，包含一或多個碳水化合物部份與 RNAi 劑之接合物之 RNAi 劑可使 RNAi 劑之一或多種性質達最佳化。許多例子中，碳水化合物部份附接 RNAi 劑之經修飾亞單位。例如：dsRNA 劑之一個或多個核糖核苷酸亞單位之核糖可被另一個部份置換，例如：附接碳水化合物配體之非碳水化合物(較佳為環狀)載劑。依此方式置換亞單位中核糖之核糖核苷酸亞單位在本文中稱為核糖置換修飾亞單位(RRMS)。環狀載劑可能為碳環狀環系(亦即所有環原子均為碳原子)或雜環狀環系(亦即一個或多個環原子可能為雜原子，例如：氮、氧、硫)。該環狀載劑可能為單環狀環系，或可能包含兩個或更多個環，例如：稠合環。環狀載劑可能為完全飽和環系，或其可能包含一個或多個雙鍵。

【0379】配體可能利用載劑附接多核苷酸。該載劑包括(i)至少一個"主幹附接點"，較佳為兩個"主幹附接點"與(ii)至少一個"系鏈附接點"。本文所採用"主幹附接點"係指可用於且適於讓載劑進入主幹(例如：核糖核酸之磷酸根或經修飾磷酸根(例如：含硫)主幹)中之官能基，例如：羥基，或通常為一個鍵結。有些具體實施例中，"系鏈附接點"(TAP)係指環狀載劑之組成環原子，例如：碳原子或雜原子(不同於提供主幹附接點之原子)，其連接所選定之

部份。該部份可為例如：碳水化合物，例如：單糖、雙醣、參醣、肆醣、寡醣、與多醣。該選定之部份可視需要利用穿插之系鏈連接該環狀載劑。因此該環狀載劑經常包括適合引進或系鏈另一個化學部份體(例如：配體)至組成環之官能基，例如：胺基，或通常提供一個鍵結。

【0380】該 RNAi 劑可能利用載劑接合配體，其中該載劑可為環狀基團或非環基團；較佳為該環狀基團係選自：吡咯啶基、吡唑啉基、吡唑啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、哌啶基、哌吲基、[1,3]二氧雜環戊烷、噁唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、喹噁啉基、嗒吲酮基、四氫呋喃基、與萘滿；較佳該非環基團係選自：絲胺醇主幹或二乙醇胺主幹。

【0381】某些明確具體實施例中，用於本發明方法之 RNAi 劑為選自表 3、4、5、6、18、19、20、21、與 23 中任一個表所列製劑之群中。此等製劑可進一步包含配體。

【0382】 IV. 與配體接合之 iRNA

本發明 iRNA 中 RNA 之另一種修飾涉及化學鏈結 RNA 與一個或多個可加強 iRNA 之活性、細胞分佈或細胞吸收之配體、部份或接合物。此等部份包括(但不限於)：脂質部份，如：膽固醇部份 (Letsinger 等人，*Proc. Natl. Acid. Sci. USA,* 1989, 86：6553-6556)、膽酸(Manoharan 等人，*Biorg. Med. Chem. Let.,* 1994, 4：1053-1060)、硫醚，例如：己基-S-三苯甲基硫醇(Manoharan 等人，*Ann. N.Y. Acad. Sci.,* 1992, 660：306-309；Manoharan 等人，*Biorg. Med. Chem. Let.,* 1993, 3：2765-2770)、硫膽固醇(Oberhauser 等人，Nucl. Acids Res., 1992, 20：533-538)、脂系鏈，例如：十二碳烷二

醇或十一碳烷基(Saison-Behmoaras 等人，*EMBO J,* 1991, 10：1111-1118；Kabanov 等人，*FEBS Lett.,* 1990, 259：327-330；Svinarchuk 等人，*Biochimie,* 1993, 75：49-54)、磷脂，例如：二-十六碳基-消旋性-甘油或 1,2-二-O-十六碳基-消旋性-甘油基-3-膦酸三乙基銨鹽(Manoharan 等人，*Tetrahedron Lett.,* 1995, 36：3651-3654；Shea 等人，*Nucl. Acids Res.,* 1990, 18：3777-3783)、多元胺或聚乙二醇鏈(Manoharan 等人，*Nuclosides & Nuclotides,* 1995, 14：969-973)、或金剛烷乙酸(Manoharan 等人，*Tetrahedron Lett.,* 1995, 36：3651-3654)、棕櫚基部份(Mishra 等人，*Biochim. Biophys. Acta,* 1995, 1264：229-237)、或十八碳基胺或己基胺基-羰基氧基膽固醇部份(Crooke 等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.,* 1996, 277：923-937)。

【0383】一項具體實施例中，iRNA 劑引進配體後會改變其分佈、靶向或壽命。較佳具體實施例中，相較於例如：沒有此等配體之物種，該等配體可加強對所選定標靶(例如：對分子、細胞或細胞型態、隔室(例如：細胞或器官隔室)、組織、器官或身體區域)之親和性。較佳配體將不會參與雙螺旋核酸中之雙螺旋配對。

【0384】配體可包括天然物質，如：蛋白質(例如：人類血清白蛋白(HSA)、低密度脂蛋白(LDL)、或球蛋白)；碳水化合物(例如：葡聚糖、普藍多醣(pullulan)、幾丁質、幾丁聚醣、菊糖、環糊精、N-乙醯基半乳糖胺或玻尿酸)；或脂質。配體亦可為重組或合成性分子，如：合成性聚合物，例如：合成性聚胺基酸。聚胺基酸實例包括聚離胺酸(PLL)、聚 L-天冬胺酸、聚 L-麩胺酸等聚胺基酸：、苯乙烯-馬來酸酐共聚物、聚(L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物、二乙烯基醚-馬來酸酐共聚物、N-(2-羥基丙基)甲基丙烯基醯

胺共聚物(HMPA)、聚乙二醇(PEG)、聚乙烯醇(PVA)、聚胺基甲酸酯、聚(2-乙基丙烯酸)、N-異丙基丙烯基醯胺聚合物、或聚磷腈。多元胺實例包括：聚乙烯亞胺、聚離胺酸(PLL)、精胺、精脒、多元胺、偽肽-多元胺、肽擬似性多元胺、樹枝狀多元胺、精胺酸、脒、魚精蛋白、陽離子性脂質、陽離子性紫質、多元胺之四級鹽、或 α 螺旋肽。

【0385】配體亦可包括靶向基團，例如：靶向細胞或組織之製劑，例如：凝集素、醣蛋白、脂質或蛋白質，例如：會結合特定細胞型態(如：腎臟細胞)之抗體。靶向基團可為促甲狀腺激素、促黑激素、凝集素、醣蛋白、表面活性蛋白質 A、黏蛋白碳水化合物、多價乳糖、多價半乳糖、N-乙醯基-半乳糖胺、N-乙醯基-葡萄糖胺、多價甘露糖、多價岩藻糖、糖基化聚胺基酸、多價半乳糖、轉鐵蛋白、雙膦酸、聚麩胺酸、聚天冬胺酸、脂質、膽固醇、類固醇、膽汁酸、葉酸鹽、維生素 B12、維生素 A、生物素、或 RGD 肽或 RGD 肽擬似物。

【0386】其他配體實例包括染料、螯合劑(例如：吖啶類)、交鏈劑(例如：補骨脂內酯、絲裂黴素 C)、紫質(TPPC4、德卟啉(texaphyrin)、噻啉(Sapphyrin))、多環狀芳香烴(例如：吩吡、二氫吩吡)、人造內切核酸酶(例如：EDTA)、親脂性分子，例如：膽固醇、膽酸、金剛烷乙酸、1-芘丁酸、雙氫睾酮、1,3-雙-O(十六碳基)甘油、香葉草基氧己基、十六碳基甘油、龍腦、薄荷醇、1,3-丙二醇、十七碳烷基、棕櫚酸、肉豆蔻酸、O3-(油醯基)石膽酸、O3-(油醯基)膽烯酸、二甲氧基三苯甲基、或吩吡)與肽接合物(例如：觸足肽(antennopedia)、Tat 肽)、烷化劑、磷酸鹽、胺基、氫

硫基、PEG(例如：PEG-40K)、MPEG、$[MPEG]_2$、聚胺基、烷基、經取代之烷基、標記放射性之標記物、酵素、半抗原(例如：生物素)、轉運/吸收促進劑(例如：阿斯匹靈、維生素 E、葉酸)、合成性核糖核酸酶(例如：咪唑、雙咪唑、組織胺、咪唑簇集物、吖啶-咪唑接合物、Eu3+ 四氮雜大環複合物)、二硝基苯基、HRP、或 AP。

【0387】配體可為蛋白質(例如：醣蛋白)、或肽(例如：對輔配體具有特異親和性之分子)、或抗體(例如：結合特異化細胞型態(如：肝細胞)之抗體)。配體亦可包括激素與激素受體。其亦可包括非肽物質，如：脂質、凝集素、碳水化合物、維生素、輔因子、多價乳糖、多價半乳糖、N-乙醯基-半乳糖胺、N-乙醯基-葡萄糖胺、多價甘露糖、或多價岩藻糖。配體可為例如：脂多醣、p38 MAP 激酶之活化劑、或 NF-κB 之活化劑。

【0388】例如配體可為可藉由例如破壞細胞之細胞骨架，例如：破壞細胞之微小管、微絲、與/或中間絲而增加細胞吸收 iRNA 劑之藥物物質。該藥物可為例如：紫杉酚(taxon)、長春新鹼、長春花鹼、細胞鬆弛素(cytochalasin)、諾考達唑(nocodazole)、促進微絲聚合劑(japlakinolide)、微絲解聚劑(latrunculin A)、毒傘素(phalloidin)、紅海海綿抗菌素(swinholide A)、茚酮衍生物(indanocine)、或邁爾素(myoservin)。

【0389】有些具體實施例中，附接本文所說明 iRNA 之配體之作用為藥物動力學調控劑(PK 調控劑)。PK 調控劑包括：親脂物、膽汁酸、類固醇、磷脂類似物、肽類、蛋白質結合劑、PEG、維生素等等。PK 調控劑實例包括(但不限於)：膽固醇、脂肪酸、膽酸、石膽酸、二烷基甘油酯、二醯基甘油酯、磷脂類、鞘脂類、

納普生(naproxen)、布洛芬(ibuprofen)、維生素 E、生物素等等。亦已知包含許多硫代磷酸根鏈結體之寡核苷酸可以結合血清蛋白質，因此在主幹中包含許多硫代磷酸根鏈結體之短寡核苷酸，例如：約 5 個鹼基、10 個鹼基、15 個鹼基或 20 個鹼基之寡核苷酸亦適用為本發明之配體(例如：作為 PK 調控配體)。此外，在本文說明之具體實施例中，可結合血清組份(例如：血清蛋白質)之適體亦適用為 PK 調控配體。

【0390】本發明配體-接合寡核苷酸可利用帶有側接反應性官能基之寡核苷酸合成，如：由鏈結分子附接在寡核苷酸上所衍生者(如下文說明)。此反應性寡核苷酸可能直接與自商品取得之配體、經由合成而帶有任何各種不同保護基之配體、或已附接鏈結性部份基團之配體反應。

【0391】本發明接合物所使用之寡核苷酸可能適宜且照例採用習知之固相合成技術製造。此等合成法之儀器係由數個供應商提供，包括例如：Applied Biosystems(Foster City, Calif.)。亦可額外使用或改用相關技藝上已知任何其他方式進行此等合成法。亦已知使用類似技術來製備其他寡核苷酸，如：硫代磷酸酯與烷基化衍生物。

【0392】本發明配體-接合寡核苷酸與帶有配體分子之序列專一性鏈結核苷中，可能在合適之 DNA 合成儀上，利用標準核苷酸或核苷前體、或已經帶有鏈結性部份基團之核苷酸或核苷接合物前體、已經帶有配體分子之配體-核苷酸或核苷-接合物前體、或帶有非核苷配體之構成嵌段組裝成寡核苷酸與寡核苷。

【0393】當使用已經帶有鏈結性部份基團之核苷酸-接合物前

體時，通常先完成與序列專一性鏈結之核苷之合成法，然後由與配體分子與鏈結性部份基團反應，形成配體-接合寡核苷酸。有些具體實施例中，本發明寡核苷酸或鏈結核苷係採用自動化合成儀，除了使用可自商品購得常用於合成寡核苷酸之標準亞胺基磷酸酯與非標準亞胺基磷酸酯外，尚可使用衍生自配體-核苷接合物之亞胺基磷酸酯合成。

A.脂質接合物

【0394】一項具體實施例中，配體或接合物為脂質或基於脂質之分子。此等脂質或基於脂質之分子較佳係與血清蛋白質，例如：人類血清白蛋白(HSA)結合。HSA 結合性配體可以使接合物分佈在標靶組織上，例如：身體之非腎臟標靶組織。例如：該標靶組織可為肝臟，包括肝之實質細胞。其他可結合 HAS 之分子亦可作為配體使用。例如：可使用納普生(naproxen)或阿斯匹靈。脂質或基於脂質配體可以(a)提高接合物對降解之抗性，(b)提高靶向或轉運至標靶細胞或細胞膜，與/或(c)可用於調整與血清蛋白質(例如：HAS)之結合性。

【0395】基於脂質之配體可用於抑制(例如：調控)接合物與標靶組織之結合性。例如，脂質或基於脂質之配體與 HAS 之結合性越強時，越不容易靶向腎臟，因此越不容易從身體清除。與 HAS 之結合性較低之脂質或基於脂質配體可用於使該接合物靶向腎臟。

【0396】一項較佳具體實施例中，該基於脂質之配體結合 HAS。較佳係其與 HAS 具有充份親和性，以使該接合物較佳係分佈至非腎臟組織。然而，該親和性最好不會太強導致無法逆轉 HSA-配體結合性。

【0397】另一項較佳具體實施例中，該基於脂質配體與 HAS 之親和性弱或完全沒有親和性，因此該接合物將會優先分佈至腎臟。除了基於脂質之配體外，亦可改用或額外使用其他靶向腎臟細胞之部份基團。

【0398】另一項態樣中，該配體為例如：維生素之部份，其可被標靶細胞(例如：增生細胞)吸收。其等特別適用於治療特徵在於不期望之細胞增生之病變，例如：惡性或非惡性型，例如：癌細胞。維生素實例包括維生素 A、E、與 K。其他可被標靶細胞(如：肝細胞)吸收之維生素實例包括 B 維生素，例如：葉酸、B12、核黃素、生物素、吡哆醛或其他維生素，或營養素。亦包括 HSA 與低密度脂蛋白(LDL)。

B.細胞滲透劑

【0399】另一項態樣中，該配體為細胞滲透劑，較佳為螺旋細胞滲透劑。該製劑較佳為兩親性。該製劑實例為肽，如：tat 或觸足肽。若該製劑為肽時，其可經修飾，包括肽基擬似物、反轉異構體、非肽或偽肽鏈結體，及使用 D-胺基酸。該螺旋劑較佳為 α-螺旋劑，其較佳具有親脂相與疏脂相。

【0400】配體可為肽或肽擬似物。肽擬似物(本文亦稱為寡肽擬似物)為可以折疊成類似天然肽之定義的三度空間結構之分子。在 iRNA 劑附接肽及肽擬似物時，可以藉由如加強細胞辨識與吸收來影響 iRNA 之藥物動力學分佈性。該肽或肽擬似部份之長度可為約 5 至 50 個胺基酸，例如：長度約 5、10、15、20、25、30、35、40、45 或 50 個胺基酸。

【0401】肽或肽擬似物可為例如：細胞滲透肽、陽離子性肽、

兩親性肽、或疏水性肽(例如：主要由 Tyr、Trp 或 Phe 組成)。肽部份可為樹枝狀肽、限制性肽或交聯肽。或者，肽部份可包括疏水性跨膜序列(MTS)。含疏水性 MTS 之肽實例為具有胺基酸序列 AAVALLPAVLLALLAP(SEQ ID NO：9)之 RFGF。包含疏水性 MTS 之 RFGF 類似物(例如：胺基酸序列 AALLPVLLAAP(SEQ ID NO：10))亦可作為靶向部份。該肽部份可為"傳遞"肽，其可攜帶大型極性分子(包括肽、寡核苷酸與蛋白質)穿越細胞膜。已發現例如：來自 HIV Tat 蛋白質(GRKKRRQRRRPPQ(SEQ ID NO：11)與果蠅觸足肽(Drosophila antennapedia)蛋白質(RQIKIWFQNRRMKWKK(SEQ ID NO:12)之序列具有作為傳遞肽之功能。肽或肽擬似物可由 DNA 之隨機序列編碼，如：從噬菌體展示庫或一樹脂球一種化合物(one-bead-one-compound(OBOC))組合化學(Lam 等人，Nature, 354：82-84, 1991)判別之肽。為了靶向細胞目的而藉由引進之單體單位與 dsRNA 劑系鏈之肽或肽擬似物的實例為精胺酸-甘胺酸-天冬胺酸(RGD)-肽、或 RGD 擬似物。肽部份之長度範圍可為約 5 個胺基酸至約 40 個胺基酸。該肽部份具有之結構修飾為如：增加安定性或主導構型性質。可採用下文說明之任何結構修飾。

【0402】本發明方法與組成物所使用之 RGD 肽可為線性或環狀，且可經過修飾，例如：糖基化或甲基化，以促進靶向特定組織(群)。包含 RGD 之肽與肽擬似物可包括 D-胺基酸及合成性 RGD 擬似物。除了 RGD 外，尚可使用靶向整合素配體之其他部份。此配體之較佳接合物係靶向 PECAM-1 或 VEGF。

【0403】"細胞滲透性肽"可以通透細胞，例如：微生物細胞，如：細菌或真菌細胞，或哺乳動物細胞，如：人類細胞。可通透

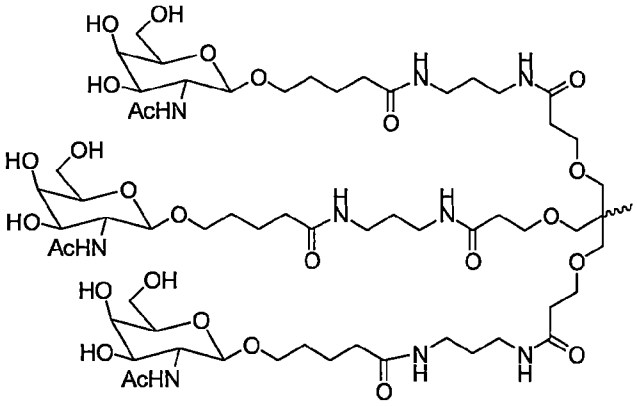
微生物細胞之肽可為例如：α-螺旋線性肽(例如：LL-37 或 Ceropin P1)、包含二硫鍵之肽(例如：α-防禦素(defensin)、β-防禦素或制菌肽(bactenecin))，或僅包含一個或兩個主要胺基酸之肽(例如：PR-39 或吲哚抗生肽(indolicidin))。細胞滲透性肽亦可包括核定位訊號(NLS)。例如：細胞滲透性肽可為二部組合之兩親性肽，如：MPG，其係衍生自 HIV-1 gp41 與 SV40 大型 T 抗原之 NLS 之稠合肽功能域(Simeoni 等人，Nucl. Acids Res. 31：2717-2724, 2003)。

C. 碳水化合物接合物

【0404】本發明組成物與方法之有些具體實施例中，iRNA 寡核苷酸進一步包含碳水化合物。接合 iRNA 之碳水化合物之優點在於活體內傳遞核酸，且其組成物適合活體內之醫療用途，如本文所說明。本文所採用"碳水化合物"係指其本身即為由一個或多個具有至少 6 個碳原子(其可為線性、分支或環狀)且在各碳原子上鍵結氧、氮或硫原子之單糖單位所組成碳水化合物之化合物；或具有由一個或多個具有至少 6 個碳原子(其可為線性、分支或環狀)且在各碳原子上鍵結氧、氮或硫原子之單糖單位所組成之碳水化合物作為其中一部份之化合物。代表性碳水化合物包括糖類(單糖、雙醣、三醣與包含約 4、5、6、7、8、或 9 個該單糖單位之寡醣類)，與多醣類，如：澱粉、肝醣、纖維素與多醣膠質。明確之單糖包括 C5 與更多碳(例如：C5、C6、C7、或 C8)之糖類；雙醣與三醣包括具有兩個或三個該單糖單位之醣類(例如：C5、C6、C7、或 C8)。

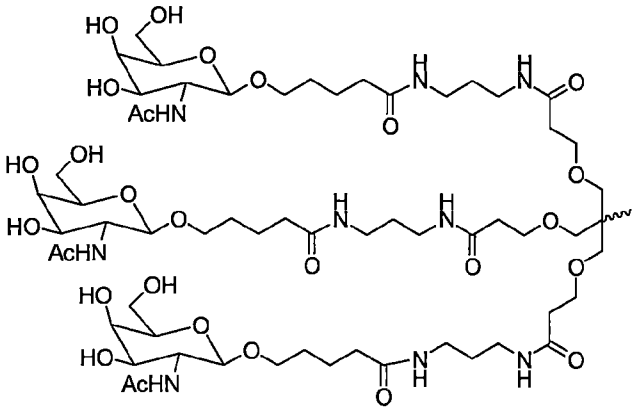
【0405】另一項具體實施例中，本發明方法與組成物所使用之碳水化合物接合物為單糖。另一項具體實施例中，該單糖為 N-

乙醯基半乳糖胺，如：

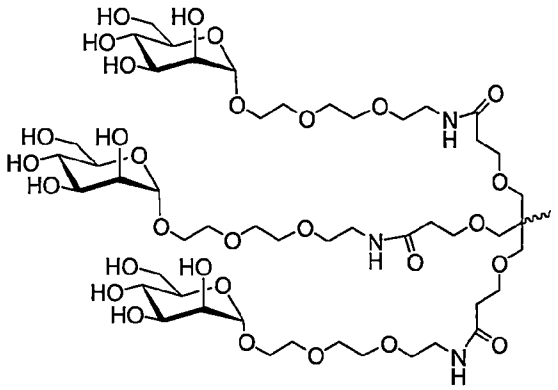


式 II。

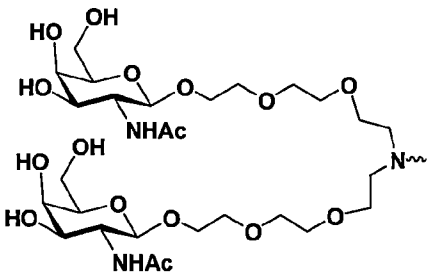
【0406】另一項具體實施例中，本發明方法與組成物所使用之碳水化合物接合物係選自下列各物所成群組：



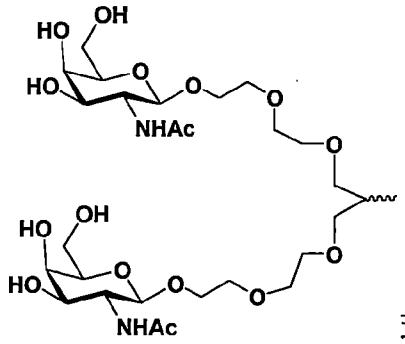
式 II，



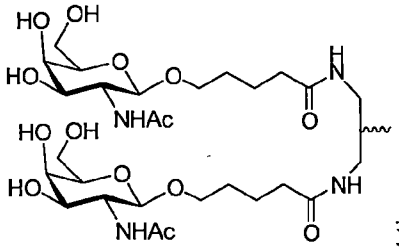
式 III，



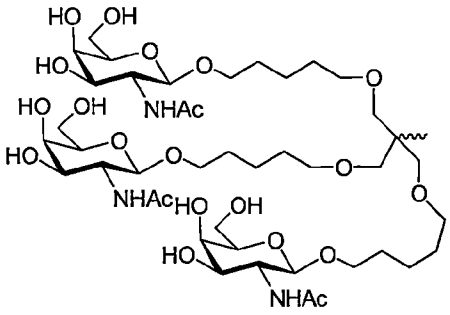
式 IV，



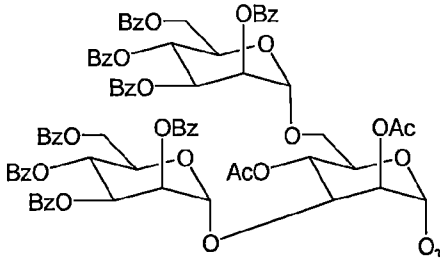
式 V，



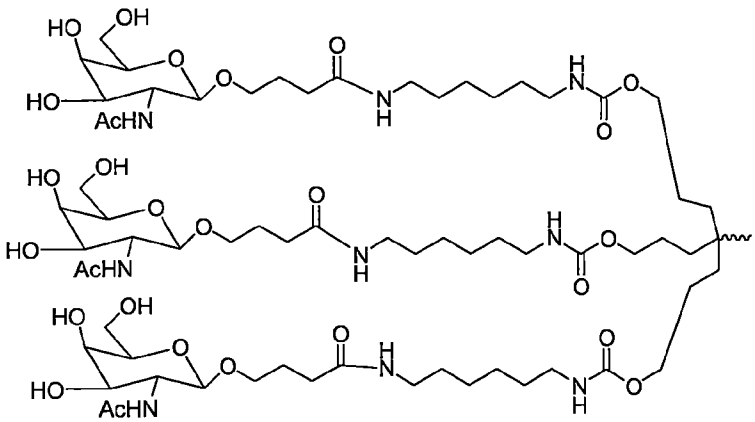
式 VI，



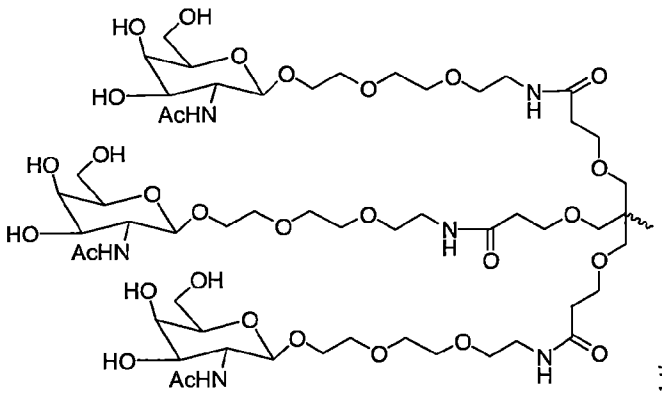
式 VII，



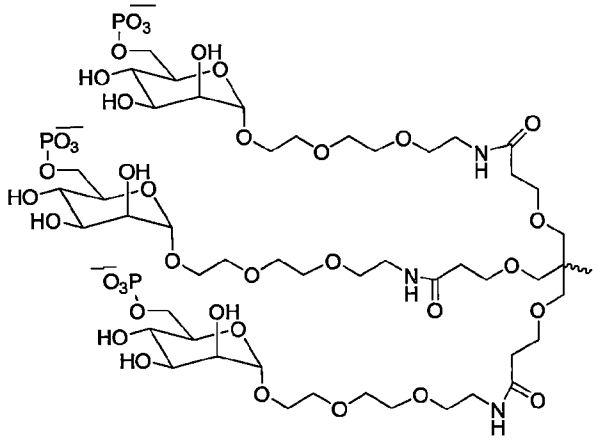
式 VIII，



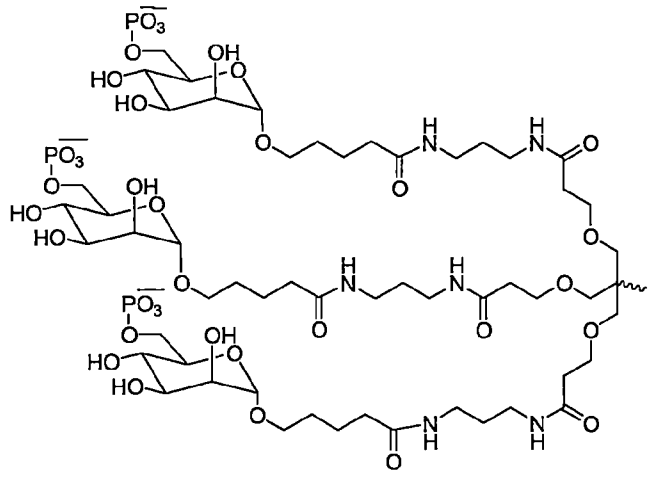
式 IX，



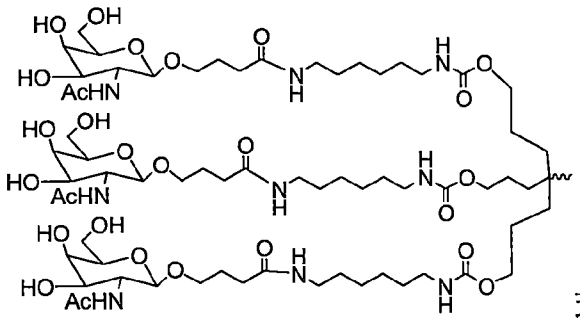
式 X，



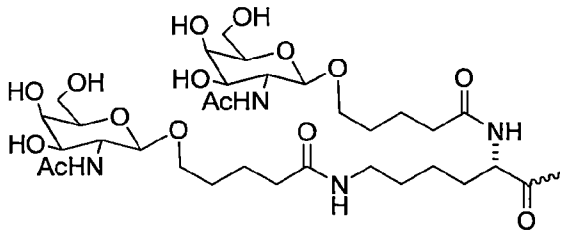
式 XI，



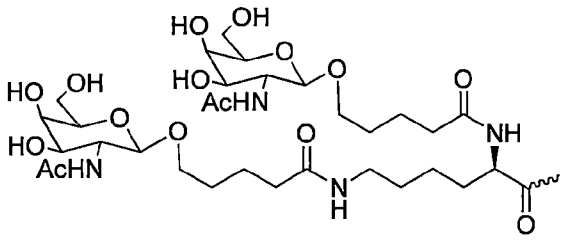
式 XII，



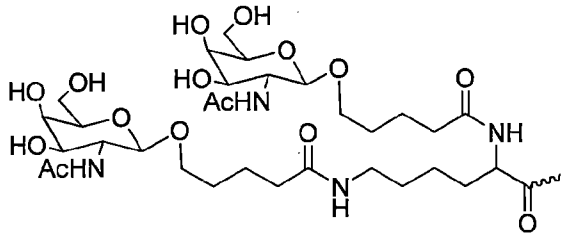
式 XIII，



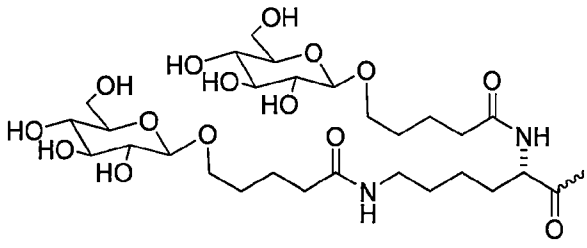
式 XIV，



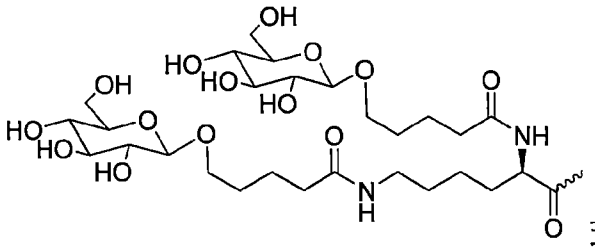
式 XV，



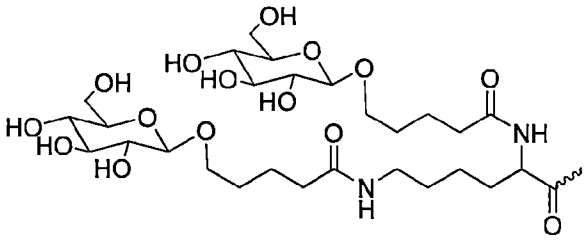
式 XVI，



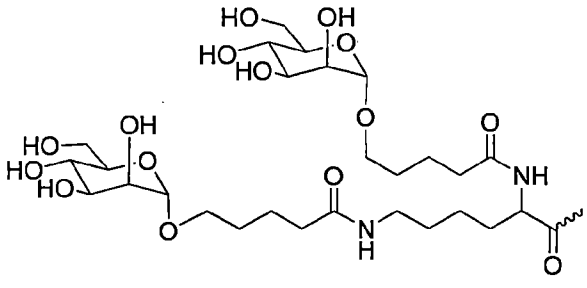
式 XVII，



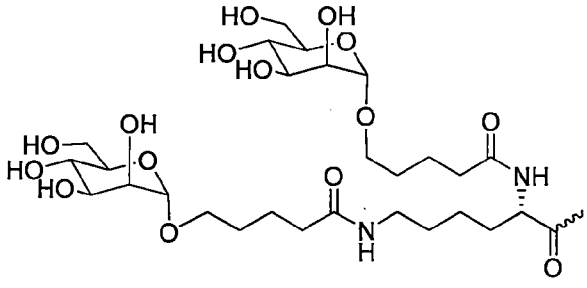
式 XVIII，



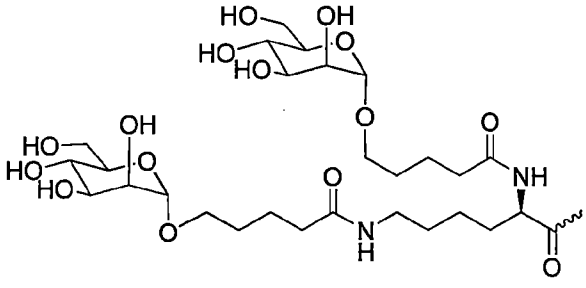
式 XIX，



式 XX，

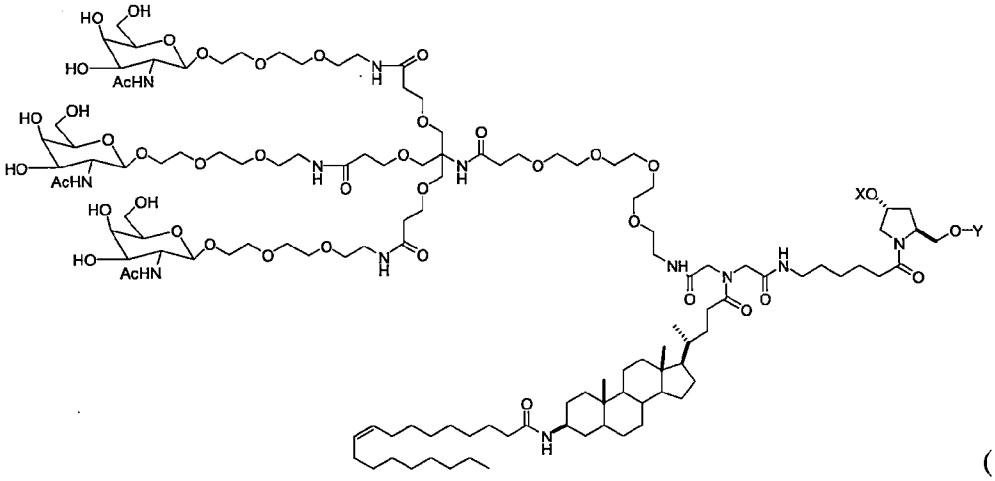


式 XXI，



式 XXII。

【0407】本文所說明具體實施例可使用之另一項代表性碳水化合物接合物包括(但不限於)：



(式 XXIII)，

【0408】當 X 或 Y 中之一為寡核苷酸時，另一個為氫。

【0409】有些具體實施例中，碳水化合物接合物進一步包含一個或多個其他上述配體，如：(但不限於)：PK 調控劑與/或細胞

滲透性肽。

D.鏈結子

【0410】有些具體實施例中，本文說明之接合物或配體可利用各種不同可裂解或不可裂解之鏈結子附接 iRNA 寡核苷酸。

【0411】術語"鏈結子"或"鏈結基團"意指連接化合物之兩個部份之有機部份，例如：共價附接化合物之兩個部份。該鏈結子通常包含一個直接鍵結或原子(如：氧或硫)、單位(如：NR8、C(O)、C(O)NH、SO、SO_2、SO_2NH 或原子鏈)，如，但不限於經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基、環烯基、烷基芳基烷基、烷基芳基烯基、烷基芳基炔基、烯基芳基烷基、烯基芳基烯基、烯基芳基炔基、炔基芳基烷基、炔基芳基烯基、炔基芳基炔基、烷基雜芳基烷基、烷基雜芳基烯基、烷基雜芳基炔基、烯基雜芳基烷基、烯基雜芳基烯基、烯基雜芳基炔基、炔基雜芳基烷基、炔基雜芳基烯基、炔基雜芳基炔基、烷基雜環基烷基、烷基雜環基烯基、烷基雜環基炔基、烯基雜環基烷基、烯基雜環基烯基、烯基雜環基炔基、炔基雜環基烷基、炔基雜環基烯基、炔基雜環基炔基、烷基芳基、烯基芳基、炔基芳基、烷基雜芳基、烯基雜芳基、炔基雜芳基，其中一個或多個亞甲基可穿插或末端為 O、S、S(O)、SO_2、N(R8)、C(O)、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環；其中 R8 為氫、醯基、脂系或經取代之脂系。另一項具體實施例中，鏈結子為約 1-24 個原子、

2-24、3-24、4-24、5-24、6-24、6-18、7-18、8-18 個原子之間、7-17、8-17、6-16、7-16、或 8-16 個原子之間。

【0412】可裂解之鏈結基團為在細胞外具有充份安定性，但當進入標靶細胞內時即會裂解而釋出其所共同固定之兩個部份之鏈結子。較佳具體實施例中，可裂解鏈結基團在標靶細胞中或在第一參考條件(其可為例如：選擇模擬或代表細胞內條件)之裂解比在個體血液中或在第二參考條件(其可為例如：選擇模擬或代表血液或血清中之條件)至少快約 10 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍或更多倍，或至少快約 100 倍。

【0413】可裂解鏈結基團可感受裂解劑之作用，例如：pH、氧化還原電位或降解性分子之存在。通常，裂解劑於細胞內部之存在或含量或活性高於其在血清或血液中。此等降解劑實例包括：針對特定受質選擇或沒有受質專一性之氧化還原劑，包括例如：存在於細胞中之氧化性或還原性酵素或還原劑，如：氫硫醇，其可利用還原作用降解可經氧化還原性裂解之鏈結基團；酯酶；核內體或可產生酸性環境之製劑，例如：彼等造成 pH 5 或更低之製劑；可水解或降解酸可裂解鏈結基團之酵素，其作用為一般酸類、肽酶(其可為受質專一性)與磷酸酶。

【0414】可裂解鏈結基團(如：二硫鍵)對 pH 敏感。人類血清之 pH 為 7.4，而細胞內平均 pH 稍低，在約 7.1-7.3 之範圍。核內體具有較酸之 pH，在 5.5-6.0 之範圍，溶小體之 pH 甚至更酸，約 5.0。有些鏈結子具有可裂解之鏈結基團，可在較佳 pH 裂解，藉以從細胞內之配體釋放陽離子性脂質，或進入所需之細胞隔室內。

【0415】鏈結子可包括可被特定酵素裂解之可裂解鏈結基

團。引進鏈結子中之可裂解鏈結基團型態依所靶向之細胞而定。例如，靶向肝之配體可透過包含酯基之鏈結子連接陽離子性脂質。肝細胞富含酯酶，因此該鏈結子在肝細胞中之裂解效率高於在沒有富含酯酶之細胞型態中之效率。其他富含酯酶之細胞型態包括肺、腎皮質與睪丸之細胞。

【0416】當靶向富含肽酶之細胞型態(如：肝細胞與滑液膜細胞)時，可使用包含肽鍵之鏈結子。

【0417】通常，測試降解劑(或條件)裂解候選鏈結基團之能力，以分析該候選之可裂解鏈結基團之合適性。亦需要亦測試候選之可裂解鏈結基團於血液中或當與其他非標靶組織接觸時阻抗裂解之能力。因此，可以決定第一與第二條件之間對裂解作用之相對敏感性，其中所選擇之第一條件係其於標靶細胞中之裂解指標，所選擇之第二條件係其於其他組織或生物液體(例如：血液或血清)中之裂解指標。該分析法可於無細胞系統、細胞、細胞培養物、器官或組織培養物、或在完整動物體中進行。其適用於在無細胞或培養條件下進行初次分析，並進一步在完整動物體內確認。較佳具體實施例中，適用之候選化合物在細胞(或在選擇擬似細胞內條件之活體外條件下)之裂解比在血液或血清(或在選擇擬似細胞外條件之活體外條件下)至少快約 2、4、10、20、30、40、50、60、70、80、90、或約 100 倍。

【0418】 i.氧化還原可裂解之鏈結基團

一項具體實施例中，可裂解之鏈結基團為氧化還原可裂解之鏈結基團，亦即可在還原或氧化時裂解。還原可裂解之鏈結基團之實例為二硫鏈結基團(-S-S-)。可參見本文說明之方法來決定該

候選之可裂解鏈結基團是否為合適之"還原可裂解之鏈結基團"，或例如：是否適用於帶有特定 iRNA 部份與特定靶向劑。例如：可藉由與二硫蘇糖醇(DTT)或其他還原劑培養，使用相關技藝上已知擬似細胞(例如：標靶細胞)中所觀察到之裂解速率之試劑來分析候選物。該等候選物亦可在選擇擬似血液或血清之條件下分析。一具體實例中，候選化合物在血液中至多裂解約 10%。其他具體實施例中，適用之候選化合物在細胞(或在選擇擬似細胞內條件之活體外條件下)之降解比在血液(或在選擇擬似細胞外條件之活體外條件下)至少快約 2、4、10、20、30、40、50、60、70、80、90、或約 100 倍。候選化合物之裂解速度可採用標準酵素動力學分析法，在選擇擬似細胞內基質條件下分析，並與選擇擬似細胞外基質之條件下之結果比較。

【0419】 ii.基於磷酸根之可裂解鏈結基團

另一項具體實施例中，可裂解鏈結子包含基於磷酸根之可裂解鏈結基團。基於磷酸根之可裂解鏈結基團係被可降解或水解磷酸根之製劑裂解。該可於細胞中裂解磷酸根之製劑為酵素，如：細胞中之磷酸酶。基於磷酸根之鏈結基團實例為-O-P(O)(ORk)-O-、-O-P(S)(ORk)-O-、-O-P(S)(SRk)-O-、-S-P(O)(ORk)-O-、-O-P(O)(ORk)-S-、-S-P(O)(ORk)-S-、-O-P(S)(ORk)-S-、-S-P(S)(ORk)-O-、-O-P(O)(Rk)-O-、-O-P(S)(Rk)-O-、-S-P(O)(Rk)-O-、-S-P(S)(Rk)-O-、-S-P(O)(Rk)-S-、-O-P(S)(Rk)-S-。較佳實例為-O-P(O)(OH)-O-、-O-P(S)(OH)-O-、-O-P(S)(SH)-O-、-S-P(O)(OH)-O-、-O-P(O)(OH)-S-、-S-P(O)(OH)-S-、-O-P(S)(OH)-S-、-S-P(S)(OH)-O-、-O-P(O)(H)-O-、-O-P(S)(H)-O-、-S-P(O)(H)-O、-S-P(S)(H)-O-、-S-P(O)(H)-S-、-O-P(S)(H)-S-。較佳

具體實施例為-O-P(O)(OH)-O-。此等候選物可採用類似上述之方法分析。

【0420】 iii. 酸可裂解之鏈結基團

另一項具體實施例中，該可裂解鏈結子包含酸可裂解之鏈結基團。酸可裂解之鏈結基團為可在酸性條件下裂解之鏈結基團。較佳具體實施例中，酸可裂解之鏈結基團為在 pH 約 6.5 或更低(例如：約 6.0、5.75、5.5、5.25、5.0 或更低)之酸性環境下裂解，或被如同一般酸之作用之製劑(如：酵素)裂解之基團。在細胞中，明確之低 pH 細胞器(如：核內體與溶小體)可為該酸可裂解鏈結基團提供裂解環境。該酸可裂解鏈結基團實例包括(但不限於)：腙類、酯類及胺基酸之酯類。該酸可裂解基團具有通式-C=NN-、C(O)O，或-OC(O)。較佳具體實施例為當附接酯之氧(烷氧基)之碳為芳基、經取代之烷基、或三級烷基(如：二甲基戊基或第三丁基)時。此等候選物可採用類似彼等上述方法分析。

【0421】 iv.基於酯之鏈結基團

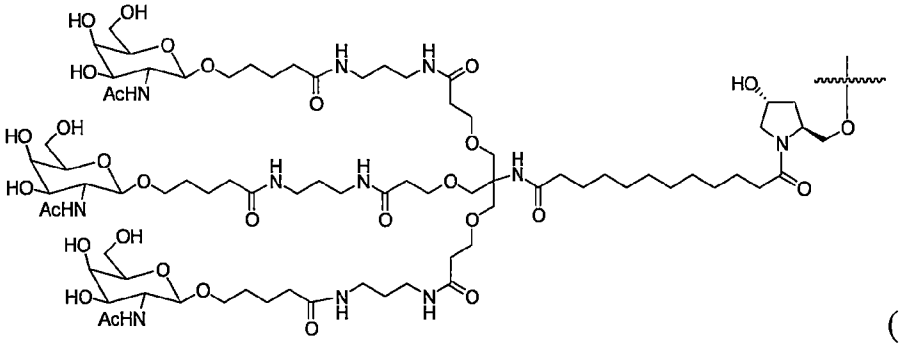
另一項具體實施例中，可裂解鏈結子包含基於酯之可裂解鏈結基團。該基於酯之可裂解鏈結基團可被細胞中之酵素裂解，如：酯酶與醯胺酶。基於酯之可裂解鏈結基團實例包括(但不限於)：伸烷基、伸烯基與伸炔基之酯類。酯可裂解鏈結基團具有通式-C(O)O-或-OC(O)-。此等候選物可採用類似彼等上述方法分析。

【0422】 v.基於肽之裂解基團

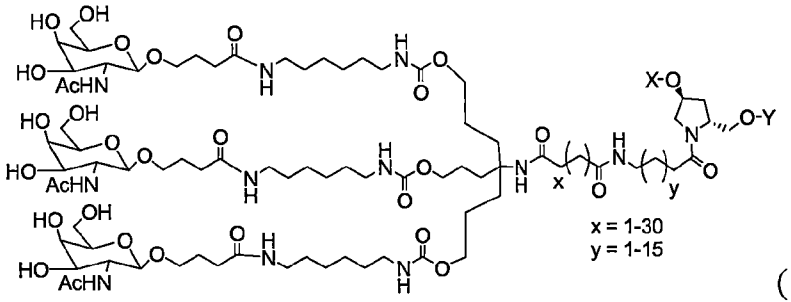
再另一項具體實施例中，該可裂解鏈結子包含基於肽之可裂解鏈結基團。該基於肽之可裂解鏈結基團可被細胞中酵素裂解，如：肽酶與蛋白酶。該基於肽之可裂解鏈結基團在胺基酸之間形

成肽鍵， 產生寡肽(例如：二肽、三肽等等)與多肽。該基於肽之可裂解基團不包括醯胺基(-C(O)NH-)。該醯胺基可在任何伸烷基、伸烯基或伸炔基之間形成。肽鍵為在胺基酸之間形成醯胺鍵之特別型態，產生肽與蛋白質。該基於肽之可裂解基團通常限於胺基酸之間之肽鍵(亦即醯胺鍵)，產生肽與蛋白質，且不包括整個醯胺官能基。該基於肽之可裂解鏈結基團具有通式-NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-， 其中 RA 與 RB 為兩個相鄰胺基酸之 R 基團。此等候選物可採用彼等類似上述之方法分析。

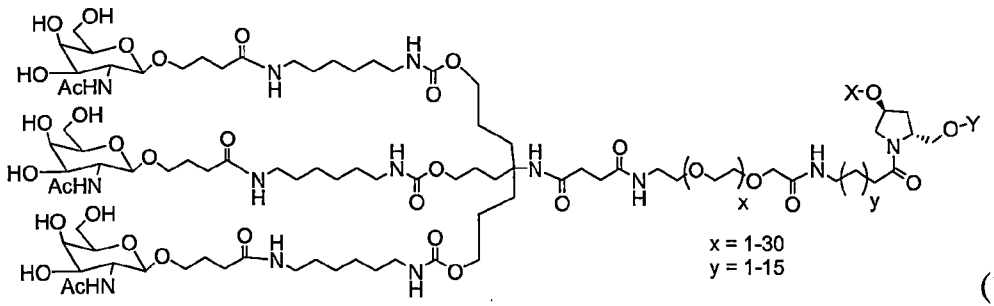
【0423】一項具體實施例中，本發明 iRNA 透過鏈結子接合碳水化合物。使用本發明組成物與方法之鏈結子之 iRNA 碳水化合物接合物之無限制實例包括(但不限於)：



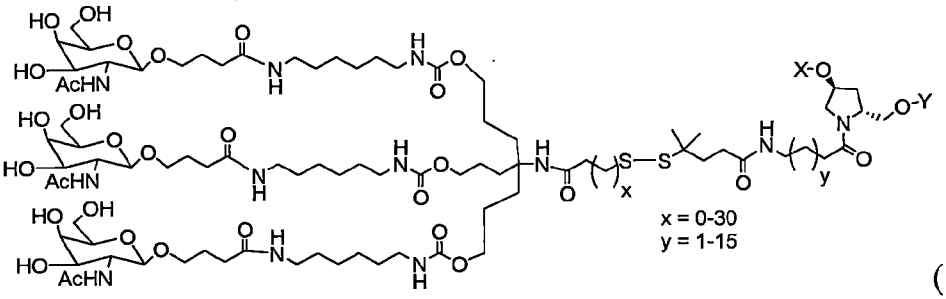
(式 XXIV)，



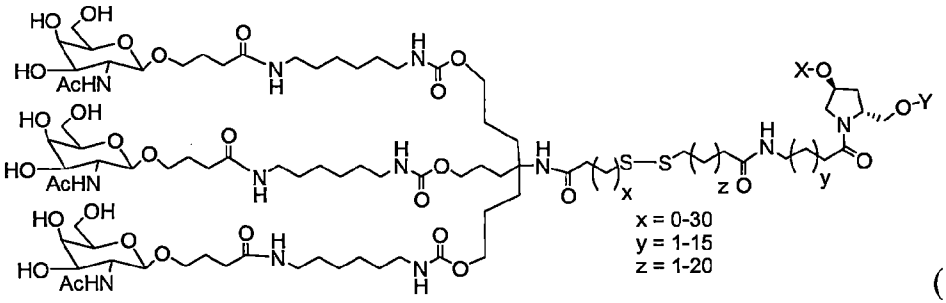
(式 XXV)，



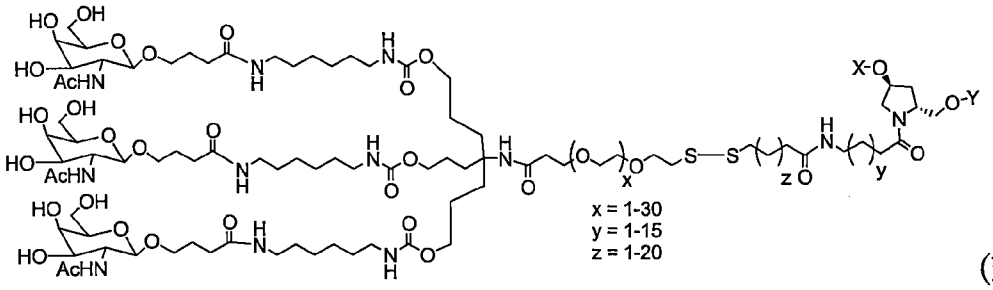
(式 XXVI)，



(式 XXVII)，

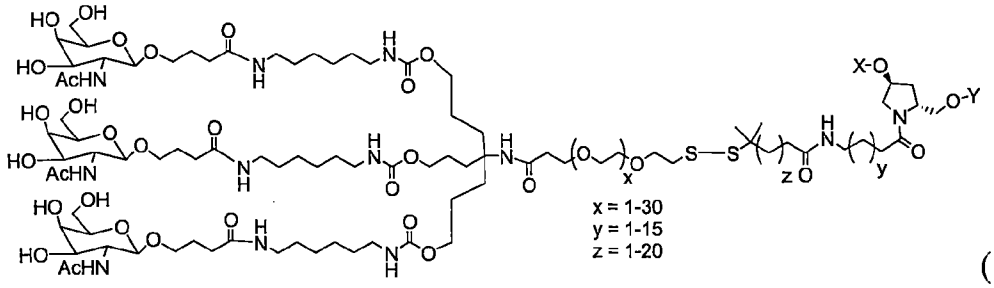


(式 XXVIII)，



(式 XXIX)，

與



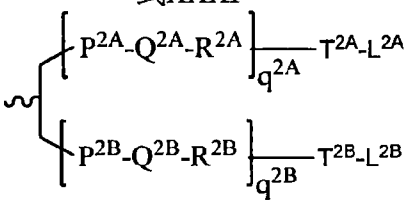
(式 XXX)，

當 X 或 Y 中之一為寡核苷酸時，另一個為氫。

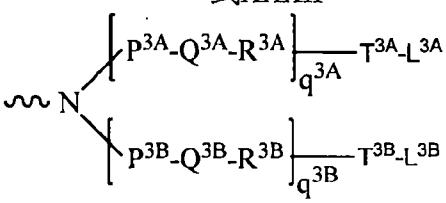
【0424】本發明組成物與方法之某些具體實施例中，配體係透過二價或三價之分支鏈結子附接之一或多種“GalNAc”(N-乙醯基半乳糖胺)衍生物。

【0425】另一項具體實施例中，本發明 dsRNA 係接合二價或三價之分支鏈結子，其係選自式(XXXI)-(XXXIV)中任一式所示結構之群中：

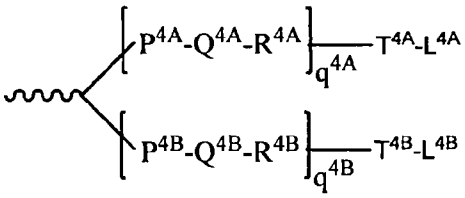
式XXXI



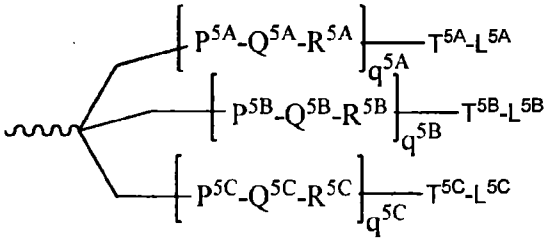
式XXXII



，



，



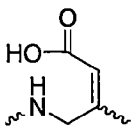
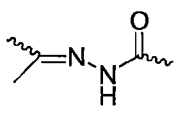
式XXXIII ，或 式XXXIV ；

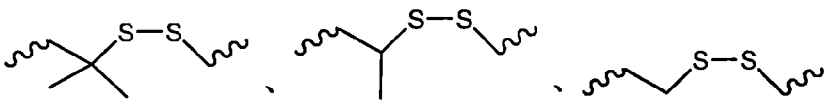
其中：

q2A、q2B、q3A、q3B、q4A、q4B、q5A、q5B 與 q5C 每次出現時代表分別獨立之 0 至 20，且其中重複單位可相同或不同；

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

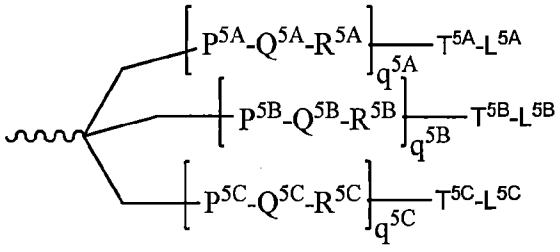
Q^{2A}、Q^{2B}、Q^{3A}、Q^{3B}、Q^{4A}、Q^{4B}、Q^{5A}、Q^{5B}、Q^{5C}每次出現時分別獨立為不存在、伸烷基、經取代之伸烷基，其中可在一個或多個亞甲基中穿插或末端基團為一個或多個 O、S、S(O)、SO_2、$N(R^N)$、C(R')=C(R")、C≡C 或 C(O)；

R^{2A}、R^{2B}、R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}、R^{4B}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}每次出現時分別獨立為不存在、NH、O、S、CH_2、C(O)O、C(O)NH、$NHCH(R^a)C(O)$、$-C(O)-CH(R^a)-NH-$、CO、CH=N-O、  、  、


或雜環基；

L^{2A}、L^{2B}、L^{3A}、L^{3B}、L^{4A}、L^{4B}、L^{5A}、L^{5B}與L^{5C}代表配體；亦即每次出現時分別獨立為單糖(如：GalNAc)、雙醣、參醣、四醣、寡醣或多醣；及R^a為 H 或胺基酸側鏈。RNAi 劑特別適合使用三價接合 GalNAc 衍生物來抑制標靶基因表現，如：彼等式(XXXV)：

式 XXXV



，

其中L^{5A}、L^{5B}與L^{5C}代表單糖，如：GalNAc 衍生物。

【0426】合適之二價與三價之分支鏈結子接合 GalNAc 衍生物之實例包括(但不限於)：如上述式 II、VII、XI、X 與 XIII 之結構。

【0427】教示 RNA 接合物製法之代表性美國專利案包括(但不限於)：美國專利案案號 4,828,979；4,948,882；5,218,105；5,525,465；5,541,313；5,545,730；5,552,538；5,578,717, 5,580,731；5,591,584；5,109,124；5,118,802；5,138,045；5,414,077；5,486,603；5,512,439；5,578,718；5,608,046；4,587,044；4,605,735；4,667,025；4,762,779；4,789,737；4,824,941；4,835,263；4,876,335；4,904,582；4,958,013；5,082,830；5,112,963；5,214,136；5,082,830；5,112,963；5,214,136；5,245,022；5,254,469；5,258,506；5,262,536；5,272,250；5,292,873；5,317,098；5,371,241, 5,391,723；5,416,203, 5,451,463；

5,510,475；5,512,667；5,514,785；5,565,552；5,567,810；5,574,142；5,585,481；5,587,371；5,595,726；5,597,696；5,599,923；5,599,928與5,688,941；6,294,664；6,320,017；6,576,752；6,783,931；6,900,297；7,037,646；8,106,022，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0428】上述化合物不一定所有位置均經一致修飾，事實上可在單一化合物中或甚至在 iRNA 之單一核苷中引進超過一個上述修飾。本發明亦包括呈嵌合化合物之 iRNA 化合物。

【0429】本發明內容中，“嵌合”iRNA 化合物或“嵌合體”為包含兩個或更多個化學上獨立區之 iRNA 化合物，較佳為 dsRNA，該各區分別由至少一個單體單位組成，亦即以 dsRNA 化合物為例，為由核苷酸組成。此等 iRNA 通常包含至少一個區，其中 RNA 係經修飾，以致提高 iRNA 對抗核酸酶降解之抗性，提高細胞吸收性，及/或提高對標靶核酸之結合親和性。iRNA 之額外區可作為可以裂解 RNA：DNA 或 RNA：RNA 雜交體之酵素之受質。例如：RNase H 為細胞內切核酸酶，其裂解 RNA：DNA 雙螺旋之 RNA 股。因此活化 RNase H 會裂解 RNA 標靶，藉以大幅加強 iRNA 抑制基因表現之效力。結果，當採用嵌合性 dsRNA 時，經常可以採用較短之 iRNA 得到相較於硫代磷酸酯去氧 dsRNA 與相同標靶區雜交後得到之可比較的結果。RNA 標靶之裂解作用照例可採用凝膠電泳分析法檢測，且若必要時，可聯合採用相關技藝上已知之核酸雜交技術。

【0430】某些例子中，iRNA 之 RNA 可經過非配體基團修飾。許多種非配體分子已與 iRNA 接合，以加強 iRNA 之活性、細胞分

佈性或細胞吸收性，且進行此等接合法之程序可從科學文獻中取得。此等非配體部份基團包括脂質部份基團，如：膽固醇(Kubo, T. 等人，*Biochem. Biophys. Res. Comm.,* 2007, 365(1)：54-61；Letsinger 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 1989, 86：6553)、膽酸(Manoharan 等人，*Bioorg. Med. Chem. Lett.,* 1994, 4：1053)、硫醚，例如：己基-S-三苯甲基硫醇(Manoharan 等人，*Ann. N.Y. Acad. Sci.,* 1992, 660：306；Manoharan 等人，*Bioorg. Med. Chem. Let.,* 1993, 3：2765)、硫膽固醇(Oberhauser 等人，*Nucl. Acids Res.,* 1992, 20：533)、脂系鏈，例如：十二碳二醇或十一碳殘基(Saison-Behmoaras 等人，*EMBO J.,* 1991, 10：1111；Kabanov 等人，*FEBS Lett.,* 1990, 259：327；Svinarchuk 等人，*Biochimie,* 1993, 75：49)、磷脂，例如：二-十六碳基-消旋性-甘油或 1,2-二-O-十六碳基-消旋性-甘油基-3-膦酸三乙基銨鹽(Manoharan 等人，*Tetrahedron Lett.,* 1995, 36：3651；Shea 等人，*Nucl. Acids Res.,* 1990, 18：3777)、多元胺或聚乙二醇鏈(Manoharan 等人，*Nuclosides & Nuclotides,* 1995, 14：969)、或金剛烷乙酸(Manoharan 等人，*Tetrahedron Lett.,* 1995, 36：3651)、棕櫚基部份(Mishra 等人，*Biochim. Biophys. Acta,* 1995, 1264：229)、或十八碳基胺或己基胺基-羰基氧膽固醇部份(Crooke 等人，J. *Pharmacol. Exp. Ther.,* 1996, 277：923)。教示此等 RNA 接合物製法之代表性美國專利案已如上述。典型接合法程序涉及合成在序列之一個或多個位置帶有胺基鏈結子之 RNA。該胺基再與準備接合之分子採用適當偶合或活化試劑反應。該接合反應可在 RNA 仍結合在固態擔體上時進行或可在裂解 RNA 後，在溶液相中進行。通常採用 HPLC 法純化 RNA 接合物，產生純接合物。

IV.本發明 iRNA 之傳遞法

【0431】可採用許多不同方式傳遞本發明 iRNA 至細胞中，例如：個體(如：人類個體，例如：有此需要之個體，如：罹患補體成分 C5-相關疾病之個體)之細胞。例如，可能由細胞與本發明 iRNA 於活體外或活體內接觸，進行傳遞。亦可直接投與包含 iRNA(例如：dsRNA)之組成物給個體，進行活體內傳遞法。或者，可能間接投與編碼並主導 iRNA 表現之一或多種載體，進行活體內傳遞。此等替代法更進一步於下文中說明。

【0432】通常，本發明 iRNA 可採用任何傳遞核酸分子之方法(活體外或活體內)(參見例如：Akhtar S.與 Julian RL.(1992) *Trends Cell. Biol.* 2(5)：139-144 與 WO94/02595，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中)。用於活體內傳遞時，要傳遞 iRNA 分子之考量因素包括例如：所傳遞分子之生物安定性、預防所傳遞分子在標靶組織中之非特異性效應及累積。可藉由局部投藥法使 iRNA 之非特異性效應降至最低，例如：採用直接注射或植入組織中或局部投與製劑。局部投藥至治療位點時，可使該製劑達最大局部濃度，限制該製劑曝露在可能會受到製劑傷害且使製劑降解之全身組織，並可以降低 iRNA 分子之總投藥劑量。數項研究已成功顯示，當局部投與 iRNA 時，可減弱基因產物。例如：在馬來猴(cynomolgus monkeys)玻璃體內注射(Tolentino, MJ.,等人(2004) *Retina* 24：132-138)及在小鼠視網膜下注射(Reich, SJ.,等人(2003) *Mol. Vis.* 9：210-216)，以經眼內傳遞 VEGF dsRNA 時，均顯示可在老年性黃斑部病變之實驗模式中預防新血管形成。此外，直接在小鼠腫瘤內注射 dsRNA 時，可縮小腫瘤體積(Pille, J.,等人(2005)

*Mol. Ther.*11：267-274)，並可延長帶腫瘤小鼠之壽命(Kim, WJ.,等人(2006) *Mol. Ther.* 14：343-350；Li, S.,等人(2007) *Mol. Ther.* 15：515-523)。RNA 干擾法亦已顯示可藉由直接注射法成功局部傳遞至 CNS(Dorn, G., 等人(2004) *Nucleic Acids* 32：e49；Tan, PH.,等人(2005)*Gene Ther.* 12:59-66;Makimura, H.,等人(2002) *BMC Neurosci.* 3:18;Shishkina, GT.,等人(2004) *Neuroscience* 129:521-528;Thakker, ER.,等人(2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101：17270-17275；Akaneya,Y.,等人(2005) *J. Neurophysiol.* 93：594-602)及藉由鼻內投藥法投與肺部(Howard, KA.,等人(2006) *Mol. Ther.* 14：476-484；Zhang, X.,等人(2004) *J. Biol. Chem.* 279：10677-10684；Bitko, V.,等人(2005) *Nat. Med.* 11：50-55)。全身投與 iRNA 以治療疾病時，RNA 可經修飾或改用藥物傳遞系統傳遞；這兩種方法均可預防 dsRNA 於活體內被內切-與外切-核酸酶快速降解。修飾 RNA 或醫藥載劑亦可讓 iRNA 組成物靶向標靶組織，並避免不期望之偏離標靶效應。iRNA 分子可採用化學接合法修飾親脂性基團(如：膽固醇)，以加強細胞吸收並預防降解。例如，主導對抗 ApoB 之經接合親脂性膽固醇部份之 iRNA 全身注射至小鼠，結果減弱肝與空腸中之 apoB mRNA(Soutschek, J.,等人(2004) *Nature* 432：173-178)。iRNA 與適體之接合物已在小鼠攝護腺癌模式中顯示抑制腫瘤生長並介導腫瘤消退(McNamara, JO.,等人(2006) *Nat. Biotechnol.* 24：1005-1015)。另一項具體實施例，可使用藥物傳遞系統(如：奈米粒子、樹枝狀物、聚合物、脂質體或陽離子性傳遞系統)傳遞 iRNA。帶正電價之陽離子性傳遞系統可促進 iRNA 分子(帶負電價)之結合性，亦加強在帶負電價之細胞膜上之交互作

用，以使細胞有效吸收 iRNA。陽離子性脂質、樹枝狀物、或聚合物可與 iRNA 結合，或誘發形成包埋 iRNA 之囊泡或微胞(參見例如：Kim SH.,等人(2008) *Journal of Controlled Release* 129(2)：107-116)。形成囊泡或微胞可在全身投藥時進一步預防 iRNA 降解。製造及投與陽離子性- iRNA 複合物之方法係熟悉此相關技術者之能力範圍內(參見例如：Sorensen, DR.,等人(2003) *J. Mol. Biol* 327：761-766；Verma, UN.,等人(2003) *Clin. Cancer Res.* 9：1291-1300；Arnold, AS 等人(2007) *J. Hypertens.* 25：197-205，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中)。適用於全身性傳遞 iRNA 之藥物傳遞系統之某些非限制性實例包括 DOTAP(Sorensen, DR.,等人(2003)，如上述文獻；Verma, UN.,等人(2003)，如上述文獻)、寡染胺(Oligofectamine)、"固態核酸脂質粒子"(Zimmermann, TS.,等人(2006) *Nature* 441：111-114)、心磷脂(cardiolipin)(Chien, PY.,等人(2005) *Cancer Gene Ther.* 12：321-328；Pal, A.,等人(2005) *Int J. Oncol.* 26：1087-1091)、聚乙二亞胺(Bonnet ME.,等人(2008) *Pharm. Res.* 8 月 16 日電子書(Epub ahead of print)；Aigner, A.(2006) *J. Biomed. Biotechnol.* 71659)、Arg-Gly-Asp(RGD)肽類(Liu, S.(2006) *Mol. Pharm.* 3：472-487)、與聚醯胺基胺類(Tomalia, DA.,等人(2007) *Biochem. Soc. Trans.* 35：61-67；Yoo, H.,等人(1999) Pharm. Res. 16：1799-1804)。有些具體實施例中，iRNA 與環糊精形成複合物，供全身性投藥。iRNA 與環糊精之投藥方法與醫藥組成物可參見美國專利案案號 7,427,605，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。

A.編碼本發明 iRNA 之載體

【0433】靶向 C5 基因之 iRNA 可由嵌入 DNA 或 RNA 載體中之轉錄單位表現(參見例如：Couture, A 等人 *TIG.*(1996), 12：5-10；Skillern, A.等人之國際 PCT 公告案案號 WO 00/22113、Conrad 之國際 PCT 公告案案號 WO 00/22114、與 Conrad 之美國專利案案號 6,054,299)。該表現可為過渡性(數小時至數週)或持續性(數週至數個月或更久)，依所採用之特定構築體與標靶組織或細胞型態而定。此等轉殖基因可呈線性構築體、環狀質體、或病毒載體引進，其可為整合或非整合載體。亦可構築該轉殖基因，使其得以呈染色體外質體遺傳(Gassmann 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*(1995) 92：1292)。

【0434】iRNA 之個別股或兩股可由表現載體上之啟動子轉錄。當希望這兩個分開股可以表現產生例如：dsRNA 時，可以將兩個分開之表現載體共同引進(例如：轉染或感染)至標靶細胞中。或者，dsRNA 之各個別股可利用均位於相同表現質體上之啟動子轉錄。一項具體實施例中，dsRNA 係呈利用鏈結子多核苷酸序列連接之反向重複序列多核苷酸表現，因此 dsRNA 具有莖與環結構。

【0435】iRNA 表現載體通常為 DNA 質體或病毒載體。可採用可與真核生物細胞相容，較佳為彼等與脊椎動物細胞相容之表現載體來製造重組構築體，供表現本文所說明之 iRNA。真核生物細胞表現載體係相關技藝上習知，且可從許多商品來源取得。通常，所提供之此等載體包含合宜之限制酶切割位點，供嵌入所需之核酸節段。可經全身性傳遞 iRNA 表現載體，如：經靜脈內或經肌內投藥、投藥至從患者外植之標靶細胞後再引進患者體內、

或採用可以進入所需標靶細胞中之任何其他方式。

【0436】iRNA 表現質體可與陽離子性脂質載劑(例如：寡染胺(Oligofectamine)或基於非陽離子性脂質之載劑(例如：Transit-TKO™)形成複合物轉染至標靶細胞。本發明範圍內亦包括持續一週或更久之多重脂質轉染法，供 iRNA 介導減弱靶向標靶 RNA 之不同區。可採用各種不同已知方法追蹤成功引進載體進入宿主細胞。例如，過渡轉染可以標記報導子為訊號，如：螢光標記物，如：綠色螢光蛋白質(GFP)。採用可提供轉染細胞對特定環境因子(例如：抗體與藥物)具有抗性之標記物，如：潮黴素 B (hygromycin B)來確認離體細胞之穩定轉染。

【0437】本文所說明方法與組成物可利用之病毒載體系統包括(但不限於)：(a)腺病毒載體；(b)反轉錄病毒載體，包括(但不限於)：慢病毒(lentivirus)載體、莫洛尼氏白血病病毒(moloney murine leukemia virus)等等；(c)腺相關病毒載體；(d)單純皰疹病毒載體；(e) SV 40 載體；(f)多瘤病毒載體；(g)乳突病毒載體；(h)小核糖核酸病毒載體；(i)痘病毒載體，如：正痘(orthopox)，例如：牛痘病毒載體或鳥痘，例如：金絲雀痘或禽痘；與(j)輔助病毒依賴性或無腸腺病毒。複製缺陷病毒亦有利。細胞基因體中不一定會引進不同載體。若需要時，該構築體可包括用於轉染之病毒序列。或者，該構築體可引進可以進行附加體型複製之載體，例如：EPV 與 EBV 載體。用於 iRNA 之重組表現之構築體通常需要調節元素，例如：啟動子、加強子等等，以確保 iRNA 於標靶細胞中之表現。下文將進一步說明有關載體與構築體之其他態樣。

【0438】適用於傳遞 iRNA 之載體包括足以在所需標靶細胞

或組織中表現 iRNA 之調節元素(啟動子、加強子等等)。可選擇該等調節元素來提供組成性或調節/誘發性表現。

【0439】可以例如：利用對某些生理調節劑(例如：循環葡萄糖含量或激素)敏感之誘發性調節序列準確調節 iRNA 之表現(Docherty 等人，1994, *FASEB J.* 8：20-24)。此等適用於細胞中或哺乳動物中調控 dsRNA 表現之誘發性表現系統包括例如：利用蛻皮激素、雌激素、黃體酮、四環素、二聚合之化學誘發劑、與異丙基-β-D1-硫代哌喃半乳糖苷(IPTG)之調節作用。熟悉此相關技術者將有能力依據 iRNA 轉殖基因之計畫用途選擇適當之調節/啟動子序列。

【0440】可使用包含編碼 iRNA 之核酸序列之病毒載體。例如：可使用反轉錄病毒載體(參見 miller 等人，*Meth. Enzymol.* 217：581-599(1993))。此等反轉錄病毒載體包含正確包裹病毒基因體並整合進入宿主細胞 DNA 時所必要之組份。選殖編碼 iRNA 之核酸序列進入一或多種載體中，促進傳遞核酸至患者中。有關反轉錄病毒載體之更詳細說明可參見例如：Boesen 等人之 *Biotherapy* 6：291-302(1994)，其說明使用反轉錄病毒載體傳遞 mdr1 基因至造血幹細胞，以便製造更能抵抗化療之幹細胞。其他說明反轉錄病毒載體於基因療法中用途之參考文獻為：Clowes 等人，J. Clin. Invest. 93：644-651(1994)；Kiem 等人，*Blood* 83：1467-1473(1994)；Salmons 與 Gunzberg, *Human Gene Therapy* 4：129-141(1993)；與 Grossman 與 Wilson, *Curr. Opin. In Genetics and Devel.* 3：110-114(1993)。計畫使用之慢病毒載體包括例如：美國專利案案號 6,143,520；5,665,557；與 5,981,276 所說明之基於 HIV 之載體，其揭示內容已

以引用之方式併入本文中。

【0441】亦計畫使用腺病毒來傳遞本發明 iRNA。腺病毒為特別值得注意之媒劑，例如：用於傳遞基因至呼吸上皮。腺病毒會自然感染呼吸上皮，在此造成輕度疾病。基於腺病毒之傳遞系統之其他標靶為肝臟、中樞神經系統、內皮細胞、與肌肉。腺病毒之優點在於可以感染非分裂細胞。Kozarsky 與 Wilson, *Current Opinion in Genetics and Development* 3：499-503(1993)提出有關基於腺病毒之基因療法之概論。Bout 等人, *Human Gene Therapy* 5：3-10(1994)證實使用腺病毒載體轉移基因至恒河猴之呼吸上皮。腺病毒於基因療法中之其他用途實例可參見 Rosenfeld 等人，*Science* 252：431-434(1991)；Rosenfeld 等人，*Cell* 68：143-155(1992)；Mastrangeli 等人，*J. Clin. Invest.* 91：225-234(1993)；PCT 公告案 WO94/12649；與 Wang 等人之 *Gene Therapy* 2：775-783(1995)。適合表現如本文所說明特徵之 iRNA 之 AV 載體、構築重組 AV 載體之方法及傳遞載體至標靶細胞之方法說明於 Xia H 等人(2002), *Nat. Biotech.* 20：1006-1010。

【0442】亦可使用腺相關病毒(AAV)載體來傳遞本發明 iRNA(Walsh 等人，Proc. Soc. Exp. Biol.Med. 204：289-300(1993)；美國專利案案號 5,436,146)。一項具體實施例中，可由具有例如：U6 或 H1 RNA 啟動子或巨細胞病毒(CMV)啟動子之重組 AAV 載體表現 iRNA，其係呈兩個分開之互補單股 RNA 分子。適合表現如本發明所說明特徵之 dsRNA 之 AAV 載體、構築重組 AV 載體之方法及傳遞載體至標靶細胞之方法說明於 Samulski R 等人(1987), *J. Virol.* 61：3096-3101；Fisher K J 等人(1996), *J. Virol,* 70：520-532；

Samulski R 等人(1989), *J. Virol.* 63：3822-3826；美國專利案案號 5,252,479；美國專利案案號 5,139,941；國際專利申請案案號 WO 94/13788；與國際專利申請案案號 WO 93/24641，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0443】另一種適合傳遞本發明 iRNA 之病毒載體為痘病毒，如：牛痘病毒，例如：減毒牛痘，如：經修飾之安卡拉(Ankara)病毒(MVA)或 NYVAC、鳥痘，如：禽痘或金絲雀痘。

【0444】病毒載體之向性可利用外套膜蛋白假性載體或來自其他病毒之其他表面抗原進行修飾，或適當時改用不同病毒外鞘蛋白質取代。例如，慢病毒載體可利用來自水泡性病毒(VSV)、狂犬病、伊波拉(Ebola)、蒙古拉(mokola)等等之表面蛋白質進行假性處理。AAV 載體可經過工程學使載體表現不同外鞘蛋白質血清型，而靶向不同細胞；參見例如：Rabinowitz J E 等人(2002), *J Virol* 76：791-801，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0445】載體之醫藥製劑中可包括含在可接受之稀釋劑中之載體，或可包括其中已包埋基因傳遞媒劑之緩釋基質。或者，若可從重組細胞(例如：反轉錄病毒載體)完整產生完整基因傳遞載體時，醫藥製劑可包括產生基因傳遞系統之一或多種細胞。

V. 本發明醫藥組成物

【0446】本發明亦包括一種包含本發明 iRNA 之醫藥組成物與調配物。另一項具體實施例中，本文提供包含本文說明之 iRNA 與醫藥上可接受之載體之醫藥組成物。

【0447】本文所採用片語"醫藥上可接受"係指彼等在完整之醫學判斷下適合與人類個體及動物個體組織接觸，且在合理之效

益/危險比值下不會有過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症之化合物、材料、組成物與/或劑型。

【0448】本文所採用片語"醫藥上可接受之載劑"係指醫藥上可接受之材料、組成物或媒劑，如：液態或固態填料、稀釋劑、賦形劑、製造助劑(例如：潤滑劑、滑石、硬脂酸鎂、碳脂酸鈣或硬脂酸鋅、或硬脂酸)、或溶劑包埋材料，其涉及從一個器官或身體之一部份攜帶或轉運該主題化合物至另一個器官或身體之一部份。各載劑必需在與調配物中其他成份之相容性之意義上為"可接受"，且對接受治療之個體無害。可作為醫藥上可接受之載劑之有些材料實例包括：(1) 糖類，如：乳糖、葡萄糖與蔗糖；(2)澱粉，如：玉米澱粉與馬鈴薯澱粉；(3)纖維素、與其衍生物，如：羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素與纖維素乙酸鹽；(4) 黃著膠粉末；(5)麥芽；(6)明膠；(7)潤滑劑，如：硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉與滑石；(8)賦形劑，如：可可奶油與栓劑蠟；(9)油類，如：花生油、玉米籽油、葵花油、芝麻油、橄欖油、玉米油與花生油；(10)甘醇類，如：丙二醇；(11)多元醇類，如：甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、與聚乙二醇；(12)酯類，如：油酸乙酯與月桂酸乙酯；(13)洋菜；(14)緩衝劑，如：氫氧化鎂與氫氧化鋁；(15)藻酸；(16)無熱原水；(17)等滲生理鹽水；(18)林格氏溶液(Ringer's solution)；(19)乙醇；(20) pH 緩衝液；(21)聚酯類、聚碳酸酯與/或聚酸酐；(22)體積膨脹劑，如：多肽類與胺基酸(23)血清組份，如：血清白蛋白、HDL與 LDL；與(22)用於醫藥調配物中之其他無毒性相容物質。

【0449】包含 iRNA 之醫藥組成物適用於治療與 C5 基因之表現或活性相關之疾病或病變，例如：補體成分 C5-相關疾病。此

等醫藥組成物係依據傳遞模式調配。其中一項實例為一種調配成以非經腸式傳遞而全身性投藥之組成物，例如：經皮下(SC)或經靜脈內(IV)傳遞。另一項實例為調配成直接傳遞至腦實質之組成物，例如：採用如：連續幫浦輸注至腦內。本發明醫藥組成物可投與足以抑制 C5 基因表現之劑量。通常，本發明 iRNA 之合適劑量將在每天每公斤接受者體重投與約 0.001 至約 200.0 毫克之範圍，通常在每天每公斤體重約 1 至 50 mg。例如：dsRNA 可投與每單劑約 0.01 mg/kg、約 0.05 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 1 mg/kg、約 1.5 mg/kg、約 2 mg/kg、約 3 mg/kg、約 10 mg/kg、約 20 mg/kg、約 30 mg/kg、約 40 mg/kg、或約 50 mg/kg。

【0450】例如：dsRNA 之投藥劑量可為約 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、或約 10 mg/kg。該所引用數值之間之數值與範圍亦計畫成為本發明之一部份。

【0451】另一項具體實施例中，dsRNA 之投藥劑量為約 0.1 至約 50 mg/kg、約 0.25 至約 50 mg/kg、約 0.5 至約 50 mg/kg、約 0.75 至約 50 mg/kg、約 1 至約 50 mg/kg、約 1.5 至約 50 mg/kg、約 2 至約 50 mg/kg、約 2.5 至約 50 mg/kg、約 3 至約 50 mg/kg、約 3.5 至

約 50 mg/kg、約 4 至約 50 mg/kg、約 4.5 至約 50 mg/kg、約 5 至約 50 mg/kg、約 7.5 至約 50 mg/kg、約 10 至約 50 mg/kg、約 15 至約 50 mg/kg、約 20 至約 50 mg/kg、約 20 至約 50 mg/kg、約 25 至約 50 mg/kg、約 25 至約 50 mg/kg、約 30 至約 50 mg/kg、約 35 至約 50 mg/kg、約 40 至約 50 mg/kg、約 45 至約 50 mg/kg、約 0.1 至約 45 mg/kg、約 0.25 至約 45 mg/kg、約 0.5 至約 45 mg/kg、約 0.75 至約 45 mg/kg、約 1 至約 45 mg/kg、約 1.5 至約 45 mg/kg、約 2 至約 45 mg/kg、約 2.5 至約 45 mg/kg、約 3 至約 45 mg/kg、約 3.5 至約 45 mg/kg、約 4 至約 45 mg/kg、約 4.5 至約 45 mg/kg、約 5 至約 45 mg/kg、約 7.5 至約 45 mg/kg、約 10 至約 45 mg/kg、約 15 至約 45 mg/kg、約 20 至約 45 mg/kg、約 20 至約 45 mg/kg、約 25 至約 45 mg/kg、約 25 至約 45 mg/kg、約 30 至約 45 mg/kg、約 35 至約 45 mg/kg、約 40 至約 45 mg/kg、約 0.1 至約 40 mg/kg、約 0.25 至約 40 mg/kg、約 0.5 至約 40 mg/kg、約 0.75 至約 40 mg/kg、約 1 至約 40 mg/kg、約 1.5 至約 40 mg/kg、約 2 至約 40 mg/kg、約 2.5 至約 40 mg/kg、約 3 至約 40 mg/kg、約 3.5 至約 40 mg/kg、約 4 至約 40 mg/kg、約 4.5 至約 40 mg/kg、約 5 至約 40 mg/kg、約 7.5 至約 40 mg/kg、約 10 至約 40 mg/kg、約 15 至約 40 mg/kg、約 20 至約 40 mg/kg、約 20 至約 40 mg/kg、約 25 至約 40 mg/kg、約 25 至約 40 mg/kg、約 30 至約 40 mg/kg、約 35 至約 40 mg/kg、約 0.1 至約 30 mg/kg、約 0.25 至約 30 mg/kg、約 0.5 至約 30 mg/kg、約 0.75 至約 30 mg/kg、約 1 至約 30 mg/kg、約 1.5 至約 30 mg/kg、約 2 至約 30 mg/kg、約 2.5 至約 30 mg/kg、約 3 至約 30 mg/kg、約 3.5 至約 30 mg/kg、約 4 至約 30 mg/kg、約 4.5 至約 30 mg/kg、約 5 至約

30 mg/kg、約 7.5 至約 30 mg/kg、約 10 至約 30 mg/kg、約 15 至約 30 mg/kg、約 20 至約 30 mg/kg、約 20 至約 30 mg/kg、約 25 至約 30 mg/kg、約 0.1 至約 20 mg/kg、約 0.25 至約 20 mg/kg、約 0.5 至約 20 mg/kg、約 0.75 至約 20 mg/kg、約 1 至約 20 mg/kg、約 1.5 至約 20 mg/kg、約 2 至約 20 mg/kg、約 2.5 至約 20 mg/kg、約 3 至約 20 mg/kg、約 3.5 至約 20 mg/kg、約 4 至約 20 mg/kg、約 4.5 至約 20 mg/kg、約 5 至約 20 mg/kg、約 7.5 至約 20 mg/kg、約 10 至約 20 mg/kg、或約 15 至約 20 mg/kg。該所引用數值之間之數值與範圍亦計畫成為本發明之一部份。

【0452】例如：dsRNA 之投藥劑量可為約 0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、或約 10 mg/kg。該所引用數值之間之數值與範圍亦計畫成為本發明之一部份。

【0453】另一項具體實施例中，dsRNA 之投藥劑量為約 0.5 至約 50 mg/kg、約 0.75 至約 50 mg/kg、約 1 至約 50 mg/kg、約 1.5 至約 50 mg/kg、約 2 至約 50 mg/kg、約 2.5 至約 50 mg/kg、約 3 至約 50 mg/kg、約 3.5 至約 50 mg/kg、約 4 至約 50 mg/kg、約 4.5 至

約 50 mg/kg、約 5 至約 50 mg/kg、約 7.5 至約 50 mg/kg、約 10 至約 50 mg/kg、約 15 至約 50 mg/kg、約 20 至約 50 mg/kg、約 20 至約 50 mg/kg、約 25 至約 50 mg/kg、約 25 至約 50 mg/kg、約 30 至約 50 mg/kg、約 35 至約 50 mg/kg、約 40 至約 50 mg/kg、約 45 至約 50 mg/kg、約 0.5 至約 45 mg/kg、約 0.75 至約 45 mg/kg、約 1 至約 45 mg/kg、約 1.5 至約 45 mg/kg、約 2 至約 45 mg/kg、約 2.5 至約 45 mg/kg、約 3 至約 45 mg/kg、約 3.5 至約 45 mg/kg、約 4 至約 45 mg/kg、約 4.5 至約 45 mg/kg、約 5 至約 45 mg/kg、約 7.5 至約 45 mg/kg、約 10 至約 45 mg/kg、約 15 至約 45 mg/kg、約 20 至約 45 mg/kg、約 20 至約 45 mg/kg、約 25 至約 45 mg/kg、約 25 至約 45 mg/kg、約 30 至約 45 mg/kg、約 35 至約 45 mg/kg、約 40 至約 45 mg/kg、約 0.5 至約 40 mg/kg、約 0.75 至約 40 mg/kg、約 1 至約 40 mg/kg、約 1.5 至約 40 mg/kg、約 2 至約 40 mg/kg、約 2.5 至約 40 mg/kg、約 3 至約 40 mg/kg、約 3.5 至約 40 mg/kg、約 4 至約 40 mg/kg、約 4.5 至約 40 mg/kg、約 5 至約 40 mg/kg、約 7.5 至約 40 mg/kg、約 10 至約 40 mg/kg、約 15 至約 40 mg/kg、約 20 至約 40 mg/kg、約 20 至約 40 mg/kg、約 25 至約 40 mg/kg、約 25 至約 40 mg/kg、約 30 至約 40 mg/kg、約 35 至約 40 mg/kg、約 0.5 至約 30 mg/kg、約 0.75 至約 30 mg/kg、約 1 至約 30 mg/kg、約 1.5 至約 30 mg/kg、約 2 至約 30 mg/kg、約 2.5 至約 30 mg/kg、約 3 至約 30 mg/kg、約 3.5 至約 30 mg/kg、約 4 至約 30 mg/kg、約 4.5 至約 30 mg/kg、約 5 至約 30 mg/kg、約 7.5 至約 30 mg/kg、約 10 至約 30 mg/kg、約 15 至約 30 mg/kg、約 20 至約 30 mg/kg、約 20 至約 30 mg/kg、約 25 至約 30 mg/kg、約 0.5 至約 20 mg/kg、約 0.75

至約 20 mg/kg、約 1 至約 20 mg/kg、約 1.5 至約 20 mg/kg、約 2 至約 20 mg/kg、約 2.5 至約 20 mg/kg、約 3 至約 20 mg/kg、約 3.5 至約 20 mg/kg、約 4 至約 20 mg/kg、約 4.5 至約 20 mg/kg、約 5 至約 20 mg/kg、約 7.5 至約 20 mg/kg、約 10 至約 20 mg/kg、或約 15 至約 20 mg/kg。另一項具體實施例中，dsRNA 之投藥劑量為約 10mg/kg 至約 30 mg/kg。該所引用數值之間之數值與範圍亦計畫成為本發明之一部份。

【0454】例如：個體可例如：經皮下或經靜脈內投與單劑醫療量之 iRNA，如：約 0.1、0.125、0.15、0.175、0.2、0.225、0.25、0.275、0.3、0.325、0.35、0.375、0.4、0.425、0.45、0.475、0.5、0.525、0.55、0.575、0.6、0.625、0.65、0.675、0.7、0.725、0.75、0.775、0.8、0.825、0.85、0.875、0.9、0.925、0.95、0.975、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、31、32、33、34、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、或約 50 mg/kg。該所引用數值之間之數值

與範圍亦計畫成為本發明之一部份。

【0455】有些具體實施例中，個體可例如：經皮下或經靜脈內投與多劑醫療量之 iRNA，如：劑量為約 0.1、0.125、0.15、0.175、0.2、0.225、0.25、0.275、0.3、0.325、0.35、0.375、0.4、0.425、0.45、0.475、0.5、0.525、0.55、0.575、0.6、0.625、0.65、0.675、0.7、0.725、0.75、0.775、0.8、0.825、0.85、0.875、0.9、0.925、0.95、0.975、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、31、32、33、34、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、或約 50 mg/kg。多劑量療程可包括每天投與醫療量之 iRNA，如：持續兩天、三天、四天、五天、六天、七天或更多天。

【0456】其他具體實施例中，該個體係接受例如：經皮下或經靜脈內重複投與醫療量之 iRNA，如：一劑約 0.1、0.125、0.15、0.175、0.2、0.225、0.25、0.275、0.3、0.325、0.35、0.375、0.4、0.425、0.45、0.475、0.5、0.525、0.55、0.575、0.6、0.625、0.65、

0.675、0.7、0.725、0.75、0.775、0.8、0.825、0.85、0.875、0.9、0.925、0.95、0.975、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、31、32、33、34、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、或約 50 mg/kg。重複劑量療程可包括依規律方式投與醫療量之 iRNA，如：每隔一天、每隔第三天、每隔第四天、一週兩次、一週一次、每隔一週、或一個月一次。

【0457】醫藥組成物可經靜脈內輸注持續一段時間，如：持續 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、與 21、22、23、24、或約 25 分鐘。可能例如：依規律方式重複該投藥法，如：每週、每兩週(亦即每隔一週)持續一個月、兩個月、三個月，四個月或更久。經過初次處理療程後，即可依較少頻率投藥治療。例如：經過每週或每兩週投藥一次持續三個月後，可以每個月重複一次，持續六個月或一年或更久。

【0458】醫藥組成物可以一天投藥一次，或 iRNA 可在一天內

依適當間隔投與兩個、三個或更多個小劑量，或甚至使用連續輸注或透過控制釋放之調配物傳遞。此時，各小劑量中之 iRNA 含量必需相對較少，以達到總日劑量。該劑量單位亦可組合以供持續傳遞數天，例如：採用常用之持續釋放調配物，其可歷經數天持續釋放 iRNA。持續釋放調配物係相關技藝上已知，且特別適用於在特定位點傳遞該製劑，如：可與本發明製劑一起使用。此具體實施例中，該劑量單位包含對應之多重日劑量。

【0459】其他具體實施例中，醫藥組成物之單一劑量可以為長效性，因此下一個劑量可在間隔不超過 3、4 或 5 天內或間隔不超過 1、2、3 或 4 週內投藥。本發明有些具體實施例中，本發明醫藥組成物之單一劑量係一週投藥一次。本發明其他具體實施例中，本發明醫藥組成物之單一劑量係每兩個月投藥一次。

【0460】熟悉此相關技術者咸了解某些因素會影響有效治療個體時所需之劑量與投藥時間，包括(但不限於)：疾病或病變之嚴重性、過去之治療、一般健康與/或該個體年齡、及其他現有疾病。此外，以醫療有效量之組成物治療該個體時可包括單次治療或連續治療。本發明所包括之個別 iRNA 可採用習知方法或使用本文說明之適當動物模式，依據活體內試驗估測其有效劑量及活體內半衰期。

【0461】小鼠基因學上之進展已產生許多小鼠模式，供探討各種不同人類疾病，如：可能因降低 C5 表現而受益之病變。此等模式可用於活體內測試 iRNA，並決定醫療有效劑量。合適小鼠模式係相關技藝上已知，且包括例如：膠原蛋白誘發之關節炎小鼠模式(Courtenay, J.S., 等人(1980) *Nature* 283, 666-668)、心肌缺血

(Homeister JW 與 Lucchesi BR(1994) *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 34：17－40)、卵白蛋白誘發之氣喘小鼠模式(例如：Tomkinson A., 等人(2001). *J. Immunol.* 166, 5792－5800)、(NZB×NZW)F1、mRL/Faslpr(MRL/lpr)與 BXSB 小鼠模式(Theofilopoulos, A. N.與 Kono, D. H. 1999 "鼠類狼瘡模式-基因專一性與全基因體研究(Murine lupus models：gene-specific and genome-wide studies))。述於 Lahita R. G.編輯之"全身性紅斑狼瘡(*Systemic Lupus Erythematosus*)"，第 3 版，p. 145. Academic Press, San Diego, CA)、小鼠 aHUS 模式(Goicoechea de Jorge 等人(2011)" 與補體 C5 相關之非典型溶血性尿毒症候群之發展(*The development of atypical hemolytic uremic syndrome depeds on complement C5*)", *J Am Soc Nephrol* 22：137-145)。

【0462】本發明醫藥組成物可依許多方式投藥，端賴是否需要局部或全身性治療及需要治療之區域而定。投藥法可能為局部(例如：採用穿皮式貼布)、經肺部，例如：吸入或吹入粉劑或氣霧劑，包括利用噴霧器；經氣管內、經鼻內、經表皮與穿皮、經口或非經腸式。非經腸式投藥法包括經靜脈內、經動脈內、經皮下、經腹膜內或經肌內注射或輸注；皮下，例如：經由植入裝置；或經顱內，例如：經腦實質內、鞘內或腦室內投藥。

【0463】iRNA 可依靶向方式傳遞到特定組織，如：肝臟(例如：肝臟之肝細胞)。

【0464】供局部投藥之醫藥組成物與調配物可包括穿皮式貼布、油膏、洗液、乳霜、凝膠、滴劑、栓劑、噴液、液體與粉劑。可能必須或需要使用常用之醫藥載劑、水性、粉狀或油性基質、

增稠劑等等。有塗層之保險套、手套等等亦適用。合適之局部調配物包括彼等由如本發明所說明特徵之 iRNA 與局部傳遞劑(如：脂質、脂質體、脂肪酸、脂肪酸酯類、類固醇、螯合劑與表面活性劑)混合者。合適脂質與脂質體包括中性(例如：二油醯基磷脂醯基 DOPE 乙醇胺、二肉豆蔻醯基磷脂醯基膽鹼 DMPC、二硬脂醯基磷脂醯基膽鹼)、陰性(例如：二肉豆蔻醯基磷脂醯基甘油 DMPG)與陽離子性(例如：二油醯基四甲基胺基丙基 DOTAP 與二油醯基磷脂醯基乙醇胺 DOTMA)。如本發明所說明特徵之 iRNA 可包埋在脂質體內或可與其(特定言之與陽離子性脂質體)形成複合物。或者，iRNA 可與脂質(特定言之與陽離子性脂質)複合。合適脂肪酸與酯類包括(但不限於)：花生四烯酸、油酸、廿碳烷酸、月桂酸、辛酸、癸酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、亞油酸、亞麻酸、二癸酸酯、三癸酸酯、甘油單油酸酯、甘油二月桂酸酯、甘油 1-單癸酸酯、1-十二碳基氮雜環庚烷-2-酮、醯基肉鹼、醯基膽鹼或 C1-20 烷基酯(例如：肉豆蔻酸異丙基酯 IPM)、單酸甘油脂、二酸甘油脂或其醫藥上可接受之鹽)。局部調配物詳細說明於美國專利案案號 6,747,014，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。

A.包含膜分子組合之 iRNA 調配物

【0465】本發明方法與組成物所使用之 iRNA 可調配物成含在膜分子組合(例如：脂質體或微胞)中傳遞。本文所採用術語"脂質體"係指由兩親性脂質排成至少一個雙層(例如：一個雙層或複數個雙層)所組成之囊泡。脂質體包括單層與多層囊泡，其具有由親脂性材料形成之膜與水性內部。該水性部份包含 iRNA 組成物。親脂性材料隔離該水性內部與水性外部(其通常不包括 iRNA 組成

物，但某些實例中可能包括)。脂質體適用於轉運及傳遞活性成份至作用位點。由於脂質體膜之結構類似生物膜，因此當施加脂質體至組織時，脂質體雙層會與細胞膜之雙層融合。當脂質體併入且繼續進行細胞過程時，包括 iRNA 之內部水性內容物即傳遞至細胞中，此時 iRNA 專一性結合標靶 RNA，並可介導 RNAi。有時候，脂質體亦會例如：主導 iRNA 專一性靶向特定細胞型態。

【0466】包含 RNAi 劑之脂質體可依各種不同方法製備。其中一項實例中，脂質體之脂質成分溶於清潔劑中，因此與脂質組份形成微胞。例如，脂質成分可為兩親性陽離子性脂質或脂質接合物。清潔劑具有高的臨界微胞濃度，且可能為非離子性。清潔劑實例包括膽酸鹽、CHAPS、辛基葡糖苷、去氧膽酸鹽、與月桂醯基肌胺酸。然後添加 RNAi 製劑至包括脂質組份之微胞中。脂質上之陽離子性基團與 RNAi 劑交互作用，在 RNAi 劑周圍縮合，形成脂質體。濃縮後，排除清潔劑(例如：採用透析法)，產生 RNAi 劑之脂質體製劑。

【0467】若必要時，可在縮合反應期間添加(例如：採用調控添加法)促進縮合之載劑化合物。例如，載劑化合物可為核酸以外之聚合物(例如：精胺或精脒)。亦可調整 pH 以便有利於縮合。

【0468】引進多核苷酸/陽離子性脂質複合物作為該傳遞媒劑之結構組份來製造安定之多核苷酸傳遞媒劑之方法進一步說明於例如：WO 96/37194，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。脂質體調配物亦包括以下文獻所說明方法實例之一個或多個態樣：Felgner, P. L.等人，*Proc. Natl. Acad. Sci.,* USA 8：7413-7417, 1987；美國專利案案號 4,897,355；美國專利案案號 5,171,678；

Bangham 等人之 *M. Mol. Biol.* 23：238, 1965；Olson 等人之 *Biochim. Biophys. Acta* 557：9, 1979；Szoka 等人之 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75：4194, 1978；Mayhew 等人之 *Biochim. Biophys. Acta* 775：169, 1984；Kim 等人之 *Biochim. Biophys. Acta* 728：339, 1983；與 Fukunaga 等人之 *Endocrinol.* 115：757, 1984。常用於製備適當大小之脂質凝集物作為傳遞媒劑使用之技術包括音波處理法與冷凍-解凍加擠壓法(參見例如：Mayer 等人之 *Biochim. Biophys. Acta* 858：161, 1986)。當需要一致之小(50 至 200 nm)且相當均一之凝集物時，可能使用微流體化法(Mayhew 等人之 *Biochim. Biophys. Acta* 775：169, 1984)。很容易採用此等方法來包裹 RNAi 劑製劑進入脂質體中。

【0469】脂質體分成兩大類。陽離子性脂質體為帶正電價之脂質體，其會與帶著電負價之核酸分子反應，形成安定複合物。帶正電價之核酸/脂質體複合物會與帶負電價之細胞表面結合，並在核內體中內化。由於核內體中為酸性 pH，因此脂質體會瓦解，釋出其內容物進入細胞質中(Wang 等人，*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987, 147, 980-985)。

【0470】對 pH-敏感或帶負電價之脂質體會包埋核酸，而不是與其複合。由於核酸與脂質均帶類似電價，因此會發生排斥而不是形成複合物。儘管如此，有些核酸會包埋在此等脂質體之水性內部。對 pH 敏感之脂質體已被用於傳遞編碼胸苷激酶基因之核酸至培養物之細胞單層中。已在標靶細胞中檢測到外源性基因之表現(Zhou 等人，*Journal of Controlled Release,* 1992, 19, 269-274)。

【0471】其中一種主要脂質體組成物型態包括除了天然衍生之磷脂醯基膽鹼以外之磷脂質。中性脂質體組成物可由例如：二

肉豆蔻醯基磷脂醯基膽鹼(DMPC)或二棕櫚醯基磷脂醯基膽鹼(DPPC)形成。陰離子性脂質體組成物通常係由二肉豆蔻醯基磷脂醯基甘油形成，而陰離子性基因融合性脂質體則主要由二油醯基磷脂醯基乙醇胺(DOPE)形成。另一種脂質體組成物係由磷脂醯基膽鹼(PC)形成，如，例如：大豆 PC 與蛋 PC。另一種係由磷脂質與/或磷脂醯基膽鹼與/或膽固醇之混合物形成。

【0472】於活體外與活體內引進脂質體進入細胞之其他方法實例包括美國專利案案號 5,283,185；美國專利案案號 5,171,678；WO 94/00569；WO 93/24640；WO 91/16024；Felgner, *J. Biol. Chem.* 269：2550, 1994；Nabel, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90：11307, 1993；Nabel, *Human Gene Ther.* 3：649, 1992；Gershon, *Biochem.* 32：7143, 1993；與 Strauss *EMBO J.* 11：417, 1992。

【0473】亦曾檢視非離子性脂質體系統，以判斷其傳遞藥物至皮膚之用途，特定言之包含非離子性表面活性劑與膽固醇之系統。曾利用包含 NovasomeTM I(二月桂酸甘油基酯/膽固醇/聚氧乙烯-10-硬脂基醚)與 NovasomeTM II(二硬脂酸甘油基酯/膽固醇/聚氧乙烯-10-硬脂基醚)之非離子性脂質體調配物傳遞環孢素-A 進入小鼠皮膚之真皮。結果顯示，此等非離子性脂質體系統可以有效促進環孢素-A 沉積在不同皮膚層內(Hu 等人 *S.T.P.Pharma. Sci.*, 1994, 4(6) 466)。

【0474】脂質體亦包括"立體上安定之"脂質體，本文所採用該名詞係指包含一或多種特異化脂質之脂質體，當引進脂質體，其可比缺乏此等特異化脂質之脂質體更增強其循環壽命。立體上安定之脂質體實例為彼等在脂質體形成囊泡之脂質部份中，(A)包含

一或多種配醣脂，如：單唾液酸神經節苷脂 GM_1，或(B)係經過一或多種親水性聚合物衍化，如：聚乙二醇(PEG)部份。雖然不希望受到任何特定理論之限制，但相關技藝上認為，至少針對包含神經節苷脂、鞘磷脂或 PEG-衍生之脂質之立體上安定之脂質體，增強此等立體上安定之脂質體之循環半衰期可以減少吸收進入細胞之網狀內皮系統(RES) (Allen 等人，*FEBS Letters,* 1987, 223, 42；Wu 等人，*Cancer Research,* 1993, 53, 3765)。

【0475】相關技藝上已知各種不同包含一或多種配醣脂之脂質體。Papahadjopoulos 等人(*Ann. N.Y. Acad. Sci.,* 1987, 507, 64)提出單唾液酸神經節苷脂 GM1、半乳糖腦苷脂硫酸酯與磷脂醯基肌醇改善脂質體之血液半衰期之能力。此等結果已闡述於 Gabizon 等人(*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.,* 1988, 85, 6949)。均頒與 Allen 等人之美國專利案案號 4,837,028 與 WO 88/04924 揭示之脂質體包含(1)鞘磷脂與(2)神經節苷脂 GM_1 或半乳糖腦苷脂硫酸酯。美國專利案案號 5,543,152(Webb 等人)揭示包含鞘磷脂之脂質體。WO 97/13499(Lim 等人)揭示包含 1,2-sn-二肉豆蔻醯基磷脂醯基膽鹼之脂質體。

【0476】一項具體實施例中，使用陽離子性脂質體。陽離子性脂質體之優點在於可與細胞膜融合。非陽離子性脂質體雖然無法如同漿膜一般有效融合，但可於活體內被巨噬細胞吸收，並可用於傳遞 RNAi 劑至巨噬細胞。

【0477】脂質體之其他優點包括：得自天然磷脂質之脂質體具有生物相容性與生物降解性；脂質體可併入廣範圍的水可溶性與脂質可溶性藥物；脂質體可保護包埋在其內部隔室內之 RNAi

劑免於被代謝與降解(Rosoff 說明於"醫藥劑型(Parmaceutical Dosage Forms)"，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，第一冊，p. 245)。製備脂質體調配物時之重要考量為脂質表面電價、囊泡大小及脂質體之水性體積。

【0478】帶正電價之合成性陽離子性脂質：N-[1-(2,3-二油醯基氧基)丙基]-N,N,N-三甲基氯化銨(DOTMA)可用於形成小脂質體，其與核酸自發性交互反應，形成脂質-核酸複合物，其可再與組織培養細胞之細胞膜之帶負電價之脂質融合，造成傳遞 RNAi 劑(有關 DOTMA 及其使用 DNA 之方法之說明可參見例如：Felgner, P. L.等人，Proc. Natl. Acad. Sci., USA 8：7413-7417, 1987 與美國專利案案號 4,897,355)。

【0479】DOTMA 類似物：1,2-雙(油醯基氧基)-3-(三甲基銨)丙烷(DOTAP)可與磷脂質組合使用，形成與 DNA-複合之囊泡。Lipofectin™ Bethesda Research Laboratories, Gaithersburg, Md.)為一種傳遞高陰離子性核酸進入活組織培養細胞之有效劑，其包含帶正電價之 DOTMA 脂質體，與帶負電價之多核苷酸自發性交互作用，形成複合物。當使用帶充份正電價之脂質體時，所得複合物上淨電價亦帶正電。依此方式製得之帶正電價複合物自發性附接帶負電價細胞表面，與漿膜融合，有效傳遞功能性核酸至例如組織培養細胞中。另一種可自商品取得之陽離子性脂質：1,2-雙(油醯基氧基)-3,3-(三甲基銨)丙烷(“DOTAP”)(Boehringer Mannheim, Indianapolis, Indiana)不同於 DOTMA 之處在於該油醯基部份係利用酯而非醚鍵結連接。

【0480】其他提出之陽離子性脂質化合物包括彼等已接合各

種不同部份者，包括例如：羧基精胺，其已接合兩種脂質中之一，且包括化合物，如：5-羧基精胺基甘胺酸二-十八碳基醯胺("DOGS")(Transfectam™, Promega, Madison, Wisconsin)與二棕櫚醯基磷脂醯基乙醇胺 5-羧基精胺基-醯胺("DPPES")(參見例如：美國專利案案號 5,171,678)。

【0481】另一種陽離子性脂質接合物包括經過膽固醇("DC-Chol")衍化之脂質，其已與 DOPE 組合調配至脂質體中(參見 Gao, X.與 Huang, L., *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 179：280, 1991)。有報告提出由聚離胺酸接合 DOPE 製成之脂聚離胺酸可以在血清之存在下有效轉染(Zhou, X.等人，*Biochim. Biophys. Acta* 1065：8, 1991)。某些細胞株中，此等包含接合陽離子性脂質之脂質體據稱比包含 DOTMA 之組成物具有更低之毒性，並可提供更有效之轉染。其他可自商品取得之陽離子性脂質產品包括 DMRIE 與 DMRIE-HP(Vical, La Jolla, California)與脂染胺(Lipofectamine)(DOSPA)(Life Technology, Inc., Gaithersburg, Maryland)。其他適合傳遞寡核苷酸之陽離子性脂質說明於 WO 98/39359 與 WO 96/37194。

【0482】脂質體調配物特別適合局部投藥，脂質體比其他調配物具有數項優點。此等優點包括降低與全身性高度吸收所投與藥物有關之副作用、提高所投與藥物在所需標靶處之累積量、及投與 RNAi 劑至皮膚中之能力。有些實施例中，採用脂質體傳遞 RNAi 劑至表皮細胞，且亦加強 RNAi 劑滲透進入皮膚組織，例如：進入皮膚。例如：脂質體可局部施用。藥物調配成脂質體局部傳遞至皮膚之作用已有文獻說明(參見例如：Weiner 等人，*Journal of*

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

【0483】亦曾檢測非離子性脂質體系統來判斷其於傳遞藥物至皮膚之用途，特定言之包含非離子性表面活性劑與膽固醇之系統。採用包含 Novasome I(甘油基二月桂酸酯/膽固醇/聚氧乙烯-10-硬脂基醚)與 Novasome II(甘油基二硬脂酸酯/ 膽固醇/聚氧乙烯-10-硬脂基醚)之非離子性脂質體調配物來傳遞藥物至小鼠皮膚之真皮。此等使用 RNAi 劑之調配物適用於治療皮膚病變。

【0484】包括 iRNA 之脂質體可具有高度變形性。此等變形性讓脂質體得以滲透比脂質體平均半徑更小之小孔。例如：類轉移體(transfersomes)即為一種可變形之脂質體。可以添加表面邊界活化劑(通常為表面活性劑)至標準脂質體組成物中來製備類轉移體。包括 RNAi 劑之類轉移體可為例如經皮下注射傳遞，以傳遞 RNAi 劑至皮膚中之角質細胞。為了穿過完整之哺乳動物皮膚，脂質囊泡必需在合適之跨皮梯度的影響下穿過一系列細孔，每個孔之直徑均小於 50 nm。此外，基於脂質之性質，此等類轉移體可以自行最適化(配合例如：皮膚中之小孔形狀)、自行修補，並經常不需要切斷即可到達其標靶，並經常可自行裝載。

【0485】其他適合本發明之調配物說明於美國臨時申請案序號 61/018,616(申請日：2008 年 1 月 2 日)；61/018,611(申請日：2008

年 1 月 2 日)；61/039,748(申請日：2008 年 3 月 26 日)；61/047,087(申請日：2008 年 4 月 22 日)與 61/051,528(申請日：2008 年 5 月 8 日)。PCT 申請案案號 PCT/US2007/080331(申請日：2007 年 10 月 3 日)亦說明適合本發明之調配物。

【0486】類轉移體為另一種脂質體型態，且為可高度變形之脂質凝集體，其係傳遞藥物之媒劑之值得注意之候選物。類轉移體可稱為脂質液滴，其可高度變形，因此容易穿透小於液滴之小孔。類轉移體可適應所使用之環境，例如：其可自行最適化(配合皮膚之孔形狀)、自行修補，並經常不需要切斷即可到達其標靶，並經常可自行裝載。可以添加表面邊界活化劑(通常為表面活性劑)至標準脂質體組成物中來製備類轉移體。類轉移體曾用於傳遞血清白蛋白至皮膚。類轉移體所介導傳遞血清白蛋白已顯示與經皮下注射包含血清白蛋白之溶液一樣有效。

【0487】表面活性劑可廣泛用於如乳液(包括微乳液)與脂質體之調配物。許多不同型態之表面活性劑(包括天然與合成性)之性質最常用之分類與分級方式為親水性/疏水性平衡值(HLB)。親水性基團(亦稱為"頭基")為調配物中所採用不同表面活性劑提供最適用之分類方式(Rieger 述於“醫藥劑型(Parmaceutical Dosage Forms)”, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285)。

【0488】若表面活性劑分子未離子化，則歸類於非離子性表面活性劑。非離子性表面活性劑廣泛用於醫藥與化妝品，且不適用於大範圍之 pH 值。通常其 HLB 值範圍為 2 至約 18，依其結構而定。非離子性表面活性劑包括非離子性酯類，如：乙二醇酯類、丙二醇酯類、甘油基酯類、聚甘油基酯類、山梨糖醇酐酯類、蔗

糖酯類與乙氧基化酯類。此類表面活性劑亦包含非離子性烷醇醯胺類與醚類，如：脂肪酸醇乙氧化物、丙氧化醇、與乙氧基化/丙氧基化嵌段聚合物。聚氧乙烯表面活性劑為最常用之非離子性表面活性劑類之成員。

【0489】若溶解或分散於水中之表面活性劑分子攜帶負電價時，則該表面活性劑歸類為陰離子性。陰離子性表面活性劑包括羧酸鹽類，如：皂類、乳醯酸醯基酯類、胺基酸之醯基醯胺類、硫酸之酯類(如：硫酸烷基酯與硫酸乙氧基化烷基酯類)、磺酸酯類(如：苯磺酸烷基酯、羥乙基磺酸醯基酯、牛磺酸醯基酯與磺基琥珀酸酯類)、與磷酸酯類。陰離子性表面活性劑類之最重要成員為硫酸烷基酯類與皂類。

【0490】若溶解或分散於水中之表面活性劑分子攜帶正電價時，則該表面活性劑歸類為陽離子性。陽離子性表面活性劑包括四級銨鹽類與乙氧基化胺類。該四級銨鹽類為此類物質之最常用成員。

【0491】若表面活性劑分子有能力攜帶正電價或負電價時，該表面活性劑則歸類於兩親性。兩親性表面活性劑包括丙烯酸衍生物、經取代之烷基醯胺類、N-烷基甜菜鹼與磷脂。

【0492】表面活性劑於藥品、調配物與乳液中之用法已有說明(Rieger 述於 “醫藥劑型(Parmaceutical Dosage Forms)"，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285)。

【0493】本發明方法所使用之 iRNA 亦可呈微胞調配物提供。本文中 “微胞” 之定義為一種特別之分子集合，其中兩親性分子呈球狀結構排列，因此分子之所有疏水性部份均向內，讓親

水性部份與周圍水相接觸。若環境為疏水性時，其排列則相反。

【0494】適合穿過皮膚膜傳遞之混合微胞調配物之可能製法為混合 siRNA 組成物之水溶液、C8 至 C22 烷基硫酸之鹼金屬鹽與微胞形成性化合物。微胞形成性化合物實例包括卵磷脂、玻尿酸、玻尿酸之醫藥上可接受之鹽、乙醇酸、乳酸、洋甘菊萃取物、小黃瓜萃取物、油酸、亞油酸、亞麻酸、甘油單油酸酯、單油酸酯、單月桂酸酯、琉璃苣油、月見草油、薄荷醇、三羥基側氧基膽烷基甘胺酸與其醫藥上可接受之鹽、甘油、聚甘油、離胺酸、聚離胺酸、甘油三油酸酯、聚氧乙烯醚類與其類似物、聚多卡醇(polidocanol)烷基醚類與其類似物、鵝去氧膽酸鹽、去氧膽酸鹽、與其混合物。微胞形成性化合物可能與烷基硫酸鹼金屬鹽同時或之後添加。實質上任何混合成份均可形成混合微胞，但需要激烈混合，以提供較小尺寸的微胞。

【0495】其中一種方法中，製備包含 siRNA 組成物與至少一種烷基硫酸鹼金屬鹽之第一微胞組成物。該第一微胞組成物再與至少三種微胞形成性化合物形成混合微胞組成物。另一種方法中，微胞組成物製法為混合 siRNA 組成物、烷基硫酸鹼金屬鹽與至少一種微胞形成性化合物，然後在激烈混合下添加其餘微胞形成性化合物。

【0496】可能添加苯酚與/或間甲酚至混合微胞組成物中，以安定調配物，並保護防止細菌生長。或者，苯酚與/或間甲酚可能與微胞形成性成份一起添加。亦可在形成混合微胞組成物後添加等滲劑，如甘油。

【0497】呈噴液方式傳遞微胞調配物時，調配物可裝進氣霧

劑配送器中，在該配送器中填裝推進劑。配送器中之推進劑在加壓下呈液態。調整成份比例，以使水相與推進劑相合而為一，亦即呈單一相。若出現兩相時，必需先搖動配送器，再通過例如定量閥門配送一部份內容物。將會從定量閥門呈細霧推送出所配送劑量之醫藥劑。

【0498】推進劑可包括含氫之氯氟碳化物、含氫之氟碳化物、二甲基醚與乙醚。某些具體實施例中，可使用 HFA 134a(1,1,1,2四氟乙烷)。

【0499】必要成份之明確濃度可由相當直接之實驗決定。從口腔吸收時，經常需要使劑量比透過注射或經過胃腸道投藥之劑量提高例如至少兩倍或三倍。

B. 脂質粒子

【0500】iRNA，例如：本發明 dsRNA 可以完全包埋在脂質調配物，例如：LNP 或其他核酸-脂質粒子。

【0501】本文所採用術語"LNP"係指安定之核酸-脂質粒子。LNP 通常包含陽離子性脂質、非陽離子性脂質、與防止粒子(例如：PEG-脂質接合物)凝集之脂質。LNP 極適用於全身性投藥用途，因為其在經靜脈內(i.v.)注射後，具有延長之循環壽命，並可在遠方位點(例如：離開投藥位點之身體部位)累積。LNP 包括"pSPLP"，其包括包埋之縮合劑-核酸複合物，其說明於 PCT 公開案案號 WO 00/03683。本發明粒子典型地具有平均直徑約 50 nm 至約 150nm，更典型為約 60 nm 至約 130 nm，更典型為約 70 nm 至約 110 nm，最典型為約 70 nm 至約 90 nm，且實質上無毒。此外，當核酸存在於本發明之核酸-脂質粒子中時，可以在水溶液中抵抗

核酸酶之降解。核酸-脂質粒子與其製法揭示於例如：美國專利案案號 5,976,567；5,981,501；6,534,484；6,586,410；6,815,432；美國公開案案號 2010/0324120 與 PCT 公開案案號 WO 96/40964。

【0502】另一項具體實施例中，脂質對藥物之比值(質量/質量比值)(例如：脂質對 dsRNA 比值)將在約 1：1 至約 50：1 之範圍，約 1：1 至約 25：1、約 3：1 至約 15：1、約 4：1 至約 10：1、約 5：1 至約 9：1、或約 6：1 至約 9：1。上述範圍之間之範圍亦包括在本發明之一部份。

【0503】該陽離子性脂質可為例如：N,N-二油基-N,N-二甲基氯化銨(DODAC)、N,N-二硬脂基-N,N-二甲基溴化銨(DDAB)、N-(1-(2,3-二油醯基氧基)丙基)-N,N,N-三甲基氯化銨(DOTAP)、N-(1-(2,3-二油基氧基)丙基)-N,N,N-三甲基氯化銨(DOTMA)、N,N-二甲基-2,3-二油基氧基)丙基胺(DODMA)、1,2-二亞油基氧基-N,N-二甲基胺基丙烷(DLinDMA)、1,2-二亞麻基氧基-N,N-二甲基胺基丙烷(DLenDMA)、1,2-二亞油基胺甲醯基氧基-3-二甲基胺基丙烷(DLin-C-DAP)、1,2-二亞油基氧基-3-(二甲基胺基)乙醯氧基丙烷(DLin-DAC)、1,2-二亞油基氧基-3-(N-嗎啉基)丙烷(DLin-MA)、1,2-二亞油醯基-3-二甲基胺基丙烷(DLinDAP)、1,2-二亞油基硫-3-二甲基胺基丙烷(DLin-S-DMA)、1-亞油醯基-2-亞油基氧基-3-二甲基胺基丙烷(DLin-2-DMAP)、1,2-二亞油基氧基-3-三甲基胺基丙烷氯化物鹽(DLin-TMA.Cl)、1,2-二亞油醯基-3-三甲基胺基丙烷氯化物鹽(DLin-TAP.Cl)、1,2-二亞油基氧基-3-(N-甲基-N-哌啉基)丙烷(DLin-MPZ)、或 3-(N,N-二亞油基胺基)-1,2-丙二醇(DLinAP)、3-(N,N-二油基胺基)-1,2-丙二醇(DOAP)、1,2-二亞油基側氧基

-3-(2-N,N-二甲基胺基)乙氧基丙烷(DLin-EG-DMA)、1,2-二亞麻基氧基-N,N-二甲基胺基丙烷(DLinDMA)、2,2-二亞油基-4-二甲基胺基甲基-[1,3]-二氧雜環戊烷(DLin-K-DMA)或其類似物、(3aR,5s,6aS)-N,N-二甲基-2,2-二((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯基)四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-胺(ALN100)、4-(二甲基胺基)丁酸(6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基酯(MC3)、1,1'-(2-(4-(2-((2-(雙(2-羥基十二碳烷基)胺基)乙基)(2-羥基十二碳基)胺基)乙基)哌啡-1-基)乙基氮烷二基(azanediyl))十二碳-2-醇(Tech G1)、或其混合物。陽離子性脂質佔粒子中總脂質含量之約20莫耳%至約50莫耳%或約40 莫耳%。

【0504】另一項具體實施例中，可使用化合物2,2-二亞油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷製備脂質-siRNA 奈米粒子。2,2-二亞油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷之合成法說明於美國臨時專利申請案案號 61/107,998(申請日：2008 年 10 月 23 日)，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0505】一項具體實施例中，脂質-siRNA 粒子包括 40% 2, 2-二亞油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷：10% DSPC：40% 膽固醇：10% PEG-C-DOMG(莫耳百分比)，粒度為 63.0 ± 20 nm，及 0.027 siRNA/脂質比值。

【0506】該離子化/非陽離子性脂質可為陰離子性脂質或中性脂質，包括但不限於，二硬脂醯基磷脂醯基膽鹼(DSPC)、二油醯基磷脂醯基膽鹼(DOPC)、二棕櫚醯基磷脂醯基膽鹼(DPPC)、二油醯基磷脂醯基甘油(DOPG)、二棕櫚醯基磷脂醯基甘油(DPPG)、二油醯基-磷脂醯基乙醇胺(DOPE)、棕櫚醯基油醯基磷脂醯基膽鹼

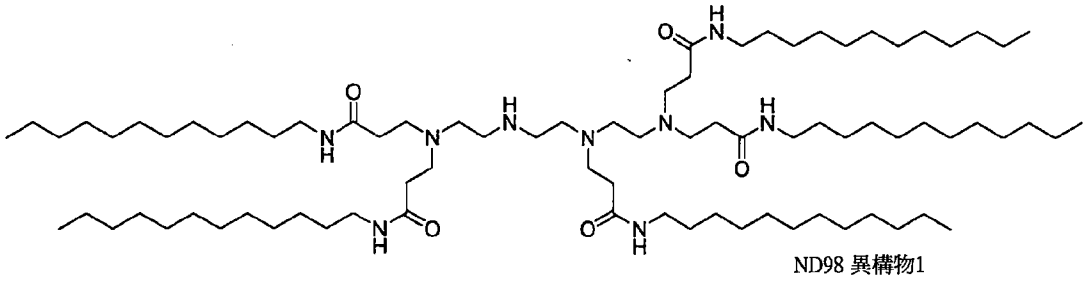
(POPC)、棕櫚醯基油醯基磷脂醯基乙醇胺(POPE)、二油醯基-磷脂醯基乙醇胺 4-(N-馬來醯亞胺基甲基)-環己烷-1-羧酸鹽(DOPE-mal)、二棕櫚醯基磷脂醯基乙醇胺(DPPE)、二肉豆蔻醯基磷酸乙醇胺(DMPE)、二硬脂醯基-磷脂醯基-乙醇胺(DSPE)、16-O-單甲基 PE、16-O-二甲基 PE、18-1-反式 PE、1-硬脂醯基-2-油醯基-磷脂醯基乙醇胺(SOPE)、膽固醇、或其混合物。若包含膽固醇時，該非陽離子性脂質可佔粒子中總脂質含量之約 5 莫耳%至約 90 莫耳%、約 10 莫耳%、或約 58 莫耳%。

【0507】該抑制粒子凝集之接合脂質可為例如：聚乙二醇(PEG)-脂質，包括但不限於，PEG-二醯基甘油(DAG)、PEG-二烷基氧丙基(DAA)、PEG-磷脂質、PEG-神經醯胺(Cer)，或其混合物。PEG-DAA 接合物可為例如：PEG-二月桂基氧丙基(C_{i_2})、PEG-二肉豆蔻基氧丙基(C_{i_4})、PEG-二棕櫚基氧丙基(C_{i_6})、或 PEG-二硬脂基氧丙基($C]_8$)。該防止粒子凝集之接合脂質可佔粒子中總脂質含量之 0 莫耳%至約 20 莫耳%或約 2 莫耳%。

【0508】有些具體實施例中，該核酸-脂質粒子可進一步包括膽固醇，例如：佔粒子中總脂質含量之約 10 莫耳%至約 60 莫耳%或約 48 莫耳%。

【0509】一項具體實施例中，可使用類脂質 ND98· 4HCl(MW 1487)(參見美國專利申請案案號 12/056,230(申請日：3/26/2008，其揭示內容已以引用之方式併入本文中)、膽固醇(Sigma-Aldrich)、與 PEG-神經醯胺 C16(Avanti Polar Lipids)製備脂質-dsRNA 奈米粒子(亦即 LNP01 粒子)。分別於乙醇中製備各儲備液如下：ND98，133 mg/ml；膽固醇，25 mg/ml；PEG-神經醯胺 C16，100 mg/ml。

然後由 ND98、膽固醇、與 PEG-神經醯胺 C16 儲備液依例如：42：48：10 莫耳比組合。組合之脂質溶液再與 dsRNA 水溶液(例如：乙酸鈉溶液，pH 5)混合，使最終乙醇濃度為約 35-45%，最終乙酸鈉濃度為約 100-300 mM。通常會在混合時自發形成脂質-dsRNA 奈米粒子。依所需粒度分佈而定，所得奈米粒子混合物可使用例如：熱桶擠押機，如：Lipex Extruder(Northern Lipids, Inc)，經過聚碳酸酯膜(例如：截斷值 100 nm)擠押。有時候可以省略擠押步驟。可採用例如：透析或切向流過濾法排除乙醇，並同時進行緩衝液交換。緩衝液可與例如：約 pH 7，例如：約 pH 6.9、約 pH 7.0、約 pH 7.1、約 pH 7.2、約 pH 7.3、或約 pH 7.4 之磷酸鹽緩衝生理鹽水(PBS)交換。



ND98 異構物1

式 1

【0510】LNP01 調配物說明於，例如：國際申請案公開案案號 WO 2008/042973，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0511】其他脂質-dsRNA 調配物實例說明於表 1。

【0512】 表 1

	可離子化/陽離子性脂質	陽離子性脂質/非陽離子性脂質/膽固醇/PEG-脂質接合物 脂質：siRNA 比值
SNALP-1	1,2-二亞麻基氧基-N,N-二甲基胺基丙烷(DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/膽固醇/PEG-cDMA (57.1/7.1/34.4/1.4) 脂質：siRNA ~ 7：1
2-XTC	2,2-二亞油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷(XTC)	XTC/DPPC/膽固醇/PEG-cDMA 57.1/7.1/34.4/1.4 脂質：siRNA ~ 7：1
LNP05	2,2-二亞油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷(XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 脂質：siRNA ~ 6：1
LNP06	2,2-二亞油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷(XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 脂質：siRNA ~ 11：1
LNP07	2,2-二亞油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷(XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, 脂質：siRNA ~ 6：1
LNP08	2,2-二亞油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷(XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5， 脂質：siRNA ~ 11：1
LNP09	2,2-二亞油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷(XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA 10：1
LNP10	(3aR,5s,6aS)-N,N-二甲基-2,2-二((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯基)四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-胺(ALN100)	ALN100/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA 10：1
LNP11	4-(二甲基胺基)丁酸(6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基酯(MC3)	MC-3/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA 10：1
LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(雙(2-羥基十二碳烷基)胺基)乙基)(2-	Tech G1/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA 10：1

	羥基十二碳烷基)胺基)乙基)哌啡-1-基)乙基氮烷二基(azanediyl))十二碳-2-醇(Tech G1)	
LNP13	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA：33：1
LNP14	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 40/15/40/5 脂質：siRNA：11：1
LNP15	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG/GalNAc-PEG-DSG 50/10/35/4.5/0.5 脂質：siRNA：11：1
LNP16	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA：7：1
LNP17	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA：10：1
LNP18	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA：12：1
LNP19	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/35/5 脂質：siRNA：8：1
LNP20	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DPG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA：10：1
LNP21	C12-200	C12-200/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA：7：1
LNP22	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 脂質：siRNA：10：1

DSPC：二硬脂醯基磷脂醯基膽鹼

DPPC：二棕櫚醯基磷脂醯基膽鹼

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

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

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

【0513】包含 SNALP(1,2-二亞麻基氧基-N,N-二甲基胺基丙烷(DLinDMA))之調配物說明於國際公開案案號 WO2009/127060(申請日：2009 年 4 月 15 日)，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0514】包含 XTC 之調配物說明於例如：美國臨時案序號 61/148,366(申請日：2009 年 1 月 29 日)；美國臨時案序號 61/156,851(申請日：2009 年 3 月 2 日)；美國臨時案序號(申請日：2009 年 6 月 10 日)；美國臨時案序號 61/228,373(申請日：2009 年 7 月 24 日)；美國臨時案序號 61/239,686(申請日：2009 年 9 月 3 日)，及國際申請案案號 PCT/US2010/022614(申請日：2010 年 1 月 29 日)，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0515】包含 MC3 之調配物說明於例如：美國公開案案號 2010/0324120(申請日：2010 年 6 月 10 日)，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0516】包含 ALNY-100 之調配物說明於例如：國際專利申請案案號 PCT/US09/63933(申請日：2009 年 11 月 10 日)，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0517】包含 C12-200 之調配物說明於美國臨時案序號 61/175,770(申請日：2009 年 5 月 5 日)與國際申請案案號 PCT/US10/33777(申請日：2010 年 5 月 5 日)，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。

可離子化/陽離子性脂質之合成法

【0518】本發明核酸-脂質粒子所使用之任何化合物，例如：陽離子性脂質等等均可採用已知有機合成技術製備，包括實例中更詳細說明之方法。所有取代基均如下文中定義，除非另有說明。

【0519】"烷基"意指包含 1 至 24 個碳原子之直鏈或分支之非環狀或環狀飽和脂系烴。代表性飽和直鏈烷基包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基等等；而飽和之分支烷基包括異丙基、第二丁基、異丁基、第三丁基、異戊基等等。代表性飽和環狀烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基等等；而不飽和環狀烷基包括環戊烯基與環己烯基等等。

【0520】"烯基"意指在相鄰碳原子之間包含至少一個雙鍵之如上述定義之烷基。烯基包括順式與反式異構物。代表性之直鏈與分支烯基包括乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-甲基-1-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基等等。

【0521】"炔基"意指在相鄰碳之間再包含至少一個參鍵之如上述定義之任何烷基或烯基。代表性之直鏈與分支炔基包括乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基等等。

【0522】"醯基"意指任何烷基、烯基或炔基中附接點之碳被如下文定義之側氧基取代。例如：-C(=O)烷基、-C(=O)烯基與-C(=O)炔基均為醯基。

【0523】"雜環"意指 5-至 7-員單環狀或 7-至 10-員雙環狀之雜環，其係飽和、不飽和或芳香系，且其包含 1 或 2 個分別獨立選

自氮、氧與硫之雜原子，且其中該氮與硫雜原子可視需要氧化，且氮雜原子可視需要四級化，包括其中任何上述雜環與苯環稠合形成之雙環。雜環可利用任何雜原子或碳原子附接。雜環包括如下文定義之雜芳基。雜環包括嗎啉基、吡咯啶酮基、吡咯啶基、哌啶基、哌啡基、乙內醯脲基、戊內醯胺基、環氧乙烷基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基、四氫硫哌喃基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基、四氫硫哌喃基等等。

【0524】本文所採用術語"可視需要經取代之烷基"、"可視需要經取代之烯基"、"可視需要經取代之炔基"、"可視需要經取代之醯基"與"可視需要經取代之雜環”意指當經取代時，其中至少一個氫原子被取代基置換。若為側氧基取代基(=O)時，有兩個氫原子被置換。此時，取代基包括側氧基、鹵素、雜環、-CN、-ORx、-NRxRy、-NRxC(=O)Ry、-NRxSO2Ry、-C(=O)Rx、-C(=O)ORx、-C(=O)NRxRy、-SOnRx 與-SOnNRxRy，其中 n 為 0、1 或 2，Rx 與 Ry 相同或不同，且分別獨立氫、烷基或雜環，且各該烷基與雜環取代基可進一步經側氧基、鹵素、-OH、-CN、烷基、-ORx、雜環、-NRxRy、-NRxC(=O)Ry、-NRxSO2Ry、-C(=O)Rx、-C(=O)ORx、-C(=O)NRxRy、-SOnRx 與-SOnNRxRy 中一個或多個取代。

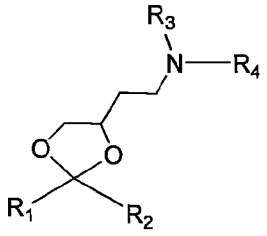
【0525】"鹵素"意指氟、氯、溴與碘。

【0526】有些具體實施例中，本發明之方法需要使用保護基。保護基方法係熟悉此相關技術者習知者(參見例如："有機合成法之保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)", Green, T.W. 等人，Wiley-Interscience, New York City, 1999)。簡言之，本發明

內容中之保護基為任何可降低或消除不期望之官能基反應性之基團。保護基可加在官能基上，以遮蔽其在某些反應期間之反應性，以後再脫除恢復原有之官能基。有些具體實施例中，使用"醇保護基"。"醇保護基"為任何可降低或消除不期望之醇官能基反應性之基團。保護基可採用熟悉此相關技術者習知之技術添加與脫除。

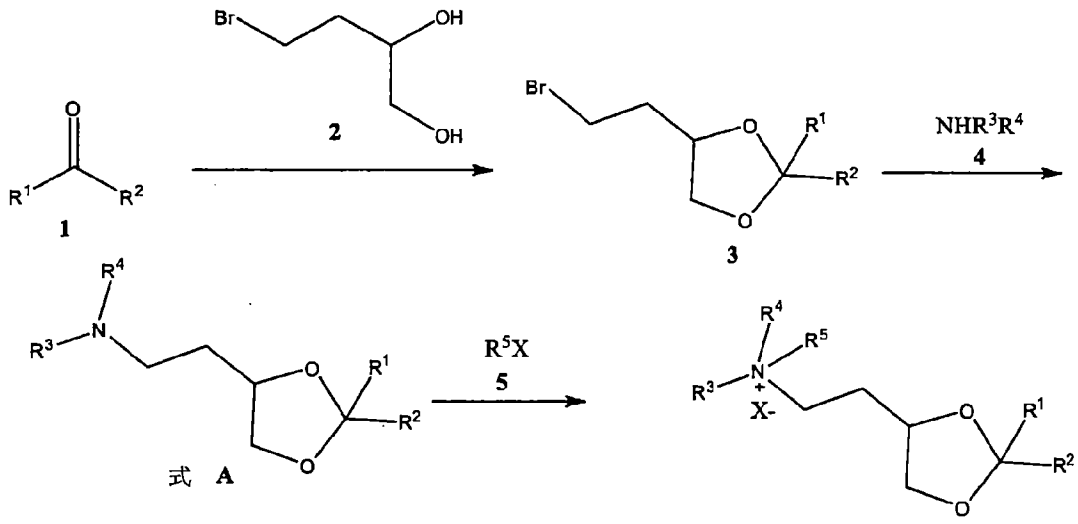
式 A 之合成法

【0527】有些具體實施例中，本發明核酸-脂質粒子係使用式 A 之陽離子性脂質調配：



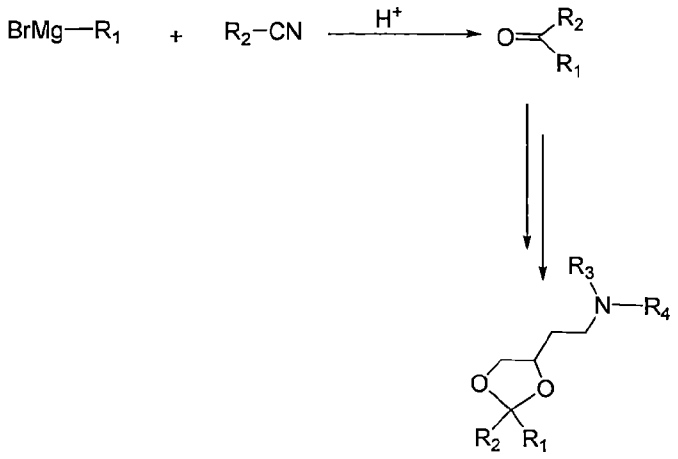
其中 R1 與 R2 分別獨立為烷基、烯基或炔基，其各可視需要經取代，且 R3 與 R4 分別獨立為低碳數烷基，或 R3 與 R4 可一起形成可視需要經取代之雜環。有些具體實施例中，該陽離子性脂質為 XTC(2,2-二亞油基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷)。通常上式 A 脂質可依下列反應第 1 圖或 2 製備，其中所有取代基均如上述定義，除非另有說明。

【0528】反應第 1 方案



可依反應第 1 方案製備脂質 A，其中 R1 與 R2 分別獨立為烷基、烯基或炔基，各可視需要經取代，且 R3 與 R4 分別獨立為低碳數烷基，或 R3 與 R4 可一起形成可視需要經取代之雜環。酮 1 與溴化物 2 可以購自商品或依熟悉此相關技術者已知方法製備。1 與 2 之反應產生縮酮 3。使用胺 4 處理縮酮 3，產生式 A 脂質。式 A 脂質可使用式 5 有機鹽轉化成相應銨鹽，其中 X 為選自下列之陰離子性抗衡離子：鹵素、氫氧根、磷酸根、硫酸根等等。

【0529】反應第 2 方案



或者，可依據反應第 2 方案製備酮 1 起始物。格林納試劑(Grignard

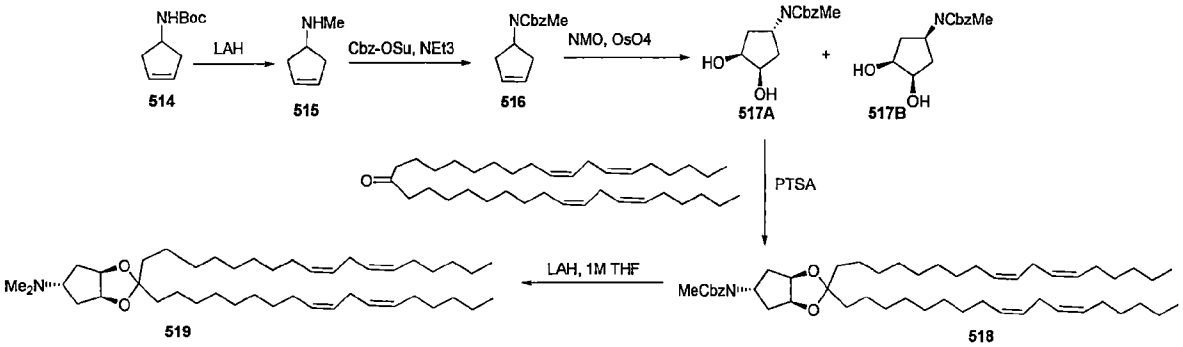
reagent)6 與氰化物 7 可以購自商品或依熟悉此相關技術者已知方法製備。6 與 7 反應，產生酮 1。酮 1 可依反應第 1 方案所述轉化成式 A 之相應脂質。

【0530】 MC3 之合成法

DLin-M-C3-DMA(亦即 4-(二甲基胺基)丁酸(6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基酯)之製法如下。取含(6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-醇(0.53 g)、4-N,N-二甲基胺基丁酸鹽酸鹽(0.51 g)、4-N,N-二甲基胺基吡啶(0.61g)與 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.53 g)之二氯甲烷(5 mL)溶液於室溫下攪拌一夜。依序使用稀鹽酸與稀釋之碳酸氫鈉水溶液洗滌溶液。取有機部份經無水硫酸鎂脫水，過濾，於旋轉蒸發器上排除溶劑。讓殘質通過矽膠管柱(20 g)，使用 1-5%甲醇/二氯甲烷梯度溶離。取包含純化產物之溶離份合併，排除溶劑，產生無色油狀物(0.54 g)。

【0531】 ALNY-100 之合成法

採用下列反應第 3 方案合成縮酮 519 [ALNY-100]：



【0532】 515 之合成法

於 0℃與氮蒙氣下，在雙頸 RBF(1L)中，在含 $LiAlH_4$(3.74 g, 0.09852 mol)之 200 ml 無水 THF 攪拌懸浮液中慢慢添加含 514(10g,

0.04926mol)之 70 mL THF 溶液。添加完畢後，讓反應混合物回升至室溫，然後加熱至回流 4h。以 TLC 追蹤反應進度。反應完成後(由 TLC 判斷)，混合物冷卻至 0℃，小心添加飽和 Na_2SO_4 溶液中止反應。於室溫下攪拌反應混合物 4h，濾出殘質，使用 THF 徹底洗滌。混合濾液與洗液，使用 400 mL 二噁烷與 26 mL 濃 HCl 稀釋，於室溫下攪拌 20 分鐘。於真空下汽提排除揮發物，得到 515 之鹽酸鹽，呈白色固體。產量：7.12 g。1H-NMR(DMSO, 400MHz)：δ = 9.34(寬峰, 2H), 5.68(s, 2H), 3.74(m, 1H), 2.66-2.60(m, 2H), 2.50-2.45(m, 5H)。

【0533】 516 之合成法

在 250 mL 雙頸 RBF 中，在含化合物 515 之 100 mL 無水 DCM 溶液中添加 NEt_3(37.2 mL, 0.2669 mol)，於氮蒙氣下冷卻至 0℃。慢慢添加含 N-(苯甲基氧基-羰基氧基)-琥珀醯亞胺(20 g, 0.08007 mol)之 50 mL 無水 DCM 溶液後，讓反應混合物回升至室溫。反應完成後(由 TLC 追蹤 2-3 h)，混合物依序使用 1N HCl 溶液(1x100 mL)與飽和 $NaHCO_3$ 溶液(1x50 mL)洗滌。隨後取有機層經無水 Na_2SO_4 脫水，蒸發溶劑，產生之粗產生經矽膠管柱層析法純化，得到 516 之黏稠物。產量：11g(89%)。1H-NMR(CDCl3, 400MHz)：δ = 7.36-7.27(m, 5H), 5.69(s, 2H), 5.12(s, 2H), 4.96(br., 1H) 2.74(s, 3H), 2.60(m, 2H), 2.30-2.25(m, 2H). LC-MS [M+H] -232.3(96.94%)。

【0534】 517A 與 517B 之合成法

在單頸 500 mL RBF 中，取環戊烷 516(5 g, 0.02164 mol)溶於 220 mL 丙酮與水(10：1)溶液中，添加 N-甲基嗎啉-N-氧化物(7.6 g, 0.06492 mol)後，於室溫下添加 4.2 mL 含 7.6% OsO_4(0.275 g, 0.00108

mol)之第三丁醇溶液。反應完成後(~ 3 h)，添加固態 Na_2SO_3 中止反應，所得混合物於室溫下攪拌 1.5 h。反應混合物使用 DCM(300 mL)稀釋，依序使用水(2x100 mL)、飽和 $NaHCO_3$(1 x 50 mL)溶液、水(1x30 mL)及最後使用鹽水(1x50 mL)洗滌。有機相經 Na_2SO_4 脫水，及真空排除溶劑。粗產物經矽膠管柱層析法純化，產生非對映異構物之混合物，經製備性 HPLC 分離。產量：約 6 g 粗產物。517A-峰-1(白色固體)，5.13 g(96%)。1H-NMR(DMSO, 400MHz)：δ = 7.39-7.31(m, 5H), 5.04(s, 2H), 4.78-4.73(m, 1H), 4.48-4.47(d, 2H), 3.94-3.93(m, 2H), 2.71(s, 3H), 1.72-1.67(m, 4H). LC-MS 呈現[M+H] -266.3, [M+NH4 +]-283.5，HPLC-97.86%。 由 X-射線確認立體化學。

【0535】 518 之合成法

採用類似化合物 505 合成法之製程，得到化合物 518(1.2 g, 41%)之無色油狀物。1H-NMR(CDCl3, 400MHz)： δ = 7.35-7.33(m, 4H), 7.30-7.27(m, 1H), 5.37-5.27(m, 8H), 5.12(s, 2H), 4.75(m,1H), 4.58-4.57(m,2H), 2.78-2.74(m,7H), 2.06-2.00(m,8H), 1.96-1.91(m, 2H), 1.62(m, 4H), 1.48(m, 2H), 1.37-1.25(br m, 36H), 0.87(m, 6H)。HPLC-98.65%。

【0536】 合成化合物 519 之一般製程

滴加含化合物 518(1 eq)之己烷(15 mL)溶液至含 LAH 之 THF(1 M, 2 eq)冰冷溶液中。添加完畢後，混合物於 40℃下加熱 0.5 h 後，再於冰浴上冷卻。混合物小心使用飽和 Na_2SO_4 水溶液水解後，經矽藻土過濾，濃縮成油狀物。經過管柱層析法提供純的 519(1.3 g, 68%)，得到無色油狀物。13C NMR δ =130.2, 130.1(x2), 127.9(x3), 112.3, 79.3, 64.4, 44.7, 38.3, 35.4, 31.5, 29.9(x2), 29.7, 29.6(x2),

29.5(x3), 29.3(x2), 27.2(x3), 25.6, 24.5, 23.3, 226, 14.1；電噴灑mS(+ve)：$C_{44}H_{80}NO_2$(M+H)+分子量計算值 654.6，實測值 654.6。

【0537】採用標準或無擠押法製備之調配物可依類似方式分析特徵。例如，調配物通常採用目視檢測法分析特徵。其應為偏白色之透明溶液，沒有凝集物或沉降物。可採用例如：Malvern Zetasizer Nano ZS(Malvern, USA)測定之光散射度來測定脂質-奈米粒子之粒度與粒度分佈。粒度應約 20-300 nm，如：40-100 nm。粒度分佈應為均一模式。採用染劑排除分析法估測調配物中之總 dsRNA 濃度，及包埋之部份比例。取調配好之 dsRNA 樣本與 RNA-結合性染劑(如：Ribogreen(Molecular Probes))，於破壞調配物之表面活性劑(例如：0.5% Triton-X100)之存在或不存在下培養。從包含表面活性劑之樣本之訊號相對於標準曲線之訊號決定調配物中之總 dsRNA。由總 dsRNA 含量扣除“游離”dsRNA 含量(由沒有表面活性劑存在下所得之訊號測定)，得到被包埋之部份比例。包埋之 dsRNA 百分比通常>85%。SNALP 調配物中，粒度為至少 30 nm、至少 40 nm、至少 50 nm、至少 60 nm、至少 70 nm、至少 80 nm、至少 90 nm、至少 100 nm、至少 110 nm、及至少 120 nm。合適範圍通常為約至少 50 nm 至約至少 110 nm、約至少 60 nm 至約至少 100 nm、或約至少 80 nm 至約至少 90 nm。

【0538】供經口投藥組成物與調配物包括粉劑或粒劑、微粒、奈米粒、含於水中或非水性介質中之懸浮液或溶液、膠囊、明膠囊、藥包、錠劑或迷你錠劑。可能需要增稠劑、調味劑、稀釋劑、乳化劑、分散助劑或結合劑。有些具體實施例中，經口調配物為彼等其中由如本發明所說明特徵之 dsRNA 與一或多種滲透

加強劑表面活性劑及螯合劑組合投藥。合適表面活性劑包括脂肪酸與/或酯類或其鹽類、膽汁酸與/或其鹽類。合適膽汁酸/鹽類包括鵝去氧膽酸(CDCA)與熊去氧鵝去氧膽酸(UDCA)、膽酸、去氫膽酸、去氧膽酸、葡膽酸、甘膽酸、去氧甘膽酸、牛磺膽酸、牛磺去氧膽酸、牛磺-24,25-二氫-褐黴酸鈉與醣二氫褐黴酸鈉。合適脂肪酸包括花生四烯酸、十一碳烷酸、油酸、月桂酸、辛酸、癸酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、亞油酸、亞麻酸、二癸酸酯、三癸酸酯、甘油單油酸酯、甘油二月桂酸酯、甘油 1-單癸酸酯、1-十二碳烷基氮雜環庚烷-2-酮、醯基肉鹼、醯基膽鹼、或單酸甘油脂、二酸甘油脂或其醫藥上可接受之鹽(例如：鈉鹽)。有些具體實施例中，可使用滲透加強劑之組合，例如：脂肪酸/鹽類與膽汁酸/鹽類之組合。其中一種組合實例為月桂酸鈉鹽、癸酸與 UDCA 之組合。其他滲透加強劑包括聚氧乙烯-9-月桂基醚、聚氧乙烯-20-鯨蠟基醚。如本發明所說明特徵之 dsRNA 可呈包括噴霧乾燥之粒子或複合形成微粒或奈米粒子之粒型經口傳遞。DsRNA 複合劑包括聚-胺基酸；聚亞胺；聚丙烯酸酯；聚烷基丙烯酸酯、聚氧雜環丁烷(oxethane)、聚烷基氰基丙烯酸酯；陽離子化明膠、白蛋白、澱粉、丙烯酸酯、聚乙二醇(PEG)與澱粉；聚烷基氰基丙烯酸酯；DEAE-衍生之聚亞胺、短梗黴多醣(pollulans)、纖維素與澱粉。合適複合劑包括幾丁聚醣、N-三甲基幾丁聚醣、聚-L-離胺酸、聚組胺酸、聚鳥胺酸、聚精胺、魚精蛋白，聚乙烯吡啶、聚硫二乙基胺基甲基乙烯 P(TDAE)、聚胺基苯乙烯(例如：對胺基)、聚(甲基氰基丙烯酸酯)、聚(乙基氰基丙烯酸酯)、聚(丁基氰基丙烯酸酯)、聚(異丁基氰基丙烯酸酯)、聚(異己基氰基丙烯酸酯)、DEAE-甲基

丙烯酸酯、DEAE-己基丙烯酸酯、DEAE-丙烯醯胺、DEAE-白蛋白與 DEAE-葡聚糖、聚甲基丙烯酸酯、聚己基丙烯酸酯、聚(D,L-乳酸)、聚(DL-乳酸-共-乙醇酸(PLGA)、藻酸鹽、與聚乙二醇(PEG)。dsRNA 之口服調配物與其製法詳細說明於美國專利案 6,887,906、美國公開案案號 20030027780 與美國專利案案號 6,747,014，其揭示內容已分別以引用之方式併入本文中。

【0539】供非經腸式、(腦)實質內、鞘內、腦室內或肝內投藥之組成物與調配物可包括無菌水溶液，其中亦可包含緩衝劑、稀釋劑與其他合適添加劑，如，但不限於，滲透加強劑、載劑化合物與其他醫藥上可接受之載劑或賦形劑。

【0540】本發明醫藥組成物包括但不限於溶液、乳液與包含脂質體之調配物。此等組成物可由各種不同組份產生，包括但不限於預成型液體、自行乳化之固體與自行乳化之半固體。當治療肝病變(如：肝癌)時，特別佳為靶向肝臟之調配物。

【0541】適合呈單位劑型之本發明醫藥調配物可依據醫藥業習知技術製備。此等技術包括組合活性成份與醫藥載劑(群)或賦形劑(群)之步驟。通常，調配物之製法為均勻且密切組合活性成份液態載劑或細碎固態載劑或二者，然後若必要時，使產物成型。

【0542】本發明組成物可調配成許多可能劑型中之任一種，如，但不限於，錠劑、膠囊、明膠囊、液態糖漿、軟明膠、栓劑與灌腸劑。本發明組成物亦可於水性、非水性或混合介質中調配成懸浮液。水性懸浮液可進一步包含可提高該懸浮液黏度之物質，包括例如：羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇與/或葡聚糖。該懸浮液亦可包含安定劑。

【0543】 C. 其他調配物

【0544】 i.乳液

本發明組成物可製造並調配成乳液。乳液為液相勻散在另一種直徑通常不超過 0.1 μm 之液滴型態中之典型不均相系統(參見例如：Ansel 之”醫藥劑型與藥物傳遞系統(Dosage Forms and Drug Delivery Systems)”，Allen, LV.、Popovich NG.與 Ansel HC.，2004，Lippincott Williams & Wilkins(第 8 版)，New York, NY；Idson 述於“醫藥劑型(Parmaceutical Dosage Forms)”，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 199；Rosoff 述於“醫藥劑型(Parmaceutical Dosage Forms)”，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p.245；Block 述於"醫藥劑型(Parmaceutical Dosage Forms)"，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第 2 冊，p. 335；Higuchi 等人述於”雷氏醫藥學(Remington's Parmaceutical Sciences)”，Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301)。乳液通常為雙相系統，其包含兩個彼此密切混合與分散之不可混溶之液相。通常，乳液可為油包水(w/o)型或水包油(o/w)型。當水相呈小液滴均勻分佈且分散在大體積之油相中時，所得組成物稱為油包水性(w/o)乳液。或者，當油相呈小液滴均勻分佈且分散在大體積之水相中時，所得組成物稱為水包油性(o/w)乳液。乳液中除了分散相外，可再包含其他組份，且活性藥物可呈溶液存在於水相、油相或本身另呈一相。需要時，乳液中亦可包含醫藥賦形劑，如乳化劑、安定劑、染劑、與抗氧化劑。醫藥乳液亦可為由超過兩相組成之多相乳液，如，例如：

以油包水包油性(o/w/o)與水包油包水性(w/o/w)乳液為例。此等複合調配物經常提供單純二元乳液沒有之優點。其中 o/w 乳液之個別油滴包埋小水滴之多相乳液即構成 w/o/w 乳液。同樣地，由油滴包埋在於油連續相中安定化之水球中，提供 o/w/o 乳液。

乳液之特徵在於很低或沒有熱動力學安定性。通常，乳液之分散相或不連續相均勻分佈在外相或連續相內，並利用乳化劑或調配物之黏度維持此型式。乳液之任一相可以為半固體或固體，如：乳液型油膏基質與乳霜。其他安定乳液方式可以使用乳化劑，引進乳液之任一相中。乳化劑可廣義分為四類：合成性表面活性劑、天然乳化劑、吸收基質、與均勻分散之固體(參見例如：Ansel之"醫藥劑型與藥物傳遞系統(Dosage Forms and Drug Delivery Systems) "，Allen, LV.、Popovich NG.與 Ansel HC.，2004，Lippincott Williams & Wilkins(第 8 版)，New York, NY；Idson 述於"醫藥劑型(Parmaceutical Dosage Forms)"，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 199)。

合成性表面活性劑亦已知為表面活性劑，已廣泛用於乳液之調配物，且已於文獻中說明(參見例如：Ansel 之"醫藥劑型與藥物傳遞系統(Dosage Forms and Drug Delivery Systems) "，Allen, LV.、Popovich NG.與 Ansel HC.，2004，Lippincott Williams & Wilkins(第 8 版)，New York, NY；Rieger 述於"醫藥劑型(Parmaceutical Dosage Forms)"，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 285；Idson 述於"醫藥劑型(Parmaceutical Dosage Forms)"，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988，第一冊，p. 199)。表面

活性劑通常為兩親性，其包含親水性部分與疏水性部份。表面活性劑之親水性對疏水性性質之比值稱為親水物/親脂物平衡值(HLB)，係在製備調配物時用於分類及選擇表面活性劑之有利工具。表面活性劑可依據親水性基團性質分成不同類型：非離子性、陰離子性、陽離子性、與兩親性(參見例如：Ansel 之"醫藥劑型與藥物傳遞系統(Dosage Forms and Drug Delivery Systems) "，Allen, LV.、Popovich NG.與 Ansel HC.，2004，Lippincott Williams & Wilkins(第 8 版)，New York, NY；Rieger 述於"醫藥劑型(Parmaceutical Dosage Forms)"，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 285)。

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

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

Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 199)。

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

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

乳液調配物經由皮膚、口、與非經腸式途徑之用途與其製造方法已有文獻說明(參見例如：Ansel 之"醫藥劑型與藥物傳遞系統(Dosage Forms and Drug Delivery Systems)"，Allen, LV.、Popovich NG.與 Ansel HC.，2004，Lippincott Williams & Wilkins(第 8 版)，New York, NY；Idson 述於"醫藥劑型(Parmaceutical Dosage Forms)"，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker,

Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 199)。用於經口傳遞之乳液調配物因為容易調配，且從吸收效力與生體可用率觀點，已極廣泛使用(參見例如：Ansel 之"醫藥劑型與藥物傳遞系統(Dosage Forms and Drug Delivery Systems) "，Allen, LV.、Popovich NG.與 Ansel HC.，2004，Lippincott Williams & Wilkins(第 8 版)，New York, NY；Rosoff 述於 "醫藥劑型(Parmaceutical Dosage Forms)"，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p.245；Idson 述於 "醫藥劑型(Parmaceutical Dosage Forms)"，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 199)。基於礦物油之緩瀉劑、油溶性維生素與高脂肪營養製劑為常用於呈 o/w 乳液經口投藥之材料。

【0545】 ii.微乳液

本發明一項具體實施例中，iRNA 與核酸之組成物係調配成微乳液。微乳液之定義為由水、油與兩親物形成單一之光學上各向同性且熱動力學上安定之液體溶液之系統(參見例如：Ansel 之" 醫藥劑型與藥物傳遞系統(Dosage Forms and Drug Delivery Systems) "，Allen, LV.、Popovich NG.與 Ansel HC.，2004，Lippincott Williams & Wilkins(第 8 版)，New York, NY；Rosoff 述於 "醫藥劑型(Parmaceutical Dosage Forms)"，Lieberman、Rieger 與 Banker(編輯)，1988，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.，第一冊，p. 245)。典型微乳液為先讓油分散在水性表面活性劑溶液中，然後添加足量之第四組份所形成之系統，通常添加中鏈長醇類，以形成透明系統。因此，微乳液亦稱為兩種不混溶液體之動力學上安定之各向同性

透明分散液，其係利用表面活性分子之界面膜安定化(Leung 與 Shah 述於："藥物之控制釋放：聚合物與凝集物系統(Controlled Release of Drugs：Polymers and Aggregate System)"，Rosoff, M,編輯，1989, VCH Publishers, New York, p.185-215)。微乳液通常係由 3 至 5 種組份組合製成，其包括油、水、表面活性劑、輔表面活性劑與電解質。該微乳液為油包水(w/o)或水包油(o/w)型端賴所使用油及表面活性劑之性質及表面活性劑分子之極性頭端與烴尾端之結構與幾何堆疊而定(Schott 述於"雷氏醫藥學(Remington's Parmaceutical Sciences)"，Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 271)。

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

製備微乳液時所使用之表面活性劑包括但不限於，離子性表面活性劑、非離子性表面活性劑、Brij 96、聚氧乙烯油基醚類、聚甘油脂肪酸酯類、單月桂酸四甘油酯(ML310)、單油酸四甘油酯

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

從藥物溶解度與加強藥物吸收性之觀點而言，微乳液特別值得注意。已提出基於脂質之微乳液(包括 o/w 與 w/o)來加強藥物(包括肽)之口服生體可用率(參見例如：美國專利案案號 6,191,105；7,063,860；7,070,802；7,157,099；Constantinides 等人，*Pharmaceutical Research,* 1994, 11, 1385-1390；Ritschel 之 *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.,* 1993, 13, 205)。微乳液提供之優點為改善藥物溶解性、保護藥物免於酵素水解、可能基於表面活性劑誘發改變膜流動性與通透性而加強藥物吸收性、容易製備、比固態劑型容易經口投藥、改善臨床效力、及降低毒性(參見例如：美國專利案案號 6,191,105；7,063,860；7,070,802；7,157,099；Constantinides 等人，*Pharmaceutical Research,* 1994, 11, 1385；Ho 等人，*J. Pharm. Sci.,*

1996, 85, 138-143)。當於環境溫度下將微乳液組份組合在一起時，經常可自發性形成微乳液。當調配對熱敏感之藥物、肽、或 iRNA 時，微乳液特別有利。微乳液亦可在化妝品與醫藥用途上有效地穿皮式傳遞活性組份。預期本發明微乳液組成物與調配物將可促進胃腸道提高 iRNA 與核酸之全身吸收性，並改善局部細胞吸收 iRNA 與核酸。

本發明微乳液亦可包含其他組份與添加劑，如：山梨糖醇酐單硬脂酸酯(Grill 3)、聚乙二醇-8-辛酸/癸酸酯(Labrasol)與滲透加強劑，以改善調配物性質，及加強本發明 iRNA 與核酸之吸收性。本發明微乳液所採用之滲透加強劑可分為 1 至 5 大類-表面活性劑、脂肪酸，膽汁鹽類、螯合劑與非螯合性非表面活性劑(Lee 等人，"醫療藥物載劑系統之關鍵報告(*Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*) ", 1991, p. 92)。各類此等物質已於上文中說明。

【0546】 iii. 微粒子

本發明 RNAi 劑可以引至粒子，例如：微粒子中。微粒子可由噴霧乾燥法產生，但亦可採用其他方法，包括冷凍乾燥、蒸發、流化床、真空乾燥、或此等技術之組合。

【0547】 iv. 滲透加強劑

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

滲透加強劑可分成 1 至 5 大類，亦即表面活性劑、脂肪酸、膽汁鹽類、螯合劑、與非螯合性非表面活性劑(參見例如：Malmsten, M.之"用於藥物傳遞之表面活性劑與聚合物(Surfactants and polymers in drug delivery) ", Informa Health Care, New York, NY, 2002；Lee 等人之"醫療藥物載劑系統之關鍵報告(Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems) ", 1991, p.92)。上述各類滲透加強劑將更詳細說明於下文中。

【0548】表面活性劑(或"界面活性劑")為一種在溶於水溶液中時可以降低溶液之表面張力或水溶液與另一種液體之間之界面張力之化學物質，結果將加強 iRNA 通過黏膜之吸收性。除了膽汁鹽類與脂肪酸外，此等滲透加強劑包括例如，月桂基硫酸鈉、聚氧乙烯-9-月桂基醚與聚氧乙烯-20-鯨蠟基醚(參見例如：Malmsten, M.之"用於藥物傳遞之表面活性劑與聚合物(Surfactants and polymers in drug delivery) ", Informa Health Care, New York, NY, 2002；Lee 等人之”醫療藥物載劑系統之關鍵報告(Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems)”, 1991, p.92)；與全氟化學乳液，如：FC-43。Takahashi 等人，*J. Pharm. Pharmacol.*, 1988, 40, 252)。

【0549】可作為滲透加強劑之各種不同脂肪酸與其衍生物包括例如：油酸、月桂酸、癸酸(正癸酸)、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、亞油酸、亞麻酸、二癸酸酯、三癸酸酯、甘油單油酸酯(1-單油基-消旋性-甘油)、甘油二月桂酸酯、辛酸、花生四烯酸、甘油 1-單癸酸酯、1-十二碳基氮雜環庚烷-2-酮、醯基肉鹼、醯基膽鹼、其 C1-20 烷基酯(例如：甲基酯、異丙基酯與第三丁基酯)、及其單酸-與二酸甘油酯(亦即油酸酯、月桂酸酯、癸酸酯、肉豆蔻

酸酯、棕櫚酸酯、硬脂酸酯、亞油酸酯等等)(參見例如：Touitou, E. 等人之"加強藥物傳遞(Enhancement in Drug Delivery) ", CRC Press, Danvers, MA, 2006；Lee 等人，"醫療藥物載劑系統之關鍵報告(Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems) ", 1991, p.92；Muranishi 之"醫療藥物載劑系統之關鍵報告(Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems) ", 1990, 7, 1-33；El Hariri 等人，*J. Pharm. Pharmacol.,* 1992, 44, 651-654)。

【0550】膽汁之生理性角色包括促進脂質與脂溶性維生素分散與吸收(參見例如：Malmsten, M.之"用於藥物傳遞之表面活性劑與聚合物(Surfactants and polymers in drug delivery) ", Informa Health Care, New York, NY, 2002；Brunton 述於：古曼與奇曼氏(Goodman & Gilman)之"醫療學之藥理基礎(The Pharmacological Basis of Therapeutics) "，第 38 章，第 9 版，Hardman 等人編輯，McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 934-935)。各種不同天然膽汁鹽類與其合成性衍生物均可作為滲透加強劑。因此術語"膽汁鹽類"包括膽汁之任何天然組份及其任何合成性衍生物。合適膽汁鹽包括例如：膽酸(或其醫藥上可接受之鈉鹽、膽酸鈉)、去氫膽酸(去氫膽酸鈉)、去氧膽酸(去氧膽酸鈉)、葡膽酸(葡膽酸鈉)、甘膽酸(甘膽酸鈉)、去氧甘膽酸(去氧甘膽酸鈉)、牛磺膽酸(牛磺膽酸鈉)、牛磺去氧膽酸(牛磺去氧膽酸鈉)、鵝去氧膽酸(鵝去氧膽酸鈉)、熊去氧膽酸(UDCA)、牛磺-24,25-二氫-褐黴酸鈉(STDHF)、甘胺二氫褐黴酸鈉與聚氧乙烯-9-月桂基醚(POE)(參見例如：Malmsten, M. 之"用於藥物傳遞之表面活性劑與聚合物(Surfactants and polymers in drug delivery) ", Informa Health Care, New York, NY, 2002；Lee

等人之"醫療藥物載劑系統之關鍵報告(Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems) ", 1991, p.92；Swinyard 述於："雷氏醫藥學(Remington's Parmaceutical Sciences) "，第 18 版，第 39 章，Gennaro 編輯，Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, p. 782-783；Muranishi 之"醫療藥物載劑系統之關鍵報告(Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems) ", 1990, 7, 1-33；Yamamoto 等人，*J. Pharm. Exp. Ther.,* 1992, 263, 25；Yamashita 等人，*J. Pharm. Sci.,* 1990, 79, 579-583)。

【0551】本發明所使用之螯合劑可定義為可讓溶液中金屬離子與其形成複合物而藉以排除之化合物，結果可以藉此加強 iRNA 通過黏膜之吸收性。螯合劑在本發明中作為滲透加強劑之相關用法中，其附加價值在於亦可作為 DNase 抑制劑，因為大多數已判斷特徵之 DNA 核酸酶均需要二價金屬離子，供進行催化作用，因此可被螯合劑抑制(Jarrett, *J. Chromatogr.,* 1993, 618, 315-339)。合適螯合劑包括但不限於乙二胺四乙酸二鈉(EDTA)、檸檬酸、水楊酸鹽(例如：水楊酸鈉、5-甲氧基水楊酸鹽與高碳香蘭酸鹽)、膠原蛋白之 N-醯基衍生物、月桂基醚-9 與 β-二酮之 N-胺基醯基衍生物(烯胺類) (參見例如：Katdare, A.等人之"賦形劑於醫藥、生物技術與藥物傳遞上之發展(Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery) ", CRC Press, Danvers, MA, 2006；Lee 等人，"醫療藥物載劑系統之關鍵報告(Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems) ", 1991, p. 92；Muranishi 之"醫療藥物載劑系統之關鍵報告(Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems) ", 1990, 7, 1-33；Buur 等人，*J. Control Rel.,* 1990, 14,

43-51)。

【0552】本文所採用非螯合性非表面活性劑滲透加強化合物可定義為已證實沒有顯著螯合劑或表面活性劑，但仍可加強 iRNA 通過消化道黏膜吸收之化合物(參見例如：Muranishi 之"醫療藥物載劑系統之關鍵報告(Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems) ", 1990, 7, 1-33)。此類滲透加強劑包括例如，不飽和環狀脲類、1-烷基-與 1-烯基氮雜環-烷酮類衍生物(Lee 等人，"醫療藥物載劑系統之關鍵報告(Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems) ", 1991, p.92)；及非類固醇消炎劑，如：雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、吲哚美辛(indomethacin)與苯丁吡唑酮(phenylbutazone)(Yamashita 等人，*J. Pharm. Pharmacol.*, 1987, 39, 621-626)。

【0553】亦可添加可在細胞層級上加強吸收 iRNA 之本發明醫藥與其他組成物。亦已知例如：陽離子性脂質，如：微脂體(lipofectin)(Junichi 等人，美國專利案案號 5,705,188)、陽離子性甘油衍生物、與聚陽離子性分子，如：聚離胺酸(Lollo 等人，PCT 申請案 WO 97/30731)可加強細胞吸收 dsRNA。可自商品取得之轉染劑實例包括例如：Lipofectamine™(Invitrogen；Carlsbad, CA)、Lipofectamine 2000™(Invitrogen；Carlsbad, CA)、293fectin™(Invitrogen；Carlsbad, CA)、Cellfectin™(Invitrogen；Carlsbad, CA)、DMRIE-C™(Invitrogen；Carlsbad, CA)、FreeStyle™ MAX (Invitrogen；Carlsbad, CA)、Lipofectamine™ 2000 CD(Invitrogen；Carlsbad, CA)、Lipofectamine™(Invitrogen；Carlsbad, CA)、RNAiMAX (Invitrogen；Carlsbad, CA)、Oligofectamine™(Invitrogen；Carlsbad, CA)、Optifect™

(Invitrogen；Carlsbad, CA)、X-tremeGENE Q2 轉染劑(Roche；Grenzacherstrasse, 瑞士)、DOTAP 脂質體轉染劑(Grenzacherstrasse, 瑞士)、DOSPER 脂質體轉染劑(Grenzacherstrasse, 瑞士)、或 Fugene (Grenzacherstrasse, 瑞士)、Transfectam ®試劑(Promega；Madison, WI)、TransFast™ 轉染劑(Promega；Madison, WI)、Tfx™-20 試劑(Promega；Madison, WI)、Tfx™-50 試劑(Promega；Madison, WI)、DreamFect™(OZ Biosciences；Marseille, 法國)、EcoTransfect (OZ Biosciences；Marseille, 法國)、TransPass[a] D1 轉染劑(New England Biolabs；Ipswich, MA, USA)、LyoVec™/LipoGen™ (Invitrogen；San Diego, CA, USA)、PerFectin 轉染劑(Genlantis；San Diego, CA, USA)、NeuroPORTER 轉染劑(Genlantis；San Diego, CA, USA)、GenePORTER 轉染劑(Genlantis；San Diego, CA, USA)、GenePORTER 2 轉染劑(Genlantis；San Diego, CA, USA)、Cytofectin 轉染劑(Genlantis；San Diego, CA, USA)、BaculoPORTER 轉染劑(Genlantis；San Diego, CA, USA)、TroganPORTER™ 轉染劑(Genlantis；San Diego, CA, USA)、RiboFect(Bioline；Taunton, MA, USA)、PlasFect(Bioline；Taunton, MA, USA)、UniFECTOR(B-Bridge International；Mountain View, CA, USA)、SureFECTOR(B-Bridge International；Mountain View, CA, USA)，或 HiFect™(B-Bridge International, Mountain View, CA, USA)等等。

【0554】其他可用於為所投與核酸加強滲透之製劑包括二醇類(如：乙二醇與丙二醇)、吡咯類(如：2-吡咯)、氮酮類與萜烯類，如：檸檬烯與薄荷酮。

【0555】 v. 載劑

某些本發明組成物亦可在調配物中納入載劑化合物。本文所採用"載劑化合物"或"載劑"可指核酸或其類似物，其係惰性(亦即本身沒有生物活性)，但仍可在活體內過程中被辨識為核酸，該過程係藉由例如：降解生物活性核酸或促進其從循環過程中排出，而降低該具有生物活性之核酸之生體可用率。共同投與核酸與載劑化合物(後者物質通常使用過量)可以大幅降低肝臟、腎臟或其他外循環器官之核酸回收量，可能歸因於載劑化合物與核酸競爭共用受體所致。例如，當與聚肌苷酸、葡聚糖硫酸鹽、聚胞苷酸或 4-乙醯胺基-4'異硫氰醯基-芪-2,2'-二磺酸共同投藥時，可減少肝臟組織回收部份硫代磷酸 dsRNA(Miyao 等人，DsRNA Res. Dev., 1995, 5, 115-121；Takakura 等人，DsRNA & Nucl. Acid Drug Dev., 1996, 6, 177-183。

【0556】 vi.賦形劑

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

酸鈉等等)。

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

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

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

【0557】 vii.其他組份

本發明組成物可再包含醫藥組成物中常用且相關技藝上已建立用量之其他輔助組份。因此例如組成物可再包含其他可相容之醫藥活性材料，如，例如止癢劑、收斂劑、局部麻醉藥或消炎劑，或可包含其他適用於物理性調配本發明組成物各種不同劑型之材料，如染劑、調味劑、防腐劑、抗氧化劑、不透明劑、增稠劑與安定劑。然而，當添加此等材料時，不應不當干擾本發明組成物中組份之生物活性。調配物可經過殺菌，且若需要時，可與不會與調配物之核酸(群)出現不良交互作用之輔劑混合，例如，潤滑劑、防腐劑、安定劑、濕化劑、乳化劑、影響滲透壓之鹽類、緩

衝劑、著色劑、調味劑與/或芳香物質等等。

【0558】水性懸浮液可包含提高懸浮液黏度之物質，包括例如，羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇與/或葡聚糖。該懸浮液亦可包含安定劑。

【0559】有些具體實施例中，如本發明所說明特徵之醫藥組成物包括(a)一或多種iRNA化合物與(b)一或多種其功能為非RNAi機制且適用於治療溶血病變之製劑。此等製劑實例包括但不限於消炎劑、抗脂肪肝劑、抗病毒劑與/或抗纖維化劑。此外，亦可使用其他常用於保護肝臟之物質(如：水飛薊(silymarin))與本文說明之 iRNA 組合使用。其他適用於治療肝臟疾病之製劑包括替比夫定(telbivudine)、恩替卡韋(entecavir)與蛋白質酶抑制劑(如：特拉匹韋(telaprevir))與其他揭示於例如：Tung 等人之美國申請案公開案案號 2005/0148548、2004/0167116 與 2003/0144217；與 Hale 等人之美國申請案公開案案號 2004/0127488 中者。

【0560】此等化合物之毒性與醫療效力可採用標準醫藥製程，於細胞培養中或實驗動物中測定，例如：測定 LD50(造成 50%族群死亡時之劑量)與 ED50(有效醫療 50%族群時之劑量)。毒性與醫療效應之間之劑量比值即為醫療指數，以 LD50/ED50 比值表示。以醫療指數高之化合物較佳。

【0561】可採用由細胞培養分析法與動物研究得到之數據來調配用於人類之劑量範圍。如本發明所說明特徵之組成物之劑量通常落在包括極低或無毒性之 ED50 之循環濃度範圍。劑量可依所採用劑型及所利用之投藥途徑，在此範圍內變化。用於如本發明所說明特徵之方法所使用之任何化合物之醫療有效劑量可先從

細胞培養分析法估測。可在動物模式中調配劑量，以使該化合物或若適當時使標靶序列之多肽產物之循環血漿濃度範圍達到(例如：降低多肽濃度達到)包括細胞培養物所決定 IC50(亦即試驗化合物使症狀達到一半最大抑制性時之濃度)在內之範圍。此等資訊可用於更精確決定適用於人類之劑量。可藉由例如：高效液相層析法測定血漿中濃度。

【0562】除了如上述投藥法外，如本發明所說明特徵之 iRNA 可與其他已知可有效治療受 C5 表現介導之病理過程之製劑組合投藥。任何情況下，投藥之醫師均可依據採用相關技藝上已知或本文所說明標準效力測定法所觀察到之結果來調整 iRNA 之投藥量與投藥時間。

【0563】 VI.抑制 C5 表現之方法

本發明提供一種抑制細胞中 C5 表現之方法。該方法包括由細胞與可有效抑制細胞中 C5 表現之用量之 RNAi 劑(例如：雙股 RNAi 劑)接觸，藉以抑制細胞 C5 表現。

【0564】可能於活體外或活體內由細胞與雙股 RNAi 劑接觸。活體內細胞與 RNAi 劑之接觸法包括由個體(例如：人類個體)內之細胞或細胞群與 RNAi 劑接觸。亦可能組合活體外與活體內接觸方法。如上文曾討論，可能直接或間接接觸。此外，細胞可能利用靶向配體(包括本文說明或相關技藝上已知之任何配體)進行接觸。較佳具體實施例中，靶向配體為碳水化合物部份，例如：GalNAc3 配體、或任何其他可以主導 RNAi 劑到達所需位點(例如：個體之肝臟)之配體。

【0565】本文所採用術語"抑制"可與"降低"、"靜默"、"下調"

及其他類似術語交換使用，且包括任何程度之抑制作用。

【0566】片語"抑制 C5 表現"意指抑制任何 C5 基因(如，例如：小鼠 C5 基因、大鼠 C5 基因、猴 C5 基因、或人類 C5 基因)及 C5 基因之變異體或突變體之表現。因此，在遺傳操作細胞、細胞群或生物體中，C5 基因可為野生型 C5 基因、突變體 C5 基因、或轉殖 C5 基因。

【0567】"抑制 C5 基因表現"包括 C5 基因之任何抑制程度，例如：至少部份壓制 C5 基因表現。C5 基因表現可依據與 C5 基因表現有關之任何變數之程度或程度變化來分析，例如：C5 mRNA 含量、C5 蛋白質含量，或例如：測定總溶血補體之 CH_{50} 活性、測定補體替代途徑之溶血活性之 AH_{50} 與/或測定血管內溶血之乳酸去氫酶(LDH)含量、與/或血紅素含量。亦可測定 C5a、C5b、與可溶性 C5b-9 複合物來分析 C5 表現。此含量可在個別細胞中或在細胞群中(包括例如：源自個體之樣本)中分析。

【0568】可由與 C5 表現相關之一或多種變數與對照組含量比較其絕對或相對下降程度，來分析抑制性。對照組含量可能為相關技藝上採用之任何對照組含量，例如，投藥前之基線值或由未處理或接受對照組處理(如，例如僅含緩衝劑之對照組或含無活性劑之對照組)之類似個體、細胞或樣本所測得之含量。

【0569】有些本發明方法之具體實施例中，C5 基因表現係受到抑制至少約 5%、至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 55%、至少約 60%、至少約 65%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 91%、

至少約 92%、至少約 93%、至少約 94%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、或至少約 99%。

【0570】對 C5 基因表現之抑制性可由其中 C5 基因已轉錄且已接受處理(例如：由細胞或細胞群與本發明 RNAi 劑接觸，或對含有該細胞或細胞群之個體投與本發明 RNAi 劑)之第一細胞或細胞群(此等細胞可能存在於例如：源自個體之樣本)之 mRNA 表現量下降來表示，因此與實質上與該第一細胞或細胞群相同但未曾接受處理(對照組細胞(群))之第二細胞或細胞群比較時，C5 基因表現已受到抑制。較佳具體實施例中，採用下列公式，由經過處理之細胞中之 mRNA 表現量相對於對照組細胞中 mRNA 量之百分比來分析抑制性：

$$\frac{\text{(對照組細胞之 mRNA)-(經過處理之細胞之 mRNA)}}{\text{(對照組細胞之 mRNA)}} \times 100\%$$

【0571】或者，對 C5 基因表現之抑制性可藉由功能性連接 C5 基因表現之參數之下降程度來分析，例如：C5 蛋白質表現、鐵調節素(hepcidin)基因或蛋白質表現、或組織或血清中之鐵含量。可於任何組成性表現或經過基因組工程處理而表現 C5 之細胞中，採用相關技藝上已知分析法測定 C5 基因靜默。肝臟為 C5 表現之主要位點。其他重要之表現位點包括腎臟與子宮。

【0572】對 C5 蛋白質表現之抑制性可由細胞或細胞群之 C5 蛋白質表現之下降程度來分析(例如：源自個體之樣本中之蛋白質表現程度)。如上文中 mRNA 抑制性分析法之說明，經過處理之細胞或細胞群之蛋白質表現程度之抑制性同樣可由相對於對照組細胞或細胞群之蛋白質含量之百分比表示。

【0573】可用於分析 C5 基因表現之抑制性之對照組細胞或細胞群包括未曾與本發明 RNAi 劑接觸之細胞或細胞群。例如：對照組細胞或細胞群可能源於接受 RNAi 劑治療前之個體(例如：人類或動物個體)。

【0574】細胞或細胞群之 C5 mRNA 表現程度可採用相關技藝上已知用於分析 mRNA 表現之任何方法測定。一項具體實施例中，測定樣本中之 C5 表現程度時，係檢測轉錄之多核苷酸或其一部份，例如：C5 基因之 mRNA。可能採用 RNA 萃取技術，包括例如：使用酸苯酚/胍異硫氰酸酯萃取法(RNAzol B；Biogenesis)、RNeasy RNA 製備套組(Qiagen)或 PAXgene(PreAnalytix, 瑞士)，從細胞中萃取 RNA。利用核糖核酸雜交法之典型分析法包括核連綴分析法、RT-PCR、RNase 保護分析法(Melton 等人，*Nuc. Acids Res.* 12：7035)、北方墨點法、原位雜交法、與微陣列分析法。

【0575】一項具體實施例中，使用核酸探針測定 C5 表現程度。本文所採用術語"探針"係指可以選擇性結合專一性 C5 之任何分子。探針可由熟悉此相關技術者合成，或衍生自適當之生物製劑。探針可能特別設計帶有標記物。可用為探針之分子實例包括但不限於，RNA、DNA、蛋白質、抗體與有機分子。

【0576】單離之 mRNA 可用於雜交或擴增分析法，其包括但不限於，南方或北方分析法、聚合酶鏈反應(PCR)分析法與探針陣列法。其中一種測定 mRNA 含量之方法涉及由單離之 mRNA 與可與 C5 mRNA 雜交之核酸分子(探針)接觸。一項具體實施例中，mRNA 係固定在固態表面上，並與探針接觸，例如讓單離之 mRNA 流經瓊脂凝膠，讓 mRNA 從凝膠轉移至膜(如：硝基纖維素)上。

另一項具體實施例中，由探針(群)固定在固態表面上，讓 mRNA 與探針(群)接觸，例如使用 Affymetrix 基因晶片陣列。熟悉此相關技術者很容易擷用已知之 mRNA 檢測法來測定 C5 mRNA 含量。

【0577】另一種測定樣本中 C5 表現程度之方法涉及例如：樣本中 mRNA 之核酸擴增過程與/或反轉錄酶(製備 cDNA)，例如：RT-PCR(述於 Mullis 之 1987 年美國專利案案號 4,683,202 之實驗實施例)、連接酶鏈反應(Barany(1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88：189-193)、自主序列複製(Guatelli 等人(1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87：1874-1878)、轉錄擴增系統(Kwoh 等人(1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86：1173-1177)、Q-β 複製酶(Lizardi 等人(1988) *Bio/Technology* 6：1197)、滾環式複製(Lizardi 等人，美國專利案案號 5,854,033)或任何其他核酸擴增方法，然後採用熟悉此相關技術者習知之方檢測擴增之分子。若核酸分子含量極低時，此等檢測程序特別適用於檢測此等核酸分子。本發明特別態樣中，由定量式產螢光式 RT-PCR(亦即 TaqManTM 系統)測定 C5 表現程度。

【0578】可使用膜墨點(如：用於雜交分析法，如北方、南方、斑點等等)，或微孔、樣本試管、凝膠、珠粒或纖維(或任何包含已結合核酸之固態擔體)追蹤 C5 mRNA 之表現程度。參見美國專利案案號 5,770,722、5,874,219、5,744,305、5,677,195 與 5,445,934，其揭示內容已以引用之方式併入本文中。亦包括於溶液中使用核酸探針測定 C5 表現程度。

【0579】較佳具體實施例中，採用分支之 DNA(bDNA)分析法或實時 PCR(qPCR)分析 mRNA 表現程度。此等方法之用法舉例說明於本文所出示之實例中。

【0580】可採用相關技藝上已知用於測定蛋白質含量之任何方法測定 C5 蛋白質表現程度。此等方法包括例如：電泳法、毛細管電泳法、高效液相層析法(HPLC)、薄層層析法(TLC)、高擴散性層析法、流體或凝膠沉澱反應、吸光光譜分析計、比色分析法、光譜光度分析法、流式細胞計、免疫擴散法(單相或雙向)、免疫電泳、西方墨點、放射免疫分析法(RIA)、酵素-聯結免疫吸附分析法(ELISA)、免疫螢光分析法、電化學發光分析法等等。

【0581】本文所採用術語“樣本”係指從個體單離之類似流體、細胞或組織之集合物，及個體內之流體、細胞或組織。生物流體實例包括血液、血清與漿液、血漿、淋巴液、尿液、腦脊椎液、唾液、眼內液等等。組織樣本可包括來自組織、器官或局部區域之樣本。例如，樣本可能衍生自特定器官、器官之一部份、或彼等器官內之流體或細胞。某些具體實施例中，樣本可能衍生自肝臟(例如：全肝臟或肝臟之某些節段或肝臟中某些細胞型態，如，例如肝細胞)。較佳具體實施例中，“衍生自個體之樣本”係指從該個體抽出之血液或血漿。另一項具體實施例中，“衍生自個體之樣本”係指衍生自該個體之肝臟組織。

【0582】有些本發明方法之具體實施例中，對該個體投與 RNAi 劑，使 RNAi 劑傳遞至該個體內之特定位點。可在衍生自該個體特定位點之流體或組織之樣本中測定 C5 mRNA 或 C5 蛋白質含量或含量變化，來分析 C5 表現之抑制性。較佳具體實施例中，該位點為肝臟。該位點亦可為上述任何一個位點之細胞之小部份或子群。該位點可能亦包括表現特定受體型態之細胞。

【0583】本文所採用片語“由細胞與 RNAi 劑接觸”，如

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

【0584】細胞於活體外之接觸法可能為例如：由細胞與 RNAi 劑培養。細胞於活體內之接觸法可能為例如：注射 RNAi 劑至單離出該細胞之組織處或附近，或注射 RNAi 劑至另一個區域，例如血流或皮下空間，因此該製劑隨後即可到達希望接觸之細胞所在之組織位置。例如，RNAi 劑可能包含與/或偶聯配體，例如：GalNAc3，其主導 RNAi 劑至所需位點，例如肝臟。亦可能組合活體外與活體內接觸方法。例如，細胞亦可於活體外與 RNAi 劑接觸，隨後再移植入個體內。

【0585】一項具體實施例中，細胞與 iRNA 之接觸包括藉由促進或引發接收或吸收至細胞內，而"引進"或"傳遞 iRNA 至細胞內"。可透過無助力下之擴散或主動細胞過程，或透過輔劑或裝置，吸收或接收 iRNA。可能於活體外與/或活體內引進 iRNA 至細胞內。例如，於活體內引進 iRNA 時，將其注射至組織位點或全身性投藥。亦可利用 β-葡聚醣傳遞系統於活體內傳遞，如：彼等說明於美國專利案案號 5,032,401 與 5,607,677、與美國公開案案號 2005/0281781 中者，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。於活體外引至細胞中之方法包括相關技藝上已知方法，如電穿孔法與脂染法。其他方法說明於下文與/或係相關技藝上已知者。

【0586】 VII. 治療或防止補體成分 C5 相關性病變之方法

本發明亦提供一種醫療與預防方法，其包括對該罹患補體成分 C5-相關疾病(例如：PNH 或 aHUS)之個體投與 iRNA 劑、包含 iRNA 劑之醫藥組成物、或包含本發明 iRNA 之載體。本發明有些態樣中，該方法進一步包括對該個體投與另一種醫療劑，如：抗補體成分 C5 抗體或其抗原結合片段(例如：艾庫組單抗(eculizumab))。

【0587】一項態樣中，本發明提供一種為罹患可能因降低 C5 表現而受益之病變(例如：補體成分 C5-相關疾病，例如：PNH 或 aHUS)之個體治療之方法。本發明治療方法(及用途)包括對該個體，例如：人類投與醫療有效量之靶向 C5 基因之 iRNA 劑或包含靶向 C5 基因之 iRNA 劑之醫藥組成物，藉以治療該罹患可能因降低 C5 表現而受益之病變之個體。

【0588】另一項態樣中，本發明提供一種為罹患可能因降低 C5 表現而受益之病變(例如：補體成分 C5-相關疾病，例如：PNH 或 aHUS)之個體治療之方法，其包括對該個體(例如：人類)投與醫療有效量之靶向 C5 基因之 iRNA 劑或包含靶向 C5 基因之 iRNA 劑之醫藥組成物，及另一種醫療劑，如：抗補體成分 C5 抗體，或其抗原結合片段(例如：艾庫組單抗)，藉以治療該罹患可能因降低 C5 表現而受益之病變之個體。

【0589】一項態樣中，本發明提供一種為罹患可能因降低 C5 表現而受益之病變(例如：補體成分 C5-相關疾病，例如：PNH 或 aHUS)之個體預防至少一種症狀之方法。該方法包括對該個體投與預防有效量之 iRNA 劑，例如 dsRNA，或本發明載體，藉以為該罹患可因降低補體成分 C5 表現而受益之病變之個體預防至少一

種症狀。例如，本發明提供一種為罹患可能因降低 C5 表現而受益之病變(例如：補體成分 C5-相關疾病，例如：PNH 或 aHUS)之個體預防溶血之方法。

【0590】另一項態樣中，本發明提供一種為罹患可能因降低 C5 表現而受益之病變(例如：補體成分 C5-相關疾病，例如：PNH 或 aHUS)之個體預防至少一種症狀之方法。該方法包括對該個體投與預防有效量之 iRNA 劑，例如 dsRNA，或本發明載體，與另一種醫療劑，如抗補體成分 C5 抗體，或其抗原結合片段(例如：艾庫組單抗)，藉以為罹患可因降低補體成分 C5 表現而受益之病變之個體預防至少一種症狀。

【0591】本文所採用"醫療有效量"意指包括 RNAi 劑或抗補體成分 C5 抗體、或其抗原結合片段(例如：艾庫組單抗)之用量，當投與罹患補體成分 C5-相關疾病之個體時，其用量足以治療疾病(例如：減輕、緩解或維持現有疾病或疾病之一或多種症狀)。"醫療有效量"可能隨 RNAi 劑或抗體、或其抗原結合片段、該製劑之投藥法、該疾病與嚴重性、及病史、年齡、體重、家庭病史、基因組態、可能進行之過去或併行之任何治療、及接受治療之患者之其他個別特徵而異。

【0592】本文所採用“預防有效量”意指包括 iRNA 劑或抗補體成分 C5 抗體、或其抗原結合片段(例如：艾庫組單抗)之量，當投與罹患補體成分 C5 相關疾病但尚未(或目前)經歷或出現疾病症狀之個體與/或處於發展出補體成分 C5-相關疾病之風險之個體，例如接受移植物與/或移植之個體，例如：敏化或同種異體接受者、罹患敗血症之個體、與/或罹患心肌梗塞之個體，足以預防

或緩解疾病或疾病之一個或多個症狀。疾病之緩解包括減慢疾病過程或降低後來發展之疾病之嚴重性。"預防有效量"可能隨 iRNA 劑或抗補體成分 C5 抗體、或其抗原結合片段、該製劑或抗補體成分 C5 抗體或其抗原結合片段之投藥法、該疾病之風險程度、及病史、年齡、體重、家庭病史、基因組態、可能進行之過去或併行之任何治療、及接受治療之患者之其他個別特徵而異。

【0593】"醫療有效量"或"預防有效量"亦包括 RNAi 劑或抗補體成分 C5 抗體、或其抗原結合片段(例如：艾庫組單抗)可以在適用於任何治療之合理效益/危險比值下產生某些所需局部或全身性效應時之量。本發明方法所採用 iRNA 劑可能投與足以產生適用於此等治療之合理效益/危險比值之量。

【0594】另一項態樣中，本發明提供一種以醫療有效量之本發明 iRNA 劑於治療個體(例如：可能因降低與/或抑制 C5 表現而受益之個體)上之用途。

【0595】另一項態樣中，本發明提供一種以醫療有效量之本發明 iRNA 劑與另一種醫療劑(如：抗補體成分 C5 抗體，或其抗原結合片段(例如：艾庫組單抗))於治療個體(例如：可能因降低與/或抑制 C5 表現而受益之個體)上之用途。

【0596】又另一態樣中，本發明提供一種以本發明靶向 C5 基因之 iRNA 劑(例如：dsRNA)或包含靶向 C5 基因之 iRNA 劑之醫藥組成物於製造醫藥上之用途，供治療個體上之用途，例如可能因降低與/或抑制 C5 表現而受益之個體，如：罹患可能因降低 C5 表現而受益之病變(例如：補體成分 C5-相關疾病，例如：PNH 或 aHUS)之個體。

【0597】另一項態樣中，本發明提供一種以本發明靶向 C5 基因之 iRNA 劑(例如：dsRNA)或包含靶向 C5 基因之 iRNA 劑之醫藥組成物於製造醫藥上之用途，供與另一種醫療劑(如：抗補體成分 C5 抗體或其抗原結合片段(例如：艾庫組單抗))組合，供治療個體，例如：可能因降低與/或抑制 C5 表現而受益之個體，例如：補體成分 C5-相關疾病，例如：PNH 或 aHUS。

【0598】另一項態樣中，本發明提供一種以本發明 iRNA(例如：dsRNA)為罹患可能因降低與/或抑制 C5 表現而受益之病變(如：補體成分 C5-相關疾病，例如：PNH 或 aHUS)之個體預防至少一種症狀之用途。

【0599】又另一態樣中，本發明提供一種以本發明 iRNA 劑(例如：dsRNA)與另一種醫療劑(如：抗補體成分 C5 抗體或其抗原結合片段(例如：艾庫組單抗))為罹患可能因降低與/或抑制 C5 表現而受益之病變(如：補體成分 C5-相關疾病，例如：PNH 或 aHUS)之個體預防至少一種症狀之用途。

【0600】另一項態樣中，本發明提供一種以本發明 iRNA 劑於製造醫藥上之用途，供為罹患可能因降低與/或抑制 C5 表現而受益之病變(如：補體成分 C5-相關疾病，例如：PNH 或 aHUS)之個體預防至少一種症狀。

【0601】另一項態樣中，本發明提供一種以本發明 iRNA 劑於製造醫藥上之用途，供與另一種醫療劑(如：抗補體成分 C5 抗體或其抗原結合片段(例如：艾庫組單抗))組合，為罹患可能因降低與/或抑制 C5 表現而受益之病變(如：補體成分 C5-相關疾病，例如：PNH 或 aHUS)之個體預防至少一種症狀。

【0602】另一項具體實施例中，為該罹患補體成分 C5-相關疾病之個體投與靶向 C5 之 iRNA 劑，使例如：該個體之細胞、組織、血液、尿液或其他組織或流體之 C5 含量降低至少約 10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、62%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或至少約 99%或更多，隨後再對該個體投與另一種醫療劑(如下文說明)。

【0603】該另一種醫療劑可能為抗補體成分 C5 抗體或其抗原結合片段或衍生物。一項具體實施例中，抗補體成分 C5 抗體為艾庫組單抗(SOLIRIS ®)，或其抗原結合片段或衍生物。艾庫組單抗為人源化單株 IgG2/4 κ 輕鏈抗體，其與補體成分 C5 具有高親和力之專一結合性，並可抑制 C5 裂解為 C5a 與 C5b，藉以抑制產生最終之補體複合物 C5b-9。艾庫組單抗說明於美國專利案案號 6,355,245，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。

【0604】本發明包括對個體投與本發明 iRNA 劑與艾庫組單抗之方法中可進一步包括對該個體投與腦膜炎球菌疫苗。

【0605】該另一種醫療劑(例如：艾庫組單抗與/或腦膜炎球菌疫苗)可能與靶向 C5 之 iRNA 劑同時或不同時投與個體。

【0606】此外，該另一種醫療劑(例如：艾庫組單抗)可能與靶向 C5 之 iRNA 劑在相同調配物中或與靶向 C5 之 iRNA 劑分開在不同調配物中投藥。

【0607】艾庫組單抗劑量療程說明於例如：艾庫組單抗(SOLIRIS®)之產品夾頁及美國專利申請案案號 2012/0225056 中，其完整揭示內容已以引用之方式併入本文中。本發明治療補體成分 C5-相關疾病(例如：PNH 或 aHUS)之方法實例中先對該個體投與靶向 C5 之 iRNA 劑(例如：經皮下)，使該個體之 C5 含量降低(例如：至少約 20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、62%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或至少約 99%或以上)，隨後以低於 SOLIRIS® 之產品夾頁中說明之劑量投與艾庫組單抗。例如：可以每週投與艾庫組單抗給個體，其以低於約 600 mg 之劑量維持 4 週後，在約 1 週後投與低於約 900 mg 之第五劑，然後約每 2 週投與低於約 900 mg 之劑量。亦可每週投與艾庫組單抗給個體，其以低於約 900 mg 之劑量維持 4 週後，在約 1 週後投與低於約 1200 mg 之第五劑，然後約每 2 週投與低於約 1200 mg 之劑量。若該個體係 18 歲以下，則可以每週投與艾庫組單抗給該個體，其以低於約 900 mg 之劑量維持 4 週後，在約 1 週後投與低於約 1200 mg 之第五劑，然後約

每 2 週投與低於約 1200 mg 之劑量；或若該個體係 18 歲以下，則可以每週投與艾庫組單抗給該個體，其以低於約 600 mg 之劑量維持 2 週後，在約 1 週後投與低於約 900 mg 之第三劑，然後約每 2 週投與低於約 900 mg 之劑量；或若該個體係 18 歲以下，則可以每週投與艾庫組單抗給該個體，其以低於約 600 mg 之劑量維持 2 週後，在約 1 週後投與低於約 600 mg 之第三劑，然後約每 2 週投與低於約 600 mg 之劑量；或若該個體係 18 歲以下，則可以每週投與艾庫組單抗給該個體，其以低於約 600 mg 之劑量維持 1 週後，在約 1 週後投與低於約 300 mg 之第二劑，然後約每 2 週投與低於約 300 mg 之劑量；或若該個體係 18 歲以下，則可以每週投與艾庫組單抗給該個體，其以低於約 300 mg 之劑量維持 1 週後，在約 1 週後投與低於約 300 mg 之第二劑，然後約每 2 週投與低於約 300 mg 之劑量。若該個體正在接受血漿分離術或血漿交換術時，可以投與艾庫組單抗給該個體，其劑量低於約 300 mg(例如：若最近投與之艾庫組單抗劑量為約 300 mg 時)或低於約 600 mg(例如：若最近投與之艾庫組單抗劑量為約 600 mg 或以上時)。若該個體正在接受血漿輸注時，可以投與艾庫組單抗給該個體，其劑量低於約 300 mg(例如：若最近投與之艾庫組單抗劑量為約 300 mg 或以上時)。經皮下或經靜脈內投與艾庫組單抗時，可以降低艾庫組單抗之劑量。

【0608】本發明包含艾庫組單抗之組合療法中，可以例如：經皮下投與艾庫組單抗給個體，其劑量為約 0.01 mg/kg 至約 10 mg/kg、或約 5 mg/kg 至約 10 mg/kg、或約 0.5 mg/kg 至約 15 mg/kg。例如，可以例如：經皮下投與艾庫組單抗給個體，其劑量為 0.5

mg/kg、1 mg/kg、1.5 mg/kg、2 mg/kg、2.5 mg/kg、3 mg/kg、3.5 mg/kg、4 mg/kg、4.5 mg/kg、5 mg/kg、5.5 mg/kg、6 mg/kg、6.5 mg/kg、7 mg/kg、7.5 mg/kg、8 mg/kg、8.5 mg/kg、9 mg/kg、9.5 mg/kg、10 mg/kg、10.5 mg/kg、11 mg/kg、11.5 mg/kg、12 mg/kg、12.5 mg/kg、13 mg/kg、13.5 mg/kg、14 mg/kg、14.5 mg/kg、或 15 mg/kg。

【0609】本發明方法與用途包括投與本文說明之組成物，以便降低標靶 C5 基因表現，其係持續如：約 1、2、3、4、5、6、7、8、12、16、18、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、68、72、76、或約 80 小時。另一項具體實施例中，可長期降低標靶 C5 基因表現，例如：至少約兩天、三天、四天、五天、六天、七天或更久，例如：約一週、兩週、三週、或約四週或更久。

【0610】根據本發明方法與用途投與 dsRNA 可以為罹患補體成分 C5-相關疾病之患者降低此等疾病或病變之嚴重性、癥兆、症狀與/或標記。本文中，“降低”意指此等程度在統計學上顯著降低。該降低程度可為例如：至少約 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或約 100%。

【0611】治療或預防疾病之效力之評估法可為例如：測定疾病進展、疾病消退、症狀嚴重性、疼痛減輕、生活品質，需要維持治療效果時之醫藥劑量、適合該所治療疾病或預防目標之疾病標記物或任何其他可測量之參數。熟悉此相關技術者均有能力藉由測定其中任一種參數或任何參數組合，來追蹤治療或預防之效力。例如，可能藉由例如：定期追蹤 LDH 與 CH50 含量來評估溶血病變之治療效力。由後來之讀數與原始之讀數比較，即可指示

醫師該治療是否有效。熟悉此相關技術者均有能力藉由測定其中任一種參數或任何參數組合，來追蹤治療或預防之效力。在投與靶向 C5 之 iRNA 或其醫藥組成物之相關內容中，"有效對抗"補體成分 C5-相關疾病係指依臨床上適當方式投藥時，可以讓至少統計上顯著比例之患者得到有利效應，如：改善症狀、治癒、減輕疾病、延長壽命、改善生活品質或熟悉治療補體成分 C5-相關疾病與相關病因之醫師通常認定為正向之其他效應。

【0612】當一或多種疾病狀態之參數出現統計上顯著改善時，或不會再惡化或發展出原本預期之症狀時，即證實該治療或預防效果。例如：疾病之可測定參數之有利變化為至少 10%，較佳為至少 20%、30%、40%、50%或更高，表示為有效之治療。針對特定 iRNA 藥物或該藥物之調配物之效力亦可採用相關技藝上已知針對該疾病之實驗動物模式來判斷。當採用實驗動物模式時，當觀察到標記物或症狀在統計學上顯著下降時，即證實有治療效力。

【0613】或者，可由熟悉此相關診斷技術者依據臨床上可接受之疾病嚴重性量表(例如：類風濕關節炎嚴重性量表(RASS))決定疾病嚴重性之降低程度，來測定其效力。採用適當量表測定之任何正向變化結果(例如：減輕疾病嚴重性)均代表使用本文所說明 iRNA 或 iRNA 調配物之適當治療。

【0614】個體可接受投與醫療量之 iRNA，如：約 0.01 mg/kg、0.02 mg/kg、0.03 mg/kg、0.04 mg/kg、0.05 mg/kg、0.1 mg/kg、0.15 mg/kg、0.2 mg/kg、0.25 mg/kg、0.3 mg/kg、0.35 mg/kg、0.4 mg/kg、0.45 mg/kg、0.5 mg/kg、0.55 mg/kg、0.6 mg/kg、0.65 mg/kg、0.7

mg/kg、0.75 mg/kg、0.8 mg/kg、0.85 mg/kg、0.9 mg/kg、0.95 mg/kg、1.0 mg/kg、1.1 mg/kg、1.2 mg/kg、1.3 mg/kg、1.4mg/kg、1.5 mg/kg、1.6 mg/kg、1.7 mg/kg、1.8 mg/kg、1.9 mg/kg、2.0 mg/kg、2.1mg/kg、2.2mg/kg、2.3 mg/kg、2.4 mg/kg、2.5 mg/kg dsRNA、2.6 mg/kg dsRNA、2.7 mg/kg dsRNA、2.8 mg/kg dsRNA、2.9 mg/kg dsRNA、3.0 mg/kg dsRNA、3.1 mg/kg dsRNA、3.2 mg/kg dsRNA、3.3 mg/kg dsRNA、3.4 mg/kg dsRNA、3.5 mg/kg dsRNA、3.6 mg/kg dsRNA、3.7 mg/kg dsRNA、3.8 mg/kg dsRNA、3.9 mg/kg dsRNA、4.0 mg/kg dsRNA、4.1 mg/kg dsRNA、4.2 mg/kg dsRNA、4.3 mg/kg dsRNA、4.4 mg/kg dsRNA、4.5 mg/kg dsRNA、4.6 mg/kg dsRNA、4.7 mg/kg dsRNA、4.8 mg/kg dsRNA、4.9 mg/kg dsRNA、5.0 mg/kg dsRNA、5.1 mg/kg dsRNA、5.2 mg/kg dsRNA、5.3 mg/kg dsRNA、5.4 mg/kg dsRNA、5.5 mg/kg dsRNA、5.6 mg/kg dsRNA、5.7 mg/kg dsRNA、5.8 mg/kg dsRNA、5.9 mg/kg dsRNA、6.0 mg/kg dsRNA、6.1 mg/kg dsRNA、6.2 mg/kg dsRNA、6.3 mg/kg dsRNA、6.4 mg/kg dsRNA、6.5 mg/kg dsRNA、6.6 mg/kg dsRNA、6.7 mg/kg dsRNA、6.8 mg/kg dsRNA、6.9 mg/kg dsRNA、7.0 mg/kg dsRNA、7.1 mg/kg dsRNA、7.2 mg/kg dsRNA、7.3 mg/kg dsRNA、7.4 mg/kg dsRNA、7.5 mg/kg dsRNA、7.6 mg/kg dsRNA、7.7 mg/kg dsRNA、7.8 mg/kg dsRNA、7.9 mg/kg dsRNA、8.0 mg/kg dsRNA、8.1 mg/kg dsRNA、8.2 mg/kg dsRNA、8.3 mg/kg dsRNA、8.4 mg/kg dsRNA、8.5 mg/kg dsRNA、8.6 mg/kg dsRNA、8.7 mg/kg dsRNA、8.8 mg/kg dsRNA、8.9 mg/kg dsRNA、9.0 mg/kg dsRNA、9.1 mg/kg dsRNA、9.2 mg/kg dsRNA、9.3 mg/kg dsRNA、9.4 mg/kg dsRNA、9.5 mg/kg dsRNA、9.6 mg/kg

dsRNA、9.7 mg/kg dsRNA、9.8 mg/kg dsRNA、9.9 mg/kg dsRNA、9.0 mg/kg dsRNA、10 mg/kg dsRNA、15 mg/kg dsRNA、20 mg/kg dsRNA、25 mg/kg dsRNA、30 mg/kg dsRNA、35 mg/kg dsRNA、40 mg/kg dsRNA、45 mg/kg dsRNA、或約 50 mg/kg dsRNA。該所引用數值之間之數值與範圍亦計畫成為本發明之一部份。

【0615】某些具體實施例中，例如：當本發明組成物包含本文說明之 dsRNA 與脂質時，個體可接受投與醫療量之 iRNA，如：約 0.01 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 0.01 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 0.05 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 0.05 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 0.1 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 0.1 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 0.2 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 0.2 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 0.3 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 0.3 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 0.4 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 0.4 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 0.5 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 0.5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 1 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 1 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 1.5 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 1.5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 2 mg/kg 至約 2.5 mg/kg、約 2 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 3 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 3 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 3.5 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 4 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 4.5 mg/kg 至約 5 mg/kg、約 4 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 4.5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 5.5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 6 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 6.5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 7 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 7.5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 8 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 8.5 mg/kg 至約 10 mg/kg、約 9 mg/kg 至約 10 mg/kg、或約 9.5 mg/kg 至約 10 mg/kg。該所引用數值之間之數值與範圍亦計畫成為本發明之一部份。

【0616】例如，dsRNA 之投藥劑量可為約 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、或約 10 mg/kg。該所引用數值之間之數值與範圍亦計畫成為本發明之一部份。

【0617】其他具體實施例中，例如：當本發明組成物包含本文說明之 dsRNA 與 N-乙醯基半乳糖胺時，個體可接受投與醫療量之 iRNA，如：劑量為約 0.1 至約 50 mg/kg、約 0.25 至約 50 mg/kg、約 0.5 至約 50 mg/kg、約 0.75 至約 50 mg/kg、約 1 至約 50 mg/kg、約 1.5 至約 50 mg/kg、約 2 至約 50 mg/kg、約 2.5 至約 50 mg/kg、約 3 至約 50 mg/kg、約 3.5 至約 50 mg/kg、約 4 至約 50 mg/kg、約 4.5 至約 50 mg/kg、約 5 至約 50 mg/kg、約 7.5 至約 50 mg/kg、約 10 至約 50 mg/kg、約 15 至約 50 mg/kg、約 20 至約 50 mg/kg、約 20 至約 50 mg/kg、約 25 至約 50 mg/kg、約 25 至約 50 mg/kg、約 30 至約 50 mg/kg、約 35 至約 50 mg/kg、約 40 至約 50 mg/kg、約 45 至約 50 mg/kg、約 0.1 至約 45 mg/kg、約 0.25 至約 45 mg/kg、約 0.5 至約 45 mg/kg、約 0.75 至約 45 mg/kg、約 1 至約 45 mg/kg、約 1.5 至約 45 mg/kg、約 2 至約 45 mg/kg、約 2.5 至約 45 mg/kg、約 3 至約 45 mg/kg、約 3.5 至約 45 mg/kg、約 4 至約 45 mg/kg、約

4.5 至約 45 mg/kg、約 5 至約 45 mg/kg、約 7.5 至約 45 mg/kg、約 10 至約 45 mg/kg、約 15 至約 45 mg/kg、約 20 至約 45 mg/kg、約 20 至約 45 mg/kg、約 25 至約 45 mg/kg、約 25 至約 45 mg/kg、約 30 至約 45 mg/kg、約 35 至約 45 mg/kg、約 40 至約 45 mg/kg、約 0.1 至約 40 mg/kg、約 0.25 至約 40 mg/kg、約 0.5 至約 40 mg/kg、約 0.75 至約 40 mg/kg、約 1 至約 40 mg/kg、約 1.5 至約 40 mg/kg、約 2 至約 40 mg/kg、約 2.5 至約 40 mg/kg、約 3 至約 40 mg/kg、約 3.5 至約 40 mg/kg、約 4 至約 40 mg/kg、約 4.5 至約 40 mg/kg、約 5 至約 40 mg/kg、約 7.5 至約 40 mg/kg、約 10 至約 40 mg/kg、約 15 至約 40 mg/kg、約 20 至約 40 mg/kg、約 20 至約 40 mg/kg、約 25 至約 40 mg/kg、約 25 至約 40 mg/kg、約 30 至約 40 mg/kg、約 35 至約 40 mg/kg、約 0.1 至約 30 mg/kg、約 0.25 至約 30 mg/kg、約 0.5 至約 30 mg/kg、約 0.75 至約 30 mg/kg、約 1 至約 30 mg/kg、約 1.5 至約 30 mg/kg、約 2 至約 30 mg/kg、約 2.5 至約 30 mg/kg、約 3 至約 30 mg/kg、約 3.5 至約 30 mg/kg、約 4 至約 30 mg/kg、約 4.5 至約 30 mg/kg、約 5 至約 30 mg/kg、約 7.5 至約 30 mg/kg、約 10 至約 30 mg/kg、約 15 至約 30 mg/kg、約 20 至約 30 mg/kg、約 20 至約 30 mg/kg、約 25 至約 30 mg/kg、約 0.1 至約 20 mg/kg、約 0.25 至約 20 mg/kg、約 0.5 至約 20 mg/kg、約 0.75 至約 20 mg/kg、約 1 至約 20 mg/kg、約 1.5 至約 20 mg/kg、約 2 至約 20 mg/kg、約 2.5 至約 20 mg/kg、約 3 至約 20 mg/kg、約 3.5 至約 20 mg/kg、約 4 至約 20 mg/kg、約 4.5 至約 20 mg/kg、約 5 至約 20 mg/kg、約 7.5 至約 20 mg/kg、約 10 至約 20 mg/kg、或約 15 至約 20 mg/kg。一項具體實施例中，當本發明組成物包含本文說明之 dsRNA 與 N-

乙醯基半乳糖胺時，個體可接受投與醫療量約 10 至約 30 mg/kg 之 dsRNA。該所引用數值之間之數值與範圍亦計畫成為本發明之一部份。

【0618】例如：個體可接受投與醫療量之 iRNA，如：約 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、31、32、33、34、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、或約 50 mg/kg。該所引用數值之間之數值與範圍亦計畫成為本發明之一部份。

【0619】該 iRNA 可經靜脈內輸注一段時間，如：歷經 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、或約 25 分鐘時間。該投藥法可以重複，例如：定期重覆，如：每週、每兩週(亦即每兩個星期)，持續一個月、兩個月、三個月、四個月或更久。經過初次療程後，可依較低頻率投藥。例如：每週或每兩週投藥持續三個月後，可以每個月重覆投

藥一次，持續 6 個月或一年或更久。

【0620】投與 iRNA 可以使患者之例如：細胞、組織、血液、尿液或其他隔室之 C5 含量降低至少約 5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或至少約 99%或以上。

【0621】投與全劑量 iRNA 之前，患者先接受投與較小劑量，如：5%輸液，並追蹤不良效應，如過敏反應。另一項實例中，可以追蹤患者不期望之免疫刺激效應，如：細胞激素含量升高(例如：TNF-α 或 INF-α)。

【0622】由於根據本發明組成物或由其製成之醫藥組成物對 C5 表現具有抑制效力，因此可以加強生活品質。

【0623】本發明 iRNA 可呈“裸”型或呈“游離 iRNA”投藥。裸 iRNA 係在沒有醫藥組成物之存在下投藥。裸 iRNA 可含於合適緩衝溶液中。緩衝溶液可能包含乙酸鹽、檸檬酸鹽、醇溶穀蛋白、碳酸鹽、或磷酸鹽、或其任何組合。一項具體實施例中，緩衝溶液為磷酸鹽緩衝生理鹽水(PBS)。可以調整包含 iRNA 之緩衝溶液之 pH 與滲透壓以便適合投與個體。

【0624】或者，本發明 iRNA 可呈醫藥組成物投藥，如：dsRNA 脂質體調配物。

【0625】可能因降低與/或抑制 C5 基因表現而受益之個體為彼等罹患本文所說明補體成分 C5-相關疾病或病變者。一項具體實施例中，該罹患補體成分 C5-相關疾病之個體出現陣發性夜間血紅素尿症(PNH)。另一項具體實施例中，該罹患補體成分 C5-相關疾病之個體出現氣喘。另一項具體實施例中，該罹患補體成分 C5-相關疾病之個體出現類風濕關節炎。另一項具體實施例中，該罹患補體成分 C5-相關疾病之個體出現全身性紅斑性狼瘡。一項具體實施例中，該罹患補體成分 C5-相關疾病之個體出現腎小球腎炎。另一項具體實施例中，該罹患補體成分 C5-相關疾病之個體出現乾癬。另一項具體實施例中，該罹患補體成分 C5-相關疾病之個體出現皮肌炎類天疱瘡。一項具體實施例中，該罹患補體成分 C5-相關疾病之個體出現非典型溶血性尿毒症候群。另一項具體實施例中，該罹患補體成分 C5-相關疾病之個體出現志賀氏菌毒素大腸桿菌相關性溶血性尿毒症候群。另一項具體實施例中，該罹患補體成分 C5-相關疾病之個體出現重症肌無力。另一項具體實施例中，該罹患補體成分 C5-相關疾病之個體出現視神經脊髓炎。另一項具體實施例中，該罹患補體成分 C5-相關疾病之個體出現緻密沉積物疾病。另一項具體實施例中，該罹患補體成分 C5-相關疾病之個體出現 C3 腎病變。另一項具體實施例中，該罹患補體成分 C5-相關疾病之個體出現老年性黃斑部病變。另一項具體實施例中，該罹患補體成分 C5-相關疾病之個體出現冷凝集素疾病。一項具體實施例中，該罹患補體成分 C5-相關疾病

之個體出現抗嗜中性白血球細胞質抗體相關性血管炎。另一項具體實施例中，該罹患補體成分 C5-相關疾病之個體出現體液與血管移植體排斥。一項具體實施例中，該罹患補體成分 C5-相關疾病之個體出現移植物功能障礙。一項具體實施例中，該罹患補體成分 C5-相關疾病之個體曾出現心肌梗塞。另一項具體實施例中，該罹患補體成分 C5-相關疾病之個體為移植物之敏化接受者。另一項具體實施例中，該罹患補體成分 C5-相關疾病之個體出現敗血症。

【0626】該可能因降低與/或抑制 C5 基因表現而受益之個體之治療包括醫療性與預防性處理(例如：該個體即將接受敏化(或同種異體)移植手術時)。

【0627】本發明進一步提供一種 iRNA 劑或其醫藥組成物之方法與用途(包括 iRNA 劑或包含 iRNA 劑與抗補體成分 C5 抗體或其抗原結合片段之醫藥組成物之方法與用途)，其係與其他醫藥與/或其他療法(例如：已知醫藥及/或已知療法，如，例如目前用於治療此等病變者)組合，供治療可能因降低與/或抑制 C5 基因表現而受益之個體，例如：該罹患補體成分 C5-相關疾病之個體。例如，某些具體實施例中，由靶向 C5 之 iRNA 與例如：適用於治療本文所說明補體成分 C5-相關疾病之製劑組合。

【0628】例如，其他適合治療可能因降低 C5 表現而受益之個體(例如：罹患補體成分 C5-相關疾病之個體)之醫療劑與醫療法包括血漿分離術、溶血栓療法(例如：鏈激酶)、抗血小板劑、葉酸、皮質類固醇；免疫抑制劑；雌激素、甲胺蝶呤(methotrexate)、6-MP、硫唑嘌呤(azathioprine)、磺胺匹林(sulphasalazine)、美沙拉嗪

(mesalazine)、奧沙拉嗪(olsalazine)、氯奎寧(chloroquinine)/羥氯奎(hydroxychloroquine)、青黴胺(pencillamine)、硫代蘋果酸鹽(aurothiomalate)(經肌內與經口)、硫唑嘌呤(azathioprine)、秋水仙素(cochicine)、皮質類固醇(經口、吸入與局部注射)、β-2 腎上腺素受體促效劑(沙丁胺醇(salbutamol)、特布他林(terbutaline)、沙美特羅(salmeteral))、黃嘌呤類(茶鹼、胺茶鹼)、色甘酸鹽(cromoglycate)、奈多羅米(nedocromil)、酮替芬(ketotifen)、異丙溴銨(ipratropium)與氧托溴銨(oxitropium)、環孢素、FK506、雷帕黴素(rapamycin)、黴酚酸酯(mycophenolate mofetil)、來氟米特(leflunomide)、NSAID(例如：布洛芬(ibuprofen))、皮質類固醇(如：潑尼松龍(prednisolone))、磷酸二酯酶抑制劑、腺苷(adensosine)促效劑、抗血栓劑、補體抑制劑、腎上腺素致效劑、干擾促炎細胞激素(如：TNF-α 或 IL-1)訊號轉導之製劑(例如：IRAK、NIK、IKK、p38 或 MAP 激酶抑制劑)、IL-1β 轉化酵素抑制劑、TNFα 轉化酵素(TACE)抑制劑、T-細胞訊號轉導抑制劑(如：激酶抑制劑)、金屬蛋白酶抑制劑、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、6-氫硫基嘌呤、血管收縮素轉化酵素抑制劑、可溶性細胞激素受體與其衍生物(例如：可溶性 p55 或 p75 TNF 受體與衍生物 p75TNFRIgG(Enbrel™與 p55TNFRIgG(Lenercept))、sIL-1RI、sIL-1RII、與 sIL-6R)、消炎性細胞激素(例如：IL-4、IL-10、IL-11、IL-13 與 TGF)、塞來昔布(celecoxib)、葉酸、硫酸羥氯喹(hydroxychloroquine sulfate)、羅非昔布(rofecoxib)、恩博(etanercept)、尹菲(inflixi)單株抗體、納普生(naproxen)、伐地昔布(valdecoxib)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、甲基潑尼松龍(methyl prednisolone)、美洛昔康

(meloxicam)、甲基潑尼松龍乙酸鹽、硫代蘋果酸金鈉(gold sodium thiomalate)、阿斯匹靈、去炎松縮酮(triamcinolone acetonide)、萘磺酸丙氧芬(propoxyphene napsylate/apap)、葉酸鹽、萘丁美酮(nabumetone)、雙氯芬酸(diclofenac)、羅昔康(piroxicam)、依托度酸(etodolac)、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、奧沙普秦(oxaprozin)、鹽酸羥考酮(oxycodone hcl)、重酒石酸二氫可待因酮(hydrocodone bitartrate/apap)、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)/米索前列醇(misoprostol)、吩坦尼(fentanyl)、阿那白滯素(anakinra)、人類重組體、鹽酸曲馬多(tramadol hcl)、雙水楊酯(salsalate)、舒林酸(sulindac)、氰鈷銨素(cyanocobalamin)/fa/吡哆醇(pyridoxine)、乙醯胺酚(acetaminophen)、亞卓膦酸鈉(alendronate sodium)、潑尼松龍(prednisolone)、硫酸嗎啡、利多卡因(lidocaine)鹽酸鹽、吲哚美辛(indomethacin)、硫酸葡糖胺/軟骨素、鹽酸阿米替林(amitriptyline hcl)、磺胺嘧啶(sulfadiazine)、鹽酸羥考酮(oxycodone hcl)/乙醯胺酚、鹽酸奧洛帕定(olopatadine hcl)、米索前列醇(misoprostol)、納普生鈉(naproxen sodium)、奧美拉唑(omeprazole)、環磷醯胺、利特希(rituxi)單株抗體、IL-1 TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18 BP、抗-IL-18、抗-IL15、BIRB-796、SCIO-469、VX-702、AMG-548、VX-740、羅氟司特(Roflumilast)、IC-485、CDC-801、美索普蘭(mesopram)、環孢素、細胞激素抑制性消炎藥(群)(CSAID)；CDP-571/BAY-10-3356(人源化抗-TNFα抗體；Celltech/Bayer)；cA2/尹菲(inflixi)單株抗體(嵌合抗-TNFα抗體；Centocor)；75 kdTNFR-IgG/依那西普(etanercept)(75 kD TNF 受體-IgG 融合蛋白質；Immunex；參見例如：(1994) Arthr. Rheum. 37：S295；(1996) J. Invest. Med. 44：235A)；

55 kdTNF-IgG(55 kD TNF 受體-IgG 融合蛋白質；Hoffmann-LaRoche)；IDEC-CE9.1/SB 210396(未排除靈長類源化抗-CD4 抗體；IDEC/SmithKline；參見例如：(1995) Arthr. Rheum. 38：S185)；DAB 486-IL-2 與/或 DAB 389-IL-2(IL-2 融合蛋白質；Seragen；參見例如：(1993) Arthrit. Rheum. 36：1223)；抗-Tac(人源化抗-IL-2Rα；Protein Design Labs/Roche)；IL-4(消炎細胞激素；DNAX/Schering)；IL-10(SCH 52000；重組 IL-10，消炎細胞激素；DNAX/Schering)；IL-4；IL-10 與/或 IL-4 促效劑(例如：促效劑抗體)；IL-1RA(IL-1 受體拮抗劑；Synergen/Amgen)；阿那白滯素(anakinra)(Kineret ®/Amgen)；TNF-bp/s-TNF(可溶性 TNF 結合性蛋白質；參見例如：(1996) Arthr. Rheum. 39(9(補充本))：S284；(1995) Amer. J. Physiol. -Heart and Circ. Physiol. 268：37-42)；R973401(磷酸二酯酶第 IV 型抑制劑；參見例如：(1996) Arthr. Rheum. 39(9(補充本)：S282)；MK-966(COX-2 抑制劑；參見例如：(1996) Arthr. Rheum. 39(9(補充本)：S81)；伊洛前列素(Iloprost)(參見例如：(1996) Arthr. Rheum. 39(9(補充本)：S82)；甲胺蝶呤(methotrexate)；沙利竇邁(thalidomide)(參見例如：(1996) Arthr. Rheum. 39(9(補充本)：S282)及沙利竇邁相關藥物(例如：Celgen)；來氟米特(leflunomide)(消炎與細胞激素抑制劑；參見例如：(1996) Arthr. Rheum. 39(9(補充本)：S131；(1996) Inflamm. Res. 45：103-107)；傳明酸(胞漿素原活化作用之抑制劑；參見例如：(1996) Arthr. Rheum. 39(9(補充本)：S284)；T-614(細胞激素抑制劑；參見例如：(1996) Arthr. Rheum. 39(9(補充本)：S282)；前列腺素 E1(參見例如：(1996) Arthr. Rheum. 39(9(補充本)：S282)；替尼達普(Tenidap)(非類固醇消炎藥；參見

例如：(1996) Arthr. Rheum. 39(9(補充本)：S280)；納普生(naproxen)(非類固醇消炎藥；參見例如：(1996) Neuro. Report 7：1209-1213)；美洛昔康(meloxicam)(非類固醇消炎藥)；布洛芬(ibuprofen)(非類固醇消炎藥)；羅昔康(piroxicam)(非類固醇消炎藥)；雙氯芬酸(diclofenac)(非類固醇消炎藥)；吲哚美辛(indomethacin)(非類固醇消炎藥)；柳氮磺吡啶(sulfasalazine)(參見例如：(1996) Arthr. Rheum. 39(9(補充本)：S281)；硫唑嘌呤(azathioprine)(參見例如：(1996) Arthr. Rheum. 39(9(補充本)：S281)；ICE 抑制劑(酵素間白素-1β 轉化酵素之抑制劑)；zap-70 與/或 lck 抑制劑(酪胺酸激酶 zap-70 或 lck 之抑制劑)；VEGF 抑制劑與/或 VEGF-R 抑制劑(血管內皮細胞生長因子或血管內皮細胞生長因子受體之抑制劑；血管新生作用抑制劑)；皮質類固醇消炎藥物(例如：SB203580)；TNF-轉化酶抑制劑；抗-IL-12 抗體；抗-IL-18 抗體；間白素-11(參見例如：(1996) Arthr. Rheum. 39(9(補充本)：S296)；間白素-13(參見例如：(1996) Arthr. Rheum. 39(9(補充本)：S308)；間白素-17 抑制劑(參見例如：(1996) Arthr. Rheum. 39(9(補充本)：S120)；金；青黴素；氯奎寧(chloroquine)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；羥氯奎(hydroxychloroquine)；環孢素；環磷醯胺；大範圍淋巴組織放射治療；抗-胸腺細胞球蛋白；抗-CD4 抗體；CD5-毒素；經口投藥之肽與膠原蛋白；氯苯紮利二鈉(lobenzarit disodium)；細胞激素調節劑(CRA) HP228 與 HP466 (Houghten Pharmaceuticals, Inc.)；ICAM-1 反義硫代磷酸寡去氧核苷酸(ISIS 2302；Isis Pharmaceuticals, Inc.)；可溶性補體受體 1(TP10；T Cell Sciences, Inc.)；潑尼松(prednisone)；奧古蛋白(orgotein)；醣胺聚

醣聚硫酸鹽；美諾四環素(minocycline)；抗-IL2R 抗體；海洋與植物脂質(魚與植物種子脂肪酸；參見例如：DeLuca 等人(1995) Rheum. Dis. Clin. North Am. 21：759-777)；金諾芬(auranofin)；苯丁吡唑酮(phenylbutazone)；甲氯芬那酸(meclofenamic acid)；氯芬那酸(flufenamic acid)；經靜脈內投藥之免疫球蛋白；齊留通(zileuton)；阿扎立平(azaribine)；黴酚酸(RS-61443)；他克莫司(tacrolimus)(FK-506)；希利莫司(sirolimus)(雷帕黴素(rapamycin))；氨普立糖(amiprilose)(鹽酸氨普立糖(therafectin))；克拉屈濱(cladribine)(2-氯去氧腺苷)；甲胺蝶呤(methotrexate)；bcl-2 抑制劑(參見 Bruncko, M.等人(2007) J. Med. Chem. 50(4)：641-662)；抗病毒與免疫調控劑、KDR 之小分子抑制劑、Tie-2 之小分子抑制劑；甲胺蝶呤(methotrexate)；潑尼松(prednisone)；塞來昔布(celecoxib)；葉酸；硫酸羥氯喹(hydroxychloroquine sulfate)；羅非昔布(rofecoxib)；依那西普(etanercept)；尹菲(inflixi)單株抗體；來氟米特(leflunomide)；納普生(naproxen)；伐地昔布(valdecoxib)；柳氮磺吡啶(sulfasalazine)；甲基潑尼松龍(methyl prednisolone)；布洛芬(ibuprofen)；美洛昔康(meloxicam)；甲基潑尼松龍(methyl prednisolone)乙酸鹽；硫代蘋果酸金鈉(gold sodium thiomalate)；阿斯匹靈；硫唑嘌呤(azathioprine)；去炎松縮酮(triamcinolone acetonide)；萘磺酸丙氧芬(propoxyphene napsylate/apap)；葉酸鹽；萘丁美酮(nabumetone)；雙氯芬酸(diclofenac)；羅昔康(piroxicam)；依託度酸(etodolac)；雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)；奧沙普秦(oxaprozin)；鹽酸羥考酮(oxycodone hcl)；重酒石酸二氫可待因酮(hydrocodone bitartrate/apap)；雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)/米索

前列醇(misoprostol)；吩坦尼(fentanyl)；阿那白滯素(anakinra)，人類重組體；鹽酸曲馬多(tramadol hcl)；雙水楊酯(salsalate)；舒林酸(sulindac)；氰鈷銨素(cyanocobalamin)/fa/吡哆醇(pyridoxine)；乙醯胺酚；亞卓膦酸鈉(alendronate sodium)；潑尼松龍(prednisolone)；硫酸嗎啡；利多卡因(lidocaine)鹽酸鹽；吲哚美辛(indomethacin)；硫酸葡糖胺/軟骨素；環孢素；鹽酸阿米替林(amitriptyline hcl)；磺胺嘧啶(sulfadiazine)；鹽酸羥考酮(oxycodone hcl)/乙醯胺酚；鹽酸奧洛帕定(olopatadine hcl)；米索前列醇(misoprostol)；納普生鈉(naproxen sodium)；奧美拉唑(omeprazole)；黴酚酸酯(mycophenolate mofetil)；環磷醯胺；利特希(rituxi)單株抗體；IL-1 TRAP；MRA；CTLA4-IG；IL-18 BP；IL-12/23；抗-IL 18；抗-IL 15；BIRB-796；SCIO-469；VX-702；AMG-548；VX-740；羅氟司特(Roflumilast)；IC-485；CDC-801；美索普蘭(mesopram)、沙丁胺醇(albuterol)、沙美特羅(salmeterol)/氟替卡松(fluticasone)、孟魯司特鈉(montelukast sodium)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、布地奈德(budesonide)、潑尼松(prednisone)、羥萘酸沙美特羅(salmeterol xinafoate)、鹽酸左旋沙丁胺醇(levalbuterol hcl)、硫酸沙丁胺醇(albuterol sulfate)/異丙溴銨(ipratropium)、潑尼松龍(prednisolone)磷酸鈉鹽、去炎松縮酮(triamcinolone acetonide)、丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、異丙溴銨(ipratropium bromide)、阿奇黴素(azithromycin)、吡布特羅(pirbuterol)乙酸鹽、潑尼松龍(prednisolone)、無水茶鹼、甲基潑尼松龍(methyl prednisolone)琥珀酸鈉鹽、克拉黴素(clarithromycin)、安可來(zafirlukast)、富馬酸福莫特羅(formoterol fumarate)、流感病毒疫苗、甲基潑尼松龍(methyl

prednisolone)、阿莫西林三水合物(amoxicillin trihydrate)、氟尼縮松(flunisolide)、過敏注射劑、色甘酸鈉(cromolyn sodium)、非索非那定(fexofenadine)、氟尼縮松(flunisolide)/薄荷醇、阿莫西林(amoxicillin)/棒酸鹽(clavulanate)、左氧氟沙星(levofloxacin)、吸入器輔助裝置、癒瘡甘油醚(guaifenesin)、地塞米松(dexamethasone)磷酸鈉、鹽酸莫西沙星(moxifloxacin hcl)、鹽酸多西環素(doxycycline hyclate)、癒瘡甘油醚(guaifenesin)/右旋美沙芬(d-methorphan)、偽麻黃素(p-ephedrine)/cod/氯苯那敏(chlorphenir)、加替沙星(gatifloxacin)、西替利嗪(cetirizine)鹽酸鹽、糠酸莫米松(mometasone furoate)、羥萘酸沙美特羅(salmeterol xinafoate)、苯佐那酯(benzonatate)、頭孢氨苄(cephalexin)、pe/氫可酮(hydrocodone)/氯苯那敏(chlorphenir)、鹽酸西替利嗪(cetirizine hcl)/偽麻黃素(pseudoephed)、苯福林(phenylephrine)/cod/異丙嗪(promethazine)、可待因(codeine)/異丙嗪(promethazine)、頭孢丙烯(cefprozil)、地塞米松(dexamethasone)、癒瘡甘油醚(guaifenesin)/偽麻黃素(pseudoephedrine)、氯苯那敏胺(chlorpheniramine)/氫可酮(hydrocodone)、奈多羅米鈉(nedocromil sodium)、硫酸特布他林(terbutaline sulfate)、腎上腺素(epinephrine)、甲基潑尼松龍(methyl prednisolone)、硫酸間羥異丙腎上腺素(metaproterenol sulfate)、阿斯匹靈、硝基甘油、酒石酸美托洛爾(metoprolol tartrate)、依諾肝素鈉(enoxaparin sodium)、肝素鈉、硫酸氫氯吡格雷(clopidogrel bisulfate)、卡維地洛(carvedilol)、阿廷諾(atenolol)、硫酸嗎啡、琥珀酸美托洛爾(metoprolol succinate)、苄丙酮香豆素鈉(warfarin sodium)、利欣諾普(lisinopril)、異山梨醇單硝酸酯(isosorbide

mononitrate)、毛地黃(digoxin)、呋塞米(furosemide)、辛伐他汀(simvastatin)、雷米普利(ramipril)、替奈替普酶(tenecteplase)、馬來酸依那普利(enalapril maleate)、托拉塞米(torsemide)、瑞替普酶(retavase)、氯沙坦钾(losartan potassium)、鹽酸喹那普利(quinapril hcl)/mag carb、布美他尼(bumetanide)、阿替普酶(alteplase)、依那普利拉(enalaprilat)、胺碘酮(amiodarone)鹽酸鹽、鹽酸替羅非班單水合物(tirofiban hcl m-hydrate)、迪太贊(diltiazem)鹽酸鹽、卡托普利(captopril)、厄貝沙坦(irbesartan)、纈沙坦(valsartan)、普萘洛爾(propranolol)鹽酸鹽、福辛普利钠(fosinopril sodium)、利多卡因(lidocaine)鹽酸鹽、埃替非巴肽(eptifibatide)、頭孢菌素鈉(cefazolin sodium)、硫酸阿托品(atropine sulfate)、胺基己酸、螺內酯(spironolactone)、干擾素、索他洛爾(sotalol)鹽酸鹽、氯化鉀、琥珀酸辛酯磺酸鈉(docusate sodium)、巴酚丁胺鹽酸鹽(dobutamine hcl)、阿普唑侖(alprazolam)、普伐他汀鈉(pravastatin sodium)、阿伐他汀鈣(atorvastatin calcium)、咪達唑侖(midazolam)鹽酸鹽、呱替啶(meperidine)鹽酸鹽、二硝酸異山梨酯(isosorbide dinitrate)、腎上腺素(epinephrine)、多巴胺鹽酸鹽、比伐盧定(bivalirudin)、羅蘇伐他汀(rosuvastatin)、依折麥布(ezetimibe)/辛伐他汀(simvastatin)、阿伐麥布(avasimibe)與卡立泊來德(cariporide)。

【0629】iRNA 劑(與/或抗補體成分 C5 抗體)與另一種醫療劑與/或治療法可能在相同時間及/或相同組合中投藥，例如：非經腸式，或該另一種醫療劑成為分開組成物之一部份或在分開時間點與/或採用相關技藝上已知或本文說明之另一種方法投藥。

【0630】本發明亦提供一種使用本發明 iRNA 劑與/或包含本

發明iRNA劑之組成物於降低與/或抑制細胞中補體成分C5表現之方法。其他態樣中，本發明提供一種本發明 iRNA 與/或包含本發明 iRNA 之組成物，用於降低與/或抑制細胞中 C5 表現。再一項態樣中，提供一種以本發明 iRNA 與/或包含本發明 iRNA 之組成物於製造供降低與/或抑制細胞中 C5 表現之醫藥上之方法。

【0631】該等方法與用途包括由細胞與本發明 iRNA(例如：dsRNA)接觸，並維持細胞一段足以降解 C5 基因之 mRNA 轉錄物之時間，藉以抑制細胞中之 C5 基因表現。

【0632】可採用相關技藝上已知之任何方法析基因表現之降低。例如：測定 C5 表現之降低之方法可能為採用熟悉此相關技術者習知之方法測定 C5 之 mRNA 表現程度(例如：北方墨點法、qRT-PCR)，採用熟悉此相關技術者習知之方法測定 C5 之蛋白質含量(如：西方墨點法、免疫技術，流式細胞計方法、ELISA)，及/或測定 C5 之生物活性(如：CH_{50}或 AH_{50}溶血分析法)，及/或測定與一或多種與補體系統相關之分子(例如：C5 產物，如：C5a 與 C5b)之生物活性(或於活體內條件下，例如：溶血)。

【0633】本發明方法與用途中，細胞可能於活體外或活體內(亦即細胞可能在個體內)接觸。其中細胞在個體內之本發明具體實施例中，該方法可進一步包括由細胞與抗補體成分 C5 抗體(例如：艾庫組單抗)接觸。

【0634】適合使用本發明方法處理之細胞可為任何表現C5基因之細胞。適合用於本發明方法與用途之細胞可為哺乳動物細胞，例如：靈長類細胞(如：人類細胞或非人類靈長類細胞，例如：猴細胞或黑猩猩細胞)、非靈長類細胞(如：牛細胞、豬細胞、駱

駝細胞、駱馬細胞、馬細胞、山羊細胞、兔子細胞、綿羊細胞、倉鼠細胞、天竺鼠細胞、貓細胞、狗細胞、大鼠細胞、小鼠細胞、獅子細胞、老虎細胞、熊細胞或水牛細胞)、鳥細胞(例如：鴨細胞或鵝細胞)、或鯨魚細胞。一項具體實施例中，細胞為人類細胞，例如：人類肝細胞。

【0635】細胞中之 C5 表現可能被抑制至少約 5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或約 100%。

【0636】本發明之活體內方法與用途可包括對該個體投與包含 iRNA 之組成物，其中該 iRNA 所包括之核苷酸序列可與所治療哺乳動物之 C5 基因之 RNA 轉錄物之至少一部份互補。當所治療之生物體為哺乳動物，如人類時，該組成物可採用相關技藝上已知之任何方式投藥，包括(但不限於)：經皮下、經靜脈內、經口、經腹膜內、或非經腸式途徑，包括經顱內(例如：腦室內、實質內與鞘內)、經肌內、穿皮式、呼吸道(氣霧劑)、經鼻、直腸與局部(包括頰與舌下)投藥。某些具體實施例中，該組成物係經皮下或經靜脈內輸注或注射投藥。

【0637】有些具體實施例中，係經由儲積式注射法投藥。儲積式注射可依持續方式長期釋放 iRNA。因此儲積式注射法可減少為了達到所需效果(例如：需要抑制 C5，或醫療或預防效應)時之投藥頻率。儲積式注射法亦可提供更穩定之血清濃度。儲積式注射法可包括經皮下注射或經肌內注射。較佳具體實施例中，儲積式注射法為皮下注射法。

【0638】有些具體實施例中，係利用幫浦投藥。該幫浦可能為體外幫浦或手術植入之幫浦。某些具體實施例中，該幫浦為經皮下植入之滲透壓幫浦。其他具體實施例中，該幫浦為輸注幫浦。該輸注幫浦可能用於經靜脈內、經皮下、動脈或硬膜外輸注。較佳具體實施例中，該輸注幫浦為皮下輸注幫浦。其他具體實施例中，該幫浦為手術植入之幫浦，其可傳遞 iRNA 至肝臟。

【0639】投藥模式可依據是否需要局部或全身性治療而定，且依據所治療之區域而定。可能選擇投藥途徑與部位以加強靶向性。

【0640】一項態樣中，本發明亦提供一種抑制哺乳動物(例如：人類)之 C5 基因表現之方法。本發明亦提供一種包含靶向哺乳動物細胞中之 C5 基因之 iRNA(例如：dsRNA)之組成物，用於抑制哺乳動物之 C5 基因表現。另一項態樣中，本發明提供一種靶向哺乳動物細胞之 C5 基因之 iRNA(例如：dsRNA)之用途，供製造抑制哺乳動物之 C5 基因表現之醫藥。

【0641】該等方法與用途包括對哺乳動物(例如：人類)投與包含靶向哺乳動物細胞之 C5 基因之 iRNA(例如：dsRNA)之組成物，並維持該哺乳動物一段足以達到降解 C5 基因之 mRNA 轉錄物之

時間，藉以抑制哺乳動物之 C5 基因表現。有些具體實施例中，該方法進一步包括對該個體投與抗補體成分 C5 抗體，例如：艾庫組單抗。

【0642】可採用相關技藝上已知之任何方法及採用本文說明之方法，例如：qRT-PCR，來分析基因表現之降低。可採用相關技藝上已知之任何方法及採用本文說明之方法，例如：ELISA 或西方墨點法，分析蛋白質產物之降低。一項具體實施例中，可採用肝穿刺切片樣本作為組織材料，來追蹤 C5 基因與/或蛋白質表現之降低。另一項具體實施例中，以血液樣本作為組織材料，來追蹤 C5 基因與/或蛋白質表現之降低。其他具體實施例中，藉由例如：測定 C5 途徑中基因(包括例如：C5a、C5b)與可溶性 C5b-9 之表現與/或活性，間接追蹤對 C5 基因表現之抑制性(參見例如：第 1 圖)。例如：可能追蹤 CD59 活性，來測定對 C5 基因表現之抑制性。亦可測定樣本(例如：血液或肝樣本)中之 CH_{50}、AH_{50}、血塊形成與/或血清乳酸酶去氫酶(LDH)。合適分析法將進一步說明於下文實例章節中。

【0643】除非另有說明，否則本文中所有技術與科學術語均如熟悉本發明所屬相關技術者咸了解之相同定義。雖然可在操作或試驗如本發明所說明特徵之 iRNA 與方法時使用類似或等同如本文所說明彼等方法與材料，但下文仍將說明合適之方法與材料。本文所述及所有公開文獻、專利申請案、專利案、及其他參考文獻之揭示內容已以引用之方式完全併入本文中。若有衝突時，將以本說明書(包括定義)為準。此外，該等材料、方法、及實例僅供舉例說明，並未加以限制。

實例

【0644】 實例 1. iRNA 合成法

【0645】 試劑來源

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

【0646】 轉錄物

進行 siRNA 之設計，以判別靶向 NCBI 基因資料庫(http：//www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/)中所示之人類、恒河猴(普通獼猴(Macaca mulatta))、小鼠與大鼠 C5 轉錄物之 siRNA。該設計採用來自 NCBI RefSeq 收集庫之下列轉錄物：人類- NM_001735.2；恒河猴- XM_001095750.2；小鼠- NM_010406.2；大鼠- XM_345342.4。SiRNA 雙螺旋係分開設計成數批，包括(但不限於)：包含僅與人類與恒河猴轉錄物配對之雙螺旋；僅與人類、恒河猴與小鼠轉錄物配對之雙螺旋；僅與人類、恒河猴、小鼠與大鼠轉錄物配對之雙螺旋；及僅與小鼠與大鼠轉錄物配對之雙螺旋。所有 siRNA 雙螺旋之設計均與所列之人類轉錄物及每一批設計中提及之其他物種之轉錄物(如上述)共享 100%同一性。

【0647】 siRNA 設計、專一性、與效力預測法

從各序列中預測所有可能 19 聚體之專一性。然後選出缺少長度超過 7 個核苷酸之重複序列之 19 聚體候選物。採用此等 2971 個候選人類/恒河猴、142 個人類/恒河猴/小鼠、54 個人類/恒河猴/小鼠/大鼠、與 807 個小鼠/大鼠 siRNA 相對於適當轉錄體(其在人類、恒河猴、狗、小鼠或大鼠 NCBI Refseq 集合中定義為 NM_與 XM_記錄)，採用 Python script 程式 ‘BruteForce.py’ 執行窮舉性”

逐一比對之暴力(brute-force)”演算法進行全面性搜尋。該 script 程式將依據 siRNA 與任何可能偏離標靶之轉錄物之間錯配之位置與數目，剖析轉錄物-寡序列排比，產生一個分數。將偏離標靶之分數加權計分，以突顯分子之 5'-終端算起位置 2 至 9 之 siRNA 之 '種子'區之差異。

來自逐一比對暴力搜尋之各成對寡序列-轉錄物將由個別錯配分數加總得到一個錯配分數；位置 2 至 9 之錯配計算為 2.8，裂解位點位置 10 至 11 之錯配計算為 1.2，及 12 至 19 區之錯配計算為 1.0。藉由比對由衍生自各寡序列之 3 個種子序列之獨特六聚體所衍生之七聚體與八聚體之頻率，即可進行其他偏離標靶之預測。採用 5'開始位置 2 至 7 之六聚體來產生 2 個七聚體與一個八聚體。在六聚體上添加一個 3'-A 即形成‘七聚體 1’；在六聚體上添加一個 5'-A 即形成七聚體 2；在六聚體之 5'-與 3'-兩端添加一個 A 即形成八聚體。先計算人類、恒河猴、小鼠或大鼠 3'-UTRome(其定義為來自 NCBI's Refseq 資料庫之轉錄體之子序列，其中清楚定義編碼區末端‘CDS’)中之八聚體與七聚體之頻率。採用八聚體頻率範圍之中間值，由八聚體頻率相對於七聚體頻率進行校正。然後計算((3 X 校正後八聚體計數) +(2 X 七聚體 2 計數) +(1 X 七聚體 1 計數))之總和，計算‘mirSeed 分數’。

依據計算之分數將 siRNA 兩股歸屬專一性群組：分數超過 3 表示具有高度專一性，等於 3 表示有專一性，介於 2.2 與 2.8 之間表示具有中度專一性。雙螺旋則依據反義股之專一性篩分，並選拔彼等其中反義寡序列在第一位置缺少 GC，在位置 13 與 14 均缺少 G 及在種子區具有 3 個或更多個 U 或 A 之雙螺旋。

針對 GalNaC-接合雙螺旋，正義 21 聚體與反義 23 聚體寡序列之設計係延長反義 19 聚體(如上述)成為標靶-互補序列之 23 個核苷酸。檢測數批設計中所包括之所有物種轉錄物之互補性。僅採用在至少 2 個物種中保留 100%序列互補性之 23 聚體。各雙螺旋之正義 21 聚體則專一作為反義股首 21 個核苷酸之反向補體。

【0648】 siRNA 序列選拔

共合成 23 個正義與 23 個反義衍生之人類/恒河猴、6 個正義與 6 個反義人類/恒河猴/小鼠、6 個正義與 6 個反義衍生之人類/恒河猴/小鼠/小鼠/大鼠、與 13 個正義與 13 個反義衍生之小鼠/大鼠 siRNA 19 聚體寡序列，並形成雙螺旋。

讓上述 19 聚體組延長為 21/23 聚體雙螺旋，供進行 GalNac 接合物設計，並依據其新的物種配對重新分類。合成 27 個正義與 27 個反義衍生之人類/恒河猴、1 個正義與 1 個正義衍生之人類/恒河猴/小鼠、3 個正義與 3 個反義衍生之人類/恒河猴/大鼠、4 個正義與 4 個反義衍生之人類/恒河猴/小鼠/大鼠、與 13 個正義與 13 個反義衍生之小鼠/大鼠 21 聚體(正義)與 23 聚體(反義)寡序列，並形成雙螺旋。

C5 正義與反義股序列之詳細列表示於表 3 至 6。

【0649】 siRNA 合成法

【0650】 一般小規模與中規模 RNA 合成法

RNA 寡核苷酸之合成規模為 0.2 至 500 μ mol，其係使用自商品取得之尿苷、4-N-乙醯基胞苷、6-N-苯甲醯基腺苷與 2-N-異丁醯基鳥苷之 5'-O-(4,4'-二甲氧基三苯甲基)-2'-O-第三丁基二甲基矽烷基-3'-O-(2-氰基乙基-N,N-二異丙基)亞胺基磷酸酯單體與相應之

2'-O-甲基與 2'-氟亞胺基磷酸酯，依據標準固相寡核苷酸合成法合成。該亞胺基磷酸酯溶液之製備濃度為 0.1-0.15 M，並使用 5-乙硫基-1H-四唑(0.25-0.6 M 乙腈溶液)作為活化劑。在合成期間引進硫代磷酸根主幹修飾，其係使用 0.2 M 苯基乙醯基二硫化物(PADS)之二甲基吡啶：乙腈(1：1)(v：v)溶液或 0.1 M 3-(二甲基胺基亞甲基)胺基-3H-1,2,4-二噻唑-5-硫酮(DDTT)之吡啶溶液進行氧化步驟。完成合成反應後，依序使用甲基胺與三乙基胺.3HF 從固態擔體上裂解，及脫除保護基，以排除任何存在之 2'-O-第三丁基二甲基矽烷基保護基。

合成規模在 5-500 μ mol 且為完全 2'修飾序列(2'-氟與/或 2'-O-甲基或其組合)時，該寡核苷酸使用 3：1(v/v)乙醇與濃縮(28-32%)氨水，於 35°C、16 h 或 55°C、5.5 h 脫除保護基。在使用氨水脫除保護基之前，寡核苷酸先經過 0.5M 哌啶之乙腈溶液於固態擔體上處理 20 分鐘。粗製寡核苷酸經過 LC－MS 與陰離子交換 HPLC (IEX-HPLC)分析。採用 IEX HPLC，使用：20 mM 磷酸鹽、10%-15% ACN，pH = 8.5(緩衝液 A)與 20 mM 磷酸鹽、10%-15% ACN、1 M NaBr，pH = 8.5(緩衝液 B)純化寡核苷酸。利用分析級 HPLC 分析溶離份之純度。將具有適當純度之含產物溶離份收集在一起，於旋轉蒸發器上濃縮後再脫鹽。樣本係經過粒徑排阻層析法脫鹽及冷凍乾燥。取等莫耳量之正義股與反義股於 1x PBS 緩衝液中黏合，製成相應之 siRNA 雙螺旋。

小規模(0.2－1 μ mol)合成法係於 MerMade 192 合成儀上，於 96 孔格式中進行。若為完全 2'-修飾序列(2'-氟與/或 2'-O-甲基或其組合)時，該寡核苷酸脫除保護基之方法係使用甲基胺，於室溫下

30-60 min 後，於 60°C 下培養 30 min，或使用 3：1(v/v)乙醇與濃縮(28-32%)氨水，於室溫下 30-60 min 後，於 40°C 下培養 1.5 小時。粗製寡核苷酸隨後再於乙腈：丙酮(9：1)溶液中沉澱，離心單離，傾析上清液。取寡核苷酸集結塊再懸浮於 20 mM NaOAc 緩衝液中，以 LC-MS 與陰離子交換 HPLC 分析。粗製寡核苷酸序列於 5 mL HiTrap Sephadex G25 管柱(GE Healthcare)上，於 96 孔之深孔板中脫鹽。每一個孔收集相應於個別序列之約 1.5 mL 樣本。此等純化之脫鹽寡核苷酸採用 LC-MS 與陰離子交換層析法分析。取等莫耳量之正義與反義序列於 Tecan 自動儀上黏合，製成雙螺旋。於 1x PBS 緩衝液中調整雙螺旋濃度至 10 μM。

【0651】 合成接合 GalNAc 之寡核苷酸供進行活體內分析

於 3'-末端接合 GalNAc 配體之寡核苷酸之合成規模為 0.2 至 500 μmol，其所使用之固態擔體已預先承載帶有受 4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMT)保護之一級羥基之 Y-型鏈結基(供合成寡核苷酸)與利用系鏈附接之 GalNAc 配體。

GalNAc 接合物之合成規模為 5 至 500 μmol，依據上述 RNA 之合成法，但修改如下：在合成期間，在基於聚苯乙烯之合成擔體上改用 5%二氯乙酸之甲苯溶液進行 DMT-裂解。依上述方法從擔體上裂解及脫除保護基。不需要脫除最終 5'-DMT 基團(“保留 DMT”)下即合成富集硫代磷酸根之序列(通常硫代磷酸根> 5)，且依上述裂解與脫除保護基後，採用反相 HPLC，使用 50 mM 乙酸銨之水溶液(緩衝液 A)與 50 mM 乙酸銨之 80%乙腈溶液(緩衝液 B)純化。採用分析級 HPLC 與/或 LC-MS 分析溶離份之純度。收集具有適當純度之含產物溶離份，於旋轉蒸發器上濃縮。使用 20%-25%

乙酸水溶液脫除 DMT-基團，直到反應完成。樣本係經過粒徑排阻層析法脫鹽及冷凍乾燥。取等莫耳量之正義股與反義股於 1x PBS 緩衝液中黏合，製成相應之 siRNA 雙螺旋。

小規模合成 GalNAc 接合物(0.2 至 1 μmol)(包括帶有多重硫代磷酸根鏈結體之序列)時，採用上述於 MerMade 平台上合成 RNA 或包含完全 2'-F/2'-OMe-之序列之製程進行。於包含 GalNAc-官能化之控制孔徑之玻璃擔體之預先填裝管柱上合成。

【0652】 實例 2. 活體外篩選法

【0653】 細胞培養與轉染法

讓 Hep3B 細胞(ATCC, Manassas, VA)於 37°C 與 5% CO_2 蒙氣下，於伊格氏最基礎培養基(Eagle's Minimum Essential Medium)(ATCC)(補充 10% FBS、鏈黴素、與葡糖胺(ATCC))中生長至接近匯合，然後使用胰蛋白酶處理，從培養板釋出細胞。洗滌細胞，依 0.25x106 個細胞/ml 再懸浮。轉染期間，細胞塗佈在 96-孔板上，每孔約 20,000 個細胞。

在轉染前 1 小時內，從 C57BL/6 雌性小鼠(Charles River Labortories International, Inc. Willmington, MA)中新鮮單離初代小鼠肝細胞(PMH)，於初代肝細胞培養基中生長。細胞依 $0.11x10^6$ 個細胞/ml 再懸浮於 InVitroGRO CP Rat(塗佈)培養基(Celsis In Vitro Technologies，目錄編號 S01494)。轉染期間，細胞塗佈在 BD BioCoat 96 孔膠原蛋白分析板(BD, 356407)上，每孔 10,000 個細胞，於 37°C 與 5% CO_2 蒙氣下培養。

取低溫保存之初代猴(Cynomolgus)肝細胞(Celsis InVitro Technologies, M003055-P)於 37°C 水浴中解凍後，立即用於在

InVitroGRO CP(塗佈)培養基(Celsis InVitro Technologies, 目錄編號Z99029)中再懸浮，0.26x106 個細胞/ml。轉染期間，細胞塗佈在BD BioCoat 96 孔膠原蛋白分析板(BD, 356407)上，每孔 25,000 個細胞，於 37°C 與 5% CO_2 蒙氣下培養。

針對 Hep3B、PMH 與初代猴(Cynomolgus)肝細胞之轉染法為每孔添加 14.8μl Opti-MEM 加 0.2μl Lipofectamine RNAiMax (Invitrogen, Carlsbad CA.，目錄編號 13778-150)至 96 孔板中含 5μl 各 siRNA 雙螺旋之各孔中。混合物於室溫下培養 20 分鐘。然後添加 80μl 不含抗生素但包含適量細胞數之完全生長培養基至 siRNA 混合物中。細胞先培養 24 小時後，再進行 RNA 純化。

於 10nM 與 0.1nM 最終雙螺旋濃度(GalNAc 修飾序列)或 1nM 與 0.01nM 最終雙螺旋濃度(所有其他序列)下進行單劑量實驗。劑量效應實驗係在 3、1、0.3、0.1、0.037、0.0123、0.00412 與 0.00137 nM 最終雙螺旋濃度(初代小鼠肝細胞)與 3、1、0.3、0.1、0.037、0.0123、0.00412、0.00137、0.00046、0.00015、0.00005 與 0.000017 nM 最終雙螺旋濃度(Hep3B 細胞)下進行。

【0654】 自由吸收轉染法

自由吸收轉染法係在 96 孔板中進行，每孔添加 10μl siRNA 雙螺旋之 PBS 溶液。然後添加 90μl 包含各細胞型態之適量細胞數之完全生長培養基至 siRNA 中。細胞先培養 24 小時後再進行 RNA 純化。於 500nM 與 5nM 最終雙螺旋濃度下進行單劑量實驗。在 1000、333、111、37、12.3、4.12、1.37、0.46 nM 最終雙螺旋濃度下進行劑量效應實驗。

【0655】 使用 DYNABEADS mRNA 單離套組(Invitrogen，部件編

號：610-12)單離總 RNA

收集細胞，於 150μl 溶胞/結合緩衝液中溶胞後，使用 Eppendorf Thermomixe 混合器，於 850 rpm 下混合 5 分鐘(整個過程中之混合速度均相同)。添加 10 微升磁珠與 80μl 溶胞/結合緩衝混合液至圓底板中，混合 1 分鐘。使用磁性板收集磁珠，在不擾亂磁珠下排出上清液。排出上清液後，添加溶解之細胞至剩餘磁珠中，混合 5 分鐘。排出上清液後，使用 150μl 洗滌緩衝液 A 洗滌磁珠 2 次，混合 1 分鐘。再度收集磁珠，排出上清液。使用 150μl 洗滌緩衝液 B 洗滌磁珠，收集，排出上清液。隨後使用 150μl 溶離緩衝液洗滌磁珠，收集，及排出上清液。最後，讓磁珠乾燥 2 分鐘。乾燥後，添加 50μl 溶離緩衝液，於 70°C 下混合 5 分鐘。於磁鐵上收集磁珠 5 分鐘。排出 45μl 上清液，加至另一個 96 孔板中。

【0656】 使用 ABI 高容量 cDNA 反轉錄套組(Applied Biosystems, Foster City, CA, 目錄編號 4368813)合成 cDNA

每個反應製備母混合液：2μl 10X 緩衝液、0.8μl 25X dNTP、2μl 隨機引子、1μl 反轉錄酶、1μl RNase 抑制劑與 3.2μl H_2O。混合等體積母混合液與 RNA，最終體積為 12μl(活體外篩選樣本)或 20μl(活體內篩選樣本)。採用 Bio-Rad C-1000 或 S-1000 熱循環器(Hercules, CA)，依下列步驟產生 cDNA：25℃、10 分鐘，37℃、120 分鐘，85℃、5 秒，及保持 4℃。

【0657】 即時 PCR

在 384 孔板(Roche，目錄編號 04887301001)中，每孔添加 2μl cDNA 至包含 2μl H_2O、0.5μl GAPDH TaqMan 探針(Life Technologies，

目錄編號 4326317E(用於 Hep3B 細胞)、目錄編號 352339E(用於初代小鼠肝細胞)或客製化探針(用於猴初代肝細胞))、0.5μl C5 TaqMan 探針(Life Technologies，目錄編號 Hs00156197_m1(用於 Hep3B 細胞)或 mm00439275_m1(用於初代小鼠肝細胞或客製化探針(用於猴初代肝細胞))與 5μl Lightcycler 480 探針母混合液(Roche，目錄編號 04887301001)之母混合液中。於 Roche LC480 即時 PCR 系統(Roche)中，使用ΔΔCt(RQ)分析法進行即時 PCR。進行活體外篩選時，各雙螺旋分別進行兩次生物性重複，除非另有說明，各即時 PCR 係進行兩次技術性重複。活體內篩選法中，每個雙螺旋分別進行一或多次實驗(每組 3 隻小鼠)，及每次即時 PCR 係進行兩次技術性重複。

計算 C5 mRNA 含量之相對倍數變化值時，係採用 ΔΔCt 方法分析即時數據並經過使用 10 nM AD-1955 轉染之細胞或偽轉染之細胞進行之分析法校正。採用 4 參數擬合模式，使用 XLFit 計算 IC_{50}並相對於使用 AD-1955 轉染之細胞，在相同劑量範圍下或其最低劑量下進行校正。

【0658】AD-1955 之正義與反義序列為：

正義：cuuAcGcuGAGuAcuucGAdTsdT(SEQ ID NO：13)；

反義：UCGAAGuACUcAGCGuAAGdTsdT.(SEQ ID NO：14)。

【0659】表 7 出示經過指定之 GalNAC 接合修飾之 iRNA 轉染之 Hep3B 細胞之單劑量篩選結果。數據係以殘留之信使序列相對於未處理細胞之百分比表示。

【0660】表 8 出示經過指定之 GalNAC 接合修飾之 iRNA 轉染之初代小鼠肝細胞之單劑量轉染篩選結果。數據係以殘留之信使

序列相對於未處理細胞之百分比表示。

【0661】表 9 出示使用指定之 GalNAC 接合修飾之 iRNA 之初代猴肝細胞之單劑量自由吸收篩選結果。數據係以殘留之信使序列相對於未處理細胞之百分比表示。

【0662】表 10 出示使用指定之 GalNAC 接合修飾之 iRNA 之初代小鼠肝細胞之單劑量自由吸收篩選結果。數據係以殘留之信使序列相對於未處理細胞之百分比表示。

【0663】表 11 出示使用指定之 GalNAC 接合修飾之 iRNA 之初代猴肝細胞於自由吸收篩選法中之劑量效應。所指示之 IC_{50} 值代表相對於未處理細胞之 IC_{50} 值。

【0664】表 12 出示使用指定之 GalNAC 接合修飾之 iRNA 之初代小鼠肝細胞於自由吸收篩選法中之劑量效應。所指示之 IC_{50} 值代表相對於未處理細胞之 IC_{50} 值。

【0665】表 13 出示經過指定之修飾與未經修飾之 iRNA 轉染之 Hep3B 細胞之單劑量篩選結果。數據係以殘留之信使序列相對於未處理細胞之百分比表示。0.01 nM 劑量為單一生物轉染，及 1nM 劑量為重覆生物轉染。

【0666】表 14 出示經過指定之修飾與未經修飾之 iRNA 轉染之初代小鼠肝細胞之單劑量篩選結果。數據係以殘留之信使序列相對於未處理細胞之百分比表示。

【0667】表 15 出示經過指定之修飾與未經修飾之 iRNA 轉染之 Hep3B 細胞之劑量效應。所指示之 IC_{50} 值代表相對於未處理細胞之 IC_{50} 值。

【0668】表 16 出示經過指定之修飾與未經修飾之 iRNA 轉染

之初代小鼠肝細胞之劑量效應。所指示之 IC_{50} 值代表相對於未處理細胞之 IC_{50} 值。

【0669】表 2：所出示核酸序列中所採用之核苷酸單體縮寫。咸了解，此等單體當存在於寡核苷酸中時，係利用 5'-3'-磷酸二酯鍵彼此互相連接。

縮寫	核苷酸
A	腺苷-3'-磷酸
Af	2'-氟腺苷-3'-磷酸
Afs	2'-氟腺苷-3'-硫代磷酸
As	腺苷-3'-硫代磷酸
C	胞苷-3'-磷酸
Cf	2'-氟胞苷-3'-磷酸
Cfs	2'-氟胞苷-3'-硫代磷酸
Cs	胞苷-3'-硫代磷酸
G	鳥苷-3'-磷酸
Gf	2'-氟鳥苷-3'-磷酸
Gfs	2'-氟鳥苷-3'-硫代磷酸
Gs	鳥苷-3'-硫代磷酸
T	5'-甲基尿苷-3'-磷酸
Tf	2'-氟-5-甲基尿苷-3'-磷酸
Tfs	2'-氟-5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸
Ts	5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸
U	尿苷-3'-磷酸
Uf	2'-氟尿苷-3'-磷酸
Ufs	2'-氟尿苷 -3'-硫代磷酸
Us	尿苷 -3'-硫代磷酸
N	任何核苷酸(G、A、C、T 或 U)
a	2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸
as	2'-O-甲基腺苷-3'-硫代磷酸
c	2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸
cs	2'-O-甲基胞苷-3'-硫代磷酸
g	2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸
gs	2'-O-甲基鳥苷-3'-硫代磷酸
t	2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-磷酸
ts	2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸
u	2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸
us	2'-O-甲基尿苷-3'-硫代磷酸
s	硫代磷酸根鏈結
L96	N-[參(GalNAc-烷基)-醯胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇 Hyp-(GalNAc-烷基)3
(dt)	去氧-胸腺嘧啶

表3. C5 dsRNA之未修飾之正義與反義股序列

雙螺旋 ID	正義股	正義未修飾之序列	SEQ ID NO:	反義	反義未修飾之序列	SEQ ID NO:	物種_寡序列名稱[1]
AD-58093.1[2] UM[3]	A-118310.1	AAUAACUCACUAUAAUUACUU	15	A-118311.1	AAGUAAUUAUAGUGAGUUAUUUU	66	NM_001735.2_1517-1539_as
AD-58099.1 UM	A-118312.1	UGACAAAAUAACUCACUAUAA	16	A-118313.1	UUAUAGUGAGUUAUUUUGUCAAU	67	NM_001735.2_1511-1533_as
AD-58105.1 UM	A-118314.1	CUUCCUCUGGAAAUUGGCCUU	17	A-118315.1	AAGGCCAAUUUCCAGAGGAAGCA	68	NM_001735.2_2733-2755_as
AD-58111.1 UM	A-118316.1	GACAAAAUAACUCACUAUAAU	18	A-118317.1	AUUAUAGUGAGUUAUUUUGUCAA	69	NM_001735.2_1512-1534_as
AD-58117.1 UM	A-118318.1	UCCUCUGGAAAUUGGCCUUCA	19	A-118319.1	UGAAGGCCAAUUUCCAGAGGAAG	70	NM_001735.2_2735-2757_as
AD-58123.1 UM	A-118320.1	AAGCAAGAUAUUUUUAUAAUA	20	A-118321.1	UAUUAUAAAAAUAUCUUGCUUUU	71	NM_001735.2_784-806_as
AD-58129.1 UM	A-118322.1	AAAAUGUUUUUGUCAAGUACA	21	A-118323.1	UGUACUUGACAAAAACAUUUUCU	72	NM_001735.2_4744-4766_as
AD-58088.1 UM	A-118324.1	AUUUAAACAACAAGUACCUUU	22	A-118325.1	AAAGGUACUUGUUGUUUAAAUCU	73	NM_001735.2_982-1004_as
AD-58094.1 UM	A-118326.1	AUUCAGAAAGUCUGUGAAGGA	23	A-118327.1	UCCUUCACAGACUUUCUGAAUUU	74	NM_001735.2_4578-4600_as
AD-58100.1 UM	A-118328.1	ACACUGAAGCAUUUGAUGCAA	24	A-118329.1	UUGCAUCAAAUGCUUCAGUGUAU	75	NM_001735.2_169-191_as
AD-58106.1 UM	A-118330.1	GCAGUUCUGUGUUAAAAUGUC	25	A-118331.1	GACAUUUUAACACAGAACUGCAU	76	NM_001735.2_2591-2613_as
AD-58112.1 UM	A-118332.1	AGGAUUUUGAGUGUAAAAGGA	26	A-118333.1	UCCUUUUACACUCAAAAUCCUUU	77	NM_001735.2_2955-2977_as
AD-58118.1 UM	A-118334.1	AAUGAUGAACCUUGUAAAGAA	27	A-118335.1	UUCUUUACAAGGUUCAUCAUUUU	78	NM_001735.2_2025-2047_as
AD-58124.1 UM	A-118336.1	AUCAUUGGAACAUUUUUCAUU	28	A-118337.1	AAUGAAAAAUGUUCCAAUGAUUU	79	NM_001735.2_3118-3140_as
AD-58130.1 UM	A-118338.1	AGCCAGAAAUUCGGAGUUAUU	29	A-118339.1	AAUAACUCCGAAUUUCUGGCUUG	80	NM_001735.2_2317-2339_as
AD-58089.1 UM	A-118340.1	UCCCUGGGAGAUAAAACUCAC	30	A-118341.1	GUGAGUUUUAUCUCCCAGGGAAA	81	NM_001735.2_3618-3640_as
AD-58095.1 UM	A-118342.1	GAAAAUGAUGAACCUUGUAAA	31	A-118343.1	UUUACAAGGUUCAUCAUUUUCUU	82	NM_001735.2_2022-2044_as
AD-58101.1 UM	A-118344.1	AUUGCUCAAGUCACAUUUGAU	32	A-118345.1	AUCAAAUGUGACUUGAGCAAUUC	83	NM_001735.2_918-940_as

[1] 物種寡序列名稱反應GenBank記錄(例如：NM_001735.2)及其在反義股所靶向之GenBank記錄之核苷酸序列中之位置(例如：1517-1539)。

[2] 小數點後面之數字代表批號

[3] UM=未經修飾

AD-58107.1 UM	A-118346.1	GAGAUUGCAUAUGCUUAUAAA	33	A-118347.1	UUUAUAAGCAUAUGCAAUCUCUG	84	NM_001735.2_4698-4720_as
AD-58113.1 UM	A-118348.1	GUUAUCCUGAUAAAAAAUUUA	34	A-118349.1	UAAAUUUUUUAUCAGGAUAACUU	85	NM_001735.2_205-227_as
AD-58119.1 UM	A-118350.1	AGGAAGUUUGCAGCUUUUAUU	35	A-118351.1	AAUAAAAGCUGCAAACUUCCUCA	86	NM_001735.2_4147-4169_as
AD-58125.1 UM	A-118352.1	GAAGAAAUUGAUCAUAUUGGA	36	A-118353.1	UCCAAUAUGAUCAAUUUCUUCUA	87	NM_001735.2_555-577_as
AD-58131.1 UM	A-118354.1	AUCCUGAUAAAAAAUUUAGUU	37	A-118355.1	AACUAAAUUUUUUAUCAGGAUAA	88	NM_001735.2_208-230_as
AD-58090.1 UM	A-118356.1	UGGAAAAGAAAUCUUAGUAAA	38	A-118357.1	UUUACUAAGAUUUCUUUUCCAAA	89	NM_001735.2_2786-2808_as
AD-58096.1 UM	A-118358.1	UCUUAUCAAAGUAUAAACAUU	39	A-118359.1	AAUGUUUAUACUUUGAUAAGAUG	90	NM_001735.2_1596-1618_as
AD-58102.1 UM	A-118360.1	UCCCUACAAACUGAAUUUGGU	40	A-118361.1	ACCAAAUUCAGUUUGUAGGGAGA	91	NM_001735.2_1082-1104_as
AD-58108.1 UM	A-118362.1	CAGGAGCAAACAUAUGUCAUU	41	A-118363.1	AAUGACAUAUGUUUGCUCCUGUC	92	NM_001735.2_87-109_as
AD-58114.1 UM	A-118364.1	ACAUGUAACAACUGUAGUUCA	42	A-118365.1	UGAACUACAGUUGUUACAUGUAC	93	NM_001735.2_4109-4131_as
AD-58120.1 UM	A-118366.1	CAGGAAAUCAUUGGAACAUUU	43	A-118367.1	AAAUGUUCCAAUGAUUUCCUGUU	94	NM_001735.2_3112-3134_as
AD-58126.1 UM	A-118368.1	UUUAAGAAUUUUGAAAUUACU	44	A-118369.1	AGUAAUUUCAAAAUUCUUAAAGU	95	NM_001735.2_759-781_as
AD-58132.1 UM	A-118370.1	UAUUCUGCAACUGAAUUCGAU	45	A-118371.1	AUCGAAUUCAGUUGCAGAAUAAC	96	NM_001735.2_4412-4434_as
AD-58091.1 UM	A-118372.1	GCCCUUGGAAAGAGUAUUUCA	46	A-118373.1	UGAAAUACUCUUUCCAAGGGCUU	97	NM_001735.2_1886-1908_as
AD-58097.1 UM	A-118374.1	CCUGAUAAAAAAUUUAGUUAC	47	A-118375.1	GUAACUAAAUUUUUUAUCAGGAU	98	NM_001735.2_210-232_as
AD-58103.1 UM	A-118376.1	CCCUUGGAAAGAGUAUUUCAA	48	A-118377.1	UUGAAAUACUCUUUCCAAGGGCU	99	NM_001735.2_1887-1909_as
AD-58121.1 UM	A-118382.1	UGCAGAUCAAACACAAUUUCA	49	A-118383.1	UGAAAUUGUGUUUGAUCUGCAGA	100	NM_010406.2_4943-4965_as
AD-58133.1 UM	A-118386.1	CAGAUCAAACACAAUUUCAGU	50	A-118387.1	ACUGAAAUUGUGUUUGAUCUGCA	101	NM_010406.2_4945-4967_as
AD-58116.1 UM	A-118396.1	GUUCCGGAUAUUUGAACUUUU	51	A-118397.1	AAAAGUUCAAAUAUCCGGAACCG	102	NM_010406.2_4500-4522_as
AD-58644.1 UM	A-119328.1	AUUUAAACAACAAGUACCUUU	52	A-119329.1	AAAGGUACUUGUUGUUUAAAUCU	103	NM_001735.2_982-1004_as
AD-58651.1 UM	A-119328.2	AUUUAAACAACAAGUACCUUU	53	A-119339.1	AAAGGUACUUGUUGUUUAAAUCU	104	NM_001735.2_982-1004_as
AD-58641.1 UM	A-119322.1	UGACAAAAUAACUCACUAUAA	54	A-119323.1	UUAUAGUGAGUUAUUUUGUCAAU	105	NM_001735.2_1511-1533_as
AD-58648.1 UM	A-119322.2	UGACAAAAUAACUCACUAUAA	55	A-119336.1	UUAUAGUGAGUUAUUUUGUCAAU	106	NM_001735.2_1511-1533_as
AD-58642.1 UM	A-119324.1	GACAAAAUAACUCACUAUAAU	56	A-119325.1	AUUAUAGUGAGUUAUUUUGUCAA	107	NM_001735.2_1512-1534_as
AD-58649.1 UM	A-119324.2	GACAAAAUAACUCACUAUAAU	57	A-119337.1	AUUAUAGUGAGUUAUUUUGUCAA	108	NM_001735.2_1512-1534_as
AD-58647.1 UM	A-119334.1	GUUCCGGAUAUUUGAACUUUU	58	A-119335.1	AAAAGUUCAAAUAUCCGGAACCG	109	NM_010406.2_4500-4522_as
AD-58654.1 UM	A-119334.2	GUUCCGGAUAUUUGAACUUUU	59	A-119342.1	AAAAGUUCAAAUAUCCGGAACCG	110	NM_010406.2_4500-4522_as

AD-58645.1 UM	A-119330.1	UGCAGAUCAAACACAAUUUCA	60	A-119331.1	UGAAAUUGUGUUUGAUCUGCAGA	111	NM_010406.2_4943-4965_as
AD-58652.1 UM	A-119330.2	UGCAGAUCAAACACAAUUUCA	61	A-119340.1	UGAAAUUGUGUUUGAUCUGCAGA	112	NM_010406.2_4943-4965_as
AD-58643.1 UM	A-119326.1	AAGCAAGAUAUUUUUAUAAUA	62	A-119327.1	UAUUAUAAAAAUAUCUUGCUUUU	113	NM_001735.2_784-806_as
AD-58650.1 UM	A-119326.2	AAGCAAGAUAUUUUUAUAAUA	63	A-119338.1	UAUUAUAAAAAUAUCUUGCUUUU	114	NM_001735.2_784-806_as
AD-58646.1 UM	A-119332.1	CAGAUCAAACACAAUUUCAGU	64	A-119333.1	ACUGAAAUUGUGUUUGAUCUGCA	115	NM_010406.2_4945-4967_as
AD-58653.1 UM	A-119332.2	CAGAUCAAACACAAUUUCAGU	65	A-119341.1	ACUGAAAUUGUGUUUGAUCUGCA	116	NM_010406.2_4945-4967_as

表4. C5 dsRNA之接合GalNAC之經修飾正義與反義股序列

雙螺旋 ID	正義股	正義序列	SEQ ID NO:	反義	反義序列	SEQ ID NO:	物種_寡序列名稱[4]
AD-58093.1	A-118310.1	AfaUfaAfcUfcAfCfUfaUfaAfuUfaCfuUfL96	117	A-118311.1	aAfgUfaAfuUfaUfaguGfaGfuUfaUfusUfsu	168	
AD-58099.1	A-118312.1	UfgAfcAfaAfaUfAfAfcUfcAfcUfaUfaAfL96	118	A-118313.1	uUfaUfaGfuGfaGfuuaUfuUfuGfuCfasAfsu	169	
AD-58105.1	A-118314.1	CfuUfcCfuCfuGfGfAfaAfuUfgGfcCfuUfL96	119	A-118315.1	aAfgGfcCfaAfuUfuccAfgAfgGfaAfgsCfsa	170	
AD-58111.1	A-118316.1	GfaCfaAfaAfuAfAfCfuCfaCfuAfuAfaUfL96	120	A-118317.1	aUfuAfuAfgUfgAfguuAfuUfuUfgUfcsAfsa	171	
AD-58117.1	A-118318.1	UfcCfuCfuGfgAfAfAfuUfgGfcCfuUfcAfL96	121	A-118319.1	uGfaAfgGfcCfaAfuuuCfcAfgAfgGfasAfsg	172	
AD-58123.1	A-118320.1	AfaGfcAfaGfaUfAfUfuUfuUfaUfaAfuAfL96	122	A-118321.1	uAfuUfaUfaAfaAfauaUfcUfuGfcUfusUfsu	173	
AD-58129.1	A-118322.1	AfaAfaUfgUfuUfUfUfgUfcAfaGfuAfcAfL96	123	A-118323.1	uGfuAfcUfuGfaCfaaaAfaCfaUfuUfusCfsu	174	
AD-58088.1	A-118324.1	AfuUfuAfaAfcAfAfCfaAfgUfaCfcUfuUfL96	124	A-118325.1	aAfaGfgUfaCfuUfguuGfuUfuAfaAfusCfsu	175	
AD-58094.1	A-118326.1	AfuUfcAfgAfaAfGfUfcUfgUfgAfaGfgAfL96	125	A-118327.1	uCfcUfuCfaCfaGfacuUfuCfuGfaAfusUfsu	176	
AD-58100.1	A-118328.1	AfcAfcUfgAfaGfCfAfuUfuGfaUfgCfaAfL96	126	A-118329.1	uUfgCfaUfcAfaAfugcUfuCfaGfuGfusAfsu	177	
AD-58106.1	A-118330.1	GfcAfgUfuCfuGfUfGfuUfaAfaAfuGfuCfL96	127	A-118331.1	gAfcAfuUfuUfaAfcacAfgAfaCfuGfcsAfsu	178	
AD-58112.1	A-118332.1	AfgGfaUfuUfuGfAfGfuGfuAfaAfaGfgAfL96	128	A-118333.1	uCfcUfuUfuAfcAfcucAfaAfaUfcCfusUfsu	179	
AD-58118.1	A-118334.1	AfaUfgAfuGfaAfCfCfuUfgUfaAfaGfaAfL96	129	A-118335.1	uUfcUfuUfaCfaAfgguUfcAfuCfaUfusUfsu	180	
AD-58124.1	A-118336.1	AfuCfaUfuGfgAfAfCfaUfuUfuUfcAfuUfL96	130	A-118337.1	aAfuGfaAfaAfaUfguuCfcAfaUfgAfusUfsu	181	
AD-58130.1	A-118338.1	AfgCfcAfgAfaAfUfUfcGfgAfgUfuAfuUfL96	131	A-118339.1	aAfuAfaCfuCfcGfaauUfuCfuGfgCfusUfsg	182	
AD-58089.1	A-118340.1	UfcCfcUfgGfgAfGfAfuAfaAfaCfuCfaCfL96	132	A-118341.1	gUfgAfgUfuUfuAfucuCfcCfaGfgGfasAfsa	183	

AD-58095.1	A-118342.1	GfaAfaAfuGfaUfGfAfaCfcUfuGfuAfaAfL96	133	A-118343.1	uUfuAfcAfaGfgUfucaUfcAfuUfuUfcsUfsu	184	
AD-58101.1	A-118344.1	AfuUfgCfuCfaAfGfUfcAfcAfuUfuGfaUfL96	134	A-118345.1	aUfcAfaAfuGfuGfacuUfgAfgCfaAfusUfsc	185	
AD-58107.1	A-118346.1	GfaGfaUfuGfcAfUfAfuGfcUfuAfuAfaAfL96	135	A-118347.1	uUfuAfuAfaGfcAfuauGfcAfaUfcUfcsUfsg	186	
AD-58113.1	A-118348.1	GfuUfaUfcCfuGfAfUfaAfaAfaAfuUfuAfL96	136	A-118349.1	uAfaAfuUfuUfuUfaucAfgGfaUfaAfcsUfsu	187	
AD-58119.1	A-118350.1	AfgGfaAfgUfuUfGfCfaGfcUfuUfuAfuUfL96	137	A-118351.1	aAfuAfaAfaGfcUfgcaAfaCfuUfcCfusCfsa	188	
AD-58125.1	A-118352.1	GfaAfgAfaAfuUfGfAfuCfaUfaUfuGfgAfL96	138	A-118353.1	uCfcAfaUfaUfgAfucaAfuUfuCfuUfcsUfsa	189	
AD-58131.1	A-118354.1	AfuCfcUfgAfuAfAfAfaAfaUfuUfaGfuUfL96	139	A-118355.1	aAfcUfaAfaUfuUfuuuAfuCfaGfgAfusAfsa	190	
AD-58090.1	A-118356.1	UfgGfaAfaAfgAfAfAfuCfuUfaGfuAfaAfL96	140	A-118357.1	uUfuAfcUfaAfgAfuuuCfuUfuUfcCfasAfsa	191	
AD-58096.1	A-118358.1	UfcUfuAfuCfaAfAfGfuAfuAfaAfcAfuUfL96	141	A-118359.1	aAfuGfuUfuAfuAfcuuUfgAfuAfaGfasUfsg	192	
AD-58102.1	A-118360.1	UfcCfcUfaCfaAfAfCfuGfaAfuUfuGfgUfL96	142	A-118361.1	aCfcAfaAfuUfcAfguuUfgUfaGfgGfasGfsa	193	
AD-58108.1	A-118362.1	CfaGfgAfgCfaAfAfCfaUfaUfgUfcAfuUfL96	143	A-118363.1	aAfuGfaCfaUfaUfguuUfgCfuCfcUfgsUfsc	194	
AD-58114.1	A-118364.1	AfcAfuGfuAfaCfAfAfcUfgUfaGfuUfcAfL96	144	A-118365.1	uGfaAfcUfaCfaGfuugUfuAfcAfuGfusAfsc	195	
AD-58120.1	A-118366.1	CfaGfgAfaAfuCfAfUfuGfgAfaCfaUfuUfL96	145	A-118367.1	aAfaUfgUfuCfcAfaugAfuUfuCfcUfgsUfsu	196	
AD-58126.1	A-118368.1	UfuUfaAfgAfaUfUfUfuGfaAfaUfuAfcUfL96	146	A-118369.1	aGfuAfaUfuUfcAfaaaUfuCfuUfaAfasGfsu	197	
AD-58132.1	A-118370.1	UfaUfuCfuGfcAfAfCfuGfaAfuUfcGfaUfL96	147	A-118371.1	aUfcGfaAfuUfcAfguuGfcAfgAfaUfasAfsc	198	
AD-58091.1	A-118372.1	GfcCfcUfuGfgAfAfAfgAfgUfaUfuUfcAfL96	148	A-118373.1	uGfaAfaUfaCfuCfuuuCfcAfaGfgGfcsUfsu	199	
AD-58097.1	A-118374.1	CfcUfgAfuAfaAfAfAfaUfuUfaGfuUfaCfL96	149	A-118375.1	gUfaAfcUfaAfaUfuuuUfuAfuCfaGfgsAfsu	200	
AD-58103.1	A-118376.1	CfcCfuUfgGfaAfAfGfaGfuAfuUfuCfaAfL96	150	A-118377.1	uUfgAfaAfuAfcUfcuuUfcCfaAfgGfgsCfsu	201	
AD-58121.1	A-118382.1	UfgCfaGfaUfcAfAfAfcAfcAfaUfuUfcAfL96	151	A-118383.1	uGfaAfaUfuGfuGfuuuGfaUfcUfgCfasGfsa	202	
AD-58133.1	A-118386.1	CfaGfaUfcAfaAfCfAfcAfaUfuUfcAfgUfL96	152	A-118387.1	aCfuGfaAfaUfuGfuguUfuGfaUfcUfgsCfsa	203	
AD-58116.1	A-118396.1	GfuUfcCfgGfaUfAfUfuUfgAfaCfuUfuUfL96	153	A-118397.1	aAfaAfgUfuCfaAfauaUfcCfgGfaAfcsCfsg	204	
AD-58644.1	A-119328.1	AfsusUfuAfaAfcAfAfCfaAfgUfaCfcUfuUfL96	154	A-119329.1	asAfsaGfgUfaCfuUfguuGfuUfuAfaAfuscsu	205	
AD-58651.1	A-119328.2	AfsusUfuAfaAfcAfAfCfaAfgUfaCfcUfuUfL96	155	A-119339.1	asAfsaGfsgUfsaCfsuUfsguuGfsuUfsuAfsaAfsuscsu	206	
AD-58641.1	A-119322.1	UfsgsAfcAfaAfaUfAfAfcUfcAfcUfaUfaAfL96	156	A-119323.1	usUfsaUfaGfuGfaGfuuaUfuUfuGfuCfasasu	207	
AD-58648.1	A-119322.2	UfsgsAfcAfaAfaUfAfAfcUfcAfcUfaUfaAfL96	157	A-119336.1	usUfsaUfsaGfsuGfsaGfsuuaUfsuUfsuGfsuCfsasasu	208	
AD-58642.1	A-119324.1	GfsasCfaAfaAfuAfAfCfuCfaCfuAfuAfaUfL96	158	A-119325.1	asUfsuAfuAfgUfgAfguuAfuUfuUfgUfcsasa	209	
AD-58649.1	A-119324.2	GfsasCfaAfaAfuAfAfCfuCfaCfuAfuAfaUfL96	159	A-119337.1	asUfsuAfsuAfsgUfsgAfsguuAfsuUfsuUfsgUfscsasa	210	

AD-58647.1	A-119334.1	GfsusUfcCfgGfaUfAfUfuUfgAfaCfuUfuUfL96	160	A-119335.1	asAfsaAfgUfuCfaAfauaUfcCfgGfaAfcscsg	211	
AD-58654.1	A-119334.2	GfsusUfcCfgGfaUfAfUfuUfgAfaCfuUfuUfL96	161	A-119342.1	asAfsaAfsgUfsuCfsaAfsauaUfscCfsgGfsaAfscscsg	212	
AD-58645.1	A-119330.1	UfsgsCfaGfaUfcAfAfAfcAfcAfaUfuUfcAfL96	162	A-119331.1	usGfsaAfaUfuGfuGfuuuGfaUfcUfgCfasgsa	213	
AD-58652.1	A-119330.2	UfsgsCfaGfaUfcAfAfAfcAfcAfaUfuUfcAfL96	163	A-119340.1	usGfsaAfsaUfsuGfsuGfsuuuGfsaUfscUfsgCfsasgsa	214	
AD-58643.1	A-119326.1	AfsasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuUfaUfaAfuAfL96	164	A-119327.1	usAfsuUfaUfaAfaAfauaUfcUfuGfcUfususu	215	
AD-58650.1	A-119326.2	AfsasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuUfaUfaAfuAfL96	165	A-119338.1	usAfsuUfsaUfsaAfsaAfsauaUfscUfsuGfscUfsususu	216	
AD-58646.1	A-119332.1	CfsasGfaUfcAfaAfCfAfcAfaUfuUfcAfgUfL96	166	A-119333.1	asCfsuGfaAfaUfuGfuguUfuGfaUfcUfgscsa	217	
AD-58653.1	A-119332.2	CfsasGfaUfcAfaAfCfAfcAfaUfuUfcAfgUfL96	167	A-119341.1	asCfsuGfsaAfsaUfsuGfsuguUfsuGfsaUfscUfsgscsa	218	

[4] 物種寡序列名稱與其在反義股所靶向之 GenBank 記錄之核苷酸序列中之位置相當於彼等表3所示之位置。

表5. C5 dsRNA之未修飾之正義與反義股序列

雙螺旋 ID	正義股	正義未修飾之序列	SEQ ID NO:	反義	反義未修飾之序列	SEQ ID NO:	物種_寡序列名稱
AD-58143.1 UM	A-118423.1	CACUAUAAUUACUUGAUUU	219	A-118424.1	AAAUCAAGUAAUUAUAGUG	302	NM_001735.2_1522-1540_as
AD-58149.1 UM	A-118425.1	UAACUCACUAUAAUUACUU	220	A-118426.1	AAGUAAUUAUAGUGAGUUA	303	NM_001735.2_1517-1535_as
AD-58155.1 UM	A-118427.1	ACAAAAUAACUCACUAUAA	221	A-118428.1	UUAUAGUGAGUUAUUUUGU	304	NM_001735.2_1511-1529_as
AD-58161.1 UM	A-118429.1	UCCUCUGGAAAUUGGCCUU	222	A-118430.1	AAGGCCAAUUUCCAGAGGA	305	NM_001735.2_2733-2751_as
AD-58167.1 UM	A-118431.1	CAAAAUAACUCACUAUAAU	223	A-118432.1	AUUAUAGUGAGUUAUUUUG	306	NM_001735.2_1512-1530_as
AD-58173.1 UM	A-118433.1	CUCUGGAAAUUGGCCUUCA	224	A-118434.1	UGAAGGCCAAUUUCCAGAG	307	NM_001735.2_2735-2753_as
AD-58179.1 UM	A-118435.1	GCAAGAUAUUUUUAUAAUA	225	A-118436.1	UAUUAUAAAAAUAUCUUGC	308	NM_001735.2_784-802_as
AD-58185.1 UM	A-118437.1	AAUGUUUUUGUCAAGUACA	226	A-118438.1	UGUACUUGACAAAAACAUU	309	NM_001735.2_4744-4762_as
AD-58144.1 UM	A-118439.1	UUAAACAACAAGUACCUUU	227	A-118440.1	AAAGGUACUUGUUGUUUAA	310	NM_001735.2_982-1000_as
AD-58150.1 UM	A-118441.1	UCAGAAAGUCUGUGAAGGA	228	A-118442.1	UCCUUCACAGACUUUCUGA	311	NM_001735.2_4578-4596_as
AD-58156.1 UM	A-118443.1	ACUGAAGCAUUUGAUGCAA	229	A-118444.1	UUGCAUCAAAUGCUUCAGU	312	NM_001735.2_169-187_as
AD-58162.1 UM	A-118445.1	AGUUCUGUGUUAAAAUGUC	230	A-118446.1	GACAUUUUAACACAGAACU	313	NM_001735.2_2591-2609_as
AD-58168.1 UM	A-118447.1	GAUUUUGAGUGUAAAAGGA	231	A-118448.1	UCCUUUUACACUCAAAAUC	314	NM_001735.2_2955-2973_as

AD-58174.1 UM	A-118449.1	UGAUGAACCUUGUAAAGAA	232	A-118450.1	UUCUUUACAAGGUUCAUCA	315	NM_001735.2_2025-2043_as
AD-58180.1 UM	A-118451.1	CAUUGGAACAUUUUUCAUU	233	A-118452.1	AAUGAAAAAUGUUCCAAUG	316	NM_001735.2_3118-3136_as
AD-58186.1 UM	A-118453.1	CCAGAAAUUCGGAGUUAUU	234	A-118454.1	AAUAACUCCGAAUUUCUGG	317	NM_001735.2_2317-2335_as
AD-58145.1 UM	A-118455.1	CCUGGGAGAUAAAACUCAC	235	A-118456.1	GUGAGUUUUAUCUCCCAGG	318	NM_001735.2_3618-3636_as
AD-58151.1 UM	A-118457.1	AAAUGAUGAACCUUGUAAA	236	A-118458.1	UUUACAAGGUUCAUCAUUU	319	NM_001735.2_2022-2040_as
AD-58157.1 UM	A-118459.1	UGCUCAAGUCACAUUUGAU	237	A-118460.1	AUCAAAUGUGACUUGAGCA	320	NM_001735.2_918-936_as
AD-58163.1 UM	A-118461.1	GAUUGCAUAUGCUUAUAAA	238	A-118462.1	UUUAUAAGCAUAUGCAAUC	321	NM_001735.2_4698-4716_as
AD-58169.1 UM	A-118463.1	UAUCCUGAUAAAAAAUUUA	239	A-118464.1	UAAAUUUUUUAUCAGGAUA	322	NM_001735.2_205-223_as
AD-58175.1 UM	A-118465.1	GAAGUUUGCAGCUUUUAUU	240	A-118466.1	AAUAAAAGCUGCAAACUUC	323	NM_001735.2_4147-4165_as
AD-58181.1 UM	A-118467.1	AGAAAUUGAUCAUAUUGGA	241	A-118468.1	UCCAAUAUGAUCAAUUUCU	324	NM_001735.2_555-573_as
AD-58187.1 UM	A-118469.1	CCUGAUAAAAAAUUUAGUU	242	A-118470.1	AACUAAAUUUUUUAUCAGG	325	NM_001735.2_208-226_as
AD-58146.1 UM	A-118471.1	GAAAAGAAAUCUUAGUAAA	243	A-118472.1	UUUACUAAGAUUUCUUUUC	326	NM_001735.2_2786-2804_as
AD-58152.1 UM	A-118473.1	UUAUCAAAGUAUAAACAUU	244	A-118474.1	AAUGUUUAUACUUUGAUAA	327	NM_001735.2_1596-1614_as
AD-58158.1 UM	A-118475.1	CCUACAAACUGAAUUUGGU	245	A-118476.1	ACCAAAUUCAGUUUGUAGG	328	NM_001735.2_1082-1100_as
AD-58164.1 UM	A-118477.1	GGAGCAAACAUAUGUCAUU	246	A-118478.1	AAUGACAUAUGUUUGCUCC	329	NM_001735.2_87-105_as
AD-58170.1 UM	A-118479.1	AUGUAACAACUGUAGUUCA	247	A-118480.1	UGAACUACAGUUGUUACAU	330	NM_001735.2_4109-4127_as
AD-58176.1 UM	A-118481.1	GGAAAUCAUUGGAACAUUU	248	A-118482.1	AAAUGUUCCAAUGAUUUCC	331	NM_001735.2_3112-3130_as
AD-58182.1 UM	A-118483.1	UAAGAAUUUUGAAAUUACU	249	A-118484.1	AGUAAUUUCAAAAUUCUUA	332	NM_001735.2_759-777_as
AD-58188.1 UM	A-118485.1	UUCUGCAACUGAAUUCGAU	250	A-118486.1	AUCGAAUUCAGUUGCAGAA	333	NM_001735.2_4412-4430_as
AD-58147.1 UM	A-118487.1	CCUUGGAAAGAGUAUUUCA	251	A-118488.1	UGAAAUACUCUUUCCAAGG	334	NM_001735.2_1886-1904_as
AD-58153.1 UM	A-118489.1	UGAUAAAAAAUUUAGUUAC	252	A-118490.1	GUAACUAAAUUUUUUAUCA	335	NM_001735.2_210-228_as
AD-58159.1 UM	A-118491.1	CUUGGAAAGAGUAUUUCAA	253	A-118492.1	UUGAAAUACUCUUUCCAAG	336	NM_001735.2_1887-1905_as
AD-58190.1 UM	A-118519.1	CACUAUAAUUACUUGAUUU	254	A-118520.1	AAAUCAAGUAAUUAUAGUG	337	NM_001735.2_1522-1540_as
AD-58196.1 UM	A-118521.1	UAACUCACUAUAAUUACUU	255	A-118522.1	AAGUAAUUAUAGUGAGUUA	338	NM_001735.2_1517-1535_as
AD-58202.1 UM	A-118523.1	ACAAAAUAACUCACUAUAA	256	A-118524.1	UUAUAGUGAGUUAUUUUGU	339	NM_001735.2_1511-1529_as
AD-58208.1 UM	A-118525.1	UCCUCUGGAAAUUGGCCUU	257	A-118526.1	AAGGCCAAUUUCCAGAGGA	340	NM_001735.2_2733-2751_as
AD-58214.1 UM	A-118527.1	CAAAAUAACUCACUAUAAU	258	A-118528.1	AUUAUAGUGAGUUAUUUUG	341	NM_001735.2_1512-1530_as

AD-58220.1 UM	A-118529.1	CUCUGGAAAUUGGCCUUCA	259	A-118530.1	UGAAGGCCAAUUUCCAGAG	342	NM_001735.2_2735-2753_as
AD-58226.1 UM	A-118531.1	GCAAGAUAUUUUUAUAAUA	260	A-118532.1	UAUUAUAAAAAUAUCUUGC	343	NM_001735.2_784-802_as
AD-58231.1 UM	A-118533.1	AAUGUUUUUGUCAAGUACA	261	A-118534.1	UGUACUUGACAAAAACAUU	344	NM_001735.2_4744-4762_as
AD-58191.1 UM	A-118535.1	UUAAACAACAAGUACCUUU	262	A-118536.1	AAAGGUACUUGUUGUUUAA	345	NM_001735.2_982-1000_as
AD-58197.1 UM	A-118537.1	UCAGAAAGUCUGUGAAGGA	263	A-118538.1	UCCUUCACAGACUUUCUGA	346	NM_001735.2_4578-4596_as
AD-58203.1 UM	A-118539.1	ACUGAAGCAUUUGAUGCAA	264	A-118540.1	UUGCAUCAAAUGCUUCAGU	347	NM_001735.2_169-187_as
AD-58209.1 UM	A-118541.1	AGUUCUGUGUUAAAAUGUC	265	A-118542.1	GACAUUUUAACACAGAACU	348	NM_001735.2_2591-2609_as
AD-58233.1 UM	A-118565.1	CACUAUAAUUACUUGAUUU	266	A-118566.1	AAAUCAAGUAAUUAUAGUG	349	NM_001735.2_1522-1540_as
AD-58193.1 UM	A-118567.1	UAACUCACUAUAAUUACUU	267	A-118568.1	AAGUAAUUAUAGUGAGUUA	350	NM_001735.2_1517-1535_as
AD-58199.1 UM	A-118569.1	ACAAAAUAACUCACUAUAA	268	A-118570.1	UUAUAGUGAGUUAUUUUGU	351	NM_001735.2_1511-1529_as
AD-58205.1 UM	A-118571.1	UCCUCUGGAAAUUGGCCUU	269	A-118572.1	AAGGCCAAUUUCCAGAGGA	352	NM_001735.2_2733-2751_as
AD-58211.1 UM	A-118573.1	CAAAAUAACUCACUAUAAU	270	A-118574.1	AUUAUAGUGAGUUAUUUUG	353	NM_001735.2_1512-1530_as
AD-58217.1 UM	A-118575.1	CUCUGGAAAUUGGCCUUCA	271	A-118576.1	UGAAGGCCAAUUUCCAGAG	354	NM_001735.2_2735-2753_as
AD-58223.1 UM	A-118577.1	GCAAGAUAUUUUUAUAAUA	272	A-118578.1	UAUUAUAAAAAUAUCUUGC	355	NM_001735.2_784-802_as
AD-58229.1 UM	A-118579.1	AAUGUUUUUGUCAAGUACA	273	A-118580.1	UGUACUUGACAAAAACAUU	356	NM_001735.2_4744-4762_as
AD-58234.1 UM	A-118581.1	UUAAACAACAAGUACCUUU	274	A-118582.1	AAAGGUACUUGUUGUUUAA	357	NM_001735.2_982-1000_as
AD-58194.1 UM	A-118583.1	UCAGAAAGUCUGUGAAGGA	275	A-118584.1	UCCUUCACAGACUUUCUGA	358	NM_001735.2_4578-4596_as
AD-58200.1 UM	A-118585.1	ACUGAAGCAUUUGAUGCAA	276	A-118586.1	UUGCAUCAAAUGCUUCAGU	359	NM_001735.2_169-187_as
AD-58206.1 UM	A-118587.1	AGUUCUGUGUUAAAAUGUC	277	A-118588.1	GACAUUUUAACACAGAACU	360	NM_001735.2_2591-2609_as
AD-58236.1 UM	A-118423.2	CACUAUAAUUACUUGAUUU	278	A-118644.1	AAAUCAAGUAAUUAUAGUG	361	NM_001735.2_1522-1540_as
AD-58242.1 UM	A-118425.2	UAACUCACUAUAAUUACUU	279	A-118645.1	AAGUAAUUAUAGUGAGUUA	362	NM_001735.2_1517-1535_as
AD-58248.1 UM	A-118427.2	ACAAAAUAACUCACUAUAA	280	A-118646.1	UUAUAGUGAGUUAUUUUGU	363	NM_001735.2_1511-1529_as
AD-58254.1 UM	A-118429.2	UCCUCUGGAAAUUGGCCUU	281	A-118647.1	AAGGCCAAUUUCCAGAGGA	364	NM_001735.2_2733-2751_as
AD-58260.1 UM	A-118431.2	CAAAAUAACUCACUAUAAU	282	A-118648.1	AUUAUAGUGAGUUAUUUUG	365	NM_001735.2_1512-1530_as
AD-58266.1 UM	A-118433.2	CUCUGGAAAUUGGCCUUCA	283	A-118649.1	UGAAGGCCAAUUUCCAGAG	366	NM_001735.2_2735-2753_as
AD-58272.1 UM	A-118435.2	GCAAGAUAUUUUUAUAAUA	284	A-118650.1	UAUUAUAAAAAUAUCUUGC	367	NM_001735.2_784-802_as
AD-58277.1 UM	A-118437.2	AAUGUUUUUGUCAAGUACA	285	A-118651.1	UGUACUUGACAAAAACAUU	368	NM_001735.2_4744-4762_as

AD-58237.1 UM	A-118439.2	UUAAACAACAAGUACCUUU	286	A-118652.1	AAAGGUACUUGUUGUUUAA	369	NM_001735.2_982-1000_as
AD-58243.1 UM	A-118441.2	UCAGAAAGUCUGUGAAGGA	287	A-118653.1	UCCUUCACAGACUUUCUGA	370	NM_001735.2_4578-4596_as
AD-58249.1 UM	A-118443.2	ACUGAAGCAUUUGAUGCAA	288	A-118654.1	UUGCAUCAAAUGCUUCAGU	371	NM_001735.2_169-187_as
AD-58255.1 UM	A-118445.2	AGUUCUGUGUUAAAAUGUC	289	A-118655.1	GACAUUUUAACACAGAACU	372	NM_001735.2_2591-2609_as
AD-58279.1 UM	A-118423.3	CACUAUAAUUACUUGAUUU	290	A-118667.1	AAAUCAAGUAAUUAUAGUG	373	NM_001735.2_1522-1540_as
AD-58239.1 UM	A-118425.3	UAACUCACUAUAAUUACUU	291	A-118668.1	AAGUAAUUAUAGUGAGUUA	374	NM_001735.2_1517-1535_as
AD-58245.1 UM	A-118427.3	ACAAAAUAACUCACUAUAA	292	A-118669.1	UUAUAGUGAGUUAUUUUGU	375	NM_001735.2_1511-1529_as
AD-58251.1 UM	A-118429.3	UCCUCUGGAAAUUGGCCUU	293	A-118670.1	AAGGCCAAUUUCCAGAGGA	376	NM_001735.2_2733-2751_as
AD-58257.1 UM	A-118431.3	CAAAAUAACUCACUAUAAU	294	A-118671.1	AUUAUAGUGAGUUAUUUUG	377	NM_001735.2_1512-1530_as
AD-58263.1 UM	A-118433.3	CUCUGGAAAUUGGCCUUCA	295	A-118672.1	UGAAGGCCAAUUUCCAGAG	378	NM_001735.2_2735-2753_as
AD-58269.1 UM	A-118435.3	GCAAGAUAUUUUUAUAAUA	296	A-118673.1	UAUUAUAAAAAUAUCUUGC	379	NM_001735.2_784-802_as
AD-58275.1 UM	A-118437.3	AAUGUUUUUGUCAAGUACA	297	A-118674.1	UGUACUUGACAAAAACAUU	380	NM_001735.2_4744-4762_as
AD-58280.1 UM	A-118439.3	UUAAACAACAAGUACCUUU	298	A-118675.1	AAAGGUACUUGUUGUUUAA	381	NM_001735.2_982-1000_as
AD-58240.1 UM	A-118441.3	UCAGAAAGUCUGUGAAGGA	299	A-118676.1	UCCUUCACAGACUUUCUGA	382	NM_001735.2_4578-4596_as
AD-58246.1 UM	A-118443.3	ACUGAAGCAUUUGAUGCAA	300	A-118677.1	UUGCAUCAAAUGCUUCAGU	383	NM_001735.2_169-187_as
AD-58252.1 UM	A-118445.3	AGUUCUGUGUUAAAAUGUC	301	A-118678.1	GACAUUUUAACACAGAACU	384	NM_001735.2_2591-2609_as

表6. C5 dsRNA之經修飾之正義與反義股序列

雙螺旋 ID	正義股	正義序列	SEQ ID NO:	反義	反義序列	SEQ ID NO:	物種_專序列名稱[5]
AD-58143.1	A-118423.1	cAcuAuAAuuAcuuGAuuudTsdT	385	A-118424.1	AAAUcAAGuAAUuAuAGUGdTsdT	468	
AD-58149.1	A-118425.1	uAAcucAcuAuAAuuAcuudTsdT	386	A-118426.1	AAGuAAUuAuAGUGAGUuAdTsdT	469	
AD-58155.1	A-118427.1	AcAAAAuAAcucAcuAuAAdTsdT	387	A-118428.1	UuAuAGUGAGUuAUUUUGUdTsdT	470	
AD-58161.1	A-118429.1	uccucuGGAAAuuGGccuudTsdT	388	A-118430.1	AAGGCcAAUUUCcAGAGGAdTsdT	471	
AD-58167.1	A-118431.1	cAAAAuAAcucAcuAuAAudTsdT	389	A-118432.1	AUuAuAGUGAGUuAUUUUGdTsdT	472	
AD-58173.1	A-118433.1	cucuGGAAAuuGGccuucAdTsdT	390	A-118434.1	UGAAGGCcAAUUUCcAGAGdTsdT	473	

AD-58179.1	A-118435.1	GcAAGAuAuuuuuAuAAuAdTsdT	391	A-118436.1	uAUuAuAAAAAuAUCUUGCdTsdT	474	
AD-58185.1	A-118437.1	AAuGuuuuuGucAAGuAcAdTsdT	392	A-118438.1	UGuACUUGAcAAAAAcAUUdTsdT	475	
AD-58144.1	A-118439.1	uuAAAcAAcAAGuAccuuudTsdT	393	A-118440.1	AAAGGuACUUGUUGUUuAAdTsdT	476	
AD-58150.1	A-118441.1	ucAGAAAGucuGuGAAGGAdTsdT	394	A-118442.1	UCCUUcAcAGACUUUCUGAdTsdT	477	
AD-58156.1	A-118443.1	AcuGAAGcAuuuGAuGcAAdTsdT	395	A-118444.1	UUGcAUcAAAUGCUUcAGUdTsdT	478	
AD-58162.1	A-118445.1	AGuucuGuGuuAAAAuGucdTsdT	396	A-118446.1	GAcAUUUuAAcAcAGAACUdTsdT	479	
AD-58168.1	A-118447.1	GAuuuuGAGuGuAAAAGGAdTsdT	397	A-118448.1	UCCUUUuAcACUcAAAAUCdTsdT	480	
AD-58174.1	A-118449.1	uGAuGAAccuuGuAAAGAAdTsdT	398	A-118450.1	UUCUUuAcAAGGUUcAUcAdTsdT	481	
AD-58180.1	A-118451.1	cAuuGGAAcAuuuuucAuudTsdT	399	A-118452.1	AAUGAAAAAUGUUCcAAUGdTsdT	482	
AD-58186.1	A-118453.1	ccAGAAAuucGGAGuuAuudTsdT	400	A-118454.1	AAuAACUCCGAAUUUCUGGdTsdT	483	
AD-58145.1	A-118455.1	ccuGGGAGAuAAAAcucAcdTsdT	401	A-118456.1	GUGAGUUUuAUCUCCcAGGdTsdT	484	
AD-58151.1	A-118457.1	AAAuGAuGAAccuuGuAAAdTsdT	402	A-118458.1	UUuAcAAGGUUcAUcAUUUdTsdT	485	
AD-58157.1	A-118459.1	uGcucAAGucAcAuuuGAudTsdT	403	A-118460.1	AUcAAAUGUGACUUGAGcAdTsdT	486	
AD-58163.1	A-118461.1	GAuuGcAuAuGcuuAuAAAdTsdT	404	A-118462.1	UUuAuAAGcAuAUGcAAUCdTsdT	487	
AD-58169.1	A-118463.1	uAuccuGAuAAAAAAuuuAdTsdT	405	A-118464.1	uAAAUUUUUuAUcAGGAuAdTsdT	488	
AD-58175.1	A-118465.1	GAAGuuuGcAGcuuuuAuudTsdT	406	A-118466.1	AAuAAAAGCUGcAAACUUCdTsdT	489	
AD-58181.1	A-118467.1	AGAAAuuGAucAuAuuGGAdTsdT	407	A-118468.1	UCcAAuAUGAUcAAUUUCUdTsdT	490	
AD-58187.1	A-118469.1	ccuGAuAAAAAAuuuAGuudTsdT	408	A-118470.1	AACuAAAUUUUUuAUcAGGdTsdT	491	
AD-58146.1	A-118471.1	GAAAAGAAAucuuAGuAAAdTsdT	409	A-118472.1	UUuACuAAGAUUUCUUUUCdTsdT	492	
AD-58152.1	A-118473.1	uuAucAAAGuAuAAAcAuudTsdT	410	A-118474.1	AAUGUUuAuACUUUGAuAAdTsdT	493	
AD-58158.1	A-118475.1	ccuAcAAAcuGAAuuuGGudTsdT	411	A-118476.1	ACcAAAUUcAGUUUGuAGGdTsdT	494	
AD-58164.1	A-118477.1	GGAGcAAAcAuAuGucAuudTsdT	412	A-118478.1	AAUGAcAuAUGUUUGCUCCdTsdT	495	
AD-58170.1	A-118479.1	AuGuAAcAAcuGuAGuucAdTsdT	413	A-118480.1	UGAACuAcAGUUGUuAcAUdTsdT	496	
AD-58176.1	A-118481.1	GGAAAucAuuGGAAcAuuudTsdT	414	A-118482.1	AAAUGUUCcAAUGAUUUCCdTsdT	497	
AD-58182.1	A-118483.1	uAAGAAuuuuGAAAuuAcudTsdT	415	A-118484.1	AGuAAUUUcAAAAUUCUuAdTsdT	498	
AD-58188.1	A-118485.1	uucuGcAAcuGAAuucGAudTsdT	416	A-118486.1	AUCGAAUUcAGUUGcAGAAdTsdT	499	
AD-58147.1	A-118487.1	ccuuGGAAAGAGuAuuucAdTsdT	417	A-118488.1	UGAAAuACUCUUUCcAAGGdTsdT	500	

AD-58153.1	A-118489.1	uGAuAAAAAAuuuAGuuAcdTsdT	418	A-118490.1	GuAACuAAAUUUUUuAUcAdTsdT	501	
AD-58159.1	A-118491.1	cuuGGAAAGAGuAuuucAAdTsdT	419	A-118492.1	UUGAAAuACUCUUUCcAAGdTsdT	502	
AD-58190.1	A-118519.1	CACUAUAAUUACUUGAUUUdTdT	420	A-118520.1	AAAUCAAGUAAUUAUAGUGdTdT	503	
AD-58196.1	A-118521.1	UAACUCACUAUAAUUACUUdTdT	421	A-118522.1	AAGUAAUUAUAGUGAGUUAdTdT	504	
AD-58202.1	A-118523.1	ACAAAAUAACUCACUAUAAdTdT	422	A-118524.1	UUAUAGUGAGUUAUUUUGUdTdT	505	
AD-58208.1	A-118525.1	UCCUCUGGAAAUUGGCCUUdTdT	423	A-118526.1	AAGGCCAAUUUCCAGAGGAdTdT	506	
AD-58214.1	A-118527.1	CAAAAUAACUCACUAUAAUdTdT	424	A-118528.1	AUUAUAGUGAGUUAUUUUGdTdT	507	
AD-58220.1	A-118529.1	CUCUGGAAAUUGGCCUUCAdTdT	425	A-118530.1	UGAAGGCCAAUUUCCAGAGdTdT	508	
AD-58226.1	A-118531.1	GCAAGAUAUUUUUAUAAUAdTdT	426	A-118532.1	UAUUAUAAAAAUAUCUUGCdTdT	509	
AD-58231.1	A-118533.1	AAUGUUUUUGUCAAGUACAdTdT	427	A-118534.1	UGUACUUGACAAAAACAUUdTdT	510	
AD-58191.1	A-118535.1	UUAAACAACAAGUACCUUUdTdT	428	A-118536.1	AAAGGUACUUGUUGUUUAAdTdT	511	
AD-58197.1	A-118537.1	UCAGAAAGUCUGUGAAGGAdTdT	429	A-118538.1	UCCUUCACAGACUUUCUGAdTdT	512	
AD-58203.1	A-118539.1	ACUGAAGCAUUUGAUGCAAdTdT	430	A-118540.1	UUGCAUCAAAUGCUUCAGUdTdT	513	
AD-58209.1	A-118541.1	AGUUCUGUGUUAAAAUGUCdTdT	431	A-118542.1	GACAUUUUAACACAGAACUdTdT	514	
AD-58233.1	A-118565.1	CfACfUfAUfAAUfUfACfUfUfGAUfUfUfdTsdT	432	A-118566.1	AAAUCfAAGUfAAUUfAUfAGUGdTsdT	515	
AD-58193.1	A-118567.1	UfAACfUfCfACfUfAUfAAUfUfACfUfUfdTsdT	433	A-118568.1	AAGUfAAUUfAUfAGUGAGUUfAdTsdT	516	
AD-58199.1	A-118569.1	ACfAAAAUfAACfUfCfACfUfAUfAAdTsdT	434	A-118570.1	UUfAUfAGUGAGUUfAUUUUGUdTsdT	517	
AD-58205.1	A-118571.1	UfCfCfUfCfUfGGAAAUfUfGGCfCfUfUfdTsdT	435	A-118572.1	AAGGCCfAAUUUCCfAGAGGAdTsdT	518	
AD-58211.1	A-118573.1	CfAAAAUfAACfUfCfACfUfAUfAAUfdTsdT	436	A-118574.1	AUUfAUfAGUGAGUUfAUUUUGdTsdT	519	
AD-58217.1	A-118575.1	CfUfCfUfGGAAAUfUfGGCfCfUfUfCfAdTsdT	437	A-118576.1	UGAAGGCCfAAUUUCCfAGAGdTsdT	520	
AD-58223.1	A-118577.1	GCfAAGAUfAUfUfUfUfUfAUfAAUfAdTsdT	438	A-118578.1	UfAUUfAUfAAAAAUfAUCUUGCdTsdT	521	
AD-58229.1	A-118579.1	AAUfGUfUfUfUfUfGUfCfAAGUfACfAdTsdT	439	A-118580.1	UGUfACUUGACfAAAAACfAUUdTsdT	522	
AD-58234.1	A-118581.1	UfUfAAACfAACfAAGUfACfCfUfUfUfdTsdT	440	A-118582.1	AAAGGUfACUUGUUGUUUfAAdTsdT	523	
AD-58194.1	A-118583.1	UfCfAGAAAGUfCfUfGUfGAAGGAdTsdT	441	A-118584.1	UCCUUCfACfAGACUUUCUGAdTsdT	524	
AD-58200.1	A-118585.1	ACfUfGAAGCfAUfUfUfGAUfGCfAAdTsdT	442	A-118586.1	UUGCfAUCfAAAUGCUUCfAGUdTsdT	525	
AD-58206.1	A-118587.1	AGUfUfCfUfGUfGUfUfAAAAUfGUfCfdTsdT	443	A-118588.1	GACfAUUUUfAACfACfAGAACUdTsdT	526	
AD-58236.1	A-118423.2	cAcuAuAAuuAcuuGAuuudTsdT	444	A-118644.1	AAAUcAAGuAAUuAuAGuGdTsdT	527	

AD-58242.1	A-118425.2	uAAcucAcuAuAAuuAcuudTsdT	445	A-118645.1	AAGuAAUuAuAGuGAGUuAdTsdT	528	
AD-58248.1	A-118427.2	AcAAAAuAAcucAcuAuAAdTsdT	446	A-118646.1	UuAuAGuGAGUuAuUuuGUdTsdT	529	
AD-58254.1	A-118429.2	uccucuGGAAAuuGGccuudTsdT	447	A-118647.1	AAGGCcAAuUUCcAGAGGAdTsdT	530	
AD-58260.1	A-118431.2	cAAAAuAAcucAcuAuAAudTsdT	448	A-118648.1	AUuAuAGuGAGUuAuUuuGdTsdT	531	
AD-58266.1	A-118433.2	cucuGGAAAuuGGccuucAdTsdT	449	A-118649.1	uGAAGGCcAAuUUCcAGAGdTsdT	532	
AD-58272.1	A-118435.2	GcAAGAuAuuuuuAuAAuAdTsdT	450	A-118650.1	uAUuAuAAAAAuAUCuuGCdTsdT	533	
AD-58277.1	A-118437.2	AAuGuuuuuGucAAGuAcAdTsdT	451	A-118651.1	uGuACuuGAcAAAAAcAuUdTsdT	534	
AD-58237.1	A-118439.2	uuAAAcAAcAAGuAccuuudTsdT	452	A-118652.1	AAAGGuACuuGuuGuUuAAdTsdT	535	
AD-58243.1	A-118441.2	ucAGAAAGucuGuGAAGGAdTsdT	453	A-118653.1	UCCuUcAcAGACuUUCuGAdTsdT	536	
AD-58249.1	A-118443.2	AcuGAAGcAuuuGAuGcAAdTsdT	454	A-118654.1	uuGcAUcAAAuGCuUcAGUdTsdT	537	
AD-58255.1	A-118445.2	AGuucuGuGuuAAAAuGucdTsdT	455	A-118655.1	GAcAuUUuAAcAcAGAACUdTsdT	538	
AD-58279.1	A-118423.3	cAcuAuAAuuAcuuGAuuudTsdT	456	A-118667.1	AAAUCAAGuAAuuAuAgugdTsdT	539	
AD-58239.1	A-118425.3	uAAcucAcuAuAAuuAcuudTsdT	457	A-118668.1	AAGuAAuUAuAGuGAGuuadTsdT	540	
AD-58245.1	A-118427.3	AcAAAAuAAcucAcuAuAAdTsdT	458	A-118669.1	UuAuAGuGAGuuAuuuugudTsdT	541	
AD-58251.1	A-118429.3	uccucuGGAAAuuGGccuudTsdT	459	A-118670.1	AAGGCCAAuUuCCAGAggadTsdT	542	
AD-58257.1	A-118431.3	cAAAAuAAcucAcuAuAAudTsdT	460	A-118671.1	AuUAuAGuGAGuuAuuuugdTsdT	543	
AD-58263.1	A-118433.3	cucuGGAAAuuGGccuucAdTsdT	461	A-118672.1	UGAAGGCCAAuuuCCAgagdTsdT	544	
AD-58269.1	A-118435.3	GcAAGAuAuuuuuAuAAuAdTsdT	462	A-118673.1	UAuUAuAAAAAuAuCuugcdTsdT	545	
AD-58275.1	A-118437.3	AAuGuuuuuGucAAGuAcAdTsdT	463	A-118674.1	UGuACuUGACAAAAACauudTsdT	546	
AD-58280.1	A-118439.3	uuAAAcAAcAAGuAccuuudTsdT	464	A-118675.1	AAAGGuACuUGuuGuuuaadTsdT	547	
AD-58240.1	A-118441.3	ucAGAAAGucuGuGAAGGAdTsdT	465	A-118676.1	UCCuUCACAGACuuuCugadTsdT	548	
AD-58246.1	A-118443.3	AcuGAAGcAuuuGAuGcAAdTsdT	466	A-118677.1	UuGCAUCAAAuGCuuCagudTsdT	549	
AD-58252.1	A-118445.3	AGuucuGuGuuAAAAuGucdTsdT	467	A-118678.1	GACAuUuUAACACAGAacudTsdT	550	

[5] 物種寡序列名稱與其在反義股所靶向之 GenBank 記錄之核苷酸序列中之位置相當於彼等表3所示之位置。

【0670】 表 7-使用接合 GalNAC 之 iRNA 之 Hep3B 細胞之 C5 單劑量篩選法

雙螺旋 ID	10nM 平均值	0.1nM 平均值	10nM 標準偏差	0.1nM 標準偏差
AD-58093.1	15.62	21.60	7.48	6.52
AD-58099.1	9.07	14.70	1.18	4.65
AD-58105.1	36.71	60.23	5.07	19.83
AD-58111.1	11.83	22.78	3.51	12.75
AD-58117.1	12.43	33.46	2.00	23.56
AD-58123.1	8.05	15.18	2.89	7.94
AD-58129.1	10.77	40.06	1.30	19.66
AD-58088.1	6.55	16.40	1.24	4.58
AD-58094.1	19.59	40.68	7.64	12.30
AD-58100.1	10.92	20.12	0.74	8.38
AD-58106.1	10.97	37.23	2.49	19.95
AD-58112.1	13.24	29.32	2.90	14.08
AD-58118.1	6.63	15.23	0.54	5.72
AD-58124.1	7.17	13.00	1.44	6.48
AD-58130.1	10.38	17.92	2.36	6.92
AD-58089.1	8.81	30.67	2.91	10.53
AD-58095.1	8.72	14.66	1.04	3.37
AD-58101.1	8.17	19.36	1.30	5.69
AD-58107.1	4.84	18.10	1.66	7.21
AD-58113.1	8.78	14.62	1.77	7.89
AD-58119.1	8.90	15.01	0.91	7.35
AD-58125.1	11.13	17.04	2.61	9.03
AD-58131.1	13.50	40.14	1.08	12.07
AD-58090.1	7.90	21.57	2.95	6.61
AD-58096.1	8.02	16.56	1.54	6.68
AD-58102.1	12.40	27.93	1.83	11.78
AD-58108.1	12.02	15.07	2.88	5.74
AD-58114.1	11.86	25.05	1.48	9.46
AD-58120.1	7.65	10.57	0.58	3.56
AD-58126.1	8.45	15.39	2.08	7.42
AD-58132.1	8.50	19.26	2.52	9.38
AD-58091.1	8.68	18.05	2.95	6.62
AD-58097.1	9.31	23.02	0.67	10.10
AD-58103.1	8.53	17.23	2.90	7.27
AD-1955	57.41	81.16	10.76	5.29
偽處理組	78.61	75.97	5.70	2.76
未處理組	100	100	6.13	5.98

【0671】 表 8-使用接合 GalNAC 之 iRNA 之初代小鼠肝細胞之 C5 單劑量轉染篩選法

雙螺旋 ID	10nM 平均值	0.1nM 平均值	10nM 標準偏差	0.1nM 標準偏差
AD-58093.1	1.53	1.65	0.17	0.25
AD-58099.1	1.65	1.50	0.61	0.22
AD-58105.1	11.20	46.95	0.08	3.89
AD-58111.1	2.49	2.13	0.26	0.20
AD-58117.1	3.57	31.91	0.93	0.62
AD-58123.1	4.29	2.97	0.11	2.22
AD-58129.1	1.19	8.53	0.23	0.72
AD-58088.1	0.84	1.34	0.68	0.07
AD-58094.1	11.34	66.82	0.17	3.01
AD-58100.1	2.78	1.51	0.43	0.33
AD-58106.1	6.79	52.91	4.42	6.78
AD-58121.1	1.94	2.15	0.04	0.91
AD-58133.1	1.74	3.25	0.19	1.64
AD-58116.1	1.76	2.21	1.27	0.78
AD-1955	87.39	91.71	5.77	4.68
偽處理組	79.67	89.02	1.51	3.91
未處理組	100	100	6.39	13.11

【0672】 表 9-使用接合 GalNAC 之 iRNA 之初代猴肝細胞之 C5 單劑量篩選法

雙螺旋 ID	500nM 平均值	5nM 平均值	500nM 標準偏差	5nM 標準偏差
AD-58093.1	63.94	83.09	2.14	12.65
AD-58099.1	61.34	85.85	12.32	21.95
AD-58105.1	91.98	97.57	6.09	11.48
AD-58111.1	71.27	92.28	1.93	12.72
AD-58117.1	73.42	88.82	3.24	11.08
AD-58123.1	75.14	73.06	7.72	9.71
AD-58129.1	81.66	90.62	2.13	4.77
AD-58088.1	53.63	87.03	5.93	19.86
AD-58094.1	89.62	93.65	0.87	14.76
AD-58100.1	79.56	96.70	4.31	1.10
AD-58106.1	116.24	125.99	14.28	40.65
AD-58112.1	97.19	107.81	N/A	3.13
AD-58118.1	67.40	97.38	5.28	22.64
AD-58124.1	58.04	96.14	8.72	10.64
AD-58130.1	84.19	88.65	10.50	4.34
AD-58089.1	83.83	83.44	1.91	12.26
AD-58095.1	58.53	78.02	15.07	12.45
AD-58101.1	76.68	76.73	3.95	6.35
AD-58107.1	57.37	86.78	14.71	2.99
AD-58113.1	37.79	71.10	8.27	7.76
AD-58119.1	36.77	83.16	3.42	9.66
AD-58125.1	72.40	96.53	4.46	4.96
AD-58131.1	95.58	101.69	10.17	2.21
AD-58090.1	56.37	75.00	3.21	4.97
AD-58096.1	44.33	57.99	11.46	25.17
AD-58102.1	95.46	89.35	0.83	1.76
AD-58108.1	41.54	56.41	8.41	0.14
AD-58114.1	88.32	101.88	20.02	30.29
AD-58120.1	37.34	56.41	0.73	2.14
AD-58126.1	84.97	105.90	2.39	7.96
AD-58132.1	81.55	85.12	12.93	8.94
AD-58091.1	78.88	84.60	44.66	17.40
AD-58097.1	106.06	98.16	13.74	3.14
AD-58103.1	57.21	89.46	6.40	5.93
未處理組	100	100	8.77	10.33

【0673】 表 10-使用接合 GalNAC 之 iRNA 之初代小鼠肝細胞之 C5 單劑量自由吸收篩選法

雙螺旋 ID	500nM 平均值	5nM 平均值	500nM 標準偏差	5nM 標準偏差
AD-58093.1	31.62	64.91	7.13	8.39
AD-58099.1	9.46	29.63	1.29	5.66
AD-58105.1	84.77	96.41	5.22	1.89
AD-58111.1	17.35	50.95	1.21	3.16
AD-58117.1	94.95	139.52	15.43	43.39
AD-58123.1	13.07	44.58	2.11	3.49
AD-58129.1	68.87	85.04	2.62	4.42
AD-58088.1	17.61	48.22	2.22	3.40
AD-58094.1	95.92	104.23	4.16	6.53
AD-58100.1	34.92	61.71	1.30	2.15
AD-58106.1	85.26	107.53	2.30	3.38
AD-58121.1	12.88	43.76	1.41	1.28
AD-58133.1	20.97	42.76	0.24	0.11
AD-58116.1	8.35	38.04	1.35	1.40
未處理組	100.00	100.00	3.85	4.38

【0674】 表 11-使用接合 GalNAC 之 iRNA 之初代猴肝細胞之 IC_{50} 數據

雙螺旋 ID	IC_{50}(nM)	標準偏差
AD-58099.1	3.131	1.141
AD-58111.1	12.750	5.280
AD-58123.1	0.679	7.587
AD-58088.1	0.218	3.487
AD-58113.1	7.296	3.540
AD-58119.1	33.240	14.740
AD-58096.1	10.380	4.199
AD-58108.1	0.953	10.080
AD-58120.1	36.170	88.070

【0675】 表 12-使用接合 GalNAC 之 iRNA 之初代小鼠肝細胞之 IC_{50} 數據

雙螺旋 ID	IC_{50}(nM)	標準偏差
AD-58099	3.777	0.122
AD-58111	0.622	2.421
AD-58123	0.549	1.626
AD-58088	9.513	2.588
AD-58121	2.169	1.176
AD-58133	3.802	1.006
AD-58116	2.227	0.604
AD-58644.1	4.596	0.3506
AD-58651.1	59.76	51.99
AD-58641.1	0.82	0.2618
AD-58648.1	7.031	1.256
AD-58642.1	0.5414	0.7334
AD-58649.1	3.32	4.922
AD-58647.1	1.356	0.5215
AD-58654.1	2.09	0.8338
AD-58645.1	2.944	0.3315
AD-58652.1	5.316	2.477
AD-58643.1	2.179	1.112
AD-58650.1	8.223	3.76
AD-58646.1	2.581	0.8186
AD-58653.1	2.451	1.249

【0676】 表 13-使用經修飾與未經修飾之 iRNA 之 Hep3B 細胞之 C5 單劑量篩選法

雙螺旋	1nM 平均值	0.01nM 平均值	1nM 標準偏差	0.01nM 標準偏差
AD-58143.1	12.13	100.58	3.47	3.94
AD-58149.1	10.46	64.97	0.98	0.00
AD-58155.1	44.88	76.24	1.56	3.74
AD-58161.1	8.51	102.30	1.06	0.50
AD-58167.1	6.54	76.24	1.15	3.74
AD-58173.1	6.85	107.44	0.85	4.74
AD-58179.1	10.19	78.07	0.59	1.15
AD-58185.1	29.46	79.99	3.64	0.78
AD-58144.1	16.82	81.95	1.09	0.40
AD-58150.1	11.05	76.20	2.55	0.00
AD-58156.1	25.92	76.73	2.72	1.50
AD-58162.1	13.25	71.89	0.43	3.87
AD-58168.1	9.74	45.16	0.52	1.11
AD-58174.1	4.84	70.14	0.25	2.75
AD-58180.1	9.41	56.77	1.91	1.95
AD-58186.1	9.97	68.91	1.03	0.34
AD-58145.1	14.29	103.38	1.94	2.03
AD-58151.1	10.16	81.17	1.71	4.77
AD-58157.1	4.72	63.19	1.05	0.00
AD-58163.1	4.95	40.13	1.65	0.59
AD-58169.1	17.02	83.10	1.88	2.04
AD-58175.1	8.30	62.54	0.28	0.31
AD-58181.1	21.89	55.26	4.22	3.52
AD-58187.1	61.96	71.12	2.61	2.79
AD-58146.1	14.25	95.23	2.64	6.53
AD-58152.1	11.22	70.09	0.80	7.88
AD-58158.1	7.96	98.86	0.76	4.36
AD-58164.1	11.60	43.83	2.06	3.43
AD-58170.1	12.28	39.59	0.96	1.36
AD-58176.1	6.89	38.77	1.04	1.33
AD-58182.1	18.65	55.78	0.96	0.55
AD-58188.1	5.40	69.39	1.07	0.34
AD-58147.1	8.22	106.66	0.77	2.61
AD-58153.1	68.10	104.17	4.44	18.29
AD-58159.1	8.76	81.41	1.54	2.79
AD-58190.1	21.94	77.26	2.23	0.76
AD-58196.1	15.97	72.43	1.07	5.32
AD-58202.1	11.99	93.83	5.34	2.76
AD-58208.1	18.63	52.07	12.88	2.55
AD-58214.1	6.85	94.15	0.51	2.31
AD-58220.1	11.50	78.34	3.85	0.77

AD-58226.1	5.77	57.75	1.71	1.13
AD-58231.1	7.23	75.67	1.07	0.74
AD-58191.1	35.40	66.17	5.50	4.21
AD-58197.1	12.05	67.49	1.70	0.33
AD-58203.1	15.16	66.80	1.46	1.31
AD-58209.1	7.58	71.23	3.58	6.28
AD-58233.1	27.01	86.02	0.86	0.42
AD-58193.1	15.37	99.85	1.44	0.00
AD-58199.1	21.52	78.39	6.02	16.40
AD-58205.1	24.13	78.88	5.46	0.77
AD-58211.1	16.38	32.37	2.61	0.48
AD-58217.1	12.23	70.16	0.29	3.44
AD-58223.1	8.51	72.85	3.01	1.79
AD-58229.1	5.50	75.93	1.96	0.37
AD-58234.1	46.86	101.94	15.59	0.00
AD-58194.1	14.49	107.05	2.47	4.20
AD-58200.1	16.21	61.04	0.96	1.20
AD-58206.1	13.25	37.73	2.82	2.03
AD-58236.1	8.29	119.17	1.16	2.92
AD-58242.1	12.05	102.69	0.44	4.03
AD-58248.1	62.78	83.41	15.22	3.27
AD-58254.1	11.18	100.54	1.59	0.00
AD-58260.1	8.42	71.84	1.10	0.35
AD-58266.1	14.05	92.21	1.91	2.26
AD-58272.1	22.63	81.11	1.62	1.59
AD-58277.1	70.51	75.67	4.80	0.74
AD-58237.1	28.10	98.56	1.96	5.79
AD-58243.1	14.16	86.05	1.11	2.95
AD-58249.1	77.08	96.45	15.14	0.95
AD-58255.1	12.27	47.89	2.58	0.00
AD-58279.1	25.78	94.13	5.52	0.46
AD-58239.1	22.98	83.45	0.28	4.91
AD-58245.1	89.60	90.93	15.24	0.45
AD-58251.1	28.39	86.32	7.29	0.00
AD-58257.1	48.97	64.53	9.10	1.90
AD-58263.1	9.14	83.39	1.27	1.63
AD-58269.1	83.84	75.94	15.90	1.12
AD-58275.1	10.29	86.32	0.73	0.85
AD-58280.1	72.77	110.04	7.44	3.24
AD-58240.1	65.42	75.69	3.82	2.23
AD-58246.1	59.19	65.88	28.95	0.65
AD-58252.1	15.35	97.26	1.14	7.62
偽處理組	76.53	66.57	14.26	4.72
AD-1955	72.30	82.72	19.54	49.99
未處理組	100.00	100.00	21.68	26.78

【0677】 表 14-使用經修飾與未經修飾之 iRNA 之初代小鼠肝細胞之 C5 單劑量篩選法

雙螺旋 ID	1nM 平均值	0.1nM 平均值	1nM 標準偏差	0.1nM 標準偏差
AD-58143.1	4.51	81.77	3.13	8.75
AD-58149.1	4.65	73.16	3.14	20.17
AD-58155.1	65.56	79.74	4.66	9.36
AD-58161.1	16.82	81.11	6.22	7.43
AD-58167.1	4.72	77.12	1.17	14.25
AD-58173.1	5.57	76.00	3.14	13.52
AD-58179.1	14.55	77.88	1.44	18.40
AD-58185.1	15.69	72.59	8.67	7.81
AD-58144.1	8.70	91.49	0.90	7.08
AD-58150.1	12.51	84.01	1.64	8.20
AD-58156.1	18.23	97.32	1.47	19.50
AD-58162.1	7.72	78.89	5.19	13.80
AD-58190.1	11.86	92.80	2.82	4.41
AD-58196.1	7.27	82.71	1.39	31.81
AD-58202.1	10.67	87.11	1.04	35.79
AD-58208.1	32.21	74.39	8.60	27.45
AD-58214.1	4.24	67.63	0.45	17.85
AD-58220.1	13.64	96.14	4.56	14.36
AD-58226.1	3.83	63.44	1.30	11.94
AD-58231.1	5.95	82.24	2.80	17.36
AD-58191.1	14.50	99.50	5.48	5.53
AD-58197.1	16.12	93.09	0.81	3.21
AD-58203.1	12.52	104.63	5.98	6.02
AD-58209.1	8.79	59.35	3.05	13.07
AD-58233.1	9.50	64.26	5.69	8.70
AD-58193.1	8.88	89.60	3.36	3.08
AD-58199.1	13.56	87.14	2.18	6.44
AD-58205.1	46.84	89.13	4.48	17.16
AD-58211.1	13.10	111.62	1.10	21.54
AD-58217.1	29.79	117.49	11.85	20.41
AD-58223.1	20.53	105.44	1.94	2.98
AD-58229.1	13.76	98.15	1.05	9.03
AD-58234.1	12.33	71.34	0.72	4.17
AD-58194.1	14.02	90.60	1.39	15.64
AD-58200.1	5.25	90.95	1.37	31.70
AD-58206.1	8.19	109.47	3.99	21.75
AD-58236.1	2.07	70.19	0.80	20.59
AD-58242.1	4.76	53.26	1.59	11.56
AD-58248.1	62.42	78.23	5.47	25.85
AD-58254.1	16.47	70.22	2.92	21.74

AD-58260.1	2.84	75.65	0.38	11.59
AD-58266.1	40.70	89.88	16.05	11.57
AD-58272.1	21.42	59.44	13.29	10.98
AD-58277.1	71.72	121.44	16.35	21.16
AD-58237.1	11.85	112.68	9.22	12.88
AD-58243.1	10.46	90.64	3.42	4.33
AD-58249.1	71.47	113.30	4.30	3.84
AD-58255.1	6.86	78.55	2.22	28.37
AD-58279.1	7.15	74.96	2.84	4.72
AD-58239.1	13.64	106.45	1.87	8.25
AD-58245.1	68.67	112.08	21.89	7.73
AD-58251.1	47.01	133.20	4.69	7.14
AD-58257.1	30.68	87.51	2.87	32.84
AD-58263.1	7.22	83.23	2.55	37.50
AD-58269.1	78.90	106.06	5.07	3.04
AD-58275.1	8.92	95.77	1.91	7.14
AD-58280.1	16.67	78.47	4.15	6.06
AD-58240.1	71.03	138.54	5.32	10.87
AD-58246.1	71.87	89.02	4.95	8.63
AD-58252.1	4.04	56.10	1.23	12.02
偽處理組	66.84	82.81	2.75	17.19
AD-1955	87.44	102.07	3.64	4.08
未處理組	100.00	100.00	15.25	18.37

【0678】 表 15-使用經修飾與未經修飾之 iRNA 之 Hep3B 細胞之 IC_{50} 數據

雙螺旋 ID	IC_{50}(pM)	標準偏差
AD-58143.1	36.35	12.26
AD-58149.1	5.735	6.196
AD-58161.1	78.12	26.64
AD-58167.1	31.03	18.14
AD-58173.1	29.12	16.53
AD-58236.1	52.73	32.02
AD-58242.1	8.859	4.321
AD-58260.1	7.706	5.094
AD-58263.1	96.64	47.61

【0679】 表 16-使用經修飾與未經修飾之 iRNA 之初代小鼠肝細胞之 IC50 數據

雙螺旋 ID	IC50(pM)	標準偏差
AD-58260.1	1.015	0.9676
AD-58149.1	1.309	1.749
AD-58167.1	1.991	2.477
AD-58242.1	0.5866	1.8
AD-58236.1	0.4517	0.06392
AD-58143.1	0.8876	0.1613
AD-58279.1	3.116	0.7368
AD-58252.1	7.153	1.021
AD-58173.1	7.144	19.88
AD-58263.1	3.224	5.478

【0680】 實例 3. 活體內篩選法

選拔 7 種接合 GalNAC 之 iRNA 之子群，進一步進行活體內分析法。

對 C57BL/6 小鼠(每組 N=3)經皮下注射 10mg/kg 接合 GalNAc 之雙螺旋或等體積之 1x 杜氏(Dulbecco's)磷酸鹽緩衝生理鹽水(DPBS)(Life Technologies，目錄編號 14040133)。48 小時後，將小鼠安樂死，取出肝臟，於液態氮中急速冷凍。取肝臟於 2000 Geno/Grinder(SPEX SamplePrep, Metuchen, NJ)中研磨。每個樣本取約 10mg 肝粉末，用於單離 RNA。樣本先於 TissueLyserII(Qiagen Inc, Valencia, CA)中均質化後，使用 RNeasy 96 通用組織套組(Qiagen Inc.，目錄編號 74881)，依據製造商之指示，採用真空/旋轉技術萃取 RNA。採用 NanoDrop 8000(Thermo Scientific, Wilmington, DE)測定 RNA 濃度，並調整至 100ng/μl。依上述說明進行 cDNA 與 RT-PCR。

單劑量篩選法之結果示於第 2 圖。表 17 出示使用經過指定之 GalNAC 接合物修飾之 iRNA 之活體內單劑量篩選法之結果。其數據係以殘留之 mRNA 相對於經過 DPBS 處理之小鼠之百分比表示。“實驗”一欄列出用於計算平均值之實驗次數。標準偏差係由所有經過分析之實驗組之所有小鼠數據計算。

【0681】 表 17-活體內 C5 單劑量篩選法

雙螺旋 ID	實驗	平均值	標準偏差
AD-58088.2	2	82.66	13.54
AD-58644.1	1	37.79	9.63
AD-58651.1	1	75.33	5.21
AD-58099.2	2	71.94	15.45
AD-58641.1	1	20.09	4.09
AD-58648.1	1	48.43	9.07
AD-58111.2	3	67.17	13.60
AD-58642.1	2	21.78	5.32
AD-58649.1	1	45.30	14.02
AD-58116.2	2	70.16	10.32
AD-58647.1	1	26.77	4.14
AD-58654.1	1	50.06	27.85
AD-58121.2	2	52.56	13.00
AD-58645.1	1	24.60	1.29
AD-58652.1	1	52.67	3.87
AD-58123.2	2	65.70	9.60
AD-58643.1	1	23.21	2.41
AD-58650.1	1	46.75	14.10
AD-58133.2	3	51.98	13.45
AD-58646.1	2	28.67	5.34
AD-58653.1	1	43.02	10.61
PBS	3	100.00	9.03

【0682】取兩種最有效之接合 GalNAC 之 iRNA 進一步修飾，使其再包括硫代磷酸根鏈結體(表 18)，並依上述說明測定此等雙螺旋之活體內效力。單劑量篩選法之結果示於第 3 圖且證實另帶

有硫代磷酸根鏈結體之 iRNA 劑之效力高於彼等沒有或帶有較少硫代磷酸根鏈結體之 iRNA 劑。

表18 - 經過硫代磷酸根修飾之接合GalNAC之C5 iRNA

雙螺旋 ID	正義股	正義序列	SEQ ID NO:	反義	反義序列	SEQ ID NO:	交叉反應性
AD-58642.1	A-119324.1	GfsasCfaAfaAfuAfAfCfuCfaCfuAfuAfaUfL96	551	A-119325.1	asUfsuAfuAfgUfgAfguuAfuUfuUfgUfcsasa	555	HumRheMusRat
AD-58111.2	A-118316.1	GfaCfaAfaAfuAfAfCfuCfaCfuAfuAfaUfL96	552	A-118317.1	aUfuAfuAfgUfgAfguuAfuUfuUfgUfcsAfsa	556	HumRheMusRat
AD-58646.1	A-119332.1	CfsasGfaUfcAfaAfCfAfcAfaUfuUfcAfgUfL96	553	A-119333.1	asCfsuGfaAfaUfuGfuguUfuGfaUfcUfgscsa	557	MusRat
AD-58133.2	A-118386.1	CfaGfaUfcAfaAfCfAfcAfaUfuUfcAfgUfL96	554	A-118387.1	aCfuGfaAfaUfuGfuguUfuGfaUfcUfgsCfsa	558	MusRat

【0683】由於外加之硫代磷酸根鏈結體會影響上述 iRNA 劑之靜默能力，因此再如上述於活體內測定其他包括硫代磷酸根鏈結體之接合 GalNAC 之 iRNA 雙螺旋之效力(表 19)。此單劑量篩選法結果示於第 4 圖。

【0684】測定 AD-58642 於活體內之靜默持續時間之方法係對大鼠投與單劑 2.5 mg/kg、10 mg/kg 或 25 mg/kg，並於第 7 天測定 C5 蛋白質含量(第 5B 圖)及於第 4 天與第 7 天測定 C5 蛋白質活性(第 5A 圖)。如第 5 圖所示，25 mg/kg 劑量組在第 4 天時之 C5 蛋白質活性下降 50%，且在第 7 天時，C5 蛋白質活性已下降超過 70%。

【0685】取全血清進行西方墨點分析法，測定 C5 蛋白質含量。採用溶血分析法測定 C5 蛋白質活性。簡言之，取已清除人類 C5 之人類血清之固定稀釋液與小鼠血清混合，與塗佈抗體之綿羊紅血球細胞培養 1 小時。測定血紅素吸收量並與參考曲線(由小鼠血清之連續稀釋液製得)比較，計算溶血%。

【0686】亦於小鼠中分析 AD-58642 之活體內效力，其係經皮下注射 1.25 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、與 25 mg/kg 之 AD-58642。第 5 天時，採用 qPCR，分析肝樣本中之 C5 mRNA，分析 C5 對溶血作用之活性，並採用西方墨點分析法測定全血清中之 C5 蛋白質含量。

【0687】如第 6A 與 6B 圖所示，雖然 AD-58642 在 25 mg/kg 劑量下抑制 C5 mRNA 之效力僅比 10 mg/kg 劑量組有微幅改善(亦即約 5%)，但 25 mg/kg 劑量組仍可達到平均 85%靜默結果。此外其具有劑量效應，其 IC50 為約 2.5 mg/kg。

【0688】第 7A 與 7B 圖與 8 證實 AD-58642 可以有效降低 C5

蛋白質含量(第 8 圖)與 C5 蛋白質活性(第 7A 與 7B 圖)。

【0689】亦測定 AD-58641 於活體內之靜默持續期，其係對 C57Bl/6(n=3)小鼠經皮下投與單劑 0.625 mg/kg、1.25 mg/kg、2.5 mg/kg、5.0 mg/kg 或 10 mg/kg 之 AD-58641，於第 5 天及第 9 天，採用 ELISA 測定此等動物之 C5 蛋白質含量。簡言之，於第 0 天抽血前、第 5 天與第 9 天收集血清，採用 ELISA 定量 C5 蛋白質含量。C5 蛋白質含量經過第 0 天抽血前之含量校正。如第 9 圖所示，其結果證實其減弱 C5 血清蛋白質之效力與持續時間係隨劑量變化(單劑量 ED50 為 0.6 mg/kg)。

【0690】亦於 C57Bl/6 小鼠中採用多重劑量投藥法測試化合物 AD-58641 之效力。於第 0、1、2 與 3 天對小鼠經皮下投與化合物 AD-58641，劑量為 0.625 mg/kg、1.25 mg/kg 或 2.5 mg/kg，於第 0 天與第 8 天收集血清，如第 10 圖所示，並採用 ELISA 分析 C5 蛋白質含量。C5 含量經過第 0 天抽血前之含量校正。第 10 圖顯示多重劑量之 AD-58641 可以在所有測試之劑量下達到 C5 蛋白質之靜默效力，其在 2.5 mg/kg 劑量下使超過 90% C5 蛋白質靜默。

【0691】進一步採用重複投藥法，於大鼠中測試化合物 AD-58641 之效力，並分析累積效應。對野生型 Sprague Dawley 大鼠經皮下注射化合物 AD-58641，劑量為 2.5 mg/kg/劑或 5.0 mg/kg/劑，每週 2 次，持續 3 週(q2w x3)。於第 0、4、7、11、14、18、25 與 32 天收集血清。採用溶血分析法定量血清溶血活性，其中取 1：150 之大鼠血清稀釋液與敏化之綿羊大鼠血液細胞，於 GVB++緩衝液中培養 1 小時，測定 415 nm 下之吸光度，定量釋出之血紅素(參見第 11A 圖)。亦採用 ELISA 測定樣本中 C5 蛋白質含

量(第 11B 圖)。結果證實其溶血活性會隨劑量變化並可持續下降，達到抑制約 90%溶血活性。

表19 – 經過外加硫代磷酸根修飾之接合GalNAC之C5 iRNA

雙螺旋 ID	正義股	正義序列	SEQ ID NO:	反義	反義序列	SEQ ID NO:	起始位置	交叉反應性	PS#
AD-58088.2	A-118324.1	AfuUfuAfaAfcAfAfCfaAfgUfaCfcUfuUfL96	559	A-118325.1	aAfaGfgUfaCfuUfguuGfuUfuAfaAfusCfsu	580	984	HumRheMus	2
AD-58644.1	A-119328.1	AfsusUfuAfaAfcAfAfCfaAfgUfaCfcUfuUfL96	560	A-119329.1	asAfsaGfgUfaCfuUfguuGfuUfuAfaAfuscsu	581	984	HumRheMus	6
AD-58651.1	A-119328.2	AfsusUfuAfaAfcAfAfCfaAfgUfaCfcUfuUfL96	561	A-119339.1	asAfsaGfsgUfsaCfsuUfsguuGfsuUfsuAfsaAfsuscsu	582	984	HumRheMus	14
AD-58099.2	A-118312.1	UfgAfcAfaAfaUfAfAfcUfcAfcUfaUfaAfL96	562	A-118313.1	uUfaUfaGfuGfaGfuuaUfuUfuGfuCfasAfsu	583	1513	HumRheMusRat	2
AD-58641.1	A-119322.1	UfsgsAfcAfaAfaUfAfAfcUfcAfcUfaUfaAfL96	563	A-119323.1	usUfsaUfaGfuGfaGfuuaUfuUfuGfuCfasasu	584	1513	HumRheMusRat	6
AD-58648.1	A-119322.2	UfsgsAfcAfaAfaUfAfAfcUfcAfcUfaUfaAfL96	564	A-119336.1	usUfsaUfsaGfsuGfsaGfsuuaUfsuUfsuGfsuCfsasasu	585	1513	HumRheMusRat	14
AD-58111.2	A-118316.1	GfaCfaAfaAfuAfAfCfuCfaCfuAfuAfaUfL96	565	A-118317.1	aUfuAfuAfgUfgAfguuAfuUfuUfgUfcsAfsa	586	1514	HumRheMusRat	2
AD-58642.1	A-119324.1	GfsasCfaAfaAfuAfAfCfuCfaCfuAfuAfaUfL96	566	A-119325.1	asUfsuAfuAfgUfgAfguuAfuUfuUfgUfcsasa	587	1514	HumRheMusRat	6
AD-58649.1	A-119324.2	GfsasCfaAfaAfuAfAfCfuCfaCfuAfuAfaUfL96	567	A-119337.1	asUfsuAfsuAfsgUfsgAfsguuAfsuUfsuUfsgUfscsasa	588	1514	HumRheMusRat	14
AD-58116.2	A-118396.1	GfuUfcCfgGfaUfAfUfuUfgAfaCfuUfuUfL96	568	A-118397.1	aAfaAfgUfuCfaAfauaUfcCfgGfaAfcsCfsg	589	4502	MusRat	2
AD-58647.1	A-119334.1	GfsusUfcCfgGfaUfAfUfuUfgAfaCfuUfuUfL96	569	A-119335.1	asAfsaAfgUfuCfaAfauaUfcCfgGfaAfcscsg	590	4502	MusRat	6
AD-58654.1	A-119334.2	GfsusUfcCfgGfaUfAfUfuUfgAfaCfuUfuUfL96	570	A-119342.1	asAfsaAfsgUfsuCfsaAfsauaUfscCfsgGfsaAfscscsg	591	4502	MusRat	14
AD-58121.2	A-118382.1	UfgCfaGfaUfcAfAfAfcAfcAfaUfuUfcAfL96	571	A-118383.1	uGfaAfaUfuGfuGfuuuGfaUfcUfgCfasGfsa	592	4945	MusRat	2
AD-58645.1	A-119330.1	UfsgsCfaGfaUfcAfAfAfcAfcAfaUfuUfcAfL96	572	A-119331.1	usGfsaAfaUfuGfuGfuuuGfaUfcUfgCfasgsa	593	4945	MusRat	6
AD-58652.1	A-119330.2	UfsgsCfaGfaUfcAfAfAfcAfcAfaUfuUfcAfL96	573	A-119340.1	usGfsaAfsaUfsuGfsuGfsuuuGfsaUfscUfsgCfsasgsa	594	4945	MusRat	14

AD-58123.2	A-118320.1	AfaGfcAfaGfaUfAfUfuUfuUfaUfaAfuAfL96	574	A-118321.1	uAfuUfaUfaAfaAfauaUfcUfuGfcUfusUfsu	595	786	HumRheMus	2
AD-58643.1	A-119326.1	AfsasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuUfaUfaAfuAfL96	575	A-119327.1	usAfsuUfaUfaAfaAfauaUfcUfuGfcUfususu	596	786	HumRheMus	6
AD-58650.1	A-119326.2	AfsasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuUfaUfaAfuAfL96	576	A-119338.1	usAfsuUfsaUfsaAfsaAfsauaUfscUfsuGfscUfsususu	597	786	HumRheMus	14
AD-58133.2	A-118386.1	CfaGfaUfcAfaAfCfAfcAfaUfuUfcAfgUfL96	577	A-118387.1	aCfuGfaAfaUfuGfuguUfuGfaUfcUfgsCfsa	598	4947	MusRat	2
AD-58646.1	A-119332.1	CfsasGfaUfcAfaAfCfAfcAfaUfuUfcAfgUfL96	578	A-119333.1	asCfsuGfaAfaUfuGfuguUfuGfaUfcUfgscsa	599	4947	MusRat	6
AD-58653.1	A-119332.2	CfsasGfaUfcAfaAfCfAfcAfaUfuUfcAfgUfL96	579	A-119341.1	asCfsuGfsaAfsaUfsuGfsuguUfsuGfsaUfscUfsgscsa	600	4947	MusRat	14

【0692】 實例 4：其他 siRNA 之設計、合成與活體外篩選法

【0693】 siRNA 設計

採用如 GenBank 登錄號 NM_001735.2 所示之人類 C5 mRNA 序列集，設計 C5 雙螺旋，正義股與反義股之長度均為 19 個核苷酸。初期先判別 569 個雙螺旋，其中不包含長度超過 7 個核苷酸之重覆序列，其實質上跨越整個 5480 個核苷酸轉錄物。所有 569 個雙螺旋再依據評估每個雙螺旋位置之成對核苷酸及用於篩選法之劑量與細胞株之線性模式評分，來預測其效力。雙螺旋亦採用客製化之逐一比對之暴力演算法，相對於人類 RefSeq 集合庫之所有轉錄物配對，並針對與 C5 以外之轉錄物之(每股)最低錯配數目評分。然後依據下列程序，從 569 個序列中選拔需要合成與篩選之雙螺旋：從轉錄物之 5'末端開始，在每 10 個± 2 個核苷酸之"視窗"中選拔雙螺旋，該核苷酸

1)具有最高之預測效力，

2)在兩股中與除了 SERPINC1 以外之所有轉錄物之間具有至少一個錯配，

3)未曾合成及篩選作為其他雙螺旋集之一部份。

若在指定之視窗中沒有判別出符合所有標準之雙螺旋時，則略過該視窗。

569 個 C5 正義股與反義股序列之詳細列表示於表 20。

採用下方法測定包含表 20 所列正義與反義序列之雙螺旋之活體外效力。

【0694】 細胞培養與轉染

取 HepG2 細胞(ATCC, Manassas, VA)於 37°C 與 5% CO_2 蒙氣下，於伊格氏最基礎培養基(Eagle's Minimum Essential Medium)(ATCC)(補充 10% FBS、鏈黴素、與麩醯胺(ATCC))中生長至接近匯合，

然後使用胰蛋白酶處理，從培養板釋出細胞。進行轉染時，在 96-孔板中，每孔添加 14.8μl Opti-MEM 加 0.2μl Lipofectamine RNAiMax(Invitrogen, Carlsbad CA.，目錄編號 13778-150)至各 5μl 之 164 個 siRNA 雙螺旋中。混合物於室溫下培養 15 分鐘。然後添加 80μl不含抗生素但包含約 2.5 x10^4個 HepG2 細胞之完全生長培養基至 siRNA 混合物中。細胞先培養 24 小時後再進行 RNA 純化。實驗係於 20nM 下進行，且包括未曾經過處理之原始細胞與經過 AD-1955(係靶向 siRNA 之螢光酶)轉染之細胞作為陰性對照組。

【0695】 使用 DYNABEADS mRNA 單離套組(Invitrogen，部件編號：610-12)單離總 RNA

收集細胞，於 150μl 溶胞/結合緩衝液中溶解，然後於平台式振盪器上，於 700rpm 下混合 5 分鐘(整個過程保持相同混合速度)。添加 10 微升磁珠與 80μl 溶胞/結合緩衝混合液至圓底板中，混合 1 分鐘。使用磁性板收集磁珠，在不擾亂磁珠下排出上清液。排出上清液後，添加溶解之細胞至剩餘磁珠中，混合 5 分鐘。排出上清液後，使用 150μl 洗滌緩衝液 A 洗滌磁珠 2 次，混合 1 分鐘。再度收集磁珠，排出上清液。使用 150μl 洗滌緩衝液 B 洗滌磁珠，收集，排出上清液。隨後使用 150μl 溶離緩衝液洗滌磁珠，收集，及排出上清液。最後，讓磁珠乾燥 2 分鐘。乾燥後，添加 50μl 溶離緩衝液，於 70°C 下混合 5 分鐘。於磁鐵上收集磁珠 5 分鐘。排出 45μl 含有單離 RNA 之上清液，加至另一個 96 孔板中。

【0696】 使用 ABI 高容量 cDNA 反轉錄套組(Applied Biosystems, Foster City, CA, 目錄編號 4368813)合成 cDNA

每個反應製備母混合液：2μl 10X 緩衝液、0.8μl 25X dNTP、2μl 隨機引子、1μl 反轉錄酶、1μl RNase 抑制劑與 3.2μl H2O，加至 10μl 總 RNA 中。採用 Bio-Rad C-1000 或 S-1000 熱循環器(Hercules, CA)，依下列步驟產生 cDNA：25℃、10 分鐘，37℃、120 分鐘，85℃、5 秒，及保持 4℃。

【0697】 即時 PCR

在 384 孔板(Roche，目錄編號 04887301001)中，每孔添加 2μl cDNA 至包含 0.5μl 人類 GAPDH TaqMan 探針(Applied Biosystems，目錄編號 4326317E)、0.5μl 人類 SERPINC1 TaqMan 探針(Applied Biosystems，目錄編號 Hs00892758_m1)與 5μl Lightcycler 480 探針母混合液(Roche，目錄編號 04887301001)之母混合液中。於 LC480 即時 PCR 儀器(Roche)中進行即時 PCR。

計算相對倍數變化時，採用 ΔΔCt 方法分析即時數據，並相對於經過 20nM AD-1955 轉染之細胞之分析結果校正。

表20：其他C5未修飾之正義與反義股序列

寡序列名稱	於NM_001735.2中之位置	正義序列	SEQ ID NO:	反義序列	SEQ ID NO:
NM_001735.2_3-21_s	3-21	UAUCCGUGGUUUCCUGCUA	601	UAGCAGGAAACCACGGAUA	1170
NM_001735.2_10-28_s	10-28	GGUUUCCUGCUACCUCCAA	602	UUGGAGGUAGCAGGAAACC	1171
NM_001735.2_22-40_s	22-40	CCUCCAACCAUGGGCCUUU	603	AAAGGCCCAUGGUUGGAGG	1172
NM_001735.2_33-51_s	33-51	GGGCCUUUUGGGAAUACUU	604	AAGUAUUCCCAAAAGGCCC	1173
NM_001735.2_43-61_s	43-61	GGAAUACUUUGUUUUUUAA	605	UUAAAAAACAAAGUAUUCC	1174
NM_001735.2_49-67_s	49-67	CUUUGUUUUUUAAUCUUCC	606	GGAAGAUUAAAAAACAAAG	1175
NM_001735.2_63-81_s	63-81	CUUCCUGGGGAAAACCUGG	607	CCAGGUUUUCCCCAGGAAG	1176
NM_001735.2_71-89_s	71-89	GGAAAACCUGGGGACAGGA	608	UCCUGUCCCCAGGUUUUCC	1177
NM_001735.2_81-99_s	81-99	GGGACAGGAGCAAACAUAU	609	AUAUGUUUGCUCCUGUCCC	1178
NM_001735.2_91-109_s	91-109	CAAACAUAUGUCAUUUCAG	610	CUGAAAUGACAUAUGUUUG	1179
NM_001735.2_102-120_s	102-120	CAUUUCAGCACCAAAAAUA	611	UAUUUUUGGUGCUGAAAUG	1180
NM_001735.2_109-127_s	109-127	GCACCAAAAAUAUUCCGUG	612	CACGGAAUAUUUUUGGUGC	1181
NM_001735.2_123-141_s	123-141	CCGUGUUGGAGCAUCUGAA	613	UUCAGAUGCUCCAACACGG	1182
NM_001735.2_130-148_s	130-148	GGAGCAUCUGAAAAUAUUG	614	CAAUAUUUUCAGAUGCUCC	1183
NM_001735.2_139-157_s	139157	GAAAAUAUUGUGAUUCAAG	615	CUUGAAUCACAAUAUUUUC	1184
NM_001735.2_150-168_s	150-168	GAUUCAAGUUUAUGGAUAC	616	GUAUCCAUAAACUUGAAUC	1185
NM_001735.2_163-181_s	163-181	GGAUACACUGAAGCAUUUG	617	CAAAUGCUUCAGUGUAUCC	1186

NM_001735.2_172-190_s	172-190	GAAGCAUUUGAUGCAACAA	618	UUGUUGCAUCAAAUGCUUC	1187
NM_001735.2_183-201_s	183-201	UGCAACAAUCUCUAUUAAA	619	UUUAAUAGAGAUUGUUGCA	1188
NM_001735.2_189-207_s	189-207	AAUCUCUAUUAAAAGUUAU	620	AUAACUUUUAAUAGAGAUU	1189
NM_001735.2_201-219_s	201-219	AAGUUAUCCUGAUAAAAAA	621	UUUUUUAUCAGGAUAACUU	1190
NM_001735.2_209-227_s	209-227	CUGAUAAAAAAUUUAGUUA	622	UAACUAAAUUUUUAUCAG	1191
NM_001735.2_221-239_s	221-239	UUAGUUACUCCUCAGGCCA	623	UGGCCUGAGGAGUAACUAA	1192
NM_001735.2_230-248_s	230-248	CCUCAGGCCAUGUUCAUUU	624	AAAUGAACAUGGCCUGAGG	1193
NM_001735.2_242-260_s	242-260	UUCAUUUAUCCUCAGAGAA	625	UUCUCUGAGGAUAAAUGAA	1194
NM_001735.2_252-270_s	252-270	CUCAGAGAAUAAAUUCCAA	626	UUGGAAUUUAUUCUCUGAG	1195
NM_001735.2_259-277_s	259-277	AAUAAAUUCCAAAACUCUG	627	CAGAGUUUUGGAAUUUAUU	1196
NM_001735.2_273-291_s	273-291	CUCUGCAAUCUUAACAAUA	628	UAUUGUUAAGAUUGCAGAG	1197
NM_001735.2_282-300_s	282-300	CUUAACAAUACAACCAAAA	629	UUUUGGUUGUAUUGUUAAG	1198
NM_001735.2_292-310_s	292-310	CAACCAAAACAAUUGCCUG	630	CAGGCAAUUGUUUUGGUUG	1199
NM_001735.2_301-319_s	301-319	CAAUUGCCUGGAGGACAAA	631	UUUGUCCUCCAGGCAAUUG	1200
NM_001735.2_313-331_s	313-331	GGACAAAACCCAGUUUCUU	632	AAGAAACUGGGUUUUGUCC	1201
NM_001735.2_322-340_s	322-340	CCAGUUUCUUAUGUGUAUU	633	AAUACACAUAAGAAACUGG	1202
NM_001735.2_332-350_s	332-350	AUGUGUAUUUGGAAGUUGU	634	ACAACUUCCAAAUACACAU	1203
NM_001735.2_342-360_s	342-360	GGAAGUUGUAUCAAAGCAU	635	AUGCUUUGAUACAACUUCC	1204
NM_001735.2_349-367_s	349-367	GUAUCAAAGCAUUUUUCAA	636	UUGAAAAAUGCUUUGAUAC	1205
NM_001735.2_361-379_s	361-379	UUUUCAAAAUCAAAAAAGAA	637	UUCUUUUUGAUUUUGAAAA	1206
NM_001735.2_371-389_s	371-389	CAAAAAGAAUGCCAAUAAC	638	GUUAUUGGCAUUCUUUUUG	1207

NM_001735.2_381-399_s	381-399	GCCAAUAACCUAUGACAAU	639	AUUGUCAUAGGUUAUUGGC	1208
NM_001735.2_389-407_s	389-407	CCUAUGACAAUGGAUUUCU	640	AGAAAUCCAUUGUCAUAGG	1209
NM_001735.2_399-417_s	399-417	UGGAUUUCUCUUCAUUCAU	641	AUGAAUGAAGAGAAAUCCA	1210
NM_001735.2_411-429_s	411-429	CAUUCAUACAGACAAACCU	642	AGGUUUGUCUGUAUGAAUG	1211
NM_001735.2_419-437_s	419-437	CAGACAAACCUGUUUAUAC	643	GUAUAAACAGGUUUGUCUG	1212
NM_001735.2_430-448_s	430-448	GUUUAUACUCCAGACCAGU	644	ACUGGUCUGGAGUAUAAAC	1213
NM_001735.2_441-459_s	441-459	AGACCAGUCAGUAAAAGUU	645	AACUUUUACUGACUGGUCU	1214
NM_001735.2_450-468_s	450-468	AGUAAAAGUUAGAGUUUAU	646	AUAAACUCUAACUUUUACU	1215
NM_001735.2_460-478_s	460-478	AGAGUUUAUUCGUUGAAUG	647	CAUUCAACGAAUAAAACUCU	1216
NM_001735.2_470-488_s	470-488	CGUUGAAUGACGACUUGAA	648	UUCAAGUCGUCAUUCAACG	1217
NM_001735.2_483-501_s	483-501	CUUGAAGCCAGCCAAAAGA	649	UCUUUUGGCUGGCUUCAAG	1218
NM_001735.2_490-508_s	490-508	CCAGCCAAAAGAGAAACUG	650	CAGUUUCUCUUUUGGCUGG	1219
NM_001735.2_503-521_s	503-521	AAACUGUCUUAACUUUCAU	651	AUGAAAGUUAAGACAGUUU	1220
NM_001735.2_513-531_s	513-531	AACUUUCAUAGAUCCUGAA	652	UUCAGGAUCUAUGAAAGUU	1221
NM_001735.2_519-537_s	519-537	CAUAGAUCCUGAAGGAUCA	653	UGAUCCUUCAGGAUCUAUG	1222
NM_001735.2_529-547_s	529-547	GAAGGAUCAGAAGUUGACA	654	UGUCAACUUCUGAUCCUUC	1223
NM_001735.2_543-561_s	543-561	UGACAUGGUAGAAGAAAUU	655	AAUUUCUUCUACCAUGUCA	1224
NM_001735.2_553-571_s	553-571	GAAGAAAUUGAUCAUAUUG	656	CAAUAUGAUCAAUUUCUUC	1225
NM_001735.2_562-580_s	562-580	GAUCAUAUUGGAAUUAUCU	657	AGAUAAUUCCAAUAUGAUC	1226
NM_001735.2_571-589_s	571-589	GGAAUUAUCUCUUUUCCUG	658	CAGGAAAAGAGAUAAUUCC	1227
NM_001735.2_579-597_s	579-597	CUCUUUUCCUGACUUCAAG	659	CUUGAAGUCAGGAAAAGAG	1228

NM_001735.2_590-608_s	590-608	ACUUCAAGAUUCCGUCUAA	660	UUAGACGGAAUCUUGAAGU	1229
NM_001735.2_601-619_s	601-619	CCGUCUAAUCCUAGAUAUG	661	CAUAUCUAGGAUUAGACGG	1230
NM_001735.2_610-628_s	610-628	CCUAGAUAUGGUAUGUGGA	662	UCCACAUACCAUAUCUAGG	1231
NM_001735.2_623-641_s	623-641	UGUGGACGAUCAAGGCUAA	663	UUAGCCUUGAUCGUCCACA	1232
NM_001735.2_629-647_s	629-647	CGAUCAAGGCUAAAUAUAA	664	UUAUAUUUAGCCUUGAUCG	1233
NM_001735.2_642-660_s	642-660	AUAUAAAGAGGACUUUUCA	665	UGAAAAGUCCUCUUUAUAU	1234
NM_001735.2_649-667_s	649-667	GAGGACUUUUCAACAACUG	666	CAGUUGUUGAAAAGUCCUC	1235
NM_001735.2_662-680_s	662-680	CAACUGGAACCGCAUAUUU	667	AAAUAUGCGGUUCCAGUUG	1236
NM_001735.2_672-690_s	672-690	CGCAUAUUUUGAAGUUAAA	668	UUUAACUUCAAAAUAUGCG	1237
NM_001735.2_683-701_s	683-701	AAGUUAAAGAAUAUGUCUU	669	AAGACAUAUUCUUUAACUU	1238
NM_001735.2_691-709_s	691-709	GAAUAUGUCUUGCCACAUU	670	AAUGUGGCAAGACAUAUUC	1239
NM_001735.2_703-721_s	703-721	CCACAUUUUUCUGUCUCAA	671	UUGAGACAGAAAAAUGUGG	1240
NM_001735.2_713-731_s	713-731	CUGUCUCAAUCGAGCCAGA	672	UCUGGCUCGAUUGAGACAG	1241
NM_001735.2_719-737_s	719-737	CAAUCGAGCCAGAAUAUAA	673	UUAUAUUCUGGCUCGAUUG	1242
NM_001735.2_730-748_s	730-748	GAAUAUAAUUUCAUUGGUU	674	AACCAAUGAAAUUAUAUUC	1243
NM_001735.2_742-760_s	742-760	AUUGGUUACAAGAACUUUA	675	UAAAGUUCUUGUAACCAAU	1244
NM_001735.2_752-770_s	752-770	AGAACUUUAAGAAUUUUGA	676	UCAAAAUUCUUAAAGUUCU	1245
NM_001735.2_762-780_s	762-780	GAAUUUUGAAAUUACUAUA	677	UAUAGUAAUUUCAAAAUUC	1246
NM_001735.2_769-787_s	769-787	GAAAUUACUAUAAAAGCAA	678	UUGCUUUUAUAGUAAUUUC	1247
NM_001735.2_781-799_s	781-799	AAAGCAAGAUAUUUUUAUA	679	UAUAAAAAUAUCUUGCUUU	1248
NM_001735.2_789-807_s	789-807	AUAUUUUUAUAAUAAAGUA	680	UACUUUAUUAUAAAAAUAU	1249

NM_001735.2_803-821_s	803-821	AAGUAGUCACUGAGGCUGA	681	UCAGCCUCAGUGACUACUU	1250
NM_001735.2_810-828_s	810-828	CACUGAGGCUGACGUUUAU	682	AUAAACGUCAGCCUCAGUG	1251
NM_001735.2_822-840_s	822-840	CGUUUAUAUCACAUUUGGA	683	UCCAAAUGUGAUAUAAACG	1252
NM_001735.2_831-849_s	831-849	CACAUUUGGAAUAAGAGAA	684	UUCUCUUAUUCCAAAUGUG	1253
NM_001735.2_840-858_s	840-858	AAUAAGAGAAGACUUAAAA	685	UUUUAAGUCUUCUCUUAUU	1254
NM_001735.2_852-870_s	852-870	CUUAAAAGAUGAUCAAAAA	686	UUUUUGAUCAUCUUUUAAG	1255
NM_001735.2_859-877_s	859-877	GAUGAUCAAAAAGAAAUGA	687	UCAUUUCUUUUUGAUCAUC	1256
NM_001735.2_872-890_s	872-890	AAAUGAUGCAAACAGCAAU	688	AUUGCUGUUUGCAUCAUUU	1257
NM_001735.2_883-901_s	883-901	ACAGCAAUGCAAAACACAA	689	UUGUGUUUUGCAUUGCUGU	1258
NM_001735.2_893-911_s	893-911	AAAACACAAUGUUGAUAAA	690	UUUAUCAACAUUGUGUUUU	1259
NM_001735.2_899-917_s	899-917	CAAUGUUGAUAAAUGGAAU	691	AUUCCAUUUAUCAACAUUG	1260
NM_001735.2_913-931_s	913-931	GGAAUUGCUCAAGUCACAU	692	AUGUGACUUGAGCAAUUCC	1261
NM_001735.2_919-937_s	919-937	GCUCAAGUCACAUUUGAUU	693	AAUCAAAUGUGACUUGAGC	1262
NM_001735.2_930-948_s	930-948	AUUUGAUUCUGAAACAGCA	694	UGCUGUUUCAGAAUCAAAU	1263
NM_001735.2_939-957_s	939-957	UGAAACAGCAGUCAAAGAA	695	UUCUUUGACUGCUGUUUCA	1264
NM_001735.2_951-969_s	951-969	CAAAGAACUGUCAUACUAC	696	GUAGUAUGACAGUUCUUUG	1265
NM_001735.2_962-980_s	962-980	CAUACUACAGUUUAGAAGA	697	UCUUCUAAACUGUAGUAUG	1266
NM_001735.2_969-987_s	969-987	CAGUUUAGAAGAUUUAAAC	698	GUUUAAAUCUUCUAAACUG	1267
NM_001735.2_983-1001_s	983-1001	UAAACAACAAGUACCUUUA	699	UAAAGGUACUUGUUGUUUA	1268
NM_001735.2_990-1008_s	990-1008	CAAGUACCUUUAUAUUGCU	700	AGCAAUAUAAAGGUACUUG	1269
NM_001735.2_1002-1020_s	1002-1020	UAUUGCUGUAACAGUCAUA	701	UAUGACUGUUACAGCAAUA	1270

NM_001735.2_1011-1029_s	1011-1029	AACAGUCAUAGAGUCUACA	702	UGUAGACUCUAUGACUGUU	1271
NM_001735.2_1020-1038_s	1020-1038	AGAGUCUACAGGUGGAUUU	703	AAAUCCACCUGUAGACUCU	1272
NM_001735.2_1033-1051_s	1033-1051	GGAUUUUCUGAAGAGGCAG	704	CUGCCUCUUCAGAAAAUCC	1273
NM_001735.2_1042-1060_s	1042-1060	GAAGAGGCAGAAAUACCUG	705	CAGGUAUUUCUGCCUCUUC	1274
NM_001735.2_1050-1068_s	1050-1068	AGAAAUACCUGGCAUCAAA	706	UUUGAUGCCAGGUAUUUCU	1275
NM_001735.2_1061-1079_s	1061-1079	GCAUCAAAUAUGUCCUCUC	707	GAGAGGACAUAUUUGAUGC	1276
NM_001735.2_1071-1089_s	1071-1089	UGUCCUCUCUCCCUACAAA	708	UUUGUAGGGAGAGAGGACA	1277
NM_001735.2_1092-1110_s	1092-1110	GAAUUUGGUUGCUACUCCU	709	AGGAGUAGCAACCAAAUUC	1278
NM_001735.2_1102-1120_s	1102-1120	GCUACUCCUCUUUUCCUGA	710	UCAGGAAAAGAGGAGUAGC	1279
NM_001735.2_1109-1127_s	1109-1127	CUCUUUUCCUGAAGCCUGG	711	CCAGGCUUCAGGAAAAGAG	1280
NM_001735.2_1123-1141_s	1123-1141	CCUGGGAUUCCAUAUCCCA	712	UGGGAUAUGGAAUCCCAGG	1281
NM_001735.2_1133-1151_s	1133-1151	CAUAUCCCAUCAAGGUGCA	713	UGCACCUUGAUGGGAUAUG	1282
NM_001735.2_1139-1157_s	1139-1157	CCAUCAAGGUGCAGGUUAA	714	UUAACCUGCACCUUGAUGG	1283
NM_001735.2_1150-1168_s	1150-1168	CAGGUUAAAGAUUCGCUUG	715	CAAGCGAAUCUUUAACCUG	1284
NM_001735.2_1161-1179_s	1161-1179	UUCGCUUGACCAGUUGGUA	716	UACCAACUGGUCAAGCGAA	1285
NM_001735.2_1170-1188_s	1170-1188	CCAGUUGGUAGGAGGAGUC	717	GACUCCUCCUACCAACUGG	1286
NM_001735.2_1180-1198_s	1180-1198	GGAGGAGUCCCAGUAACAC	718	GUGUUACUGGGACUCCUCC	1287
NM_001735.2_1190-1208_s	1190-1208	CAGUAACACUGAAUGCACA	719	UGUGCAUUCAGUGUUACUG	1288
NM_001735.2_1200-1218_s	1200-1218	GAAUGCACAAACAAUUGAU	720	AUCAAUUGUUUGUGCAUUC	1289
NM_001735.2_1209-1227_s	1209-1227	AACAAUUGAUGUAAACCAA	721	UUGGUUUACAUCAAUUGUU	1290
NM_001735.2_1220-1238_s	1220-1238	UAAACCAAGAGACAUCUGA	722	UCAGAUGUCUCUUGGUUUA	1291

NM_001735.2_1232-1250_s	1232-1250	CAUCUGACUUGGAUCCAAG	723	CUUGGAUCCAAGUCAGAUG	1292
NM_001735.2_1243-1261_s	1243-1261	GAUCCAAGCAAAAGUGUAA	724	UUACACUUUUGCUUGGAUC	1293
NM_001735.2_1251-1269_s	1251-1269	CAAAAGUGUAACACGUGUU	725	AACACGUGUUACACUUUUG	1294
NM_001735.2_1260-1278_s	1260-1278	AACACGUGUUGAUGAUGGA	726	UCCAUCAUCAACACGUGUU	1295
NM_001735.2_1272-1290_s	1272-1290	UGAUGGAGUAGCUUCCUUU	727	AAAGGAAGCUACUCCAUCA	1296
NM_001735.2_1279-1297_s	1279-1297	GUAGCUUCCUUUGUGCUUA	728	UAAGCACAAAGGAAGCUAC	1297
NM_001735.2_1293-1311_s	1293-1311	GCUUAAUCUCCCCAUCUGGA	729	UCCAGAUGGGAGAUUAAGC	1298
NM_001735.2_1303-1321_s	1303-1321	CCAUCUGGAGUGACGGUGC	730	GCACCGUCACUCCAGAUGG	1299
NM_001735.2_1313-1331_s	1313-1331	UGACGGUGCUGGAGUUUAA	731	UUAAACUCCAGCACCGUCA	1300
NM_001735.2_1320-1338_s	1320-1338	GCUGGAGUUUAAUGUCAAA	732	UUUGACAUUAAACUCCAGC	1301
NM_001735.2_1332-1350_s	1332-1350	UGUCAAAACUGAUGCUCCA	733	UGGAGCAUCAGUUUUGACA	1302
NM_001735.2_1342-1360_s	1342-1360	GAUGCUCCAGAUCUUCCAG	734	CUGGAAGAUCUGGAGCAUC	1303
NM_001735.2_1349-1367_s	1349-1367	CAGAUCUUCCAGAAGAAAA	735	UUUUCUUCUGGAAGAUCUG	1304
NM_001735.2_1362-1380_s	1362-1380	AGAAAAUCAGGCCAGGGAA	736	UUCCCUGGCCUGAUUUUCU	1305
NM_001735.2_1371-1389_s	1371-1389	GGCCAGGGAAGGUUACCGA	737	UCGGUAACCUUCCCCUGGCC	1306
NM_001735.2_1382-1400_s	1382-1400	GUUACCGAGCAAUAGCAUA	738	UAUGCUAUUGCUCGGUAAC	1307
NM_001735.2_1393-1411_s	1393-1411	AUAGCAUACUCAUCUCUCA	739	UGAGAGAUGAGUAUGCUAU	1308
NM_001735.2_1399-1417_s	1399-1471	UACUCAUCUCUCAGCCAAA	740	UUUGGCUGAGAGAUGAGUA	1309
NM_001735.2_1412-1430_s	1412-1430	GCCAAAGUUACCUUUAUAU	741	AUAUAAAGGUAACUUUGGC	1310
NM_001735.2_1422-1440_s	1422-1440	CCUUUAUAUUGAUUGGACU	742	AGUCCAAUCAAUAUAAAGG	1311
NM_001735.2_1432-1450_s	1432-1450	GAUUGGACUGAUAACCAUA	743	UAUGGUUAUCAGUCCAAUC	1312

NM_001735.2_1439-1457_s	1439-1457	CUGAUAACCAUAAGGCUUU	744	AAAGCCUUAUGGUUAUCAG	1313
NM_001735.2_1451-1469_s	1451-1469	AGGCUUUGCUAGUGGGAGA	745	UCUCCCACUAGCAAAGCCU	1314
NM_001735.2_1462-1480_s	1462-1480	GUGGGAGAACAUCUGAAUA	746	UAUUCAGAUGUUCUCCCAC	1315
NM_001735.2_1471-1489_s	1471-1489	CAUCUGAAUAUUAUUGUUA	747	UAACAAUAAUAUUCAGAUG	1316
NM_001735.2_1479-1497_s	1479-1497	UAUUAUUGUUACCCCCAAA	748	UUUGGGGGUAACAAUAAUA	1317
NM_001735.2_1492-1510_s	1492-1510	CCCAAAAGCCCAUAUAUUG	749	CAAUAUAUGGGCUUUUGGG	1318
NM_001735.2_1493-1511_s	1493-1511	CCAAAAGCCCAUAUAUUGA	750	UCAAUAUAUGGGCUUUUGG	1319
NM_001735.2_1494-1512_s	1494-1512	CAAAAGCCCAUAUAUUGAC	751	GUCAAUAUAUGGGCUUUUG	1320
NM_001735.2_1495-1513_s	1495-1513	AAAAGCCCAUAUAUUGACA	752	UGUCAAUAUAUGGGCUUUU	1321
NM_001735.2_1496-1514_s	1496-1514	AAAGCCCAUAUAUUGACAA	753	UUGUCAAUAUAUGGGCUUU	1322
NM_001735.2_1497-1515_s	1497-1515	AAGCCCAUAUAUUGACAAA	754	UUUGUCAAUAUAUGGGCUU	1323
NM_001735.2_1498-1516_s	1498-1516	AGCCCAUAUAUUGACAAAA	755	UUUUGUCAAUAUAUGGGCU	1324
NM_001735.2_1499-1517_s	1499-1517	GCCCAUAUAUUGACAAAAU	756	AUUUUGUCAAUAUAUGGGC	1325
NM_001735.2_1500-1518_s	1500-1518	CCCAUAUAUUGACAAAAUA	757	UAUUUUGUCAAUAUAUGGG	1326
NM_001735.2_1501-1519_s	1501-1519	CCAUAUAUUGACAAAAUAA	758	UUAUUUUGUCAAUAUAUGG	1327
NM_001735.2_1502-1520_s	1502-1520	CAUAUAUUGACAAAAUAAC	759	GUUAUUUUGUCAAUAUAUG	1328
NM_001735.2_1503-1521_s	1503-1521	AUAUAUUGACAAAAUAACU	760	AGUUAUUUUGUCAAUAUAU	1329
NM_001735.2_1504-1522_s	1504-1522	UAUAUUGACAAAAUAACUC	761	GAGUUAUUUUGUCAAUAUA	1330
NM_001735.2_1505-1523_s	1505-1523	AUAUUGACAAAAUAACUCA	762	UGAGUUAUUUUGUCAAUAU	1331
NM_001735.2_1506-1524_s	1506-1524	UAUUGACAAAAUAACUCAC	763	GUGAGUUAUUUUGUCAAUA	1332
NM_001735.2_1507-1525_s	1507-1525	AUUGACAAAAUAACUCACU	764	AGUGAGUUAUUUUGUCAAU	1333

NM_001735.2_1508-1526_s	1508-1526	UUGACAAAAUAACUCACUA	765	UAGUGAGUUAUUUUGUCAA	1334
NM_001735.2_1509-1527_s	1509-1527	UGACAAAAUAACUCACUAU	766	AUAGUGAGUUAUUUUGUCA	1335
NM_001735.2_1510-1528_s	1510-1528	GACAAAAUAACUCACUAUA	767	UAUAGUGAGUUAUUUUGUC	1336
NM_001735.2_1513-1531_s	1513-1531	AAAAUAACUCACUAUAAUU	768	AAUUAUAGUGAGUUAUUUU	1337
NM_001735.2_1514-1532_s	1514-1532	AAAUAACUCACUAUAAUUA	769	UAAUUAUAGUGAGUUAUUU	1338
NM_001735.2_1515-1533_s	1515-1533	AAUAACUCACUAUAAUUAC	770	GUAAUUAUAGUGAGUUAUU	1339
NM_001735.2_1516-1534_s	1516-1534	AUAACUCACUAUAAUUACU	771	AGUAAUUAUAGUGAGUUAU	1340
NM_001735.2_1518-1536_s	1518-1536	AACUCACUAUAAUUACUUG	772	CAAGUAAUUAUAGUGAGUU	1341
NM_001735.2_1519-1537_s	1519-1537	ACUCACUAUAAUUACUUGA	773	UCAAGUAAUUAUAGUGAGU	1342
NM_001735.2_1520-1538_s	1520-1538	CUCACUAUAAUUACUUGAU	774	AUCAAGUAAUUAUAGUGAG	1343
NM_001735.2_1521-1539_s	1521-1539	UCACUAUAAUUACUUGAUU	775	AAUCAAGUAAUUAUAGUGA	1344
NM_001735.2_1523-1541_s	1523-1541	ACUAUAAUUACUUGAUUUU	776	AAAAUCAAGUAAUUAUAGU	1345
NM_001735.2_1524-1542_s	1524-1542	CUAUAAUUACUUGAUUUUA	777	UAAAAUCAAGUAAUUAUAG	1346
NM_001735.2_1525-1543_s	1525-1543	UAUAAUUACUUGAUUUUAU	778	AUAAAAUCAAGUAAUUAUA	1347
NM_001735.2_1526-1544_s	1526-1544	AUAAUUACUUGAUUUUAUC	779	GAUAAAAUCAAGUAAUUAU	1348
NM_001735.2_1527-1545_s	1527-1545	UAAUUACUUGAUUUUAUCC	780	GGAUAAAAUCAAGUAAUUA	1349
NM_001735.2_1528-1546_s	1528-1546	AAUUACUUGAUUUUAUCCA	781	UGGAUAAAAUCAAGUAAUU	1350
NM_001735.2_1529-1547_s	1529-1547	AUUACUUGAUUUUAUCCAA	782	UUGGAUAAAAUCAAGUAAU	1351
NM_001735.2_1540-1558_s	1540-1558	UUAUCCAAGGGCAAAAUUA	783	UAAUUUUGCCCUUGGAUAA	1352
NM_001735.2_1550-1568_s	1550-1568	GCAAAAUUAUCCACUUUGG	784	CCAAAGUGGAUAAUUUUGC	1353
NM_001735.2_1561-1579_s	1561-1579	CACUUUGGCACGAGGGAGA	785	UCUCCCCUCGUGCCAAAGUG	1354

NM_001735.2_1571-1589_s	1571-1589	CGAGGGAGAAAUUUUCAGA	786	UCUGAAAAUUUCUCCCUCG	1355
NM_001735.2_1581-1599_s	1581-1599	AUUUUCAGAUGCAUCUUAU	787	AUAAGAUGCAUCUGAAAAU	1356
NM_001735.2_1591-1609_s	1591-1609	GCAUCUUAUCAAAGUAUAA	788	UUAUACUUUGAUAAGAUGC	1357
NM_001735.2_1600-1618_s	1600-1618	CAAAGUAUAAACAUUCCAG	789	CUGGAAUGUUUAUACUUUG	1358
NM_001735.2_1612-1630_s	1612-1630	AUUCCAGUAACACAGAACA	790	UGUUCUGUGUUACUGGAAU	1359
NM_001735.2_1622-1640_s	1622-1640	CACAGAACAUGGUUCCUUC	791	GAAGGAACCAUGUUCUGUG	1360
NM_001735.2_1632-1650_s	1632-1560	GGUUCCUUCAUCCCGACUU	792	AAGUCGGGAUGAAGGAACC	1361
NM_001735.2_1643-1661_s	1643-1661	CCCGACUUCUGGUCUAUUA	793	UAAUAGACCAGAAGUCGGG	1362
NM_001735.2_1653-1671_s	1653-1671	GGUCUAUUACAUCGUCACA	794	UGUGACGAUGUAAUAGACC	1363
NM_001735.2_1663-1681_s	1663-1681	AUCGUCACAGGAGAACAGA	795	UCUGUUCUCCUGUGACGAU	1364
NM_001735.2_1670-1688_s	1670-1688	CAGGAGAACAGACAGCAGA	796	UCUGCUGUCUGUUCUCCUG	1365
NM_001735.2_1682-1700_s	1682-1700	CAGCAGAAUUAGUGUCUGA	797	UCAGACACUAAUUCUGCUG	1366
NM_001735.2_1693-1711_s	1693-1711	GUGUCUGAUUCAGUCUGGU	798	ACCAGACUGAAUCAGACAC	1367
NM_001735.2_1703-1721_s	1703-1721	CAGUCUGGUUAAAUAUUGA	799	UCAAUAUUUAACCAGACUG	1368
NM_001735.2_1710-1728_s	1710-1728	GUUAAAUAUUGAAGAAAAA	800	UUUUUCUUCAAUAUUUAAC	1369
NM_001735.2_1722-1740_s	1722-1740	AGAAAAAUGUGGCAACCAG	801	CUGGUUGCCACAUUUUUCU	1370
NM_001735.2_1733-1751_s	1733-1751	GCAACCAGCUCCAGGUUCA	802	UGAACCUGGAGCUGGUUGC	1371
NM_001735.2_1740-1758_s	1740-1758	GCUCCAGGUUCAUCUGUCU	803	AGACAGAUGAACCUGGAGC	1372
NM_001735.2_1751-1769_s	1751-1769	AUCUGUCUCCUGAUGCAGA	804	UCUGCAUCAGGAGACAGAU	1373
NM_001735.2_1762-1780_s	1762-1780	GAUGCAGAUGCAUAUUCUC	805	GAGAAUAUGCAUCUGCAUC	1374
NM_001735.2_1771-1789_s	1771-1789	GCAUAUUCUCCAGGCCAAA	806	UUUGGCCUGGAGAAUAUGC	1375

NM_001735.2_1782-1800_s	1782-1800	AGGCCAAACUGUGUCUCUU	807	AAGAGACACAGUUUGGCCU	1376
NM_001735.2_1792-1810_s	1792-1810	GUGUCUCUUAAUAUGGCAA	808	UUGCCAUAUUAAGAGACAC	1377
NM_001735.2_1799-1817_s	1799-1817	UUAAUAUGGCAACUGGAAU	809	AUUCCAGUUGCCAUAUUAA	1378
NM_001735.2_1809-1827_s	1809-1827	AACUGGAAUGGAUUCCUGG	810	CCAGGAAUCCAUUCCAGUU	1379
NM_001735.2_1821-1839_s	1821-1839	UUCCUGGGUGGCAUUAGCA	811	UGCUAAUGCCACCCAGGAA	1380
NM_001735.2_1830-1848_s	1830-1848	GGCAUUAGCAGCAGUGGAC	812	GUCCACUGCUGCUAAUGCC	1381
NM_001735.2_1842-1860_s	1842-1860	AGUGGACAGUGCUGUGUAU	813	AUACACAGCACUGUCCACU	1382
NM_001735.2_1852-1870_s	1852-1870	GCUGUGUAUGGAGUCCAAA	814	UUUGGACUCCAUACACAGC	1383
NM_001735.2_1863-1881_s	1863-1881	AGUCCAAAGAGGAGCCAAA	815	UUUGGCUCCUCUUUGGACU	1384
NM_001735.2_1870-1888_s	1870-1888	AGAGGAGCCAAAAAGCCCU	816	AGGGCUUUUUGGCUCCUCU	1385
NM_001735.2_1883-1901_s	1883-1901	AGCCCUUGGAAAGAGUAUU	817	AAUACUCUUUCCAAGGGCU	1386
NM_001735.2_1893-1911_s	1893-1911	AAGAGUAUUUCAAUUCUUA	818	UAAGAAUUGAAAUACUCUU	1387
NM_001735.2_1900-1918_s	1900-1918	UUUCAAUUCUUAGAGAAGA	819	UCUUCUCUAAGAAUUGAAA	1388
NM_001735.2_1912-1930_s	1912-1930	GAGAAGAGUGAUCUGGGCU	820	AGCCCAGAUCACUCUUCUC	1389
NM_001735.2_1920-1938_s	1920-1938	UGAUCUGGGCUGUGGGGCA	821	UGCCCCACAGCCCAGAUCA	1390
NM_001735.2_1933-1951_s	1933-1951	GGGGCAGGUGGUGGCCUCA	822	UGAGGCCACCACCUGCCCC	1391
NM_001735.2_1943-1961_s	1943-1961	GUGGCCUCAACAAUGCCAA	823	UUGGCAUUGUUGAGGCCAC	1392
NM_001735.2_1950-1968_s	1950-1968	CAACAAUGCCAAUGUGUUC	824	GAACACAUUGGCAUUGUUG	1393
NM_001735.2_1959-1977_s	1959-1977	CAAUGUGUUCCACCUAGCU	825	AGCUAGGUGGAACACAUUG	1394
NM_001735.2_1969-1987_s	1969-1987	CACCUAGCUGGACUUACCU	826	AGGUAAGUCCAGCUAGGUG	1395
NM_001735.2_1979-1997_s	1979-1997	GACUUACCUUCCUCACUAA	827	UUAGUGAGGAAGGUAAGUC	1396

NM_001735.2_1991-2009_s	1991-2009	UCACUAAUGCAAAUGCAGA	828	UCUGCAUUUGCAUUAGUGA	1397
NM_001735.2_2001-2019_s	2001-2019	AAAUGCAGAUGACUCCCAA	829	UUGGGAGUCAUCUGCAUUU	1398
NM_001735.2_2013-2031_s	2013-2013	CUCCCAAGAAAAUGAUGAA	830	UUCAUCAUUUUCUUGGGAG	1399
NM_001735.2_2032-2050_s	2032-2050	CCUUGUAAAGAAAUUCUCA	831	UGAGAAUUUCUUUACAAGG	1400
NM_001735.2_2043-2061_s	2043-2061	AAUUCUCAGGCCAAGAAGA	832	UCUUCUUGGCCUGAGAAUU	1401
NM_001735.2_2053-2071_s	2053-2071	CCAAGAAGAACGCUGCAAA	833	UUUGCAGCGUUCUUCUUGG	1402
NM_001735.2_2063-2081_s	2063-2081	CGCUGCAAAAGAAGAUAGA	834	UCUAUCUUCUUUUGCAGCG	1403
NM_001735.2_2070-2088_s	2070-2088	AAAGAAGAUAGAAGAAAUA	835	UAUUUCUUCUAUCUUCUUU	1404
NM_001735.2_2082-2100_s	2082-2100	AGAAAUAGCUGCUAAAAUAU	836	AUAUUUAGCAGCUAUUUCU	1405
NM_001735.2_2089-2107_s	2089-2107	GCUGCUAAAUAUAAAACAUU	837	AAUGUUUAUAUUUAGCAGC	1406
NM_001735.2_2103-2121_s	2103-2121	ACAUUCAGUAGUGAAGAAA	838	UUUCUUCACUACUGAAUGU	1407
NM_001735.2_2110-2128_s	2110-2128	GUAGUGAAGAAAUGUUGUU	839	AACAACAUUUCUCUCACUAC	1408
NM_001735.2_2119-2137_s	2119-2137	AAAUGUUGUUACGAUGGAG	840	CUCCAUCGUAACAACAUUU	1409
NM_001735.2_2130-2148_s	2130-2148	CGAUGGAGCCUGCGUUAAU	841	AUUAACGCAGGCUCCAUCG	1410
NM_001735.2_2142-2160_s	2142-2160	CGUUAAUAAUGAUGAAACC	842	GGUUUCAUCAUUAUUAACG	1411
NM_001735.2_2150-2168_s	2150-2168	AUGAUGAAACCUGUGAGCA	843	UGCUCACAGGUUUCAUCAU	1412
NM_001735.2_2160-2178_s	2160-2178	CUGUGAGCAGCGAGCUGCA	844	UGCAGCUCGCUGCUCACAG	1413
NM_001735.2_2170-2188_s	2170-2188	CGAGCUGCACGGAUUAGUU	845	AACUAAUCCGUGCAGCUCG	1414
NM_001735.2_2180-2198_s	2180-2198	GGAUUAGUUUAGGGCCAAG	846	CUUGGCCCUAAACUAAUCC	1415
NM_001735.2_2191-2209_s	2191-2209	GGGCCAAGAUGCAUCAAAG	847	CUUUGAUGCAUCUUGGCCC	1416
NM_001735.2_2202-2220_s	2202-2220	CAUCAAAGCUUUCACUGAA	848	UUCAGUGAAAGCUUUGAUG	1417

NM_001735.2_2209-2227_s	2209-2227	GCUUUCACUGAAUGUUGUG	849	CACAACAUUCAGUGAAAGC	1418
NM_001735.2_2219-2237_s	2219-2237	AAUGUUGUGUCCGUCGCAAG	850	CUUGCGACGACACAACAUU	1419
NM_001735.2_2229-2247_s	2229-2247	CGUCGCAAGCCAGCUCCGU	851	ACGGAGCUGGCUUGCGACG	1420
NM_001735.2_2241-2259_s	2241-2259	GCUCCGUGCUAAUAUCUCU	852	AGAGAUAUUAGCACGGAGC	1421
NM_001735.2_2249-2267_s	2249-2267	CUAAUAUCUCUCAUAAAGA	853	UCUUUAUGAGAGAUAUUAG	1422
NM_001735.2_2263-2281_s	2263-2281	AAAGACAUGCAAUUGGGAA	854	UUCCCAAUUGCAUGUCUUU	1423
NM_001735.2_2272-2290_s	2272-2290	CAAUUGGGAAGGCUACACA	855	UGUGUAGCCUUCCCAAUUG	1424
NM_001735.2_2283-2301_s	2283-2301	GCUACACAUGAAGACCCUG	856	CAGGGUCUUCAUGUGUAGC	1425
NM_001735.2_2289-2307_s	2289-2307	CAUGAAGACCCUGUUACCA	857	UGGUAACAGGGUCUUCAUG	1426
NM_001735.2_2303-2321_s	2303-2321	UACCAGUAAGCAAGCCAGA	858	UCUGGCUUGCUUACUGGUA	1427
NM_001735.2_2311-2329_s	2311-2329	AGCAAGCCAGAAAUUCGGA	859	UCCGAAUUUCUGGCUUGCU	1428
NM_001735.2_2319-2337_s	2319-2337	AGAAAUUCGGAGUUAUUUU	860	AAAAUAACUCCGAAUUUCU	1429
NM_001735.2_2329-2347_s	2329-2347	AGUUAUUUUCCAGAAAGCU	861	AGCUUUCUGGAAAAUAACU	1430
NM_001735.2_2339-2357_s	2339-2357	CAGAAAGCUGGUUGUGGGA	862	UCCCACAACCAGCUUUCUG	1431
NM_001735.2_2352-2370_s	2352-2370	GUGGGAAGUUCAUCUUGUU	863	AACAAGAUGAACUUUCCCAC	1432
NM_001735.2_2361-2379_s	2361-2379	UCAUCUUGUUUCCCAGAAGA	864	UCUUCUGGGAACAAGAUGA	1433
NM_001735.2_2372-2390_s	2372-2390	CCAGAAGAAAACAGUUGCA	865	UGCAACUGUUUUCUUCUGG	1434
NM_001735.2_2383-2401_s	2383-2401	CAGUUGCAGUUUGCCCUAC	866	GUAGGGCAAACUGCAACUG	1435
NM_001735.2_2389-2407_s	2389-2407	CAGUUUGCCCUACCUGAUU	867	AAUCAGGUAGGGCAAACUG	1436
NM_001735.2_2401-2419_s	2401-2419	CCUGAUUCUCUAACCACCU	868	AGGUGGUUAGAGAAUCAGG	1437
NM_001735.2_2413-2431_s	2413-2431	ACCACCUGGGAAAUUCAAG	869	CUUGAAUUUCCCAGGUGGU	1438

NM_001735.2_2422-2440_s	2422-2440	GAAAUUCAAGGCGUUGGCA	870	UGCCAACGCCUUGAAUUUC	1439
NM_001735.2_2433-2451_s	2433-2451	CGUUGGCAUUUCAAACACU	871	AGUGUUUGAAAUGCCAACG	1440
NM_001735.2_2439-2457_s	2439-2457	CAUUUCAAACACUGGUAUA	872	UAUACCAGUGUUUGAAAUG	1441
NM_001735.2_2453-2471_s	2453-2471	GUAUAUGUGUUGCUGAUAC	873	GUAUCAGCAACACAUAUAC	1442
NM_001735.2_2463-2481_s	2463-2481	UGCUGAUACUGUCAAGGCA	874	UGCCUUGACAGUAUCAGCA	1443
NM_001735.2_2471-2489_s	2471-2489	CUGUCAAGGCAAAGGUGUU	875	AACACCUUUGCCUUGACAG	1444
NM_001735.2_2483-2501_s	2483-2501	AGGUGUUCAAAGAUGUCUU	876	AAGACAUCUUUGAACACCU	1445
NM_001735.2_2490-2508_s	2490-2508	CAAAGAUGUCUUCCUGGAA	877	UUCCAGGAAGACAUCUUUG	1446
NM_001735.2_2499-2517_s	2499-2517	CUUCCUGGAAAUGAAUAUA	878	UAUAUUCAUUUCCAGGAAG	1447
NM_001735.2_2511-2529_s	2511-2529	GAAUAUACCAUAUUCUGUU	879	AACAGAAUAUGGUAUAUUC	1448
NM_001735.2_2520-2538_s	2520-2538	AUAUUCUGUUGUACGAGGA	880	UCCUCGUACAACAGAAUAU	1449
NM_001735.2_2533-2551_s	2533-2551	CGAGGAGAACAGAUCCAAU	881	AUUGGAUCUGUUCUCCUCG	1450
NM_001735.2_2539-2557_s	2539-2557	GAACAGAUCCAAUUGAAAG	882	CUUUCAAUUGGAUCUGUUC	1451
NM_001735.2_2553-2571_s	2553-2571	GAAAGGAACUGUUUACAAC	883	GUUGUAAACAGUUCCUUUC	1452
NM_001735.2_2560-2578_s	2560-2578	ACUGUUUACAACUAUAGGA	884	UCCUAUAGUUGUAAACAGU	1453
NM_001735.2_2569-2587_s	2569-2587	AACUAUAGGACUUCUGGGA	885	UCCCAGAAGUCCUAUAGUU	1454
NM_001735.2_2583-2601_s	2583-2601	UGGGAUGCAGUUCUGUGUU	886	AACACAGAACUGCAUCCCA	1455
NM_001735.2_2592-2610_s	2592-2610	GUUCUGUGUUAAAAUGUCU	887	AGACAUUUUAACACAGAAC	1456
NM_001735.2_2600-2618_s	2600-2618	UUAAAAUGUCUGCUGUGGA	888	UCCACAGCAGACAUUUUAA	1457
NM_001735.2_2612-2630_s	2612-2630	CUGUGGAGGGAAUCUGCAC	889	GUGCAGAUUCCCUCCACAG	1458
NM_001735.2_2620-2638_s	2620-2638	GGAAUCUGCACUUCGGAAA	890	UUUCCGAAGUGCAGAUUCC	1459

NM_001735.2_2633-2651_s	2633-2651	CGGAAAGCCCAGUCAUUGA	891	UCAAUGACUGGGCUUUCCG	1460
NM_001735.2_2641-2659_s	2641-2659	CCAGUCAUUGAUCAUCAGG	892	CCUGAUGAUCAAUGACUGG	1461
NM_001735.2_2653-2671_s	2653-2671	CAUCAGGGCACAAAGUCCU	893	AGGACUUUGUGCCCUGAUG	1462
NM_001735.2_2659-2677_s	2659-2677	GGCACAAAGUCCUCCAAAU	894	AUUUGGAGGACUUUGUGCC	1463
NM_001735.2_2673-2691_s	2673-2691	CAAAUGUGUGCGCCAGAAA	895	UUUCUGGCGCACACAUUUG	1464
NM_001735.2_2682-2700_s	2682-2700	GCGCCAGAAAGUAGAGGGC	896	GCCCUCUACUUUCUGGCGC	1465
NM_001735.2_2691-2709_s	2691-2709	AGUAGAGGGCUCCUCCAGU	897	ACUGGAGGAGCCCUCUACU	1466
NM_001735.2_2702-2720_s	2702-2720	CCUCCAGUCACUUGGUGAC	898	GUCACCAAGUGACUGGAGG	1467
NM_001735.2_2709-2727_s	2709-2727	UCACUUGGUGACAUUCACU	899	AGUGAAUGUCACCAAGUGA	1468
NM_001735.2_2720-2738_s	2720-2738	CAUUCACUGUGCUUCCUCU	900	AGAGGAAGCACAGUGAAUG	1469
NM_001735.2_2739-2757_s	2739-2757	GGAAAUUGGCCUUCACAAC	901	GUUGUGAAGGCCAAUUUCC	1470
NM_001735.2_2749-2767_s	2749-2767	CUUCACAACAUCAAUUUUU	902	AAAAAUUGAUGUUGUGAAG	1471
NM_001735.2_2761-2779_s	2761-2779	AAUUUUUCACUGGAGACUU	903	AAGUCUCCAGUGAAAAAUU	1472
NM_001735.2_2770-2788_s	2770-2788	CUGGAGACUUGGUUUGGAA	904	UUCCAAACCAAGUCUCCAG	1473
NM_001735.2_2780-2798_s	2780-2798	GGUUUGGAAAAGAAAUCUU	905	AAGAUUUCUUUUCCAAACC	1474
NM_001735.2_2793-2811_s	2793-2811	AAUCUUAGUAAAAACAUUA	906	UAAUGUUUUUACUAAGAUU	1475
NM_001735.2_2802-2820_s	2802-2820	AAAAACAUUACGAGUGGUG	907	CACCACUCGUAAUGUUUUU	1476
NM_001735.2_2813-2831_s	2813-2831	GAGUGGUGCCAGAAGGUGU	908	ACACCUUCUGGCACCACUC	1477
NM_001735.2_2823-2841_s	2823-2841	AGAAGGUGUCAAAAGGGAA	909	UUCCCUUUUGACACCUUCU	1478
NM_001735.2_2829-2847_s	2829-2847	UGUCAAAAGGGAAAGCUAU	910	AUAGCUUUCCCUUUUGACA	1479
NM_001735.2_2843-2861_s	2843-2861	GCUAUUCUGGUGUUACUUU	911	AAAGUAACACCAGAAUAGC	1480

NM_001735.2_2852-2870_s	2852-2870	GUGUUACUUUGGAUCCUAG	912	CUAGGAUCCAAAGUAACAC	1481
NM_001735.2_2862-2880_s	2862-2880	GGAUCCUAGGGGUAUUUAU	913	AUAAAUACCCCUAGGAUCC	1482
NM_001735.2_2872-2890_s	2872-2890	GGUAUUUAUGGUACCAUUA	914	UAAUGGUACCAUAAAUACC	1483
NM_001735.2_2882-2900_s	2882-2900	GUACCAUUAGCAGACGAAA	915	UUUCGUCUGCUAAUGGUAC	1484
NM_001735.2_2892-2910_s	2892-2910	CAGACGAAAGGAGUUCCCA	916	UGGGAACUCCUUUCGUCUG	1485
NM_001735.2_2900-2918_s	2900-2918	AGGAGUUCCCAUACAGGAU	917	AUCCUGUAUGGGAACUCCU	1486
NM_001735.2_2909-2927_s	2909-2927	CAUACAGGAUACCCUUAGA	918	UCUAAGGGUAUCCUGUAUG	1487
NM_001735.2_2922-2940_s	2922-2940	CUUAGAUUUGGUCCCCAAA	919	UUUGGGGACCAAAUCUAAG	1488
NM_001735.2_2933-2951_s	2933-2951	UCCCCAAAACAGAAAUCAA	920	UUGAUUUCUGUUUUGGGGA	1489
NM_001735.2_2941-2959_s	2941-2959	ACAGAAAUCAAAAGGAUUU	921	AAAUCCUUUUGAUUUCUGU	1490
NM_001735.2_2951-2969_s	2951-2969	AAAGGAUUUUGAGUGUAAA	922	UUUACACUCAAAAUCCUUU	1491
NM_001735.2_2962-2980_s	2962-2980	AGUGUAAAAGGACUGCUUG	923	CAAGCAGUCCUUUUACACU	1492
NM_001735.2_2969-2987_s	2969-2987	AAGGACUGCUUGUAGGUGA	924	UCACCUACAAGCAGUCCUU	1493
NM_001735.2_2980-2998_s	2980-2998	GUAGGUGAGAUCUUGUCUG	925	CAGACAAGAUCUCACCUAC	1494
NM_001735.2_2989-3007_s	2989-3007	AUCUUGUCUGCAGUUCUAA	926	UUAGAACUGCAGACAAGAU	1495
NM_001735.2_3001-3019_s	3001-3019	GUUCUAAGUCAGGAAGGCA	927	UGCCUUCCUGACUUAGAAC	1496
NM_001735.2_3013-3031_s	3013-3031	GAAGGCAUCAAUAUCCUAA	928	UUAGGAUAUUGAUGCCUUC	1497
NM_001735.2_3020-3038_s	3020-3038	UCAAUAUCCUAACCCACCU	929	AGGUGGGUUAGGAUAUUGA	1498
NM_001735.2_3033-3051_s	3033-3051	CCACCUCCCCCAAAGGGAGU	930	ACUCCCUUUGGGGAGGUGG	1499
NM_001735.2_3039-3057_s	3039-3057	CCCCAAAGGGAGUGCAGAG	931	CUCUGCACUCCCCUUUGGGG	1500
NM_001735.2_3050-3068_s	3050-3068	GUGCAGAGGCGGAGCUGAU	932	AUCAGCUCCGCCUCUGCAC	1501

NM_001735.2_3060-3078_s	3060-3078	GGAGCUGAUGAGCGUUGUC	933	GACAACGCUCAUCAGCUCC	1502
NM_001735.2_3072-3090_s	3072-3090	CGUUGUCCCAGUAUUCUAU	934	AUAGAAUACUGGGACAACG	1503
NM_001735.2_3079-3097_s	3079-3097	CCAGUAUUCUAUGUUUUUC	935	GAAAAACAUAGAAUACUGG	1504
NM_001735.2_3091-3109_s	3091-3109	GUUUUUCACUACCUGGAAA	936	UUUCCAGGUAGUGAAAAAC	1505
NM_001735.2_3102-3120_s	3102-3120	CCUGGAAACAGGAAAUCAU	937	AUGAUUUCCUGUUUCCAGG	1506
NM_001735.2_3122-3140_s	3122-3140	GGAACAUUUUUCAUUCUGA	938	UCAGAAUGAAAAAAUGUUCC	1507
NM_001735.2_3133-3151_s	3133-3151	CAUUCUGACCCAUUAAUUG	939	CAAUUAAUGGGUCAGAAUG	1508
NM_001735.2_3142-3160_s	3142-3160	CCAUUAAUUGAAAAGCAGA	940	UCUGCUUUUCAAUUAAUGG	1509
NM_001735.2_3153-3171_s	3153-3171	AAAGCAGAAACUGAAGAAA	941	UUUCUUCAGUUUUCUGCUUU	1510
NM_001735.2_3161-3179_s	3161-3179	AACUGAAGAAAAAAUUAAA	942	UUUAAUUUUUUUCUUCAGUU	1511
NM_001735.2_3169-3187_s	3169-3187	AAAAAAUUAAAAGAAGGGA	943	UCCCUUCUUUUAAUUUUUU	1512
NM_001735.2_3183-3201_s	3183-3201	AGGGAUGUUGAGCAUUAUG	944	CAUAAUGCUCAACAUCCCU	1513
NM_001735.2_3192-3210_s	3192-3210	GAGCAUUAUGUCCUACAGA	945	UCUGUAGGACAUAAUGCUC	1514
NM_001735.2_3200-3218_s	3200-3218	UGUCCUACAGAAAUGCUGA	946	UCAGCAUUUCUGUAGGACA	1515
NM_001735.2_3211-3229_s	3211-3229	AAUGCUGACUACUCUUACA	947	UGUAAGAGUAGUCAGCAUU	1516
NM_001735.2_3220-3238_s	3220-3238	UACUCUUACAGUGUGUGGA	948	UCCACACACUGUAAGAGUA	1517
NM_001735.2_3229-3247_s	3229-3247	AGUGUGUGGAAGGGUGGAA	949	UUCCACCCUUCCACACACU	1518
NM_001735.2_3240-3258_s	3240-3258	GGGUGGAAGUGCUAGCACU	950	AGUGCUAGCACUUCCCACCC	1519
NM_001735.2_3250-3268_s	3250-3268	GCUAGCACUUGGUUAACAG	951	CUGUUAACCAAGUGCUAGC	1520
NM_001735.2_3260-3278_s	3260-3278	GGUUAACAGCUUUUGCUUU	952	AAAGCAAAAGCUGUUAACC	1521
NM_001735.2_3273-3291_s	3273-3291	UGCUUUAAGAGUACUUGGA	953	UCCAAGUACUCUUAAAGCA	1522

NM_001735.2_3283-3301_s	3283-3301	GUACUUGGACAAGUAAAUA	954	UAUUUACUUGUCCAAGUAC	1523
NM_001735.2_3292-3310_s	3292-3317	CAAGUAAAUAAAUACGUAG	955	CUACGUAUUUAUUUACUUG	1524
NM_001735.2_3299-3317_s	3299-3317	AUAAAUACGUAGAGCAGAA	956	UUCUGCUCUACGUAUUUAU	1525
NM_001735.2_3310-3328_s	3310-3328	GAGCAGAACCAAAAUUCAA	957	UUGAAUUUUGGUUCUGCUC	1526
NM_001735.2_3322-3340_s	3322-3340	AAUUCAAUUUGUAAUUCUU	958	AAGAAUUACAAAUUGAAUU	1527
NM_001735.2_3332-3350_s	3332-3350	GUAAUUCUUUAUUGUGGCU	959	AGCCACAAUAAAGAAUUAC	1528
NM_001735.2_3342-3360_s	3342-3360	AUUGUGGCUAGUUGAGAAU	960	AUUCUCAACUAGCCACAAU	1529
NM_001735.2_3349-3367_s	3349-3367	CUAGUUGAGAAUUAUCAAU	961	AUUGAUAAUUCUCAACUAG	1530
NM_001735.2_3360-3378_s	3360-3378	UUAUCAAUUAGAUAAUGGA	962	UCCAUUAUCUAAUUGAUAA	1531
NM_001735.2_3373-3391_s	3373-3391	AAUGGAUCUUUCAAGGAAA	963	UUUCCUUGAAAGAUCCAUU	1532
NM_001735.2_3380-3398_s	3380-3398	CUUUCAAGGAAAAUUCACA	964	UGUGAAUUUUCCUUGAAAG	1533
NM_001735.2_3391-3409_s	3391-3409	AAUUCACAGUAUCAACCAA	965	UUGGUUGAUACUGUGAAUU	1534
NM_001735.2_3399-3417_s	3399-3417	GUAUCAACCAAUAAAAUUA	966	UAAUUUUAUUGGUUGAUAC	1535
NM_001735.2_3411-3429_s	3411-3429	AAAAUUACAGGGUACCUUG	967	CAAGGUACCCUGUAAUUUU	1536
NM_001735.2_3419-3437_s	3419-3437	AGGGUACCUUGCCUGUUGA	968	UCAACAGGCAAGGUACCCU	1537
NM_001735.2_3433-3451_s	3433-3451	GUUGAAGCCCGAGAGAACA	969	UGUUCUCUCGGGCUUCAAC	1538
NM_001735.2_3441-3459_s	3441-3559	CCGAGAGAACAGCUUAUAU	970	AUAUAAGCUGUUCUCUCGG	1539
NM_001735.2_3452-3470_s	3452-3470	GCUUAUAUCUUACAGCCUU	971	AAGGCUGUAAGAUAUAAGC	1540
NM_001735.2_3460-3478_s	3460-3478	CUUACAGCCUUUACUGUGA	972	UCACAGUAAAGGCUGUAAG	1541
NM_001735.2_3482-3500_s	3482-3500	GAAUUAGAAAGGCUUUCGA	973	UCGAAAGCCUUUCUAAUUC	1542
NM_001735.2_3492-3510_s	3492-3510	GGCUUUCGAUAUAUGCCCC	974	GGGGCAUAUAUCGAAAGCC	1543

NM_001735.2_3499-3517_s	3499-3517	GAUAUAUGCCCCCUGGUGA	975	UCACCAGGGGGCAUAUAUC	1544
NM_001735.2_3513-3531_s	3513-3531	GGUGAAAAUCGACACAGCU	976	AGCUGUGUCGAUUUUCACC	1545
NM_001735.2_3522-3540_s	3522-3540	CGACACAGCUCUAAUUAAA	977	UUUAAUUAGAGCUGUGUCG	1546
NM_001735.2_3529-3547_s	3529-3547	GCUCUAAUUAAAGCUGACA	978	UGUCAGCUUUAAUUAGAGC	1547
NM_001735.2_3542-3560_s	3542-3560	CUGACAACUUUCUGCUUGA	979	UCAAGCAGAAAGUUGUCAG	1548
NM_001735.2_3549-3567_s	3549-3567	CUUUCUGCUUGAAAAUACA	980	UGUAUUUUCAAGCAGAAAG	1549
NM_001735.2_3560-3578_s	3560-3578	AAAAUACACUGCCAGCCCA	981	UGGGCUGGCAGUGUAUUUU	1550
NM_001735.2_3573-3591_s	3573-3591	AGCCCAGAGCACCUUUACA	982	UGUAAAGGUGCUCUGGGCU	1551
NM_001735.2_3581-3599_s	3581-3599	GCACCUUUACAUUGGCCAU	983	AUGGCCAAUGUAAAGGUGC	1552
NM_001735.2_3589-3607_s	3589-3607	ACAUUGGCCAUUUCUGCGU	984	ACGCAGAAAUGGCCAAUGU	1553
NM_001735.2_3602-3620_s	3602-3620	CUGCGUAUGCUCUUUCCCU	985	AGGGAAAGAGCAUACGCAG	1554
NM_001735.2_3613-3631_s	3613-3631	CUUUCCCUGGGAGAUAAAA	986	UUUUAUCUCCCAGGGAAAG	1555
NM_001735.2_3623-3641_s	3623-3641	GAGAUAAAACUCACCCACA	987	UGUGGGUGAGUUUUAUCUC	1556
NM_001735.2_3631-3649_s	3631-3649	ACUCACCCACAGUUUCGUU	988	AACGAAACUGUGGGUGAGU	1557
NM_001735.2_3640-3658_s	3640-3658	CAGUUUCGUUCAAUUGUUU	989	AAACAAUUGAACGAAACUG	1558
NM_001735.2_3650-3668_s	3650-3668	CAAUUGUUUCAGCUUUGAA	990	UUCAAAGCUGAAACAAUUG	1559
NM_001735.2_3662-3680_s	3662-3680	CUUUGAAGAGAGAAGCUUU	991	AAAGCUUCUCUCUUCAAAG	1560
NM_001735.2_3669-3687_s	3669-3687	GAGAGAAGCUUUGGUUAAA	992	UUUAACCAAAGCUUCUCUC	1561
NM_001735.2_3682-3700_s	3682-3700	GUUAAAGGUAAUCCACCCA	993	UGGGUGGAUUACCUUUAAC	1562
NM_001735.2_3691-3709_s	3691-3709	AAUCCACCCAUUUAUCGUU	994	AACGAUAAAUGGGUGGAUU	1563
NM_001735.2_3699-3717_s	3699-3717	CAUUUAUCGUUUUUGGAAA	995	UUUCCAAAAACGAUAAAUG	1564

NM_001735.2_3710-3728_s	3710-3728	UUUGGAAAGACAAUCUUCA	996	UGAAGAUUGUCUUUCCAAA	1565
NM_001735.2_3721-3739_s	3721-3739	AAUCUUCAGCAUAAAGACA	997	UGUCUUUAUGCUGAAGAUU	1566
NM_001735.2_3730-3748_s	3730-3748	CAUAAAGACAGCUCUGUAC	998	GUACAGAGCUGUCUUUAUG	1567
NM_001735.2_3741-3759_s	3741-3759	CUCUGUACCUAACACUGGU	999	ACCAGUGUUAGGUACAGAG	1568
NM_001735.2_3752-3770_s	3752-3770	ACACUGGUACGGCACGUAU	1000	AUACGUGCCGUACCAGUGU	1569
NM_001735.2_3762-3780_s	3762-3780	GGCACGUAUGGUAGAAACA	1001	UGUUUCUACCAUACGUGCC	1570
NM_001735.2_3771-3789_s	3771-3789	GGUAGAAACAACUGCCUAU	1002	AUAGGCAGUUGUUUCUACC	1571
NM_001735.2_3779-3797_s	3779-3797	CAACUGCCUAUGCUUUACU	1003	AGUAAAGCAUAGGCAGUUG	1572
NM_001735.2_3791-3809_s	3791-3809	CUUUACUCACCAGUCUGAA	1004	UUCAGACUGGUGAGUAAAG	1573
NM_001735.2_3803-3821_s	3803-3821	GUCUGAACUUGAAAGAUAU	1005	AUAUCUUUCAAGUUCAGAC	1574
NM_001735.2_3809-3827_s	3809-3827	ACUUGAAAGAUAUAAAUUA	1006	UAAUUUAUAUCUUUCAAGU	1575
NM_001735.2_3819-3837_s	3819-3837	UAUAAAUUAUGUUAACCCA	1007	UGGGUUAACAUAAUUUAUA	1576
NM_001735.2_3829-3847_s	3829-3847	GUUAACCCAGUCAUCAAAU	1008	AUUUGAUGACUGGGUUAAC	1577
NM_001735.2_3839-3857_s	3839-3857	UCAUCAAAUGGCUAUCAGA	1009	UCUGAUAGCCAUUUGAUGA	1578
NM_001735.2_3851-3869_s	3851-3869	UAUCAGAAGAGCAGAGGUA	1010	UACCUCUGCUCUUCUGAUA	1579
NM_001735.2_3863-3881_s	3863-3881	AGAGGUAUGGAGGUGGCUU	1011	AAGCCACCUCCAUACCUCU	1580
NM_001735.2_3872-3890_s	3872-3890	GAGGUGGCUUUUAUUCAAC	1012	GUUGAAUAAAAGCCACCUC	1581
NM_001735.2_3883-3901_s	3883-3901	UAUUCAACCCAGGACACAA	1013	UUGUGUCCUGGGUUGAAUA	1582
NM_001735.2_3893-3911_s	3893-3911	AGGACACAAUCAAUGCCAU	1014	AUGGCAUUGAUUGUGUCCU	1583
NM_001735.2_3899-3917_s	3899-3917	CAAUCAAUGCCAUUGAGGG	1015	CCCUCAAUGGCAUUGAUUG	1584
NM_001735.2_3909-3927_s	3909-3927	CAUUGAGGGCCUGACGGAA	1016	UUCCGUCAGGCCCUCAAUG	1585

NM_001735.2_3922-3940_s	3922-3940	ACGGAAUAUUCACUCCUGG	1017	CCAGGAGUGAAUAUUCCGU	1586
NM_001735.2_3930-3948_s	3930-3948	UUCACUCCUGGUUAAACAA	1018	UUGUUUAACCAGGAGUGAA	1587
NM_001735.2_3939-3957_s	3939-3957	GGUUAAACAACUCCGCUUG	1019	CAAGCGGAGUUGUUUAACC	1588
NM_001735.2_3951-3969_s	3951-3969	CCGCUUGAGUAUGGACAUC	1020	GAUGUCCAUACUCAAGCGG	1589
NM_001735.2_3963-3981_s	3963-3981	GGACAUCGAUGUUUCUUAC	1021	GUAAGAAACAUCGAUGUCC	1590
NM_001735.2_3969-3987_s	3969-3987	CGAUGUUUCUUACAAGCAU	1022	AUGCUUGUAAGAAACAUCG	1591
NM_001735.2_3981-3999_s	3981-3999	CAAGCAUAAAGGUGCCUUA	1023	UAAGGCACCUUUAUGCUUG	1592
NM_001735.2_3992-4010_s	3992-4010	GUGCCUUACAUAAUUAUAA	1024	UUAUAAUUAUGUAAGGCAC	1593
NM_001735.2_3999-4017_s	3999-4017	ACAUAAUUAUAAAAUGACA	1025	UGUCAUUUUAUAAUUAUGU	1594
NM_001735.2_4009-4027_s	4009-4027	AAAAUGACAGACAAGAAUU	1026	AAUUCUUGUCUGUCAUUUU	1595
NM_001735.2_4020-4038_s	4020-4038	CAAGAAUUUCCUUGGGAGG	1027	CCUCCCAAGGAAAUUCUUG	1596
NM_001735.2_4029-4047_s	4029-4047	CCUUGGGAGGCCAGUAGAG	1028	CUCUACUGGCCUCCCAAGG	1597
NM_001735.2_4041-4059_s	4041-4059	AGUAGAGGUGCUUCUCAAU	1029	AUUGAGAAGCACCUCUACU	1598
NM_001735.2_4051-4069_s	4051-4069	CUUCUCAAUGAUGACCUCA	1030	UGAGGUCAUCAUUGAGAAG	1599
NM_001735.2_4062-4080_s	4062-4080	UGACCUCAUUGUCAGUACA	1031	UGUACUGACAAUGAGGUCA	1600
NM_001735.2_4072-4090_s	4072-4090	GUCAGUACAGGAUUUGGCA	1032	UGCCAAAUCCUGUACUGAC	1601
NM_001735.2_4080-4098_s	4080-4098	AGGAUUUGGCAGUGGCUUG	1033	CAAGCCACUGCCAAAUCCU	1602
NM_001735.2_4092-4110_s	4092-4110	UGGCUUGGCUACAGUACAU	1034	AUGUACUGUAGCCAAGCCA	1603
NM_001735.2_4099-4117_s	4099-4117	GCUACAGUACAUGUAACAA	1035	UUGUUACAUGUACUGUAGC	1604
NM_001735.2_4113-4131_s	4113-4131	AACAACUGUAGUUCACAAA	1036	UUUGUGAACUACAGUUGUU	1605
NM_001735.2_4120-4138_s	4120-4138	GUAGUUCACAAAACCAGUA	1037	UACUGGUUUUGUGAACUAC	1606

NM_001735.2_4130-4148_s	4130-4148	AAACCAGUACCUCUGAGGA	1038	UCCUCAGAGGUACUGGUUU	1607
NM_001735.2_4143-4161_s	4143-4161	UGAGGAAGUUUGCAGCUUU	1039	AAAGCUGCAAACUUCCUCA	1608
NM_001735.2_4153-4171_s	4153-4171	UGCAGCUUUUAUUUGAAAA	1040	UUUUCAAAUAAAAGCUGCA	1609
NM_001735.2_4163-4181_s	4163-4181	AUUUGAAAAUCGAUACUCA	1041	UGAGUAUCGAUUUUCAAAU	1610
NM_001735.2_4173-4191_s	4173-4191	CGAUACUCAGGAUAUUGAA	1042	UUCAAUAUCCUGAGUAUCG	1611
NM_001735.2_4182-4200_s	4182-4200	GGAUAUUGAAGCAUCCCAC	1043	GUGGGAUGCUUCAAUAUCC	1612
NM_001735.2_4189-4207_s	4189-4207	GAAGCAUCCCACUACAGAG	1044	CUCUGUAGUGGGAUGCUUC	1613
NM_001735.2_4199-4217_s	4199-4217	ACUACAGAGGCUACGGAAA	1045	UUUCCGUAGCCUCUGUAGU	1614
NM_001735.2_4212-4230_s	4212-4230	CGGAAACUCUGAUUACAAA	1046	UUUGUAAUCAGAGUUUCCG	1615
NM_001735.2_4221-4239_s	4221-4239	UGAUUACAAACGCAUAGUA	1047	UACUAUGCGUUUGUAAUCA	1616
NM_001735.2_4232-4250_s	4232-4250	GCAUAGUAGCAUGUGCCAG	1048	CUGGCACAUGCUACUAUGC	1617
NM_001735.2_4240-4258_s	4240-4258	GCAUGUGCCAGCUACAAGC	1049	GCUUGUAGCUGGCACAUGC	1618
NM_001735.2_4251-4269_s	4251-4269	CUACAAGCCCAGCAGGGAA	1050	UUCCCUGCUGGGCUUGUAG	1619
NM_001735.2_4260-4278_s	4260-4278	CAGCAGGGAAGAAUCAUCA	1051	UGAUGAUUCUUCCCUGCUG	1620
NM_001735.2_4270-4288_s	4270-4288	GAAUCAUCAUCUGGAUCCU	1052	AGGAUCCAGAUGAUGAUUC	1621
NM_001735.2_4283-4301_s	4283-4301	GAUCCUCUCAUGCGGUGAU	1053	AUCACCGCAUGAGAGGAUC	1622
NM_001735.2_4289-4307_s	4289-4307	CUCAUGCGGUGAUGGACAU	1054	AUGUCCAUCACCGCAUGAG	1623
NM_001735.2_4299-4317_s	4299-4317	GAUGGACAUCUCCUUGCCU	1055	AGGCAAGGAGAUGUCCAUC	1624
NM_001735.2_4311-4329_s	4311-4329	CUUGCCUACUGGAAUCAGU	1056	ACUGAUUCCAGUAGGCAAG	1625
NM_001735.2_4322-4340_s	4322-4340	GAAUCAGUGCAAAUGAAGA	1057	UCUUCAUUUGCACUGAUUC	1626
NM_001735.2_4332-4350_s	4332-4350	AAAUGAAGAAGACUUAAAA	1058	UUUUAAGUCUUCUUCAUUU	1627

NM_001735.2_4339-4357_s	4339-4357	GAAGACUUAAAAGCCCUUG	1059	CAAGGGCUUUUAAGUCUUC	1628
NM_001735.2_4353-4371_s	4353-4371	CCUUGUGGAAGGGGUGGAU	1060	AUCCACCCCUUCCACAAGG	1629
NM_001735.2_4360-4378_s	4360-4378	GAAGGGGUGGAUCAACUAU	1061	AUAGUUGAUCCACCCCUUC	1630
NM_001735.2_4370-4388_s	4370-4388	AUCAACUAUUCACUGAUUA	1062	UAAUCAGUGAAUAGUUGAU	1631
NM_001735.2_4380-4398_s	4380-4398	CACUGAUUACCAAAUCAAA	1063	UUUGAUUUGGUAAUCAGUG	1632
NM_001735.2_4393-4411_s	4393-4411	AUCAAAGAUGGACAUGUUA	1064	UAACAUGUCCAUCUUUGAU	1633
NM_001735.2_4402-4420_s	4402-4420	GGACAUGUUAUUCUGCAAC	1065	GUUGCAGAAUAACAUGUCC	1634
NM_001735.2_4413-4431_s	4413-4431	UCUGCAACUGAAUUCGAUU	1066	AAUCGAAUUCAGUUGCAGA	1635
NM_001735.2_4422-4440_s	4422-4440	GAAUUCGAUUCCCUCCAGU	1067	ACUGGAGGGAAUCGAAUUC	1636
NM_001735.2_4432-4450_s	4432-4450	CCCUCCAGUGAUUUCCUUU	1068	AAAGGAAAUCACUGGAGGG	1637
NM_001735.2_4441-4459_s	4441-4459	GAUUUCCUUUGUGUACGAU	1069	AUCGUACACAAAGGAAAUC	1638
NM_001735.2_4453-4471_s	4453-4471	GUACGAUUCCGGAUAUUUG	1070	CAAAUAUCCGGAAUCGUAC	1639
NM_001735.2_4462-4480_s	4462-4480	CGGAUAUUUGAACUCUUUG	1071	CAAAGAGUUCAAAUAUCCG	1640
NM_001735.2_4473-4491_s	4473-4491	ACUCUUUGAAGUUGGGUUU	1072	AAACCCAACUUCAAAGAGU	1641
NM_001735.2_4482-4500_s	4482-4500	AGUUGGGUUUCUCAGUCCU	1073	AGGACUGAGAAACCCAACU	1642
NM_001735.2_4490-4508_s	4490-4508	UUCUCAGUCCUGCCACUUU	1074	AAAGUGGCAGGACUGAGAA	1643
NM_001735.2_4503-4521_s	4503-4521	CACUUUCACAGUGUACGAA	1075	UUCGUACACUGUGAAAGUG	1644
NM_001735.2_4509-4527_s	4509-4527	CACAGUGUACGAAUACCAC	1076	GUGGUAUUCGUACACUGUG	1645
NM_001735.2_4523-4541_s	4523-4541	ACCACAGACCAGAUAAACA	1077	UGUUUAUCUGGUCUGUGGU	1646
NM_001735.2_4531-4549_s	4531-4549	CCAGAUAAACAGUGUACCA	1078	UGGUACACUGUUUAUCUGG	1647
NM_001735.2_4540-4558_s	4540-4558	CAGUGUACCAUGUUUUAUA	1079	UAUAAAACAUGGUACACUG	1648

NM_001735.2_4551-4569_s	4551-4569	GUUUUAUAGCACUUCCAAU	1080	AUUGGAAGUGCUAUAAAAC	1649
NM_001735.2_4562-4580_s	4562-4580	CUUCCAAUAUCAAAAUUCA	1081	UGAAUUUUGAUAUUGGAAG	1650
NM_001735.2_4570-4588_s	4570-4588	AUCAAAAUUCAGAAAGUCU	1082	AGACUUUCUGAAUUUUGAU	1651
NM_001735.2_4581-4599_s	4581-4599	GAAAGUCUGUGAAGGAGCC	1083	GGCUCCUUCACAGACUUUC	1652
NM_001735.2_4591-4609_s	4591-4609	GAAGGAGCCGCGUGCAAGU	1084	ACUUGCACGCGGCUCCUUC	1653
NM_001735.2_4601-4619_s	4601-4619	CGUGCAAGUGUGUAGAAGC	1085	GCUUCUACACACUUGCACG	1654
NM_001735.2_4612-4630_s	4612-4630	GUAGAAGCUGAUUGUGGGC	1086	GCCCACAAUCAGCUUCUAC	1655
NM_001735.2_4619-4637_s	4619-4637	CUGAUUGUGGGCAAAUGCA	1087	UGCAUUUGCCCACAAUCAG	1656
NM_001735.2_4629-4647_s	4629-4647	GCAAAUGCAGGAAGAAUUG	1088	CAAUUCUUCCUGCAUUUGC	1657
NM_001735.2_4639-4657_s	4639-4657	GAAGAAUUGGAUCUGACAA	1089	UUGUCAGAUCCAAUUCUUC	1658
NM_001735.2_4651-4669_s	4651-4669	CUGACAAUCUCUGCAGAGA	1090	UCUCUGCAGAGAUUGUCAG	1659
NM_001735.2_4663-4681_s	4663-4681	GCAGAGACAAGAAAACAAA	1091	UUUGUUUUCUUGUCUCUGC	1660
NM_001735.2_4670-4688_s	4670-4688	CAAGAAAACAAACAGCAUG	1092	CAUGCUGUUUGUUUUCUUG	1661
NM_001735.2_4681-4699_s	4681-4699	ACAGCAUGUAAACCAGAGA	1093	UCUCUGGUUUACAUGCUGU	1662
NM_001735.2_4693-4711_s	4693-4711	CCAGAGAUUGCAUAUGCUU	1094	AAGCAUAUGCAAUCUCUGG	1663
NM_001735.2_4702-4720_s	4702-4720	GCAUAUGCUUAUAAAGUUA	1095	UAACUUUAUAAGCAUAUGC	1664
NM_001735.2_4710-4728_s	4710-4728	UUAUAAAGUUAGCAUCACA	1096	UGUGAUGCUAACUUUAUAA	1665
NM_001735.2_4722-4740_s	4722-4740	CAUCACAUCCAUCACUGUA	1097	UACAGUGAUGGAUGUGAUG	1666
NM_001735.2_4733-4751_s	4733-4751	UCACUGUAGAAAAUGUUUU	1098	AAAACAUUUUCUACAGUGA	1667
NM_001735.2_4740-4758_s	4740-4758	AGAAAAUGUUUUUGUCAAG	1099	CUUGACAAAAACAUUUUCU	1668
NM_001735.2_4750-4768_s	4750-4768	UUUGUCAAGUACAAGGCAA	1100	UUGCCUUGUACUUGACAAA	1669

NM_001735.2_4763-4781_s	4763-4781	AGGCAACCCUUCUGGAUAU	1101	AUAUCCAGAAGGGUUGCCU	1670
NM_001735.2_4770-4788_s	4770-4788	CCUUCUGGAUAUCUACAAA	1102	UUUGUAGAUAUCCAGAAGG	1671
NM_001735.2_4779-4797_s	4779-4797	UAUCUACAAAACUGGGGAA	1103	UUCCCCAGUUUUGUAGAUA	1672
NM_001735.2_4790-4808_s	4790-4808	CUGGGGAAGCUGUUGCUGA	1104	UCAGCAACAGCUUCCCCAG	1673
NM_001735.2_4799-4817_s	4799-4817	CUGUUGCUGAGAAAGACUC	1105	GAGUCUUUCUCAGCAACAG	1674
NM_001735.2_4813-4831_s	4813-4831	GACUCUGAGAUUACCUUCA	1106	UGAAGGUAAUCUCAGAGUC	1675
NM_001735.2_4819-4837_s	4819-4837	GAGAUUACCUUCAUUAAAA	1107	UUUUAAUGAAGGUAAUCUC	1676
NM_001735.2_4831-4849_s	4831-4849	AUUAAAAAGGUAACCUGUA	1108	UACAGGUUACCUUUUUAAU	1677
NM_001735.2_4841-4859_s	4841-4859	UAACCUGUACUAACGCUGA	1109	UCAGCGUUAGUACAGGUUA	1678
NM_001735.2_4850-4868_s	4850-4868	CUAACGCUGAGCUGGUAAA	1110	UUUACCAGCUCAGCGUUAG	1679
NM_001735.2_4863-4881_s	4863-4881	GGUAAAAGGAAGACAGUAC	1111	GUACUGUCUUCCUUUUACC	1680
NM_001735.2_4871-4889_s	4871-4889	GAAGACAGUACUUAAUUAU	1112	AUAAUUAAGUACUGUCUUC	1681
NM_001735.2_4881-4899_s	4881-4899	CUUAAUUAUGGGUAAAGAA	1113	UUCUUUACCCAUAAUUAAG	1682
NM_001735.2_4893-4911_s	4893-4911	UAAAGAAGCCCUCCAGAUA	1114	UAUCUGGAGGGCUUCUUUA	1683
NM_001735.2_4902-4920_s	4902-4920	CCUCCAGAUAAAAAUACAAU	1115	AUUGUAUUUUAUCUGGAGG	1684
NM_001735.2_4912-4930_s	4912-4930	AAAUACAAUUUCAGUUUCA	1116	UGAAACUGAAAUUGUAUUU	1685
NM_001735.2_4923-4941_s	4923-4941	CAGUUUCAGGUACAUCUAC	1117	GUAGAUGUACCUGAAACUG	1686
NM_001735.2_4931-4949_s	4931-4949	GGUACAUCUACCCUUUAGA	1118	UCUAAAGGGUAGAUGUACC	1687
NM_001735.2_4942-4960_s	4942-4960	CCUUUAGAUUCCUUGACCU	1119	AGGUCAAGGAAUCUAAAGG	1688
NM_001735.2_4952-4970_s	4952-4970	CCUUGACCUGGAUUGAAUA	1120	UAUUCAAUCCAGGUCAAGG	1689
NM_001735.2_4961-4979_s	4961-4979	GGAUUGAAUACUGGCCUAG	1121	CUAGGCCAGUAUUCAAUCC	1690

NM_001735.2_4971-4989_s	4971-4989	CUGGCCUAGAGACACAACA	1122	UGUUGUGUCUCUAGGCCAG	1691
NM_001735.2_4979-4997_s	4979-4997	GAGACACAACAUGUUCAUC	1123	GAUGAACAUGUUGUGUCUC	1692
NM_001735.2_4991-5009_s	4991-5009	GUUCAUCGUGUCAAGCAUU	1124	AAUGCUUGACACGAUGAAC	1693
NM_001735.2_5000-5018_s	5000-5018	GUCAAGCAUUUUUAGCUAA	1125	UUAGCUAAAAAUGCUUGAC	1694
NM_001735.2_5013-5031_s	5013-5031	AGCUAAUUUAGAUGAAUUU	1126	AAAUUCAUCUAAAUUAGCU	1695
NM_001735.2_5022-5040_s	5022-5040	AGAUGAAUUUGCCGAAGAU	1127	AUCUUCGGCAAAUUCAUCU	1696
NM_001735.2_5033-5051_s	5033-5051	CCGAAGAUAUCUUUUUAAA	1128	UUUAAAAAGAUAUCUUCGG	1697
NM_001735.2_5043-5061_s	5043-5061	CUUUUUAAAUGGAUGCUAA	1129	UUAGCAUCCAUUUAAAAAG	1698
NM_001735.2_5053-5071_s	5053-5071	GGAUGCUAAAAUUCCUGAA	1130	UUCAGGAAUUUUAGCAUCC	1699
NM_001735.2_5059-5077_s	5059-5077	UAAAAUUCCUGAAGUUCAG	1131	CUGAACUUCAGGAAUUUUA	1700
NM_001735.2_5071-5089_s	5071-5089	AGUUCAGCUGCAUACAGUU	1132	AACUGUAUGCAGCUGAACU	1701
NM_001735.2_5080-5098_s	5080-5098	GCAUACAGUUUGCACUUAU	1133	AUAAGUGCAAACUGUAUGC	1702
NM_001735.2_5093-5111_s	5093-5111	ACUUAUGGACUCCUGUUGU	1134	ACAACAGGAGUCCAUAAGU	1703
NM_001735.2_5099-5117_s	5099-5117	GGACUCCUGUUGUUGAAGU	1135	ACUUCAACAACAGGAGUCC	1704
NM_001735.2_5109-5127_s	5109-5127	UGUUGAAGUUCGUUUUUUU	1136	AAAAAAACGAACUUCAACA	1705
NM_001735.2_5122-5140_s	5122-5140	UUUUUUGUUUUCUUCUUUU	1137	AAAAGAAGAAAACAAAAAA	1706
NM_001735.2_5132-5150_s	5132-5150	UCUUCUUUUUUUAAACAUU	1138	AAUGUUUAAAAAAAGAAGA	1707
NM_001735.2_5139-5157_s	5139-5157	UUUUUAAACAUUCAUAGCU	1139	AGCUAUGAAUGUUUAAAAA	1708
NM_001735.2_5152-5170_s	5152-5170	AUAGCUGGUCUUAUUUGUA	1140	UACAAAUAAGACCAGCUAU	1709
NM_001735.2_5159-5177_s	5159-5177	GUCUUAUUUGUAAAGCUCA	1141	UGAGCUUUACAAAUAAGAC	1710
NM_001735.2_5170-5188_s	5170-5188	AAAGCUCACUUUACUUAGA	1142	UCUAAGUAAAGUGAGCUUU	1711

NM_001735.2_5182-5200_s	5182-5200	ACUUAGAAUUAGUGGCACU	1143	AGUGCCACUAAUUCUAAGU	1712
NM_001735.2_5192-5210_s	5192-5210	AGUGGCACUUGCUUUUAUU	1144	AAUAAAAGCAAGUGCCACU	1713
NM_001735.2_5202-5220_s	5202-5220	GCUUUUAUUAGAGAAUGAU	1145	AUCAUUCUCUAAUAAAAGC	1714
NM_001735.2_5212-5230_s	5212-5230	GAGAAUGAUUUCAAAUGCU	1146	AGCAUUUGAAAUCAUUCUC	1715
NM_001735.2_5220-5238_s	5220-5238	UUUCAAAUGCUGUAACUUU	1147	AAAGUUACAGCAUUUGAAA	1716
NM_001735.2_5231-5249_s	5231-5249	GUAACUUUCUGAAAUAACA	1148	UGUUAUUUCAGAAAGUUAC	1717
NM_001735.2_5241-5259_s	5241-5259	GAAAUAACAUGGCCUUGGA	1149	UCCAAGGCCAUGUUAUUUC	1718
NM_001735.2_5253-5271_s	5253-5271	CCUUGGAGGGCAUGAAGAC	1150	GUCUUCAUGCCCUCCAAGG	1719
NM_001735.2_5259-5277_s	5259-5277	AGGGCAUGAAGACAGAUAC	1151	GUAUCUGUCUUCAUGCCCU	1720
NM_001735.2_5273-5291_s	5273-5291	GAUACUCCUCCAAGGUUAU	1152	AUAACCUUGGAGGAGUAUC	1721
NM_001735.2_5279-5297_s	5279-5297	CCUCCAAGGUUAUUGGACA	1153	UGUCCAAUAACCUUGGAGG	1722
NM_001735.2_5293-5311_s	5293-5311	GGACACCGGAAACAAUAAA	1154	UUUAUUGUUUCCGGUGUCC	1723
NM_001735.2_5301-5319_s	5301-5319	GAAACAAUAAAUUGGAACA	1155	UGUUCCAAUUUAUUGUUUC	1724
NM_001735.2_5311-5329_s	5311-5329	AUUGGAACACCUCCUCAAA	1156	UUUGAGGAGGUGUUCCAAU	1725
NM_001735.2_5322-5340_s	5322-5340	UCCUCAAACCUACCACUCA	1157	UGAGUGGUAGGUUUGAGGA	1726
NM_001735.2_5331-5349_s	5331-5349	CUACCACUCAGGAAUGUUU	1158	AAACAUUCCUGAGUGGUAG	1727
NM_001735.2_5343-5361_s	5343-5361	AAUGUUUGCUGGGGCCGAA	1159	UUCGGCCCCAGCAAACAUU	1728
NM_001735.2_5349-5367_s	5349-5367	UGCUGGGGCCGAAAGAACA	1160	UGUUCUUUCGGCCCCAGCA	1729
NM_001735.2_5360-5378_s	5360-5378	AAAGAACAGUCCAUUGAAA	1161	UUUCAAUGGACUGUUCUUU	1730
NM_001735.2_5371-5389_s	5371-5389	CAUUGAAAGGGAGUAUUAC	1162	GUAAUACUCCCUUUCAAUG	1731
NM_001735.2_5380-5398_s	5380-5398	GGAGUAUUACAAAAACAUG	1163	CAUGUUUUUGUAAUACUCC	1732

NM_001735.2_5391-5409_s	5391-5409	AAAACAUGGCCUUUGCUUG	1164	CAAGCAAAGGCCAUGUUUU	1733
NM_001735.2_5399-5417_s	5399-5417	GCCUUUGCUUGAAAGAAAA	1165	UUUUCUUUCAAGCAAAGGC	1734
NM_001735.2_5409-5427_s	5409-5427	GAAAGAAAAUACCAAGGAA	1166	UUCCUUGGUAUUUUCUUUC	1735
NM_001735.2_5420-5438_s	5420-5438	CCAAGGAACAGGAAACUGA	1167	UCAGUUUCCUGUUCCUUGG	1736
NM_001735.2_5433-5451_s	5433-5451	AACUGAUCAUUAAAGCCUG	1168	CAGGCUUUAAUGAUCAGUU	1737
NM_001735.2_5441-5459_s	5441-5459	AUUAAAGCCUGAGUUUGCU	1169	AGCAAACUCAGGCUUUAAU	1738

【0698】 實例 5：活體內 C5 靜默處理

取一組三隻雌性獼猴(Cynomolgus macaques)，在肩胛與背中線處，經皮下投與 2.5 mg/kg 或 5 mg/kg 劑量之 C5-siRNA AD-58641 或媒劑對照組。進行兩輪投藥過程，每一輪在每個第三天投藥，

投與8劑。在指定時間點收集血清C5，採用專一性檢測C5之ELISA分析法(Abcam)分析(第 13 圖)。C5 含量相對於三個投藥前樣本之平均值校正。在投藥前及投藥後第 23 天(第一輪處理中最後一次投藥後 24 小時)取得樣本，採用全血清化學、血液學與凝血操作盤進行分析。

相對於處理前之血清 C5 蛋白質含量之血清 C5 蛋白質含量分析結果證實，5 mg/kg AD-58641 之投藥療程可以使血清 C5 蛋白質含量降低達 98%(第 12 圖)。最低點時之平均血清 C5 含量下降 97%，此表示肝中之循環 C5 大部份保持原始狀態。經皮下投與之 AD-58641 可以有效、隨劑量變化、且可持續減弱血清 C5 蛋白質含量。經過第一輪投藥後 24 小時，所測定血液學、血清化學或凝血參數均沒有出現變化。

亦採用敏化之綿羊紅血球分析法所分析之血清溶血活性來測定經典途徑活性。相對於最大溶血性與對照組樣本中之背景溶血性計算溶血百分比。計算三隻動物之平均溶血值+/- SEM，並分析(第 13 圖)。在 5 mg/kg 投藥療程中，溶血性下降高達 94%，在最低點平均抑制 92%。最後一次投藥後，仍維持下降之溶血性超過兩週。

【0699】 實例 6：其他 siRNA 之活體外篩選法

取表 20 所示之 C5 正義與反義股序列於 3'-末端經短序列之去氧-胸腺嘧啶核苷酸(dT)修飾(表 21)。採用下列方法測定包含表 21 所列正義與反義序列之雙螺旋之活體外效力。

【0700】 細胞培養與轉染

取 Hep3B 細胞(ATCC, Manassas, VA)於 37°C 與 5% CO_2 蒙氣

下，於 EMEM(ATCC)(補充 10% FBS)中生長至接近匯合，然後使用胰蛋白酶處理，從培養板釋出細胞。進行轉染時，在 384-孔板中，每孔添加 5μl of Opti-MEM 加 0.1μl Lipofectamine RNAiMax (Invitrogen, Carlsbad CA.，目錄編號 13778-150)至 5μl siRNA 雙螺旋中，於室溫下培養 15 分鐘。然後添加 40μl 包含約 5 $x10^3$ 個 Hep3B 細胞之完全生長培養基至 siRNA 混合物中。細胞培養 24 小時後，進行 RNA 純化。依 10nM 最終雙螺旋濃度進行實驗。

【0701】 使用 DYNABEADS mRNA 單離套組(Invitrogen,部件編號：610-12)單離總 RNA

採用 Biotek EL 405 洗滌器之半自動化過程單離 RNA。簡言之，細胞於 75μl 之包含 2μl Dynabead 磁珠之溶胞/結合緩衝液中溶解，然後於設定在 7 之電磁性振盪器(Union Scientific)上混合 10 分鐘。使用磁性板收集磁珠，排出上清液。排出上清液後，使用 90μl 洗滌緩衝液 A 洗滌磁珠，然後使用 90μl 洗滌緩衝液 B 洗滌。然後再使用 100μl 溶離緩衝液洗滌磁珠 2 次後，吸出，直接在 384 孔板中與磁珠結合之 RNA 上產生 cDNA。

【0702】 使用 ABI 高容量 cDNA 反轉錄套組(Applied Biosystems, Foster City, CA, 目錄編號 4368813)合成 cDNA

每個反應製備母混合液：2μl 10X 緩衝液、0.8μl 25X dNTP、2μl 隨機引子、1μl 反轉錄酶、1μl RNase 抑制劑與 3.2μl H_2O，直接加至用於單離 RNA 之 384 孔中與磁珠結合之 RNA 中。分析板隨後於電磁性振盪器上振盪 10 分鐘後，置入 37℃培養箱中 2 小時。經過此培養後，分析板置於 80℃培養箱中振盪 7 分鐘，使酵素失活，並從磁珠中溶離出 RNA/cDNA。

【0703】 即時 PCR

在 384 孔板(Roche，目錄編號 04887301001)中，每孔添加 2 μl cDNA 至包含 0.5 μl GAPDH TaqMan 探針(Applied Biosystems，目錄編號 4326317E)、0.5 μl C5 TaqMan 探針(Applied Biosystems 目錄編號 Hs00156197_M1)與 5 μl Lightcycler 480 探針母混合液(Roche，目錄編號 04887301001)之母混合液中。於 Roche LC480 即時 PCR 系統(Roche)上進行即時 PCR。各雙螺旋分別進行至少兩次獨立之轉染，且各轉染均進行二重複分析。

計算相對倍數變化時，採用 ΔΔCt 方法分析即時數據，並相對於經過 10nM AD-1955 轉染之細胞或偽轉染細胞之分析結果校正。

表 22 出示經過經指定之 dT 修飾之 iRNA 轉染之 Hep3B 細胞之單劑量篩選結果。數據係以殘留之信使序列相對於未處理細胞之百分比表示。

表21.經dT修飾之C5 iRNA

雙螺旋ID	正義序列	SEQ ID NO:	於NM_001735.2中之位置	反義序列	SEQ ID NO:
AD-61779.2	UAUCCGUGGUUUCCUGCUAdTdT	1739	3-21	UAGCAGGAAACCACGGAUAdTdT	2306
AD-61785.2	GGUUUCCUGCUACCUCCAAdTdT	1740	10-28	UUGGAGGUAGCAGGAAACCdTdT	2307
AD-61791.2	CCUCCAACCAUGGGCCUUUdTdT	1741	22-40	AAAGGCCCAUGGUUGGAGGdTdT	2308
AD-61797.2	GGGCCUUUUGGGAAUACUUdTdT	1742	33-51	AAGUAUUCCCAAAAGGCCCdTdT	2309
AD-61803.2	GGAAUACUUUGUUUUUUAAdTdT	1743	43-61	UUAAAAAACAAAGUAUUCCdTdT	2310
AD-61809.2	CUUUGUUUUUUAAUCUUCCdTdT	1744	49-67	GGAAGAUUAAAAAACAAAGdTdT	2311
AD-61815.2	CUUCCUGGGGAAAACCUGGdTdT	1745	63-81	CCAGGUUUUCCCCAGGAAGdTdT	2312
AD-61821.2	GGAAAACCUGGGGACAGGAdTdT	1746	71-89	UCCUGUCCCCAGGUUUUCCdTdT	2313
AD-61780.2	GGGACAGGAGCAAACAUAUdTdT	1747	81-99	AUAUGUUUGCUCCUGUCCCdTdT	2314
AD-61786.2	CAAACAUAUGUCAUUUCAGdTdT	1748	91-109	CUGAAAUGACAUAUGUUUGdTdT	2315
AD-61792.2	CAUUUCAGCACCAAAAAUAdTdT	1749	102-120	UAUUUUUGGUGCUGAAAUGdTdT	2316
AD-61798.2	GCACCAAAAAUAUUCCGUGdTdT	1750	109-127	CACGGAAUAUUUUUGGUGCdTdT	2317
AD-61804.2	CCGUGUUGGAGCAUCUGAAdTdT	1751	123-141	UUCAGAUGCUCCAACACGGdTdT	2318
AD-61810.2	GGAGCAUCUGAAAAUAUUGdTdT	1752	130-148	CAAUAUUUUCAGAUGCUCCdTdT	2319
AD-61816.2	GAAAAUAUUGUGAUUCAAGdTdT	1753	139-157	CUUGAAUCACAAUAUUUUCdTdT	2320
AD-61822.2	GAUUCAAGUUUAUGGAUACdTdT	1754	150-168	GUAUCCAUAAACUUGAAUCdTdT	2321
AD-61781.2	GGAUACACUGAAGCAUUUGdTdT	1755	163-181	CAAAUGCUUCAGUGUAUCCdTdT	2322
AD-61787.2	GAAGCAUUUGAUGCAACAAdTdT	1756	172-190	UUGUUGCAUCAAAUGCUUCdTdT	2323
AD-61793.2	UGCAACAAUCUCUAUUAAAdTdT	1757	183-201	UUUAAUAGAGAUUGUUGCAdTdT	2324
AD-61799.2	AAUCUCUAUUAAAAGUUAUdTdT	1758	189-207	AUAACUUUUAAUAGAGAUUdTdT	2325
AD-61805.2	AAGUUAUCCUGAUAAAAAAdTdT	1759	201-219	UUUUUUAUCAGGAUAACUUdTdT	2326
AD-61811.2	CUGAUAAAAAAUUUAGUUAdTdT	1760	209-227	UAACUAAAUUUUUUAUCAGdTdT	2327
AD-61817.2	UUAGUUACUCCUCAGGCCAdTdT	1761	221-239	UGGCCUGAGGAGUAACUAAdTdT	2328
AD-61823.2	CCUCAGGCCAUGUUCAUUUdTdT	1762	230-248	AAAUGAACAUGGCCUGAGGdTdT	2329

AD-61782.2	UUCAUUUAUCCUCAGAGAAdTdT	1763	242-260	UUCUCUGAGGAUAAAUGAAdTdT	2330
AD-61788.2	CUCAGAGAAUAAAUUCCAAdTdT	1764	252-270	UUGGAAUUUAUUCUCUGAGdTdT	2331
AD-61794.2	AAUAAAUUCCAAAACUCUGdTdT	1765	259-277	CAGAGUUUUGGAAUUUAUUdTdT	2332
AD-61800.2	CUCUGCAAUCUUAACAAUAdTdT	1766	273-291	UAUUGUUAAGAUUGCAGAGdTdT	2333
AD-61806.2	CUUAACAAUACAACCAAAAdTdT	1767	282-300	UUUUGGUUGUAUUGUUAAGdTdT	2334
AD-61812.2	CAACCAAAACAAUUGCCUGdTdT	1768	292-310	CAGGCAAUUGUUUUGGUUGdTdT	2335
AD-61818.2	CAAUUGCCUGGAGGACAAAdTdT	1769	301-319	UUUGUCCUCCAGGCAAUUGdTdT	2336
AD-61824.2	GGACAAAACCCAGUUUCUUdTdT	1770	313-331	AAGAAACUGGGUUUUGUCCdTdT	2337
AD-61783.2	CCAGUUUCUUAUGUGUAUUdTdT	1771	322-340	AAUACACAUAAGAAACUGGdTdT	2338
AD-61789.2	AUGUGUAUUUGGAAGUUGUdTdT	1772	332-350	ACAACUUCCAAAUACACAUdTdT	2339
AD-61795.2	GGAAGUUGUAUCAAAGCAUdTdT	1773	342-360	AUGCUUUGAUACAACUUCCdTdT	2340
AD-61801.2	GUAUCAAAGCAUUUUUUCAAdTdT	1774	349-367	UUGAAAAAUGCUUUGAUACdTdT	2341
AD-61807.2	UUUUCAAAAUCAAAAAGAAdTdT	1775	361-379	UUCUUUUUUGAUUUUGAAAAdTdT	2342
AD-61813.2	CAAAAAGAAUGCCAAUAACdTdT	1776	371-389	GUUAUUGGCAUUCUUUUUGdTdT	2343
AD-61819.2	GCCAAUAACCUAUGACAAUdTdT	1777	381-399	AUUGUCAUAGGUUAUUGGCdTdT	2344
AD-61825.2	CCUAUGACAAUGGAUUUCUdTdT	1778	389-407	AGAAAUCCAUUGUCAUAGGdTdT	2345
AD-61784.2	UGGAUUUCUCUUCAUUCAUdTdT	1779	399-417	AUGAAUGAAGAGAAAUCCAdTdT	2346
AD-61790.2	CAUUCAUACAGACAAACCUdTdT	1780	411-429	AGGUUUGUCUGUAUGAAUGdTdT	2347
AD-61796.2	CAGACAAACCUGUUUAUACdTdT	1781	419-437	GUAUAAACAGGUUUGUCUGdTdT	2348
AD-61802.2	GUUUAUACUCCAGACCAGUdTdT	1782	430-448	ACUGGUCUGGAGUAUAAACdTdT	2349
AD-61808.2	AGACCAGUCAGUAAAAGUUdTdT	1783	441-459	AACUUUUACUGACUGGUCUdTdT	2350
AD-61814.2	AGUAAAAGUUAGAGUUUAUdTdT	1784	450-468	AUAAACUCUAACUUUUACUdTdT	2351
AD-61820.2	AGAGUUUAUUCGUUGAAUGdTdT	1785	460-478	CAUUCAACGAAUAAACUCUdTdT	2352
AD-61826.2	CGUUGAAUGACGACUUGAAdTdT	1786	470-488	UUCAAGUCGUCAUUCAACGdTdT	2353
AD-61832.2	CUUGAAGCCAGCCAAAAGAdTdT	1787	483-501	UCUUUUGGCUGGCUUCAAGdTdT	2354
AD-61838.2	CCAGCCAAAAGAGAAACUGdTdT	1788	490-508	CAGUUUCUCUUUUGGCUGGdTdT	2355
AD-61844.2	AAACUGUCUUAACUUUCAUdTdT	1789	503-521	AUGAAAGUUAAGACAGUUUdTdT	2356

AD-61850.2	AACUUUCAUAGAUCCUGAAdTdT	1790	513-531	UUCAGGAUCUAUGAAAGUUdTdT	2357
AD-61856.2	CAUAGAUCCUGAAGGAUCAdTdT	1791	519-537	UGAUCCUUCAGGAUCUAUGdTdT	2358
AD-61862.2	GAAGGAUCAGAAGUUGACAdTdT	1792	529-547	UGUCAACUUCUGAUCCUUCdTdT	2359
AD-61868.2	UGACAUGGUAGAAGAAAUUdTdT	1793	543-561	AAUUUCUUCUACCAUGUCAdTdT	2360
AD-61827.2	GAAGAAAUUGAUCAUAUUGdTdT	1794	553-571	CAAUAUGAUCAAUUUCUUCdTdT	2361
AD-61833.2	GAUCAUAUUGGAAUUAUCUdTdT	1795	562-580	AGAUAAUUCCAAUAUGAUCdTdT	2362
AD-61839.2	GGAAUUAUCUCUUUUCCUGdTdT	1796	571-589	CAGGAAAAGAGAUAAUUCCdTdT	2363
AD-61845.2	CUCUUUUCCUGACUUCAAGdTdT	1797	579-597	CUUGAAGUCAGGAAAAAGAGdTdT	2364
AD-61851.2	ACUUCAAGAUUCCGUCUAAdTdT	1798	590-608	UUAGACGGAAUCUUGAAGUdTdT	2365
AD-61857.2	CCGUCUAAUCCUAGAUAUGdTdT	1799	601-619	CAUAUCUAGGAUUAGACGGdTdT	2366
AD-61863.2	CCUAGAUAUGGUAUGUGGAdTdT	1800	610-628	UCCACAUACCAUAUCUAGGdTdT	2367
AD-61869.2	UGUGGACGAUCAAGGCUAAdTdT	1801	623-641	UUAGCCUUGAUCGUCCACAdTdT	2368
AD-61828.2	CGAUCAAGGCUAAAUAUAAdTdT	1802	629-647	UUAUAUUUAGCCUUGAUCGdTdT	2369
AD-61834.2	AUAUAAAGAGGACUUUUCAdTdT	1803	642-660	UGAAAAGUCCUCUUUAUAUdTdT	2370
AD-61840.2	GAGGACUUUUCAACAACUGdTdT	1804	649-667	CAGUUGUUGAAAAGUCCUCdTdT	2371
AD-61846.2	CAACUGGAAÇCGCAUAUUUdTdT	1805	662-680	AAAUAUGCGGUUCCAGUUGdTdT	2372
AD-61852.2	CGCAUAUUUUGAAGUUAAAdTdT	1806	672-690	UUUAACUUCAAAAUAUGCGdTdT	2373
AD-61858.2	AAGUUAAAGAAUAUGUCUUdTdT	1807	683-701	AAGACAUAUUCUUUAACUUdTdT	2374
AD-61864.2	GAAUAUGUCUUGCCACAUUdTdT	1808	691-709	AAUGUGGCAAGACAUAUUCdTdT	2375
AD-61870.2	CCACAUUUUUCUGUCUCAAdTdT	1809	703-721	UUGAGACAGAAAAAUGUGGdTdT	2376
AD-61829.2	CUGUCUCAAUCGAGCCAGAdTdT	1810	713-731	UCUGGCUCGAUUGAGACAGdTdT	2377
AD-61835.2	CAAUCGAGCCAGAAUAUAAdTdT	1811	719-737	UUAUAUUCUGGCUCGAUUGdTdT	2378
AD-61841.2	GAAUAUAAUUUCAUUGGUUdTdT	1812	730-748	AACCAAUGAAAUUAUAUUCdTdT	2379
AD-61847.2	AUUGGUUACAAGAACUUUAdTdT	1813	742-760	UAAAGUUCUUGUAACCAAUdTdT	2380
AD-61853.2	AGAACUUUAAGAAUUUUGAdTdT	1814	752-770	UCAAAAUUCUUAAAGUUCUdTdT	2381
AD-61859.2	GAAUUUUGAAAUUACUAUAdTdT	1815	762-780	UAUAGUAAUUUCAAAAUUCdTdT	2382
AD-61865.2	GAAAUUACUAUAAAAAGCAAdTdT	1816	769-787	UUGCUUUUAUAGUAAUUUCdTdT	2383

AD-61871.2	AAAGCAAGAUAUUUUUAUAdTdT	1817	781-799	UAUAAAAAUAUCUUGCUUUdTdT	2384
AD-61830.2	AUAUUUUUAUAAUAAAGUAdTdT	1818	789-807	UACUUUAUUAUAAAAAUAUdTdT	2385
AD-61836.2	AAGUAGUCACUGAGGCUGAdTdT	1819	803-821	UCAGCCUCAGUGACUACUUdTdT	2386
AD-61842.2	CACUGAGGCUGACGUUUAUdTdT	1820	810-828	AUAAACGUCAGCCUCAGUGdTdT	2387
AD-61848.2	CGUUUAUAUCACAUUUGGAdTdT	1821	822-840	UCCAAAUGUGAUAUAAACGdTdT	2388
AD-61854.2	CACAUUUGGAAUAAGAGAAdTdT	1822	831-849	UUCUCUUAUUCCAAAUGUGdTdT	2389
AD-61860.2	AAUAAGAGAAGACUUAAAAdTdT	1823	840-858	UUUUAAGUCUUCUCUUAUUdTdT	2390
AD-61866.2	CUUAAAAGAUGAUCAAAAAdTdT	1824	852-870	UUUUUGAUCAUCUUUUAAGdTdT	2391
AD-61872.2	GAUGAUCAAAAAGAAAUGAdTdT	1825	859-877	UCAUUUCUUUUUGAUCAUCdTdT	2392
AD-61831.2	AAAUGAUGCAAACAGCAAUdTdT	1826	872-890	AUUGCUGUUUGCAUCAUUUdTdT	2393
AD-61837.2	ACAGCAAUGCAAAACACAAdTdT	1827	883-901	UUGUGUUUUGCAUUGCUGUdTdT	2394
AD-61843.2	AAAACACAAUGUUGAUAAAdTdT	1828	893-911	UUUAUCAACAUUGUGUUUUdTdT	2395
AD-61849.2	CAAUGUUGAUAAAUGGAAUdTdT	1829	899-917	AUUCCAUUUAUCAACAUUGdTdT	2396
AD-61855.2	GGAAUUGCUCAAGUCACAUdTdT	1830	913-931	AUGUGACUUGAGCAAUUCCdTdT	2397
AD-61861.2	GCUCAAGUCACAUUUGAUUdTdT	1831	919-937	AAUCAAAUGUGACUUGAGCdTdT	2398
AD-61867.2	AUUUGAUUCUGAAACAGCAdTdT	1832	930-948	UGCUGUUUCAGAAUCAAAUdTdT	2399
AD-62062.1	UGAAACAGCAGUCAAAGAAdTdT	1833	939-957	UUCUUUGACUGCUGUUUCAdTdT	2400
AD-62068.1	CAAAGAACUGUCAUACUACdTdT	1834	951-969	GUAGUAUGACAGUUCUUUGdTdT	2401
AD-62074.1	CAUACUACAGUUUAGAAGAdTdT	1835	962-980	UCUUCUAAACUGUAGUAUGdTdT	2402
AD-62080.1	CAGUUUAGAAGAUUUAAACdTdT	1836	969-987	GUUUAAAUCUUCUAAACUGdTdT	2403
AD-62086.1	UAAACAACAAGUACCUUUAdTdT	1837	983-1001	UAAAGGUACUUGUUGUUUAdTdT	2404
AD-62092.1	CAAGUACCUUUAUAUUGCUdTdT	1838	990-1008	AGCAAUAUAAAGGUACUUGdTdT	2405
AD-62098.1	UAUUGCUGUAACAGUCAUAdTdT	1839	1002-1020	UAUGACUGUUACAGCAAUAdTdT	2406
AD-62104.1	AACAGUCAUAGAGUCUACAdTdT	1840	1011-1029	UGUAGACUCUAUGACUGUUdTdT	2407
AD-62063.1	AGAGUCUACAGGUGGAUUUdTdT	1841	1020-1038	AAAUCCACCUGUAGACUCUdTdT	2408
AD-62069.1	GGAUUUUCUGAAGAGGCAGdTdT	1842	1033-1051	CUGCCUCUUCAGAAAAUCCdTdT	2409
AD-62075.1	GAAGAGGCAGAAAUACCUGdTdT	1843	1042-1060	CAGGUAUUUCUGCCUCUUCdTdT	2410

AD-62081.1	AGAAAUACCUGGCAUCAAAAdTdT	1844	1050-1068	UUUGAUGCCAGGUAUUUCUdTdT	2411
AD-62087.1	GCAUCAAAUAUGUCCUCUCdTdT	1845	1061-1079	GAGAGGACAUAUUUGAUGCdTdT	2412
AD-62093.1	UGUCCUCUCUCCCUACAAAdTdT	1846	1071-1089	UUUGUAGGGAGAGAGGACAdTdT	2413
AD-62099.1	GAAUUUGGUUGCUACUCCUdTdT	1847	1092-1110	AGGAGUAGCAACCAAAUUCdTdT	2414
AD-62105.1	GCUACUCCUCUUUUCCUGAdTdT	1848	1102-1120	UCAGGAAAAGAGGAGUAGCdTdT	2415
AD-62064.1	CUCUUUUCCUGAAGCCUGGdTdT	1849	1109-1127	CCAGGCUUCAGGAAAAGAGdTdT	2416
AD-62070.1	CCUGGGAUUCCAUAUCCCAdTdT	1850	1123-1141	UGGGAUAUGGAAUCCCAGGdTdT	2417
AD-62076.1	CAUAUCCCAUCAAGGUGCAdTdT	1851	1133-1151	UGCACCUUGAUGGGAUAUGdTdT	2418
AD-62082.1	CCAUCAAGGUGCAGGUUAAdTdT	1852	1139-1157	UUAACCUGCACCUUGAUGGdTdT	2419
AD-62088.1	CAGGUUAAAGAUUCGCUUGdTdT	1853	1150-1168	CAAGCGAAUCUUUAACCUGdTdT	2420
AD-62094.1	UUCGCUUGACCAGUUGGUAdTdT	1854	1161-1179	UACCAACUGGUCAAGCGAAdTdT	2421
AD-62100.1	CCAGUUGGUAGGAGGAGUCdTdT	1855	1170-1188	GACUCCUCCUACCAACUGGdTdT	2422
AD-62106.1	GGAGGAGUCCCAGUAACACdTdT	1856	1180-1198	GUGUUACUGGGACUCCUCCdTdT	2423
AD-62065.1	CAGUAACACUGAAUGCACAdTdT	1857	1190-1208	UGUGCAUUCAGUGUUACUGdTdT	2424
AD-62071.1	GAAUGCACAAACAAUUGAUdTdT	1858	1200-1218	AUCAAUUGUUUGUGCAUUCdTdT	2425
AD-62077.1	AACAAUUGAUGUAAACCAAdTdT	1859	1209-1227	UUGGUUUACAUCAAUUGUUdTdT	2426
AD-62083.1	UAAACCAAGAGACAUCUGAdTdT	1860	1220-1238	UCAGAUGUCUCUUGGUUUAdTdT	2427
AD-62089.1	CAUCUGACUUGGAUCCAAGdTdT	1861	1232-1250	CUUGGAUCCAAGUCAGAUGdTdT	2428
AD-62095.1	GAUCCAAGCAAAAGUGUAAdTdT	1862	1243-1261	UUACACUUUUGCUUGGAUCdTdT	2429
AD-62101.1	CAAAAGUGUAACACGUGUUdTdT	1863	1251-1269	AACACGUGUUACACUUUUGdTdT	2430
AD-62107.1	AACACGUGUUGAUGAUGGAdTdT	1864	1260-1278	UCCAUCAUCAACACGUGUUdTdT	2431
AD-62066.1	UGAUGGAGUAGCUUCCUUUdTdT	1865	1272-1290	AAAGGAAGCUACUCCAUCAdTdT	2432
AD-62072.1	GUAGCUUCCUUUGUGCUUAdTdT	1866	1279-1297	UAAGCACAAAGGAAGCUACdTdT	2433
AD-62078.1	GCUUAAUCUCCCAUCUGGAdTdT	1867	1293-1311	UCCAGAUGGGAGAUUAAGCdTdT	2434
AD-62084.1	CCAUCUGGAGUGACGGUGCdTdT	1868	1303-1321	GCACCGUCACUCCCAGAUGGdTdT	2435
AD-62090.1	UGACGGUGCUGGAGUUUAAdTdT	1869	1313-1331	UUAAACUCCCAGCACCGUCAdTdT	2436
AD-62096.1	GCUGGAGUUUAAUGUCAAAdTdT	1870	1320-1338	UUUGACAUUAAACUCCAGCdTdT	2437

AD-62102.1	UGUCAAAACUGAUGCUCCAdTdT	1871	1332-1350	UGGAGCAUCAGUUUUGACAdTdT	2438
AD-62108.1	GAUGCUCCAGAUCUUCCAGdTdT	1872	1342-1360	CUGGAAGAUCUGGAGCAUCdTdT	2439
AD-62067.1	CAGAUCUUCCAGAAGAAAAdTdT	1873	1349-1367	UUUUCUUCUGGAAGAUCUGdTdT	2440
AD-62073.1	AGAAAAUCAGGCCAGGGAAdTdT	1874	1362-1380	UUCCCUGGCCUGAUUUUCUdTdT	2441
AD-62079.1	GGCCAGGGAAGGUUACCGAdTdT	1875	1371-1389	UCGGUAACCUUCCCUGGCCdTdT	2442
AD-62085.1	GUUACCGAGCAAUAGCAUAdTdT	1876	1382-1400	UAUGCUAUUGCUCGGUAACdTdT	2443
AD-62091.1	AUAGCAUACUCAUCUCUCAdTdT	1877	1393-1411	UGAGAGAUGAGUAUGCUAUdTdT	2444
AD-62097.1	UACUCAUCUCUCAGCCAAAdTdT	1878	1399-1417	UUUGGCUGAGAGAUGAGUAdTdT	2445
AD-62103.1	GCCAAAGUUACCUUUAUAUdTdT	1879	1412-1430	AUAUAAAGGUAACUUUGGCdTdT	2446
AD-62109.1	CCUUUAUAUUGAUUGGACUdTdT	1880	1422-1440	AGUCCAAUCAAUAUAAAGGdTdT	2447
AD-62115.1	GAUUGGACUGAUAACCAUAdTdT	1881	1432-1450	UAUGGUUAUCAGUCCAAUCdTdT	2448
AD-62121.1	CUGAUAACCAUAAGGCUUUdTdT	1882	1439-1457	AAAGCCUUAUGGUUAUCAGdTdT	2449
AD-62127.1	AGGCUUUGCUAGUGGGAGAdTdT	1883	1451-1469	UCUCCCACUAGCAAAGCCUdTdT	2450
AD-62133.1	GUGGGAGAACAUCUGAAUAdTdT	1884	1462-1480	UAUUCAGAUGUUCUCCCACdTdT	2451
AD-62139.1	CAUCUGAAUAUUAUUGUUAdTdT	1885	1471-1489	UAACAAUAAUAUUCAGAUGdTdT	2452
AD-62145.1	UAUUAUUGUUACCCCCAAAdTdT	1886	1479-1497	UUUGGGGGUAACAAUAAUAdTdT	2453
AD-62151.1	CCCAAAAGCCCAUAUAUUGdTdT	1887	1492-1510	CAAUAUAUGGGCUUUUGGGdTdT	2454
AD-62110.1	CCAAAAGCCCAUAUAUUGAdTdT	1888	1493-1511	UCAAUAUAUGGGCUUUUGGdTdT	2455
AD-62116.1	CAAAAGCCCAUAUAUUGACdTdT	1889	1494-1512	GUCAAUAUAUGGGCUUUUGdTdT	2456
AD-62122.1	AAAAGCCCAUAUAUUGACAdTdT	1890	1495-1513	UGUCAAUAUAUGGGCUUUUdTdT	2457
AD-62128.1	AAAGCCCAUAUAUUGACAAdTdT	1891	1496-1514	UUGUCAAUAUAUGGGCUUUdTdT	2458
AD-62134.1	AAGCCCAUAUAUUGACAAAdTdT	1892	1497-1515	UUUGUCAAUAUAUGGGCUUdTdT	2459
AD-62140.1	AGCCCAUAUAUUGACAAAAdTdT	1893	1498-1516	UUUUGUCAAUAUAUGGGCUdTdT	2460
AD-62146.1	GCCCAUAUAUUGACAAAAUdTdT	1894	1499-1517	AUUUUGUCAAUAUAUGGGCdTdT	2461
AD-62152.1	CCCAUAUAUUGACAAAAUAdTdT	1895	1500-1518	UAUUUUGUCAAUAUAUGGGdTdT	2462
AD-62111.1	CCAUAUAUUGACAAAAUAAdTdT	1896	1501-1519	UUAUUUUGUCAAUAUAUGGdTdT	2463
AD-62117.1	CAUAUAUUGACAAAAUAACdTdT	1897	1502-1520	GUUAUUUUGUCAAUAUAUGdTdT	2464

AD-62123.1	AUAUAUUGACAAAAUAACUdTdT	1898	1503-1521	AGUUAUUUUGUCAAUAUAUdTdT	2465
AD-62129.1	UAUAUUGACAAAAUAACUCdTdT	1899	1504-1522	GAGUUAUUUUGUCAAUAUAdTdT	2466
AD-62135.1	AUAUUGACAAAAUAACUCAdTdT	1900	1505-1523	UGAGUUAUUUUGUCAAUAUdTdT	2467
AD-62141.1	UAUUGACAAAAUAACUCACdTdT	1901	1506-1524	GUGAGUUAUUUUGUCAAUAdTdT	2468
AD-62147.1	AUUGACAAAAUAACUCACUdTdT	1902	1507-1525	AGUGAGUUAUUUUGUCAAUdTdT	2469
AD-62153.1	UUGACAAAAUAACUCACUAdTdT	1903	1508-1526	UAGUGAGUUAUUUUGUCAAdTdT	2470
AD-62112.1	UGACAAAAUAACUCACUAUdTdT	1904	1509-1527	AUAGUGAGUUAUUUUGUCAdTdT	2471
AD-62118.1	GACAAAAUAACUCACUAUAdTdT	1905	1510-1528	UAUAGUGAGUUAUUUUGUCdTdT	2472
AD-62124.1	AAAAUAACUCACUAUAAUUdTdT	1906	1513-1531	AAUUAUAGUGAGUUAUUUUdTdT	2473
AD-62130.1	AAAUAACUCACUAUAAUUAdTdT	1907	1514-1532	UAAUUAUAGUGAGUUAUUUdTdT	2474
AD-62136.1	AAUAACUCACUAUAAUUACdTdT	1908	1515-1533	GUAAUUAUAGUGAGUUAUUdTdT	2475
AD-62142.1	AUAACUCACUAUAAUUACUdTdT	1909	1516-1534	AGUAAUUAUAGUGAGUUAUdTdT	2476
AD-62148.1	AACUCACUAUAAUUACUUGdTdT	1910	1518-1536	CAAGUAAUUAUAGUGAGUUdTdT	2477
AD-62154.1	ACUCACUAUAAUUACUUGAdTdT	1911	1519-1537	UCAAGUAAUUAUAGUGAGUdTdT	2478
AD-62113.1	CUCACUAUAAUUACUUGAUdTdT	1912	1520-1538	AUCAAGUAAUUAUAGUGAGdTdT	2479
AD-62119.1	UCACUAUAAUUACUUGAUUdTdT	1913	1521-1539	AAUCAAGUAAUUAUAGUGAdTdT	2480
AD-62125.1	ACUAUAAUUACUUGAUUUUdTdT	1914	1523-1541	AAAAUCAAGUAAUUAUAGUdTdT	2481
AD-62131.1	CUAUAAUUACUUGAUUUUAdTdT	1915	1524-1542	UAAAAUCAAGUAAUUAUAGdTdT	2482
AD-62137.1	UAUAAUUACUUGAUUUUAUdTdT	1916	1525-1543	AUAAAAUCAAGUAAUUAUAdTdT	2483
AD-62143.1	AUAAUUACUUGAUUUUAUCdTdT	1917	1526-1544	GAUAAAAUCAAGUAAUUAUdTdT	2484
AD-62149.1	UAAUUACUUGAUUUUAUCCdTdT	1918	1527-1545	GGAUAAAAUCAAGUAAUUAdTdT	2485
AD-62155.1	AAUUACUUGAUUUUAUCCAdTdT	1919	1528-1546	UGGAUAAAAUCAAGUAAUUdTdT	2486
AD-62114.1	AUUACUUGAUUUUAUCCAAdTdT	1920	1529-1547	UUGGAUAAAAUCAAGUAAUdTdT	2487
AD-62120.1	UUAUCCAAGGGCAAAAUUAdTdT	1921	1540-1558	UAAUUUUGCCCUUGGAUAAdTdT	2488
AD-62126.1	GCAAAAUUAUCCACUUUGGdTdT	1922	1550-1568	CCAAAGUGGAUAAUUUUGCdTdT	2489
AD-62132.1	CACUUUGGCACGAGGGAGAdTdT	1923	1561-1579	UCUCCCUCGUGCCAAAGUGdTdT	2490
AD-62138.1	CGAGGGAGAAAUUUUCAGAdTdT	1924	1571-1589	UCUGAAAAUUUCUCCCUCGdTdT	2491

AD-62144.1	AUUUUCAGAUGCAUCUUAUdTdT	1925	1581-1599	AUAAGAUGCAUCUGAAAAUdTdT	2492
AD-62150.1	GCAUCUUAUCAAAGUAUAAdTdT	1926	1591-1609	UUAUACUUUGAUAAGAUGCdTdT	2493
AD-62156.1	CAAAGUAUAAACAUUCCAGdTdT	1927	1600-1618	CUGGAAUGUUUAUACUUUGdTdT	2494
AD-62162.1	AUUCCAGUAACACAGAACAdTdT	1928	1612-1630	UGUUCUGUGUUACUGGAAUdTdT	2495
AD-62168.1	CACAGAACAUGGUUCCUUCdTdT	1929	1622-1640	GAAGGAACCAUGUUCUGUGdTdT	2496
AD-62174.1	GGUUCCUUCAUCCCGACUUdTdT	1930	1632-1650	AAGUCGGGAUGAAGGAACCdTdT	2497
AD-62180.1	CCCGACUUCUGGUCUAUUAdTdT	1931	1643-1661	UAAUAGACCAGAAGUCGGGdTdT	2498
AD-62186.1	GGUCUAUUACAUCGUCACAdTdT	1932	1653-1671	UGUGACGAUGUAAUAGACCdTdT	2499
AD-62192.1	AUCGUCACAGGAGAACAGAdTdT	1933	1663-1681	UCUGUUCUCCUGUGACGAUdTdT	2500
AD-62198.1	CAGGAGAACAGACAGCAGAdTdT	1934	1670-1688	UCUGCUGUCUGUUCUCCUGdTdT	2501
AD-62157.1	CAGCAGAAUUAGUGUCUGAdTdT	1935	1682-1700	UCAGACACUAAUUCUGCUGdTdT	2502
AD-62163.1	GUGUCUGAUUCAGUCUGGUdTdT	1936	1693-1711	ACCAGACUGAAUCAGACACdTdT	2503
AD-62169.1	CAGUCUGGUUAAAUAUUGAdTdT	1937	1703-1721	UCAAUAUUUAACCAGACUGdTdT	2504
AD-62175.1	GUUAAAUAUUGAAGAAAAAdTdT	1938	1710-1728	UUUUUCUUCAAUAUUUAACdTdT	2505
AD-62181.1	AGAAAAAUGUGGCAACCAGdTdT	1939	1722-1740	CUGGUUGCCACAUUUUUCUdTdT	2506
AD-62187.1	GCAACCAGCUCCAGGUUCAdTdT	1940	1733-1751	UGAACCUGGAGCUGGUUGCdTdT	2507
AD-62193.1	GCUCCAGGUUCAUCUGUCUdTdT	1941	1740-1758	AGACAGAUGAACCUGGAGCdTdT	2508
AD-62199.1	AUCUGUCUCCUGAUGCAGAdTdT	1942	1751-1769	UCUGCAUCAGGAGACAGAUdTdT	2509
AD-62158.1	GAUGCAGAUGCAUAUUCUCdTdT	1943	1762-1780	GAGAAUAUGCAUCUGCAUCdTdT	2510
AD-62164.1	GCAUAUUCUCCAGGCCAAAdTdT	1944	1771-1789	UUUGGCCUGGAGAAUAUGCdTdT	2511
AD-62170.1	AGGCCAAACUGUGUCUCUUdTdT	1945	1782-1800	AAGAGACACAGUUUGGCCUdTdT	2512
AD-62176.1	GUGUCUCUUAAUAUGGCAAdTdT	1946	1792-1810	UUGCCAUAUUAAGAGACACdTdT	2513
AD-62182.1	UUAAUAUGGCAACUGGAAUdTdT	1947	1799-1817	AUUCCAGUUGCCAUAUUAAdTdT	2514
AD-62188.1	AACUGGAAUGGAUUCCUGGdTdT	1948	1809-1827	CCAGGAAUCCAUUCCAGUUdTdT	2515
AD-62194.1	UUCCUGGGUGGCAUUAGCAdTdT	1949	1821-1839	UGCUAAUGCCACCCAGGAAdTdT	2516
AD-62200.1	GGCAUUAGCAGCAGUGGACdTdT	1950	1830-1848	GUCCACUGCUGCUAAUGCCdTdT	2517
AD-62159.1	AGUGGACAGUGCUGUGUAUdTdT	1951	1842-1860	AUACACAGCACUGUCCACUdTdT	2518

AD-62165.1	GCUGUGUAUGGAGUCCAAAdTdT	1952	1852-1870	UUUGGACUCCAUACACAGCdTdT	2519
AD-62171.1	AGUCCAAAGAGGAGCCAAAdTdT	1953	1863-1881	UUUGGCUCCUCUUUGGACUdTdT	2520
AD-62177.1	AGAGGAGCCAAAAAGCCCUdTdT	1954	1870-1888	AGGGCUUUUUGGCUCCUCUdTdT	2521
AD-62183.1	AGCCCUUGGAAAGAGUAUUdTdT	1955	1883-1901	AAUACUCUUUCCAAGGGCUdTdT	2522
AD-62189.1	AAGAGUAUUUCAAUUCUUAdTdT	1956	1893-1911	UAAGAAUUGAAAUACUCUUdTdT	2523
AD-62195.1	UUUCAAUUCUUAGAGAAGAdTdT	1957	1900-1918	UCUUCUCUAAGAAUUGAAAdTdT	2524
AD-62201.1	GAGAAGAGUGAUCUGGGCUdTdT	1958	1912-1930	AGCCCAGAUCACUCUUCUCdTdT	2525
AD-62160.1	UGAUCUGGGCUGUGGGGCAdTdT	1959	1920-1938	UGCCCCACAGCCCAGAUCAdTdT	2526
AD-62166.1	GGGGCAGGUGGGUGGCCUCAdTdT	1960	1933-1951	UGAGGCCACCACCUGCCCCdTdT	2527
AD-62172.1	GUGGCCUCAACAAUGCCAAdTdT	1961	1943-1961	UUGGCAUUGUUGAGGCCACdTdT	2528
AD-62178.1	CAACAAUGCCAAUGUGUUCdTdT	1962	1950-1968	GAACACAUUGGCAUUGUUGdTdT	2529
AD-62184.1	CAAUGUGUUCCACCUAGCUdTdT	1963	1959-1977	AGCUAGGUGGAACACAUUGdTdT	2530
AD-62190.1	CACCUAGCUGGACUUACCUdTdT	1964	1969-1987	AGGUAAGUCCAGCUAGGUGdTdT	2531
AD-62196.1	GACUUACCUUCCUCACUAAdTdT	1965	1979-1997	UUAGUGAGGAAGGUAAGUCdTdT	2532
AD-62202.1	UCACUAAUGCAAAUGCAGAdTdT	1966	1991-2009	UCUGCAUUUGCAUUAGUGAdTdT	2533
AD-62161.1	AAAUGCAGAUGACUCCCAAdTdT	1967	2001-2019	UUGGGAGUCAUCUGCAUUUdTdT	2534
AD-62167.1	CUCCCAAGAAAAAUGAUGAAdTdT	1968	2013-2031	UUCAUCAUUUUUCUUGGGAGdTdT	2535
AD-62173.1	CCUUGUAAAGAAAUUCUCAdTdT	1969	2032-2050	UGAGAAUUUCUUUACAAGGdTdT	2536
AD-62179.1	AAUUCUCAGGCCAAGAAGAdTdT	1970	2043-2061	UCUUCUUGGCCUGAGAAUUdTdT	2537
AD-62185.1	CCAAGAAGAACGCUGCAAAdTdT	1971	2053-2071	UUUGCAGCGUUCUUCUUGGdTdT	2538
AD-62191.1	CGCUGCAAAAGAAGAUAGAdTdT	1972	2063-2081	UCUAUCUUCUUUUGCAGCGdTdT	2539
AD-62197.1	AAAGAAGAUAGAAGAAAUAdTdT	1973	2070-2088	UAUUUCUUCUAUCUUCUUUdTdT	2540
AD-62203.1	AGAAAUAGCUGCUAAAAUAUdTdT	1974	2082-2100	AUAUUUAGCAGCUAUUUCUdTdT	2541
AD-62209.1	GCUGCUAAAUAUAAACAUUdTdT	1975	2089-2107	AAUGUUUAUAUUUAGCAGCdTdT	2542
AD-62215.1	ACAUUCAGUAGUGAAGAAAdTdT	1976	2103-2121	UUUCUUCACUACUGAAUGUdTdT	2543
AD-62221.1	GUAGUGAAGAAAUGUUGUUdTdT	1977	2110-2128	AACAACAUUUCUUCACUACdTdT	2544
AD-62227.1	AAAUGUUGUUACGAUGGAGdTdT	1978	2119-2137	CUCCAUCGUAACAACAUUUdTdT	2545

AD-62233.1	CGAUGGAGCCUGCGUUAAUdTdT	1979	2130-2148	AUUAACGCAGGCUCCAUCGdTdT	2546
AD-62239.1	CGUUAAUAAUGAUGAAACCdTdT	1980	2142-2160	GGUUUCAUCAUUAUUAACGdTdT	2547
AD-62245.1	AUGAUGAAACCUGUGAGCAdTdT	1981	2150-2168	UGCUCACAGGUUUCAUCAUdTdT	2548
AD-62204.1	CUGUGAGCAGCGAGCUGCAdTdT	1982	2160-2178	UGCAGCUCGCUGCUCACAGdTdT	2549
AD-62210.1	CGAGCUGCACGGAUUAGUUdTdT	1983	2170-2188	AACUAAUCCGUGCAGCUCGdTdT	2550
AD-62216.1	GGAUUAGUUUAGGGCCAAGdTdT	1984	2180-2198	CUUGGCCCUAAACUAAUCCdTdT	2551
AD-62222.1	GGGCCAAGAUGCAUCAAAGdTdT	1985	2191-2209	CUUUGAUGCAUCUUGGCCCdTdT	2552
AD-62228.1	CAUCAAAGCUUUCACUGAAdTdT	1986	2202-2220	UUCAGUGAAAGCUUUGAUGdTdT	2553
AD-62234.1	GCUUUCACUGAAUGUUGUGdTdT	1987	2209-2227	CACAACAUUCAGUGAAAGCdTdT	2554
AD-62240.1	AAUGUUGUGUCGUGCAAGdTdT	1988	2219-2237	CUUGCGACGACACAACAUUdTdT	2555
AD-62246.1	CGUCGCAAGCCAGCUCCCGUdTdT	1989	2229-2247	ACGGAGCUGGGCUUGCGACGdTdT	2556
AD-62205.1	GCUCCGUGCUAAUAUCUCUdTdT	1990	2241-2259	AGAGAUAUUAGCACGGAGCdTdT	2557
AD-62211.1	CUAAUAUCUCUCAUAAAGAdTdT	1991	2249-2267	UCUUUAUGAGAGAUAUUAGdTdT	2558
AD-62217.1	AAAGACAUGCAAUUGGGAAdTdT	1992	2263-2281	UUCCCAAUUGCAUGUCUUUdTdT	2559
AD-62223.1	CAAUUGGGAAGGCUACACAdTdT	1993	2272-2290	UGUGUAGCCUUCCCAAUUGdTdT	2560
AD-62229.1	GCUACACAUGAAGACCCUGdTdT	1994	2283-2301	CAGGGUCUUCAUGUGUAGCdTdT	2561
AD-62235.1	CAUGAAGACCCUGUUACCAdTdT	1995	2289-2307	UGGUAACAGGGUCUUCAUGdTdT	2562
AD-62241.1	UACCAGUAAGCAAGCCAGAdTdT	1996	2303-2321	UCUGGCUUGCUUACUGGUAdTdT	2563
AD-62247.1	AGCAAGCCAGAAAUUCGGAdTdT	1997	2311-2329	UCCGAAUUUCUGGCUUGCUdTdT	2564
AD-62206.1	AGAAAUUCGGAGUUAUUUUdTdT	1998	2319-2337	AAAAUAACUCCGAAUUUCUdTdT	2565
AD-62212.1	AGUUAUUUUCCAGAAAGCUdTdT	1999	2329-2347	AGCUUUCUGGAAAAUAACUdTdT	2566
AD-62218.1	CAGAAAGCUGGUUGUGGGAdTdT	2000	2339-2357	UCCCACAACCAGCUUUCUGdTdT	2567
AD-62224.1	GUGGGAAGUUCAUCUUGUUdTdT	2001	2352-2370	AACAAGAUGAACUUCCCACdTdT	2568
AD-62230.1	UCAUCUUGUUCCCAGAAGAdTdT	2002	2361-2379	UCUUCUGGGAACAAGAUGAdTdT	2569
AD-62236.1	CCAGAAGAAAACAGUUGCAdTdT	2003	2372-2390	UGCAACUGUUUUCUUCUGGdTdT	2570
AD-62242.1	CAGUUGCAGUUUGCCCUACdTdT	2004	2383-2401	GUAGGGCAAACUGCAACUGdTdT	2571
AD-62248.1	CAGUUUGCCCUACCUGAUUdTdT	2005	2389-2407	AAUCAGGUAGGGCAAACUGdTdT	2572

AD-62207.1	CCUGAUUCUCUAACCACCUdTdT	2006	2401-2419	AGGUGGUUAGAGAAUCAGGdTdT	2573
AD-62213.1	ACCACCUGGGAAAUUCAAGdTdT	2007	2413-2431	CUUGAAUUUCCCAGGUGGUdTdT	2574
AD-62219.1	GAAAUUCAAGGCGUUGGCAdTdT	2008	2422-2440	UGCCAACGCCUUGAAUUUCdTdT	2575
AD-62225.1	CGUUGGCAUUUCAAACACUdTdT	2009	2433-2451	AGUGUUUGAAAUGCCAACGdTdT	2576
AD-62231.1	CAUUUCAAACACUGGUAUAdTdT	2010	2439-2457	UAUACCAGUGUUUGAAAUGdTdT	2577
AD-62237.1	GUAUAUGUGUUGCUGAUACdTdT	2011	2453-2471	GUAUCAGCAACACAUAUACdTdT	2578
AD-62243.1	UGCUGAUACUGUCAAGGCAdTdT	2012	2463-2481	UGCCUUGACAGUAUCAGCAdTdT	2579
AD-62249.1	CUGUCAAGGCAAAGGUGUUdTdT	2013	2471-2489	AACACCUUUGCCUUGACAGdTdT	2580
AD-62208.1	AGGUGUUCAAAGAUGUCUUdTdT	2014	2483-2501	AAGACAUCUUUGAACACCUdTdT	2581
AD-62214.1	CAAAGAUGUCUUCCUGGAAdTdT	2015	2490-2508	UUCCAGGAAGACAUCUUUGdTdT	2582
AD-62220.1	CUUCCUGGAAAUGAAUAUAdTdT	2016	2499-2517	UAUAUUCAUUUCCAGGAAGdTdT	2583
AD-62226.1	GAAUAUACCAUAUUCUGUUdTdT	2017	2511-2529	AACAGAAUAUGGUAUAUUCdTdT	2584
AD-62232.1	AUAUUCUGUUGUACGAGGAdTdT	2018	2520-2538	UCCUCGUACAACAGAAUAUdTdT	2585
AD-62238.1	CGAGGAGAACAGAUCCAAUdTdT	2019	2533-2551	AUUGGAUCUGUUCUCCUCGdTdT	2586
AD-62244.1	GAACAGAUCCAAUUGAAAGdTdT	2020	2539-2557	CUUUCAAUUGGAUCUGUUCdTdT	2587
AD-61874.1	GAAAGGAACUGUUUACAACdTdT	2021	2553-2571	GUUGUAAACAGUUCCUUUCdTdT	2588
AD-61880.1	ACUGUUUACAACUAUAGGAdTdT	2022	2560-2578	UCCUAUAGUUGUAAACAGUdTdT	2589
AD-61886.1	AACUAUAGGACUUCUGGGAdTdT	2023	2569-2587	UCCCAGAAGUCCUAUAGUUdTdT	2590
AD-61892.1	UGGGAUGCAGUUCUGUGUUdTdT	2024	2583-2601	AACACAGAACUGCAUCCCAdTdT	2591
AD-61898.1	GUUCUGUGUUAAAAUGUCUdTdT	2025	2592-2610	AGACAUUUUAACACAGAACdTdT	2592
AD-61904.1	UUAAAAUGUCUGCUGUGGAdTdT	2026	2600-2618	UCCACAGCAGACAUUUUAAdTdT	2593
AD-61910.1	CUGUGGAGGGAAUCUGCACdTdT	2027	2612-2630	GUGCAGAUUCCCUCCACAGdTdT	2594
AD-61916.1	GGAAUCUGCACUUCGGAAAdTdT	2028	2620-2638	UUUCCGAAGUGCAGAUUCCdTdT	2595
AD-61875.1	CGGAAAGCCCAGUCAUUGAdTdT	2029	2633-2651	UCAAUGACUGGGCUUUCCGdTdT	2596
AD-61881.1	CCAGUCAUUGAUCAUCAGGdTdT	2030	2641-2659	CCUGAUGAUCAAUGACUGGdTdT	2597
AD-61887.1	CAUCAGGGCACAAAGUCCUdTdT	2031	2653-2671	AGGACUUUGUGCCCUGAUGdTdT	2598
AD-61893.1	GGCACAAAGUCCUCCCAAAUdTdT	2032	2659-2677	AUUUGGGAGGACUUUGUGCCdTdT	2599

AD-61899.1	CAAAUGUGUGCGCCAGAAAdTdT	2033	2673-2691	UUUCUGGCGCACACAUUUGdTdT	2600
AD-61905.1	GCGCCAGAAAGUAGAGGGCdTdT	2034	2682-2700	GCCCUCUACUUUCUGGCGCdTdT	2601
AD-61911.1	AGUAGAGGGCUCCUCCAGUdTdT	2035	2691-2709	ACUGGAGGAGCCCUCUACUdTdT	2602
AD-61917.1	CCUCCAGUCACUUGGUGACdTdT	2036	2702-2720	GUCACCAAGUGACUGGAGGdTdT	2603
AD-61876.1	UCACUUGGUGACAUUCACUdTdT	2037	2709-2727	AGUGAAUGUCACCAAGUGAdTdT	2604
AD-61882.1	CAUUCACUGUGCUUCCUCUdTdT	2038	2720-2738	AGAGGAAGCACAGUGAAUGdTdT	2605
AD-61888.1	GGAAAUUGGCCUUCACAACdTdT	2039	2739-2757	GUUGUGAAGGCCAAUUUCCdTdT	2606
AD-61894.1	CUUCACAACAUCAAUUUUUdTdT	2040	2749-2767	AAAAAUUGAUGUUGUGAAGdTdT	2607
AD-61900.1	AAUUUUUCACUGGAGACUUdTdT	2041	2761-2779	AAGUCUCCAGUGAAAAAUUdTdT	2608
AD-61906.1	CUGGAGACUUGGUUUGGAAdTdT	2042	2770-2788	UUCCAAACCAAGUCUCCAGdTdT	2609
AD-61912.1	GGUUUGGAAAAGAAAUCUUdTdT	2043	2780-2798	AAGAUUUCUUUUCCAAACCdTdT	2610
AD-61918.1	AAUCUUAGUAAAAAACAUUAdTdT	2044	2793-2811	UAAUGUUUUUACUAAGAUUdTdT	2611
AD-61877.1	AAAAACAUUACGAGUGGUGdTdT	2045	2802-2820	CACCACUCGUAAUGUUUUUdTdT	2612
AD-61883.1	GAGUGGUGCCAGAAGGUGUdTdT	2046	2813-2831	ACACCUUCUGGCACCACUCdTdT	2613
AD-61889.1	AGAAGGUGUCAAAAGGGAAdTdT	2047	2823-2841	UUCCCUUUUGACACCUUCUdTdT	2614
AD-61895.1	UGUCAAAAGGGAAAGCUAUdTdT	2048	2829-2847	AUAGCUUUCCCUUUUGACAdTdT	2615
AD-61901.1	GCUAUUCUGGUGUUACUUUdTdT	2049	2843-2861	AAAGUAACACCAGAAUAGCdTdT	2616
AD-61907.1	GUGUUACUUUGGAUCCUAGdTdT	2050	2852-2870	CUAGGAUCCAAAGUAACACdTdT	2617
AD-61913.1	GGAUCCUAGGGGUAUUUAUdTdT	2051	2862-2880	AUAAAUACCCCUAGGAUCCdTdT	2618
AD-61919.1	GGUAUUUAUGGUACCAUUAdTdT	2052	2872-2890	UAAUGGUACCAUAAAUACCdTdT	2619
AD-61878.1	GUACCAUUAGCAGACGAAAdTdT	2053	2882-2900	UUUCGUCUGCUAAUGGUACdTdT	2620
AD-61884.1	CAGACGAAAGGAGUUCCCAdTdT	2054	2892-2910	UGGGAACUCCUUUCGUCUGdTdT	2621
AD-61890.1	AGGAGUUCCCAUACAGGAUdTdT	2055	2900-2918	AUCCUGUAUGGGAACUCCUdTdT	2622
AD-61896.1	CAUACAGGAUACCCUUAGAdTdT	2056	2909-2927	UCUAAGGGUAUCCUGUAUGdTdT	2623
AD-61902.1	CUUAGAUUUGGUCCCCAAAdTdT	2057	2922-2940	UUUGGGGACCAAAUCUAAGdTdT	2624
AD-61908.1	UCCCCAAAACAGAAAUCAAdTdT	2058	2933-2951	UUGAUUUCUGUUUUGGGGAdTdT	2625
AD-61914.1	ACAGAAAUCAAAAGGAUUUdTdT	2059	2941-2959	AAAUCCUUUUGAUUUCUGUdTdT	2626

AD-61920.1	AAAGGAUUUUGAGUGUAAAdTdT	2060	2951-2969	UUUACACUCAAAAUCCUUUdTdT	2627
AD-61879.1	AGUGUAAAAGGACUGCUUGdTdT	2061	2962-2980	CAAGCAGUCCUUUUACACUdTdT	2628
AD-61885.1	AAGGACUGCUUGUAGGUGAdTdT	2062	2969-2987	UCACCUACAAGCAGUCCUUdTdT	2629
AD-61891.1	GUAGGUGAGAUCUUGUCCUGdTdT	2063	2980-2998	CAGACAAGAUCUCACCUACdTdT	2630
AD-61897.1	AUCUUGUCUGCAGUUCUAAdTdT	2064	2989-3007	UUAGAACUGCAGACAAGAUdTdT	2631
AD-61903.1	GUUCUAAGUCAGGAAGGCAdTdT	2065	3001-3019	UGCCUUCCUGACUUAGAACdTdT	2632
AD-61909.1	GAAGGCAUCAAUAUCCUAAdTdT	2066	3013-3031	UUAGGAUAUUGAUGCCUUCdTdT	2633
AD-61915.1	UCAAUAUCCUAACCCACCUdTdT	2067	3020-3038	AGGUGGGUUAGGAUAUUGAdTdT	2634
AD-61921.1	CCACCUCCCCCAAAGGGAGUdTdT	2068	3033-3051	ACUCCCUUUGGGGAGGUGGdTdT	2635
AD-61927.1	CCCCAAAGGGAGUGCAGAGdTdT	2069	3039-3057	CUCUGCACUCCCUUUGGGGdTdT	2636
AD-61933.1	GUGCAGAGGCGGAGCUGAUdTdT	2070	3050-3068	AUCAGCUCCGCCUCUGCACdTdT	2637
AD-61939.1	GGAGCUGAUGAGCGUUGUCdTdT	2071	3060-3078	GACAACGCUCAUCAGCUCCdTdT	2638
AD-61945.1	CGUUGUCCCAGUAUUCUAUdTdT	2072	3072-3090	AUAGAAUACUGGGACAACGdTdT	2639
AD-61951.1	CCAGUAUUCUAUGUUUUUCdTdT	2073	3079-3097	GAAAAACAUAGAAUACUGGdTdT	2640
AD-61957.1	GUUUUUCACUACCUGGAAAdTdT	2074	3091-3109	UUUCCAGGUAGUGAAAAAACdTdT	2641
AD-61963.1	CCUGGAAACAGGAAAUCAUdTdT	2075	3102-3120	AUGAUUUCCUGUUUCCAGGdTdT	2642
AD-61922.1	GGAACAUUUUUCAUUCUGAdTdT	2076	3122-3140	UCAGAAUGAAAAAAUGUUCCdTdT	2643
AD-61928.1	CAUUCUGACCCAUUAAUUGdTdT	2077	3133-3151	CAAUUAAUGGGUCAGAAUGdTdT	2644
AD-61934.1	CCAUUAAUUGAAAAGCAGAdTdT	2078	3142-3160	UCUGCUUUUCAAUUAAUGGdTdT	2645
AD-61940.1	AAAGCAGAAACUGAAGAAAAdTdT	2079	3153-3171	UUUCUUCAGUUUUCUGCUUUUdTdT	2646
AD-61946.1	AACUGAAGAAAAAAAUUAAAAdTdT	2080	3161-3179	UUUAAUUUUUUUCUUCAGUUdTdT	2647
AD-61952.1	AAAAAAUUAAAAAGAAGGGAdTdT	2081	3169-3187	UCCCUUCUUUUAAUUUUUUdTdT	2648
AD-61958.1	AGGGAUGUUGAGCAUUAUGdTdT	2082	3183-3201	CAUAAUGCUCAACAUCCCUdTdT	2649
AD-61964.1	GAGCAUUAUGUCCUACAGAdTdT	2083	3192-3210	UCUGUAGGACAUAAUGCUCdTdT	2650
AD-61923.1	UGUCCUACAGAAAUGCUGAdTdT	2084	3200-3218	UCAGCAUUUCUGUAGGACAdTdT	2651
AD-61929.1	AAUGCUGACUACUCUUACAdTdT	2085	3211-3229	UGUAAGAGUAGUCAGCAUUdTdT	2652
AD-61935.1	UACUCUUACAGUGUGUGGAdTdT	2086	3220-3238	UCCACACACUGUAAGAGUAdTdT	2653

AD-61941.1	AGUGUGUGGAAGGGUGGAAdTdT	2087	3229-3247	UUCCACCCUUCCACACACUdTdT	2654
AD-61947.1	GGGUGGAAGUGCUAGCACUdTdT	2088	3240-3258	AGUGCUAGCACUUCCACCCdTdT	2655
AD-61953.1	GCUAGCACUUGGUUAACAGdTdT	2089	3250-3268	CUGUUAACCAAGUGCUAGCdTdT	2656
AD-61959.1	GGUUAACAGCUUUUGCUUUdTdT	2090	3260-3278	AAAGCAAAAGCUGUUAACCdTdT	2657
AD-61965.1	UGCUUUAAGAGUACUUGGAdTdT	2091	3273-3291	UCCAAGUACUCUUAAAGCAdTdT	2658
AD-61924.1	GUACUUGGACAAGUAAAUAdTdT	2092	3283-3301	UAUUUACUUGUCCAAGUACdTdT	2659
AD-61930.1	CAAGUAAAUAAAUACGUAGdTdT	2093	3292-3310	CUACGUAUUUAUUUACUUGdTdT	2660
AD-61936.1	AUAAAUACGUAGAGCAGAAdTdT	2094	3299-3317	UUCUGCUCUACGUAUUUAUdTdT	2661
AD-61942.1	GAGCAGAACCAAAAUUCAAdTdT	2095	3310-3328	UUGAAUUUUGGUUCUGCUCdTdT	2662
AD-61948.1	AAUUCAAUUUGUAAUUCUUdTdT	2096	3322-3340	AAGAAUUACAAAUUGAAUUdTdT	2663
AD-61954.1	GUAAUUCUUUAUUGUGGCUdTdT	2097	3332-3350	AGCCACAAUAAAGAAUUACdTdT	2664
AD-61960.1	AUUGUGGCUAGUUGAGAAUdTdT	2098	3342-3360	AUUCUCAACUAGCCACAAUdTdT	2665
AD-61966.1	CUAGUUGAGAAUUAUCAAUdTdT	2099	3349-3367	AUUGAUAAUUCUCAACUAGdTdT	2666
AD-61925.1	UUAUCAAUUAGAUAAUGGAdTdT	2100	3360-3378	UCCAUUAUCUAAUUGAUAAdTdT	2667
AD-61931.1	AAUGGAUCUUUCAAGGAAAdTdT	2101	3373-3391	UUUCCUUGAAAGAUCCAUUdTdT	2668
AD-61937.1	CUUUCAAGGAAAAUUCACAdTdT	2102	3380-3398	UGUGAAUUUUCCUUGAAAGdTdT	2669
AD-61943.1	AAUUCACAGUAUCAACCAAdTdT	2103	3391-3409	UUGGUUGAUACUGUGAAUUdTdT	2670
AD-61949.1	GUAUCAACCAAUAAAAUUAdTdT	2104	3399-3417	UAAUUUUAUUGGUUGAUACdTdT	2671
AD-61955.1	AAAAUUACAGGGUACCUUGdTdT	2105	3411-3429	CAAGGUACCCUGUAAUUUUdTdT	2672
AD-61961.1	AGGGUACCUUGCCUGUUGAdTdT	2106	3419-3437	UCAACAGGCAAGGUACCCUdTdT	2673
AD-61967.1	GUUGAAGCCCGAGAGAACAdTdT	2107	3433-3451	UGUUCUCUCGGGCUUCAACdTdT	2674
AD-61926.1	CCGAGAGAACAGCUUAUAUdTdT	2108	3441-3459	AUAUAAGCUGUUCUCUCGGdTdT	2675
AD-61932.1	GCUUAUAUCUUACAGCCUUdTdT	2109	3452-3470	AAGGCUGUAAGAUAUAAGCdTdT	2676
AD-61938.1	CUUACAGCCUUUACUGUGAdTdT	2110	3460-3478	UCACAGUAAAGGCUGUAAGdTdT	2677
AD-61944.1	GAAUUAGAAAGGCUUUCGAdTdT	2111	3482-3500	UCGAAAGCCUUUCUAAUUCdTdT	2678
AD-61950.1	GGCUUUCGAUAUAUGCCCCdTdT	2112	3492-3510	GGGGCAUAUAUCGAAAGCCdTdT	2679
AD-61956.1	GAUAUAUGCCCCCUGGUGAdTdT	2113	3499-3517	UCACCAGGGGGCAUAUAUCdTdT	2680

AD-61962.1	GGUGAAAAAUCGACACAGCUdTdT	2114	3513-3531	AGCUGUGUCGAUUUUCACCdTdT	2681
AD-61968.1	CGACACAGCUCUAAUUAAAAdTdT	2115	3522-3540	UUUAAUUAGAGCUGUGUCGdTdT	2682
AD-61974.1	GCUCUAAUUAAAAGCUGACAdTdT	2116	3529-3547	UGUCAGCUUUAAUUAGAGCdTdT	2683
AD-61980.1	CUGACAACUUUCUGCUUGAdTdT	2117	3542-3560	UCAAGCAGAAAGUUGUCAGdTdT	2684
AD-61986.1	CUUUCUGCUUGAAAAUACAdTdT	2118	3549-3567	UGUAUUUUCAAGCAGAAAGdTdT	2685
AD-61992.1	AAAAUACACUGCCAGCCCAdTdT	2119	3560-3578	UGGGCUGGCAGUGUAUUUUdTdT	2686
AD-61998.1	AGCCCAGAGCACCUUUACAdTdT	2120	3573-3591	UGUAAAGGUGCUCUGGGCUdTdT	2687
AD-62004.1	GCACCUUUACAUUGGCCAUdTdT	2121	3581-3599	AUGGCCAAUGUAAAGGUGCdTdT	2688
AD-62010.1	ACAUUGGCCAUUUCUGCGUdTdT	2122	3589-3607	ACGCAGAAAUGGCCAAUGUdTdT	2689
AD-61969.1	CUGCGUAUGCUCUUUCCCUdTdT	2123	3602-3620	AGGGAAAGAGCAUACGCAGdTdT	2690
AD-61975.1	CUUUCCCUGGGAGAUAAAAAdTdT	2124	3613-3631	UUUUAUCUCCCAGGGAAAGdTdT	2691
AD-61981.1	GAGAUAAAAACUCACCCACACdTdT	2125	3623-3641	UGUGGGUGAGUUUUAUCUCdTdT	2692
AD-61987.1	ACUCACCCACAGUUUCGUUdTdT	2126	3631-3649	AACGAAACUGUGGGUGAGUdTdT	2693
AD-61993.1	CAGUUUCGUUCAAUUGUUUdTdT	2127	3640-3658	AAACAAUUGAACGAAACUGdTdT	2694
AD-61999.1	CAAUUGUUUCAGCUUUGAAdTdT	2128	3650-3668	UUCAAAGCUGAAACAAUUGdTdT	2695
AD-62005.1	CUUUGAAGAGAAGCUUUdTdT	2129	3662-3680	AAAGCUUCUCUCUUCAAAGdTdT	2696
AD-62011.1	GAGAGAAGCUUUGGUUAAAAdTdT	2130	3669-3687	UUUAACCAAAGCUUCUCUCdTdT	2697
AD-61970.1	GUUAAAGGUAAUCCACCCAdTdT	2131	3682-3700	UGGGUGGAUUACCUUUAACdTdT	2698
AD-61976.1	AAUCCACCCAUUUAUCGUUdTdT	2132	3691-3709	AACGAUAAAAUGGGUGGGAUUdTdT	2699
AD-61982.1	CAUUUAUCGUUUUUGGAAAdTdT	2133	3699-3717	UUUCCAAAAACGAUAAAAUGdTdT	2700
AD-61988.1	UUUGGAAAGACAAUCUUCAdTdT	2134	3710-3728	UGAAGAUUGUCUUUCCAAAdTdT	2701
AD-61994.1	AAUCUUCAGCAUAAAGACAdTdT	2135	3721-3739	UGUCUUUAUGCUGAAGAUUdTdT	2702
AD-62006.1	CUCUGUACCUAACACUGGUdTdT	2136	3741-3759	ACCAGUGUUAGGUACAGAGdTdT	2703
AD-62012.1	ACACUGGUACGGCACGUAUdTdT	2137	3752-3770	AUACGUGCCGUACCAGUGUdTdT	2704
AD-61971.1	GGCACGUAUGGUAGAAACAdTdT	2138	3762-3780	UGUUUCUACCAUACGUGCCdTdT	2705
AD-61977.1	GGUAGAAACAACUGCCUAUdTdT	2139	3771-3789	AUAGGCAGUUGUUUCUACCdTdT	2706
AD-61983.1	CAACUGCCUAUGCUUUACUdTdT	2140	3779-3797	AGUAAAGCAUAGGCAGUUGdTdT	2707

AD-61989.1	CUUUACUCACCAGUCUGAAdTdT	2141	3791-3809	UUCAGACUGGUGAGUAAAGdTdT	2708
AD-61995.1	GUCUGAACUUGAAAGAUAUdTdT	2142	3803-3821	AUAUCUUUCAAGUUCAGACdTdT	2709
AD-62001.1	ACUUGAAAGAUAUAAAUUAdTdT	2143	3809-3827	UAAUUUAUAUCUUUCAAGUdTdT	2710
AD-62007.1	UAUAAAUUAUGUUAACCCAdTdT	2144	3819-3837	UGGGUUAACAUAAUUUAUAdTdT	2711
AD-62013.1	GUUAACCCAGUCAUCAAAUdTdT	2145	3829-3847	AUUUGAUGACUGGGUUAACdTdT	2712
AD-61972.1	UCAUCAAAUGGCUAUCAGAdTdT	2146	3839-3857	UCUGAUAGCCAUUUGAUGAdTdT	2713
AD-61978.1	UAUCAGAAGAGCAGAGGUAdTdT	2147	3851-3869	UACCUCUGCUCUUCUGAUAdTdT	2714
AD-61984.1	AGAGGUAUGGAGGUGGCUUdTdT	2148	3863-3881	AAGCCACCUCCAUACCUCUdTdT	2715
AD-61990.1	GAGGUGGCUUUUAUUCAACdTdT	2149	3872-3890	GUUGAAUAAAAGCCACCUCdTdT	2716
AD-61996.1	UAUUCAACCCAGGACACAAdTdT	2150	3883-3901	UUGUGUCCUGGGUUGAAUAdTdT	2717
AD-62002.1	AGGACACAAUCAAUGCCAUdTdT	2151	3893-3911	AUGGCAUUGAUUGUGUCCUdTdT	2718
AD-62008.1	CAAUCAAUGCCAUUGAGGGdTdT	2152	3899-3917	CCCUCAAUGGCAUUGAUUGdTdT	2719
AD-62014.1	CAUUGAGGGCCUGACGGAAdTdT	2153	3909-3927	UUCCGUCAGGCCCUCAAUGdTdT	2720
AD-61973.1	ACGGAAUAUUCACUCCUGGdTdT	2154	3922-3940	CCAGGAGUGAAUAUUCCGUdTdT	2721
AD-61979.1	UUCACUCCUGGUUAAACAAdTdT	2155	3930-3948	UUGUUUAACCAGGAGUGAAdTdT	2722
AD-61985.1	GGUUAAACAACUCCGCUUGdTdT	2156	3939-3957	CAAGCGGAGUUGUUUAACCdTdT	2723
AD-61991.1	CCGCUUGAGUAUGGACAUCdTdT	2157	3951-3969	GAUGUCCAUACUCAAGCGGdTdT	2724
AD-61997.1	GGACAUCGAUGUUUCUUACdTdT	2158	3963-3981	GUAAGAAACAUCGAUGUCCdTdT	2725
AD-62003.1	CGAUGUUUCUUACAAGCAUdTdT	2159	3969-3987	AUGCUUGUAAGAAACAUCGdTdT	2726
AD-62009.1	CAAGCAUAAAGGUGCCUUAdTdT	2160	3981-3999	UAAGGCACCUUUAUGCUUGdTdT	2727
AD-62056.1	GUGCCUUACAUAAUUAUAAdTdT	2161	3992-4010	UUAUAAUUAUGUAAGGCACdTdT	2728
AD-62015.1	ACAUAAUUAUAAAAUGACAdTdT	2162	3999-4017	UGUCAUUUUAUAAUUAUGUdTdT	2729
AD-62021.1	AAAAUGACAGACAAGAAUUdTdT	2163	4009-4027	AAUUCUUGUCUGUCAUUUUdTdT	2730
AD-62027.1	CAAGAAUUUCCUUGGGAGGdTdT	2164	4020-4038	CCUCCCAAGGAAAUUCUUGdTdT	2731
AD-62033.1	CCUUGGGAGGCCAGUAGAGdTdT	2165	4029-4047	CUCUACUGGCCUCCCAAGGdTdT	2732
AD-62039.1	AGUAGAGGUGCUUCUCAAUdTdT	2166	4041-4059	AUUGAGAAGCACCUCUACUdTdT	2733
AD-62045.1	CUUCUCAAUGAUGACCUCAdTdT	2167	4051-4069	UGAGGUCAUCAUUGAGAAGdTdT	2734

AD-62051.1	UGACCUCAUUGUCAGUACAdTdT	2168	4062-4080	UGUACUGACAAUGAGGUCAdTdT	2735
AD-62057.1	GUCAGUACAGGAUUUGGCAdTdT	2169	4072-4090	UGCCAAAUCCUGUACUGACdTdT	2736
AD-62016.1	AGGAUUUGGCAGUGGCUUGdTdT	2170	4080-4098	CAAGCCACUGCCAAAUCCUdTdT	2737
AD-62022.1	UGGCUUGGCUACAGUACAUdTdT	2171	4092-4110	AUGUACUGUAGCCAAGCCAdTdT	2738
AD-62028.1	GCUACAGUACAUGUAACAAdTdT	2172	4099-4117	UUGUUACAUGUACUGUAGCdTdT	2739
AD-62034.1	AACAACUGUAGUUCACAAAdTdT	2173	4113-4131	UUUGUGAACUACAGUUGUUdTdT	2740
AD-62040.1	GUAGUUCACAAAACCAGUAdTdT	2174	4120-4138	UACUGGUUUUGUGAACUACdTdT	2741
AD-62046.1	AAACCAGUACCUCUGAGGAdTdT	2175	4130-4148	UCCUCAGAGGUACUGGUUUdTdT	2742
AD-62052.1	UGAGGAAGUUUGCAGCUUUdTdT	2176	4143-4161	AAAGCUGCAAACUUCCUCAdTdT	2743
AD-62058.1	UGCAGCUUUUAUUUGAAAAdTdT	2177	4153-4171	UUUUCAAAUAAAAGCUGCAdTdT	2744
AD-62017.1	AUUUGAAAAUCGAUACUCAdTdT	2178	4163-4181	UGAGUAUCGAUUUUCAAAUdTdT	2745
AD-62023.1	CGAUACUCAGGAUAUUGAAdTdT	2179	4173-4191	UUCAAUAUCCUGAGUAUCGdTdT	2746
AD-62029.1	GGAUAUUGAAGCAUCCCACdTdT	2180	4182-4200	GUGGGAUGCUUCAAUAUCCdTdT	2747
AD-62035.1	GAAGCAUCCCACUACAGAGdTdT	2181	4189-4207	CUCUGUAGUGGGAUGCUUCdTdT	2748
AD-62041.1	ACUACAGAGGCUACGGAAAdTdT	2182	4199-4217	UUUCCGUAGCCUCUGUAGUdTdT	2749
AD-62047.1	CGGAAACUCUGAUUACAAAdTdT	2183	4212-4230	UUUGUAAUCAGAGUUUCCGdTdT	2750
AD-62053.1	UGAUUACAAACGCAUAGUAdTdT	2184	4221-4239	UACUAUGCGUUUGUAAUCAdTdT	2751
AD-62059.1	GCAUAGUAGCAUGUGCCAGdTdT	2185	4232-4250	CUGGCACAUGCUACUAUGCdTdT	2752
AD-62018.1	GCAUGUGCCAGCUACAAGCdTdT	2186	4240-4258	GCUUGUAGCUGGCACAUGCdTdT	2753
AD-62024.1	CUACAAGCCCAGCAGGGAAdTdT	2187	4251-4269	UUCCCUGCUGGGCUUGUAGdTdT	2754
AD-62030.1	CAGCAGGGAAGAAUCAUCAdTdT	2188	4260-4278	UGAUGAUUCUUCCCUGCUGdTdT	2755
AD-62036.1	GAAUCAUCAUCUGGAUCCUdTdT	2189	4270-4288	AGGAUCCAGAUGAUGAUUCdTdT	2756
AD-62042.1	GAUCCUCUCAUGCGGUGAUdTdT	2190	4283-4301	AUCACCGCAUGAGAGGAUCdTdT	2757
AD-62048.1	CUCAUGCGGUGAUGGACAUdTdT	2191	4289-4307	AUGUCCAUCACCGCAUGAGdTdT	2758
AD-62054.1	GAUGGACAUCUCCUUGCCUdTdT	2192	4299-4317	AGGCAAGGAGAUGUCCAUCdTdT	2759
AD-62060.1	CUUGCCUACUGGAAUCAGUdTdT	2193	4311-4329	ACUGAUUCCAGUAGGCAAGdTdT	2760
AD-62019.1	GAAUCAGUGCAAAUGAAGAdTdT	2194	4322-4340	UCUUCAUUUGCACUGAUUCdTdT	2761

AD-62025.1	AAAUGAAGAAGACUUAAAAdTdT	2195	4332-4350	UUUUAAGUCUUCUUCAUUUdTdT	2762
AD-62031.1	GAAGACUUAAAAGCCCUUGdTdT	2196	4339-4357	CAAGGGCUUUUAAGUCUUCdTdT	2763
AD-62037.1	CCUUGUGGAAGGGGUGGAUdTdT	2197	4353-4371	AUCCACCCCUUCCACAAGGdTdT	2764
AD-62043.1	GAAGGGGUGGAUCAACUAUdTdT	2198	4360-4378	AUAGUUGAUCCACCCCUUCdTdT	2765
AD-62049.1	AUCAACUAUUCACUGAUUAdTdT	2199	4370-4388	UAAUCAGUGAAUAGUUGAUdTdT	2766
AD-62055.1	CACUGAUUACCAAAUCAAAdTdT	2200	4380-4398	UUUGAUUUGGUAAUCAGUGdTdT	2767
AD-62061.1	AUCAAAGAUGGACAUGUUAdTdT	2201	4393-4411	UAACAUGUCCAUCUUUGAUdTdT	2768
AD-62020.1	GGACAUGUUAUUCUGCAACdTdT	2202	4402-4420	GUUGCAGAAUAACAUGUCCdTdT	2769
AD-62026.1	UCUGCAACUGAAUUCGAUUdTdT	2203	4413-4431	AAUCGAAUUCAGUUGCAGAdTdT	2770
AD-62032.1	GAAUUCGAUUCCCUCCAGUdTdT	2204	4422-4440	ACUGGAGGGAAUCGAAUUCdTdT	2771
AD-62038.1	CCCUCCAGUGAUUUCCUUUdTdT	2205	4432-4450	AAAGGAAAUCACUGGAGGGdTdT	2772
AD-62044.1	GAUUUCCUUUGUGUACGAUdTdT	2206	4441-4459	AUCGUACACAAAGGAAAUCdTdT	2773
AD-62050.1	GUACGAUUCCGGAUAUUUGdTdT	2207	4453-4471	CAAAUAUCCGGAAUCGUACdTdT	2774
AD-62320.1	CGGAUAUUUGAACUCUUUGdTdT	2208	4462-4480	CAAAGAGUUCAAAUAUCCGdTdT	2775
AD-62326.1	ACUCUUUGAAGUUGGGUUUdTdT	2209	4473-4491	AAACCCAACUUCAAAGAGUdTdT	2776
AD-62332.1	AGUUGGGUUUCUCAGUCCUdTdT	2210	4482-4500	AGGACUGAGAAACCCAACUdTdT	2777
AD-62338.1	UUCUCAGUCCUGCCACUUUdTdT	2211	4490-4508	AAAGUGGCAGGACUGAGAAdTdT	2778
AD-62344.1	CACUUUCACAGUGUACGAAdTdT	2212	4503-4521	UUCGUACACUGUGAAAGUGdTdT	2779
AD-62350.1	CACAGUGUACGAAUACCACdTdT	2213	4509-4527	GUGGUAUUCGUACACUGUGdTdT	2780
AD-62356.1	ACCACAGACCAGAUAAACAdTdT	2214	4523-4541	UGUUUAUCUGGUCUGUGGUdTdT	2781
AD-62362.1	CCAGAUAAACAGUGUACCAdTdT	2215	4531-4549	UGGUACACUGUUUAUCUGGdTdT	2782
AD-62321.1	CAGUGUACCAUGUUUUAUAdTdT	2216	4540-4558	UAUAAAACAUGGUACACUGdTdT	2783
AD-62327.1	GUUUUAUAGCACUUCCAAUdTdT	2217	4551-4569	AUUGGAAGUGCUAUAAAACdTdT	2784
AD-62333.1	CUUCCAAUAUCAAAAUUCAdTdT	2218	4562-4580	UGAAUUUUGAUAUUGGAAGdTdT	2785
AD-62339.1	AUCAAAAUUCAGAAAGUCUdTdT	2219	4570-4588	AGACUUUCUGAAUUUUGAUdTdT	2786
AD-62345.1	GAAAGUCUGUGAAGGAGCCdTdT	2220	4581-4599	GGCUCCUUCACAGACUUUCdTdT	2787
AD-62351.1	GAAGGAGCCGCGUGCAAGUdTdT	2221	4591-4609	ACUUGCACGCGGCUCCUUCdTdT	2788

AD-62357.1	CGUGCAAGUGUGUAGAAGCdTdT	2222	4601-4619	GCUUCUACACACUUGCACGdTdT	2789
AD-62363.1	GUAGAAGCUGAUUGUGGGCdTdT	2223	4612-4630	GCCCACAAUCAGCUUCUACdTdT	2790
AD-62322.1	CUGAUUGUGGGCAAAUGCAdTdT	2224	4619-4637	UGCAUUUGCCCACAAUCAGdTdT	2791
AD-62328.1	GCAAAUGCAGGAAGAAUUGdTdT	2225	4629-4647	CAAUUCUUCCUGCAUUUGCdTdT	2792
AD-62334.1	GAAGAAUUGGAUCUGACAAdTdT	2226	4639-4657	UUGUCAGAUCCAAUUCUUCdTdT	2793
AD-62340.1	CUGACAAUCUCUGCAGAGAdTdT	2227	4651-4669	UCUCUGCAGAGAUUGUCAGdTdT	2794
AD-62346.1	GCAGAGACAAGAAAACAAAdTdT	2228	4663-4681	UUUGUUUUCUUGUCUCUGCdTdT	2795
AD-62352.1	CAAGAAAACAAACAGCAUGdTdT	2229	4670-4688	CAUGCUGUUUGUUUUCUUGdTdT	2796
AD-62358.1	ACAGCAUGUAAACCAGAGAdTdT	2230	4681-4699	UCUCUGGUUUACAUGCUGUdTdT	2797
AD-62364.1	CCAGAGAUUGCAUAUGCUUdTdT	2231	4693-4711	AAGCAUAUGCAAUCUCUGGdTdT	2798
AD-62323.1	GCAUAUGCUUAUAAAGUUAdTdT	2232	4702-4720	UAACUUUAUAAAGCAUAUGCdTdT	2799
AD-62329.1	UUAUAAAGUUAGCAUCACAdTdT	2233	4710-4728	UGUGAUGCUAACUUUAUAAAdTdT	2800
AD-62335.1	CAUCACAUCCAUCACUGUAdTdT	2234	4722-4740	UACAGUGAUGGAUGUGAUGdTdT	2801
AD-62341.1	UCACUGUAGAAAAUGUUUUUdTdT	2235	4733-4751	AAAACAUUUUUCUACAGUGAdTdT	2802
AD-62347.1	AGAAAAUGUUUUUGUCAAGdTdT	2236	4740-4758	CUUGACAAAAAACAUUUUUCUdTdT	2803
AD-62353.1	UUUGUCAAGUACAAGGCAAdTdT	2237	4750-4768	UUGCCUUGUACUUGACAAAdTdT	2804
AD-62359.1	AGGCAACCCUUCUGGAUAUdTdT	2238	4763-4781	AUAUCCAGAAGGGUUGCCUdTdT	2805
AD-62365.1	CCUUCUGGAUAUCUACAAAdTdT	2239	4770-4788	UUUGUAGAUAUCCAGAAGGdTdT	2806
AD-62324.1	UAUCUACAAAACUGGGGAAdTdT	2240	4779-4797	UUCCCCAGUUUUGUAGAUAdTdT	2807
AD-62330.1	CUGGGGAAGCUGUUGCUGAdTdT	2241	4790-4808	UCAGCAACAGCUUCCCCAGdTdT	2808
AD-62336.1	CUGUUGCUGAGAAAGACUCdTdT	2242	4799-4817	GAGUCUUUCUCAGCAACAGdTdT	2809
AD-62342.1	GACUCUGAGAUUACCUUCAdTdT	2243	4813-4831	UGAAGGUAAUCUCAGAGUCdTdT	2810
AD-62348.1	GAGAUUACCUUCAUUAAAAdTdT	2244	4819-4837	UUUUAAUGAAGGUAAAUCUCdTdT	2811
AD-62354.1	AUUAAAAAGGUAACCUGUAdTdT	2245	4831-4849	UACAGGUUACCUUUUUAAUdTdT	2812
AD-62360.1	UAACCUGUACUAACGCUGAdTdT	2246	4841-4859	UCAGCGUUAGUACAGGUUAdTdT	2813
AD-62366.1	CUAACGCUGAGCUGGUUAAAdTdT	2247	4850-4868	UUUACCAGCUCAGCGUUAGdTdT	2814
AD-62325.1	GGUAAAAGGAAGACAGUACdTdT	2248	4863-4881	GUACUGUCUUCCUUUUACCdTdT	2815

AD-62331.1	GAAGACAGUACUUAAUUAUdTdT	2249	4871-4889	AUAAUUAAGUACUGUCUUCdTdT	2816
AD-62337.1	CUUAAUUAUGGGUAAAGAAdTdT	2250	4881-4899	UUCUUUACCCAUAAUUAAGdTdT	2817
AD-62343.1	UAAAGAAGCCCUCCAGAUAdTdT	2251	4893-4911	UAUCUGGAGGGCUUCUUUAdTdT	2818
AD-62349.1	CCUCCAGAUAAAAUACAAUdTdT	2252	4902-4920	AUUGUAUUUUAUCUGGAGGdTdT	2819
AD-62355.1	AAAUACAAUUUCAGUUUCAdTdT	2253	4912-4930	UGAAACUGAAAUUGUAUUUdTdT	2820
AD-62361.1	CAGUUUCAGGUACAUCUACdTdT	2254	4923-4941	GUAGAUGUACCUGAAACUGdTdT	2821
AD-62367.1	GGUACAUCUACCCUUUAGAdTdT	2255	4931-4949	UCUAAAGGGUAGAUGUACCdTdT	2822
AD-62373.1	CCUUUAGAUUCCUUGACCUdTdT	2256	4942-4960	AGGUCAAGGAAUCUAAAGGdTdT	2823
AD-62379.1	CCUUGACCUGGAUUGAAUAdTdT	2257	4952-4970	UAUUCAAUCCAGGUCAAGGdTdT	2824
AD-62385.1	GGAUUGAAUACUGGCCUAGdTdT	2258	4961-4979	CUAGGCCAGUAUUCAAUCCdTdT	2825
AD-62391.1	CUGGCCUAGAGACACAACAdTdT	2259	4971-4989	UGUUGUGUCUCUAGGCCAGdTdT	2826
AD-62397.1	GAGACACAACAUGUUCAUCdTdT	2260	4979-4997	GAUGAACAUGUUGUGUCUCdTdT	2827
AD-62403.1	GUUCAUCGUGUCAAGCAUUdTdT	2261	4991-5009	AAUGCUUGACACGAUGAACdTdT	2828
AD-62409.1	GUCAAGCAUUUUUAGCUAAdTdT	2262	5000-5018	UUAGCUAAAAAUGCUUGACdTdT	2829
AD-62368.1	AGCUAAUUUAGAUGAAUUUdTdT	2263	5013-5031	AAAUUCAUCUAAAUUAGCUdTdT	2830
AD-62374.1	AGAUGAAUUUGCCGAAGAUdTdT	2264	5022-5040	AUCUUCGGCAAAUUCAUCUdTdT	2831
AD-62380.1	CCGAAGAUAUCUUUUUAAAdTdT	2265	5033-5051	UUUAAAAAGAUAUCUUCGGdTdT	2832
AD-62386.1	CUUUUUAAAUGGAUGCUAAdTdT	2266	5043-5061	UUAGCAUCCAUUUAAAAAGdTdT	2833
AD-62392.1	GGAUGCUAAAAUUCCUGAAdTdT	2267	5053-5071	UUCAGGAAUUUUAGCAUCCdTdT	2834
AD-62398.1	UAAAAUUCCUGAAGUUCAGdTdT	2268	5059-5077	CUGAACUUCAGGAAUUUUAdTdT	2835
AD-62404.1	AGUUCAGCUGCAUACAGUUdTdT	2269	5071-5089	AACUGUAUGCAGCUGAACUdTdT	2836
AD-62410.1	GCAUACAGUUUGCACUUAUdTdT	2270	5080-5098	AUAAGUGCAAACUGUAUGCdTdT	2837
AD-62369.1	ACUUAUGGACUCCUGUUGUdTdT	2271	5093-5111	ACAACAGGAGUCCAUAAGUdTdT	2838
AD-62375.1	GGACUCCUGUUGUUGAAGUdTdT	2272	5099-5117	ACUUCAACAACAGGAGUCCdTdT	2839
AD-62381.1	UGUUGAAGUUCGUUUUUUUdTdT	2273	5109-5127	AAAAAAACGAACUUCAACAdTdT	2840
AD-62387.1	UUUUUUGUUUUCUUCUUUUdTdT	2274	5122-5140	AAAAGAAGAAAACAAAAAAdTdT	2841
AD-62393.1	UCUUCUUUUUUUAAACAUUdTdT	2275	5132-5150	AAUGUUUAAAAAAAGAAGAdTdT	2842

AD-62399.1	UUUUUAAACAUUCAUAGCUdTdT	2276	5139-5157	AGCUAUGAAUGUUUAAAAAdTdT	2843
AD-62405.1	AUAGCUGGUCUUAUUUGUAdTdT	2277	5152-5170	UACAAAUAAGACCAGCUAUdTdT	2844
AD-62411.1	GUCUUAUUUGUAAAGCUCAdTdT	2278	5159-5177	UGAGCUUUACAAAUAAGACdTdT	2845
AD-62370.1	AAAGCUCACUUUACUUAGAdTdT	2279	5170-5188	UCUAAGUAAAGUGAGCUUUdTdT	2846
AD-62376.1	ACUUAGAAUUAGUGGCACUdTdT	2280	5182-5200	AGUGCCACUAAUUCUAAGUdTdT	2847
AD-62382.1	AGUGGCACUUGCUUUUAUUdTdT	2281	5192-5210	AAUAAAAGCAAGUGCCACUdTdT	2848
AD-62388.1	GCUUUUAUUAGAGAAUGAUdTdT	2282	5202-5220	AUCAUUCUCUAAUAAAAGCdTdT	2849
AD-62394.1	GAGAAUGAUUUCAAAUGCUdTdT	2283	5212-5230	AGCAUUUGAAAUCAUUCUCdTdT	2850
AD-62400.1	UUUCAAAUGCUGUAACUUUdTdT	2284	5220-5238	AAAGUUACAGCAUUUGAAAdTdT	2851
AD-62406.1	GUAACUUUCUGAAAUAACAdTdT	2285	5231-5249	UGUUAUUUCAGAAAGUUACdTdT	2852
AD-62412.1	GAAAUAACAUGGCCUUGGAdTdT	2286	5241-5259	UCCAAGGCCAUGUUAUUUCdTdT	2853
AD-62371.1	CCUUGGAGGGCAUGAAGACdTdT	2287	5253-5271	GUCUUCAUGCCCUCCAAGGdTdT	2854
AD-62377.1	AGGGCAUGAAGACAGAUACdTdT	2288	5259-5277	GUAUCUGUCUUCAUGCCCUdTdT	2855
AD-62383.1	GAUACUCCUCCAAGGUUAUdTdT	2289	5273-5291	AUAACCUUGGAGGAGUAUCdTdT	2856
AD-62389.1	CCUCCAAGGUUAUUGGACAdTdT	2290	5279-5297	UGUCCAAUAACCUUGGAGGdTdT	2857
AD-62395.1	GGACACCGGAAACAAUAAAdTdT	2291	5293-5311	UUUAUUGUUUCCGGUGUCCdTdT	2858
AD-62401.1	GAAACAAUAAAUUGGAACAdTdT	2292	5301-5319	UGUUCCAAUUUAUUGUUUCdTdT	2859
AD-62407.1	AUUGGAACACCUCCUCAAAdTdT	2293	5311-5329	UUUGAGGAGGUGUUCCAAUdTdT	2860
AD-62413.1	UCCUCAAACCUACCACUCAdTdT	2294	5322-5340	UGAGUGGUAGGUUUGAGGAdTdT	2861
AD-62372.1	CUACCACUCAGGAAUGUUUdTdT	2295	5331-5349	AAACAUUCCUGAGUGGUAGdTdT	2862
AD-62378.1	AAUGUUUGCUGGGGCCGAAdTdT	2296	5343-5361	UUCGGCCCCAGCAAACAUUdTdT	2863
AD-62384.1	UGCUGGGGCCGAAAGAACAdTdT	2297	5349-5367	UGUUCUUUCGGCCCCAGCAdTdT	2864
AD-62390.1	AAAGAACAGUCCCAUUGAAAdTdT	2298	5360-5378	UUUCAAUGGACUGUUCUUUUdTdT	2865
AD-62396.1	CAUUGAAAGGGAGUAUUACdTdT	2299	5371-5389	GUAAUACUCCCUUUCAAUGdTdT	2866
AD-62402.1	GGAGUAUUACAAAAACACUGdTdT	2300	5380-5398	CAUGUUUUUGUAAAUACUCCdTdT	2867
AD-62408.1	AAAACAUGGCCUUUGCUUGdTdT	2301	5391-5409	CAAGCAAAGGCCAUGUUUUUdTdT	2868
AD-62414.1	GCCUUUGCUUGAAAGAAAAdTdT	2302	5399-5417	UUUUCUUUCAAGCAAAGGCdTdT	2869
AD-62415.1	GAAAGAAAAUACCAAGGAAdTdT	2303	5409-5427	UUCCUUGGUAUUUUCUUUCdTdT	2870
AD-62416.1	CCAAGGAACAGGAAACUGAdTdT	2304	5420-5438	UCAGUUUCCUGUUCCUUGGdTdT	2871
AD-62417.1	AACUGAUCAUUAAAGCCUGdTdT	2305	5433-5451	CAGGCUUUAAUGAUCAGUUdTdT	2872

【0704】 表 22. 使用經 dT 修飾之 iRNA 之 Hep3B 細胞之 C5 單劑量篩選法(10mM)

雙螺旋 ID	信使序列之平均殘留. %
AD-61779.2	43.2
AD-61785.2	22.5
AD-61791.2	27.3
AD-61797.2	30.5
AD-61803.2	30.9
AD-61809.2	75.1
AD-61815.2	90.7
AD-61821.2	33.7
AD-61780.2	53.5
AD-61786.2	34.4
AD-61792.2	27.5
AD-61798.2	23.3
AD-61804.2	23.6
AD-61810.2	33.4
AD-61816.2	39.7
AD-61822.2	24.9
AD-61781.2	31.2
AD-61787.2	22.8
AD-61793.2	28.4
AD-61799.2	91
AD-61805.2	22.1
AD-61811.2	90.9
AD-61817.2	26.1
AD-61823.2	41.3
AD-61782.2	42.5
AD-61788.2	28.9
AD-61794.2	133.5
AD-61800.2	27.9
AD-61806.2	42.8
AD-61812.2	26.9
AD-61818.2	30.6
AD-61824.2	29.3
AD-61783.2	61.3
AD-61789.2	25.5

AD-61795.2	34.2
AD-61801.2	24.2
AD-61807.2	42.8
AD-61813.2	31
AD-61819.2	42.2
AD-61825.2	31
AD-61784.2	34.1
AD-61790.2	26.8
AD-61796.2	34.6
AD-61802.2	30
AD-61808.2	23.5
AD-61814.2	45.3
AD-61820.2	56
AD-61826.2	31.6
AD-61832.2	36.2
AD-61838.2	39.7
AD-61844.2	37
AD-61850.2	66.3
AD-61856.2	172.6
AD-61862.2	41.3
AD-61868.2	32.2
AD-61827.2	52.7
AD-61833.2	29.6
AD-61839.2	41.5
AD-61845.2	29.7
AD-61851.2	37
AD-61857.2	34.9
AD-61863.2	33.3
AD-61869.2	38.2
AD-61828.2	30.3
AD-61834.2	27.1
AD-61840.2	64.3
AD-61846.2	42
AD-61852.2	25.2
AD-61858.2	96.7
AD-61864.2	29.6
AD-61870.2	30.5
AD-61829.2	92.7

AD-61835.2	24.8
AD-61841.2	59.2
AD-61847.2	30.9
AD-61853.2	35.2
AD-61859.2	40.1
AD-61865.2	42.3
AD-61871.2	55.8
AD-61830.2	162.9
AD-61836.2	28.8
AD-61842.2	18.2
AD-61848.2	25
AD-61854.2	42.3
AD-61860.2	41.7
AD-61866.2	28.9
AD-61872.2	64.7
AD-61831.2	16.9
AD-61837.2	24.9
AD-61843.2	27.5
AD-61849.2	25.8
AD-61855.2	20
AD-61861.2	28.6
AD-61867.2	18
AD-62062.1	22
AD-62068.1	29.9
AD-62074.1	40.2
AD-62080.1	30.4
AD-62086.1	21
AD-62092.1	20
AD-62098.1	38.4
AD-62104.1	42.7
AD-62063.1	26.6
AD-62069.1	55.6
AD-62075.1	114.4
AD-62081.1	21.2
AD-62087.1	33.8
AD-62093.1	26.3
AD-62099.1	23.9
AD-62105.1	30.1

AD-62064.1	32
AD-62070.1	135.7
AD-62076.1	84.3
AD-62082.1	42.3
AD-62088.1	36.5
AD-62094.1	66
AD-62100.1	66.4
AD-62106.1	33.9
AD-62065.1	33
AD-62071.1	38.4
AD-62077.1	27.8
AD-62083.1	44.7
AD-62089.1	42.7
AD-62095.1	46.6
AD-62101.1	35.3
AD-62107.1	29.9
AD-62066.1	33.5
AD-62072.1	27.5
AD-62078.1	49.9
AD-62084.1	117.6
AD-62090.1	44
AD-62096.1	33.5
AD-62102.1	39.2
AD-62108.1	69.5
AD-62067.1	32.3
AD-62073.1	81.1
AD-62079.1	46.8
AD-62085.1	31.6
AD-62091.1	32
AD-62097.1	35.3
AD-62103.1	35.6
AD-62109.1	24.7
AD-62115.1	25.7
AD-62121.1	23.1
AD-62127.1	36.3
AD-62133.1	50.9
AD-62139.1	84.1
AD-62145.1	90.8

AD-62151.1	56.9
AD-62110.1	26
AD-62116.1	145.5
AD-62122.1	198.7
AD-62128.1	178.4
AD-62134.1	52.4
AD-62140.1	55.6
AD-62146.1	47.2
AD-62152.1	16.4
AD-62111.1	49.3
AD-62117.1	46.2
AD-62123.1	95.1
AD-62129.1	156.2
AD-62135.1	62
AD-62141.1	128.1
AD-62147.1	146.2
AD-62153.1	35.5
AD-62112.1	43
AD-62118.1	32
AD-62124.1	48.4
AD-62130.1	49.4
AD-62136.1	141.9
AD-62142.1	38.7
AD-62148.1	165.2
AD-62154.1	94.7
AD-62113.1	52.5
AD-62119.1	44
AD-62125.1	129.9
AD-62131.1	68.9
AD-62137.1	106
AD-62143.1	176.1
AD-62149.1	201.3
AD-62155.1	143.3
AD-62114.1	22.8
AD-62120.1	34.6
AD-62126.1	44.6
AD-62132.1	39.5
AD-62138.1	34.5

AD-62144.1	28
AD-62150.1	22.1
AD-62156.1	44.1
AD-62162.1	19.8
AD-62168.1	17.3
AD-62174.1	27
AD-62180.1	15.8
AD-62186.1	20.5
AD-62192.1	33.9
AD-62198.1	14
AD-62157.1	19.3
AD-62163.1	15.4
AD-62169.1	23.6
AD-62175.1	29.6
AD-62181.1	26.4
AD-62187.1	28.8
AD-62193.1	22.9
AD-62199.1	16.4
AD-62158.1	18.5
AD-62164.1	19.1
AD-62170.1	15
AD-62176.1	62.7
AD-62182.1	70.8
AD-62188.1	81.1
AD-62194.1	63.6
AD-62200.1	21.6
AD-62159.1	42.8
AD-62165.1	27.7
AD-62171.1	31.9
AD-62177.1	29.6
AD-62183.1	25.2
AD-62189.1	32.7
AD-62195.1	73.1
AD-62201.1	35.6
AD-62160.1	56.5
AD-62166.1	115.1
AD-62172.1	107.4
AD-62178.1	71.3

AD-62184.1	27.2
AD-62190.1	37.2
AD-62196.1	19.5
AD-62202.1	19.4
AD-62161.1	23.7
AD-62167.1	24.4
AD-62173.1	36
AD-62179.1	50.5
AD-62185.1	40.5
AD-62191.1	39.3
AD-62197.1	39.4
AD-62203.1	34.1
AD-62209.1	34.6
AD-62215.1	31
AD-62221.1	16.3
AD-62227.1	68.5
AD-62233.1	34.3
AD-62239.1	37.2
AD-62245.1	31.2
AD-62204.1	33
AD-62210.1	29
AD-62216.1	38.7
AD-62222.1	34.5
AD-62228.1	30.3
AD-62234.1	15.2
AD-62240.1	26.2
AD-62246.1	40.4
AD-62205.1	17.1
AD-62211.1	20.9
AD-62217.1	49.8
AD-62223.1	40
AD-62229.1	26.7
AD-62235.1	21.5
AD-62241.1	46.2
AD-62247.1	40.4
AD-62206.1	42.2
AD-62212.1	51.7
AD-62218.1	26

AD-62224.1	40.3
AD-62230.1	32.8
AD-62236.1	52.4
AD-62242.1	33.1
AD-62248.1	18
AD-62207.1	19.7
AD-62213.1	43.4
AD-62219.1	39.8
AD-62225.1	34.3
AD-62231.1	37.2
AD-62237.1	25.9
AD-62243.1	19.8
AD-62249.1	13.8
AD-62208.1	13.7
AD-62214.1	16.6
AD-62220.1	25.2
AD-62226.1	27
AD-62232.1	36.5
AD-62238.1	51.5
AD-62244.1	31.5
AD-61874.1	27.1
AD-61880.1	30.8
AD-61886.1	30.4
AD-61892.1	48.9
AD-61898.1	24.7
AD-61904.1	125.9
AD-61910.1	45.7
AD-61916.1	25.7
AD-61875.1	33.4
AD-61881.1	64
AD-61887.1	36.7
AD-61893.1	22.9
AD-61899.1	84.5
AD-61905.1	32.1
AD-61911.1	23.7
AD-61917.1	22.1
AD-61876.1	47.3
AD-61882.1	26.5

AD-61888.1	27.7
AD-61894.1	64.8
AD-61900.1	89.8
AD-61906.1	22.4
AD-61912.1	19.8
AD-61918.1	37.1
AD-61877.1	145
AD-61883.1	31.5
AD-61889.1	33.9
AD-61895.1	37.5
AD-61901.1	26.1
AD-61907.1	33
AD-61913.1	33.1
AD-61919.1	36.6
AD-61878.1	26.9
AD-61884.1	33.9
AD-61890.1	37.2
AD-61896.1	41.7
AD-61902.1	58.6
AD-61908.1	28
AD-61914.1	31.4
AD-61920.1	27.1
AD-61879.1	33.1
AD-61885.1	33.7
AD-61891.1	41.3
AD-61897.1	39.4
AD-61903.1	51.5
AD-61909.1	48.6
AD-61915.1	122.4
AD-61921.1	66.4
AD-61927.1	40.5
AD-61933.1	27.7
AD-61939.1	28.1
AD-61945.1	30
AD-61951.1	33.7
AD-61957.1	32.6
AD-61963.1	17
AD-61922.1	32.9

AD-61928.1	28.3
AD-61934.1	24
AD-61940.1	28.2
AD-61946.1	33.2
AD-61952.1	167.9
AD-61958.1	37
AD-61964.1	30.6
AD-61923.1	51.2
AD-61929.1	29.4
AD-61935.1	61
AD-61941.1	29.5
AD-61947.1	28.9
AD-61953.1	23.7
AD-61959.1	18.9
AD-61965.1	17
AD-61924.1	24.1
AD-61930.1	31.9
AD-61936.1	36.9
AD-61942.1	13.8
AD-61948.1	40.2
AD-61954.1	41.8
AD-61960.1	24.1
AD-61966.1	18.9
AD-61925.1	52.4
AD-61931.1	25.8
AD-61937.1	19.1
AD-61943.1	27.8
AD-61949.1	26.5
AD-61955.1	83.8
AD-61961.1	26
AD-61967.1	16.3
AD-61926.1	17.8
AD-61932.1	18.6
AD-61938.1	31.9
AD-61944.1	29.5
AD-61950.1	57.8
AD-61956.1	42.1
AD-61962.1	30

AD-61968.1	29.1
AD-61974.1	50.8
AD-61980.1	19.7
AD-61986.1	36.4
AD-61992.1	36.3
AD-61998.1	18.3
AD-62004.1	14
AD-62010.1	56.8
AD-61969.1	30
AD-61975.1	51.1
AD-61981.1	37.6
AD-61987.1	32.5
AD-61993.1	23.4
AD-61999.1	43.8
AD-62005.1	23.8
AD-62011.1	32.7
AD-61970.1	39.6
AD-61976.1	27.5
AD-61982.1	64.9
AD-61988.1	29.5
AD-61994.1	40.5
AD-62006.1	42.1
AD-62012.1	21
AD-61971.1	27.1
AD-61977.1	23.4
AD-61983.1	57.5
AD-61989.1	25.8
AD-61995.1	18.2
AD-62001.1	29.7
AD-62007.1	106.4
AD-62013.1	36.1
AD-61972.1	40.5
AD-61978.1	49.1
AD-61984.1	24.3
AD-61990.1	38.8
AD-61996.1	40.5
AD-62002.1	32.5
AD-62008.1	35.3

AD-62014.1	23.6
AD-61973.1	39.3
AD-61979.1	27.4
AD-61985.1	31.3
AD-61991.1	34.9
AD-61997.1	29.2
AD-62003.1	25.9
AD-62009.1	21.1
AD-62056.1	16.3
AD-62015.1	139.3
AD-62021.1	36.4
AD-62027.1	42.4
AD-62033.1	62
AD-62039.1	35.2
AD-62045.1	30.8
AD-62051.1	22.9
AD-62057.1	31.8
AD-62016.1	29.2
AD-62022.1	36.9
AD-62028.1	52.6
AD-62034.1	31
AD-62040.1	30.7
AD-62046.1	28.2
AD-62052.1	23.7
AD-62058.1	77.9
AD-62017.1	41
AD-62023.1	27
AD-62029.1	31.8
AD-62035.1	46.4
AD-62041.1	25.3
AD-62047.1	20
AD-62053.1	37.1
AD-62059.1	31
AD-62018.1	37.8
AD-62024.1	34.7
AD-62030.1	50.4
AD-62036.1	25.5
AD-62042.1	32.5

AD-62048.1	28.3
AD-62054.1	55.6
AD-62060.1	26.9
AD-62019.1	29
AD-62025.1	78.5
AD-62031.1	152.8
AD-62037.1	27.3
AD-62043.1	33.8
AD-62049.1	46
AD-62055.1	24.5
AD-62061.1	30.5
AD-62020.1	25.1
AD-62026.1	24.9
AD-62032.1	23
AD-62038.1	21.2
AD-62044.1	34.1
AD-62050.1	22.4
AD-62320.1	16.6
AD-62326.1	16.6
AD-62332.1	15.4
AD-62338.1	41.9
AD-62344.1	19.6
AD-62350.1	32.3
AD-62356.1	20.4
AD-62362.1	27.8
AD-62321.1	18.7
AD-62327.1	14.8
AD-62333.1	22.2
AD-62339.1	134.5
AD-62345.1	32.1
AD-62351.1	35.6
AD-62357.1	31
AD-62363.1	28.2
AD-62322.1	45.1
AD-62328.1	30.1
AD-62334.1	39.1
AD-62340.1	24.3
AD-62346.1	35.4

AD-62352.1	33.8
AD-62358.1	45.7
AD-62364.1	19.7
AD-62323.1	40.5
AD-62329.1	57.5
AD-62335.1	27.6
AD-62341.1	69.2
AD-62347.1	125.9
AD-62353.1	53.1
AD-62359.1	38.1
AD-62365.1	23.6
AD-62324.1	27.1
AD-62330.1	25.1
AD-62336.1	25.3
AD-62342.1	45.4
AD-62348.1	91.6
AD-62354.1	132.1
AD-62360.1	31.6
AD-62366.1	14.2
AD-62325.1	27.9
AD-62331.1	31.5
AD-62337.1	33.9
AD-62343.1	36.1
AD-62349.1	37.6
AD-62355.1	38.8
AD-62361.1	46.1
AD-62367.1	23.6
AD-62373.1	32.1
AD-62379.1	29.6
AD-62385.1	35.7
AD-62391.1	33.7
AD-62397.1	54.1
AD-62403.1	34.8
AD-62409.1	28.2
AD-62368.1	29.7
AD-62374.1	29.6
AD-62380.1	30.6
AD-62386.1	23.4

AD-62392.1	30.5
AD-62398.1	48.7
AD-62404.1	24.8
AD-62410.1	21.9
AD-62369.1	27.4
AD-62375.1	31.9
AD-62381.1	27.3
AD-62387.1	77
AD-62393.1	93.3
AD-62399.1	150.2
AD-62405.1	28.5
AD-62411.1	19.4
AD-62370.1	16.3
AD-62376.1	48.2
AD-62382.1	28.5
AD-62388.1	49.9
AD-62394.1	29.9
AD-62400.1	45.2
AD-62406.1	23
AD-62412.1	45.5
AD-62371.1	66.5
AD-62377.1	49.5
AD-62383.1	73.8
AD-62389.1	82.4
AD-62395.1	31.8
AD-62401.1	31.2
AD-62407.1	30.2
AD-62413.1	28.1
AD-62372.1	43
AD-62378.1	17.9
AD-62384.1	29.6
AD-62390.1	37.7
AD-62396.1	26
AD-62402.1	31.6
AD-62408.1	46.6
AD-62414.1	27.2
AD-62415.1	17.6
AD-62416.1	25.3

AD-62417.1	36.3
AD-61779.2	43.2
AD-61785.2	22.5
AD-61791.2	27.3
AD-61797.2	30.5
AD-61803.2	30.9
AD-61809.2	75.1
AD-61815.2	90.7
AD-61821.2	33.7
AD-61780.2	53.5
AD-61786.2	34.4
AD-61792.2	27.5
AD-61798.2	23.3
AD-61804.2	23.6

【0705】 實例 7：其他 siRNA 之活體內篩選法

依據 AD-58643 之序列，再合成四個正義與三個反義序列，用於製備 12 個 21/25 聚體化合物(表 23)。通常，此等化合物之反義股使用 dTdT 延長，且雙螺旋具有較少個經氟修飾之核苷酸。

取 C57BL/6 小鼠(每組 N=3)經皮下注射 1 mg/kg 之此等接合 GalNAC 之雙螺旋，於第 0 天抽血前、第 5 天與第 9 天收集血清，採用 ELISA 定量 C5 蛋白質含量。C5 蛋白質含量經過第 0 天抽血前之含量校正。

第 14 圖出示使用所指定 iRNA 之活體內單劑量篩選法結果。數據係以殘留之 C5 蛋白質含量相對於抽血前含量之百分比表示。彼等具有比母化合物更改善之效力之 iRNA 包括 AD-62510、AD-62643、AD-62645、AD-62646、AD-62650、與 AD-62651。此等 iRNA 亦證實具有類似之效力(IC_{50} 為約 23-59 pM)。

亦於 C57Bl/6 小鼠中，使用單劑量療程測試此等 iRNA 之效

力。小鼠經皮下接受投與 AD-62510、AD-62643、AD-62645、AD-62646、AD-62650、與 AD-62651，劑量為 0. 25 mg/kg、0.5 mg/kg、1.0 mg/kg、或 2.5 mg/kg。於第 0 天與第 5 天收集血清，採用 ELISA 分析 C5 蛋白質含量。C5 含量係相對於第 0 天抽血前之含量校正。

【0706】第 15 圖出示所有測試之 iRNA 均具有劑量效應，且單劑量之所有此等 iRNA 均可達到類似或優於 AD-58641 之 C5 蛋白質靜默效力。

【0707】測定 AD-62510、AD-62643、AD-62645、AD-62646、AD-62650 與 AD-62651 於活體內之靜默持續時間時，係投與單劑之 1.0 mg/kg 至 C57Bl/6 小鼠，並於第 6、13、20、27 與 34 天採用 ELISA 測定 C5 蛋白質含量。C5 含量係相對於第 0 天抽血前之含量進行校正。

【0708】如第 16 圖所證實，所測試之各 iRNA 均具有與 AD-62643 相同之恢復動力學，其趨向於最佳之靜默處理，但仍在分析法之誤差內。

【0709】進一步採用重複投藥程序，測試 AD-62510、AD-62643、AD-62645、AD-62646、AD-62650 與 AD-62651 之效力並分析 iRNA 於大鼠中之累積效應。於第 0、4 與 7 天，為野生型 Sprague Dawley 大鼠經皮下注射各 iRNA，劑量為 5.0 mg/kg/劑。並於第 0、4、7、11、14、18、25、28 與 32 收集血清。如上述說明定量分析血清溶血活性。

【0710】第 17 圖所示之結果證實，所有測試之 iRNA 均可有效且可持續降低溶血活性，且其溶血性之恢復力與 AD-58641 處理組觀察到之結果類似。

表23：GalNAc C5 dsRNA之經修飾之正義與反義股序列

雙螺旋ID	正義ID	正義(5'往3')	SEQ ID NO:	反義ID	反義 (5'往3')	SEQ ID NO:
AD-58643	A-119326.1	AfsasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuUfaUfaAfuAfL96	2873	A-119327.1	usAfsuUfaUfaAfaAfauaUfcUfuGfcUfususu	2886
AD-62642	A-125167.7	asasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuuAfuAfauaL96	2874	A-125139.1	usAfsuuaUfaAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT	2887
AD-62510	A-125167.7	asasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuuAfuAfauaL96	2875	A-125173.2	usAfsUfuAfuAfAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT	2888
AD-62643	A-125167.7	asasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuuAfuAfauaL96	2876	A-125647.1	usAfsUfuAfuaAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT	2889
AD-62644	A-125157.17	asasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuuAfuaAfuaL96	2877	A-125139.1	usAfsuuaUfaAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT	2890
AD-62645	A-125157.17	asasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuuAfuaAfuaL96	2878	A-125173.2	usAfsUfuAfuAfAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT	2891
AD-62646	A-125157.17	asasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuuAfuaAfuaL96	2879	A-125647.1	usAfsUfuAfuaAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT	2892
AD-62647	A-125134.1	asasgcaagauaUfuuuua(Tgn)aauaL96	2880	A-125139.1	usAfsuuaUfaAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT	2893
AD-62648	A-125134.1	asasgcaagauaUfuuuua(Tgn)aauaL96	2881	A-125173.2	usAfsUfuAfuAfAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT	2894
AD-62649	A-125134.1	asasgcaagauaUfuuuua(Tgn)aauaL96	2882	A-125647.1	usAfsUfuAfuaAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT	2895
AD-62428	A-125127.2	asasgcaagaUfaUfuuuuauaauaL96	2883	A-125139.1	usAfsuuaUfaAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT	2896
AD-62650	A-125127.2	asasgcaagaUfaUfuuuuauaauaL96	2884	A-125173.2	usAfsUfuAfuAfAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT	2897
AD-62651	A-125127.2	asasgcaagaUfaUfuuuuauaauaL96	2885	A-125647.1	usAfsUfuAfuaAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT	2898

【符號說明】

無

序列表

<110> 阿尼拉製藥公司(ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.)

<120> 補體成分 C5 iRNA 組成物及其使用方法

<130> 121301-00520

<140> 103109407
<141> 2014-03-14

<150> 61/942,367
<151> 2014-02-20

<150> 61/912,777
<151> 2013-12-06

<150> 61/904,579
<151> 2013-11-15

<150> 61/837,399
<151> 2013-06-20

<150> 61/782,531
<151> 2013-03-14

<160> 2899

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 5480
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1
tatatccgtg gtttcctgct acctccaacc atgggccttt tgggaatact ttgtttttta 60

atcttcctgg ggaaaacctg gggacaggag caaacatatg tcatttcagc accaaaaata 120

ttccgtgttg gagcatctga aaatattgtg attcaagttt atggatacac tgaagcattt 180

gatgcaacaa tctctattaa aagttatcct gataaaaaat ttagttactc ctcaggccat 240

gttcatttat cctcagagaa taaattccaa aactctgcaa tcttaacaat acaaccaaaa 300

caattgcctg gaggacaaaa cccagtttct tatgtgtatt tggaagttgt atcaaagcat 360

ttttcaaaat caaaaagaat gccaataacc tatgacaatg gatttctctt cattcataca 420

gacaaacctg tttatactcc agaccagtca gtaaaagtta gagtttattc gttgaatgac 480

gacttgaagc cagccaaaag agaaactgtc ttaactttca tagatcctga aggatcagaa 540

gttgacatgg tagaagaaat tgatcatatt ggaattatct cttttcctga cttcaagatt 600

ccgtctaatc ctagatatgg tatgtggacg atcaaggcta aatataaaga ggacttttca 660

acaactggaa ccgcatattt tgaagttaaa gaatatgtct tgccacattt ttctgtctca 720

atcgagccag aatataattt cattggttac aagaacttta agaattttga aattactata 780

aaagcaagat atttttataa taaagtagtc actgaggctg acgtttatat cacatttgga 840

ataagagaag acttaaaaga tgatcaaaaa gaaatgatgc aaacagcaat gcaaaacaca 900

atgttgataa atggaattgc tcaagtcaca tttgattctg aaacagcagt caaagaactg 960

tcatactaca gtttagaaga tttaaacaac aagtaccttt atattgctgt aacagtcata 1020

gagtctacag gtggattttc tgaagaggca gaaatacctg gcatcaaata tgtcctctct 1080

ccctacaaac tgaatttggt tgctactcct cttttcctga agcctgggat tccatatccc 1140

atcaaggtgc aggttaaaga ttcgcttgac cagttggtag gaggagtccc agtaacactg 1200

aatgcacaaa caattgatgt aaaccaagag acatctgact tggatccaag caaaagtgta 1260

acacgtgttg atgatggagt agcttccttt gtgcttaatc tcccatctgg agtgacggtg 1320

ctggagttta atgtcaaaac tgatgctcca gatcttccag aagaaaatca ggccagggaa 1380

ggttaccgag caatagcata ctcatctctc agccaaagtt acctttatat tgattggact 1440

gataaccata aggctttgct agtgggagaa catctgaata ttattgttac ccccaaaagc 1500

ccatatattg acaaaataac tcactataat tacttgattt tatccaaggg caaaattatc 1560

cactttggca cgagggagaa attttcagat gcatcttatc aaagtataaa cattccagta 1620

acacagaaca tggttccttc atcccgactt ctggtctatt acatcgtcac aggagaacag 1680

acagcagaat tagtgtctga ttcagtctgg ttaaatattg aagaaaaatg tggcaaccag 1740

ctccaggttc atctgtctcc tgatgcagat gcatattctc caggccaaac tgtgtctctt 1800

aatatggcaa ctggaatgga ttcctgggtg gcattagcag cagtggacag tgctgtgtat 1860

ggagtccaaa gaggagccaa aaagcccttg gaaagagtat ttcaattctt agagaagagt 1920

gatctgggct gtggggcagg tggtggcctc aacaatgcca atgtgttcca cctagctgga 1980

cttaccttcc tcactaatgc aaatgcagat gactcccaag aaaatgatga accttgtaaa 2040

gaaattctca ggccaagaag aacgctgcaa aagaagatag aagaaatagc tgctaaatat 2100

aaacattcag tagtgaagaa atgttgttac gatggagcct gcgttaataa tgatgaaacc 2160

tgtgagcagc gagctgcacg gattagttta gggccaagat gcatcaaagc tttcactgaa 2220

tgttgtgtcg tcgcaagcca gctccgtgct aatatctctc ataaagacat gcaattggga 2280

aggctacaca tgaagaccct gttaccagta agcaagccag aaattcggag ttattttcca 2340

gaaagctggt tgtgggaagt tcatcttgtt cccagaagaa aacagttgca gtttgcccta 2400

cctgattctc taaccacctg ggaaattcaa ggcgttggca tttcaaacac tggtatatgt 2460

gttgctgata ctgtcaaggc aaaggtgttc aaagatgtct tcctggaaat gaatatacca 2520

tattctgttg tacgaggaga acagatccaa ttgaaaggaa ctgtttacaa ctataggact 2580

tctgggatgc agttctgtgt taaaatgtct gctgtggagg gaatctgcac ttcggaaagc 2640

ccagtcattg atcatcaggg cacaaagtcc tccaaatgtg tgcgccagaa agtagagggc 2700

tcctccagtc acttggtgac attcactgtg cttcctctgg aaattggcct tcacaacatc 2760

aatttttcac tggagacttg gtttggaaaa gaaatcttag taaaaacatt acgagtggtg 2820

ccagaaggtg tcaaaaggga aagctattct ggtgttactt tggatcctag gggtatttat 2880

ggtaccatta gcagacgaaa ggagttccca tacaggatac ccttagattt ggtccccaaa 2940

acagaaatca aaaggatttt gagtgtaaaa ggactgcttg taggtgagat cttgtctgca 3000

gttctaagtc aggaaggcat caatatccta acccacctcc ccaaagggag tgcagaggcg 3060

gagctgatga gcgttgtccc agtattctat gtttttcact acctggaaac aggaaatcat 3120

tggaacattt ttcattctga cccattaatt gaaaagcaga aactgaagaa aaaattaaaa 3180

gaagggatgt tgagcattat gtcctacaga aatgctgact actcttacag tgtgtggaag 3240

ggtggaagtg ctagcacttg gttaacagct tttgctttaa gagtacttgg acaagtaaat 3300

aaatacgtag agcagaacca aaattcaatt tgtaattctt tattgtggct agttgagaat 3360

tatcaattag ataatggatc tttcaaggaa aattcacagt atcaaccaat aaaattacag 3420

ggtaccttgc ctgttgaagc ccgagagaac agcttatatc ttacagcctt tactgtgatt 3480

ggaattagaa aggctttcga tatatgcccc ctggtgaaaa tcgacacagc tctaattaaa 3540

gctgacaact ttctgcttga aaatacactg ccagcccaga gcacctttac attggccatt 3600

tctgcgtatg ctctttccct gggagataaa actcacccac agtttcgttc aattgtttca 3660

gctttgaaga gagaagcttt ggttaaaggt aatccaccca tttatcgttt ttggaaagac 3720

aatcttcagc ataaagacag ctctgtacct aacactggta cggcacgtat ggtagaaaca 3780

actgcctatg ctttactcac cagtctgaac ttgaaagata taaattatgt taacccagtc 3840

atcaaatggc tatcagaaga gcagaggtat ggaggtggct tttattcaac ccaggacaca 3900

atcaatgcca ttgagggcct gacggaatat tcactcctgg ttaaacaact ccgcttgagt 3960

atggacatcg atgtttctta caagcataaa ggtgccttac ataattataa aatgacagac 4020

aagaatttcc ttgggaggcc agtagaggtg cttctcaatg atgacctcat tgtcagtaca 4080

ggatttggca gtggcttggc tacagtacat gtaacaactg tagttcacaa aaccagtacc 4140

tctgaggaag tttgcagctt ttatttgaaa atcgatactc aggatattga agcatcccac 4200

tacagaggct acggaaactc tgattacaaa cgcatagtag catgtgccag ctacaagccc 4260

agcagggaag aatcatcatc tggatcctct catgcggtga tggacatctc cttgcctact 4320

ggaatcagtg caaatgaaga agacttaaaa gcccttgtgg aaggggtgga tcaactattc 4380

actgattacc aaatcaaaga tggacatgtt attctgcaac tgaattcgat tccctccagt 4440

gatttccttt gtgtacgatt ccggatattt gaactctttg aagttgggtt tctcagtcct 4500

gccactttca cagtgtacga ataccacaga ccagataaac agtgtaccat gttttatagc 4560

acttccaata tcaaaattca gaaagtctgt gaaggagccg cgtgcaagtg tgtagaagct 4620

gattgtgggc aaatgcagga agaattggat ctgacaatct ctgcagagac aagaaaacaa 4680

acagcatgta aaccagagat tgcatatgct tataaagtta gcatcacatc catcactgta 4740

gaaaatgttt ttgtcaagta caaggcaacc cttctggata tctacaaaac tggggaagct 4800

gttgctgaga aagactctga gattaccttc attaaaaagg taacctgtac taacgctgag 4860

ctggtaaaag gaagacagta cttaattatg ggtaaagaag ccctccagat aaaatacaat 4920

ttcagtttca ggtacatcta ccctttagat tccttgacct ggattgaata ctggcctaga 4980

gacacaacat gttcatcgtg tcaagcattt ttagctaatt tagatgaatt tgccgaagat 5040

atctttttaa atggatgcta aaattcctga agttcagctg catacagttt gcacttatgg 5100

actcctgttg ttgaagttcg tttttttgtt ttcttctttt tttaaacatt catagctggt 5160

cttatttgta aagctcactt tacttagaat tagtggcact tgcttttatt agagaatgat 5220

ttcaaatgct gtaactttct gaaataacat ggccttggag ggcatgaaga cagatactcc 5280

tccaaggtta ttggacaccg gaaacaataa attggaacac ctcctcaaac ctaccactca 5340

ggaatgtttg ctggggccga aagaacagtc cattgaaagg gagtattaca aaaacatggc 5400

ctttgcttga aagaaaatac caaggaacag gaaactgatc attaaagcct gagtttgctt 5460

tcaaaaaaaa aaaaaaaaaa 5480

<210> 2
<211> 5384
<212> DNA
<213> 獼猴

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2876)..(2895)
<223> a, c, t, g, 未知或其他

<400> 2
catgatttcc tgctacctcc aaccatgggc cttttgggaa tactttgttt tttaatcttc 60

ctgggaaaaa cttggggaca ggagcaaaca tatgtcattt cagcaccaaa aatattccgt 120

gttggagcat ctgaaaacat tgtgattcaa gtttatggat acactgaagc atttgatgca 180

acaatctcta ttaaaagtta tcctgataaa aaatttagtt actcctcagg ccatgttcat 240

ttatcctcag agaataaatt ccaaaactcg gcagtcttaa caatacaacc aaaacaatta 300

cctggaggac aaaaccaagt ttcttatgtg tatttggaag ttgtatcaaa gcatttttca 360

aaatcaaaaa aaattccaat aacctatgac aatggatttc tcttcattca tacagacaaa 420

cctgtttata ctccagacca atcagtaaag gttagagttt attcgttgaa tgatgacttg 480

aagccagcca aaagagaaac tgtcttaact ttcatagatc ctgaaggatc agaaattgac 540

atggtagaag aaattgatca tattggaatt atctcttttc ctgacttcaa gattccgtct 600

aatcctagat atggtatgtg gatgatccag gctaaatata aagaggactt ttcaacaact 660

ggaactgcat tttttgaagt taaagaatat gtcttgccac atttttctgt ctcagtagaa 720

ccagaaagta atttcattgg ttataagaac tttaagaatt ttgaaattac tataaaagca 780

agatattttt ataataaagt agtcactgag gctgatgttt atatcacatt tggaataaga 840

gaagacttaa aagatgatca aaaagaaatg atgcaaacag caatgcaaaa cacaatgttg 900

ataaatggaa ttgctcaagt cacatttgat tctgaaacag cagtcaaaga actgtcatac 960

tacagtttag aagatttaaa caacaagtac ctttatattg ctgtaacagt catagagtct 1020

acaggtggat tttctgaaga ggcagaaata cctggcatca aatatgtcct ctctccctac 1080

aaactgaatt tggttgctac tcctcttttc ctgaagcctg ggattccata ttccatcaag 1140

gtgcaggtta aagatgcgct tgaccagttg gtaggagggg tcccagtaac actgaatgca 1200

caaacaattg atgtcaacca agagacatct gacttggagc caaggaaaag tgtaacacgt 1260

gttgatgatg gagtagcttc gtttgtggtt aatctcccat ctggagtgac ggtgctggag 1320

tttaatgtca aaactgatgc tccagatctt ccagacgaaa atcaggccag ggaaggttac 1380

cgagcaatag catactcatc tctcagccaa agttaccttt atatcgattg gactgataac 1440

cacaaggctt tgctagtggg agaatatttg aatattattg ttacccccaa aagcccatat 1500

attgacaaaa taactcacta taattacttg attttatcca agggcaaaat tatccacttt 1560

ggcacaaggg agaaactttc agatgcatct tatcaaagta taaacattcc agtaacgcag 1620

aacatggttc cttcatcccg actcctggtc tattacatcg tcacaggaga gcagacagca 1680

gaattagtgt ctgattcagt ctggttaaat attgaagaaa aatgtggcaa ccagctccag 1740

gttcatctgt ctcctgatgc agatacatat tctccaggcc aaactgtgtc tcttaatatg 1800

gtaactggga tggattcctg ggtggcatta acagcagtgg acagcgctgt gtatggagtc 1860

caaagaagag ccaaaaagcc cttggaaaga gtatttcaat tcttagagaa gagtgatctg 1920

ggctgtgggg caggtggtgg cctcaacaat gccaatgtgt tccacctagc tggacttacc 1980

ttcctcacta atgcaaatgc agatgactcc caagaaaatg atgaaccttg taaagaaatt 2040

atcaggccaa gaagaatgct acaagagaag atagaagaaa tagctgctaa atataaacat 2100

ttagtagtga agaaatgttg ttacgatgga gtccgtatta atcatgatga aacctgtgag 2160

cagcgagctg cacggattag tgtagggccg agatgcgtca aagctttcac tgaatgttgt 2220

gtcgtcgcaa gccagctccg tgctaataac tctcataaag acttgcaatt gggaaggcta 2280

cacatgaaga ccctgttacc agtaagcaag ccagaaattc ggagttattt tccagaaagc 2340

tggttatggg aagttcatct tgttcccaga agaaaacagt tgcagtttgc cctacctgat 2400

tctgtaacta cctgggaaat tcaaggtgtt ggcatttcaa acagtggtat atgtgttgct 2460

gatactatta aggcaaaggt gttcaaagat gtcttcctgg aaatgaatat accatattct 2520

gttgtacgag gagaacaggt ccagttgaaa ggaactgttt acaactatag gacttctggg 2580

atgcagttct gtgttaaaat gtctgctgtg gagggaatct gcacttcaga aagcccagtc 2640

attgatcatc agggcacaaa gtcctccaaa tgtgtgcgac agaaagtaga gggctcctct 2700

aatcacttgg tgacctttac tgtgcttcct ctggaaattg gccttcagaa catcaatttc 2760

tcactggaga cttcgtttgg aaaagaaatc ttagtaaaat cgttacgagt ggtgccagaa 2820

ggtgtcaaaa gggaaagcta ttctggtatt actttggatc ctaggggtat ttatgnnnnn 2880

nnnnnnnnnn nnnnncgaaa ggagttccca tacaggatac cattagattt ggtccccaaa 2940

acagaaatca aaaggatttt gagtgtaaaa ggactgcttg taggtgagat cttgtctgca 3000

gttctaagtc gggaaggcat caatatccta acccacctcc ccaaagggag tgcagaggcg 3060

gagctgatga gcgttgtccc agtattctat gtttttcact acctggaaac aggaaatcat 3120

tggaacattt ttcattccga cccattaatt gaaaagcgga acctggagaa aaaattaaaa 3180

gaagggatgg tgagcattat gtcctacaga aatgctgact attcttacag cgtgtggaag 3240

ggtggcagtg ctagcacttg gttaacagct tttgctttaa gagtacttgg acaagtacat 3300

aaatatgtag agcagaacca aaattcaata tgtaattctt tattgtggct ggttgagaat 3360

tatcagttag ataatggatc cttcaaggaa aattcacagt atcaaccaat aaaattacag 3420

aaaatcaaca cagctctaat taaagctgac acctttctgc ttgaaaatac actgccagcc 3480

cagagcacct ttacattggc catttctgcc tatgctcttt ccctgggaga taaaactcac 3540

ccacagtttt gttcaattgt ttcagctttg aagagagaag ctttggttaa aggtaatcca 3600

cccatttatc gtttttggaa agacagtctt caacataaag acagctctgt acctaacact 3660

ggtacagcac gtatggtaga aacaactgcc tatgctttac tcaccagtct gaacttgaaa 3720

gacataaatt atgttaaccc aatcatcaaa tggctatcag aagagcagag gtatggaggt 3780

ggcttttatt caacccagga cacaatcaat gccatcgagg gcctgacaga atattcactc 3840

ctggttaaac agctccgctt gaatatggac atcgatgttg cttacaagca taaaggtccc 3900

ttacataatt ataaaatgac agacaagaat ttccttggga ggccagtaga ggtgcttctc 3960

aatgatgacc tcgttgtcag tacaggattt ggcagtggct tggctacggt acatgtaaca 4020

actgtagttc acaaaaccag tacctctgag gaagtttgca gcttttattt gaaaattgat 4080

actcaggata ttgaagcatc ccactacaga ggctacggaa actctgatta caaacgcata 4140

gtagcatgtg ccagctacaa gcccagcaag gaagaatcat cttctggatc ctctcatgca 4200

gtgatggaca tctccttgcc tactggaatc aatgcaaatg aagaagactt aaaagctctt 4260

gtggaagggg tggatcagct attcactgat taccaaataa aagatggaca tgttattctg 4320

caactgaatt cgatcccctc cagtgatttc ctttgtgtac gattccggat ttttgaactc 4380

tttgaagttg ggtttcttag tcctgccact ttcacagtgt atgaatacca cagaccagat 4440

aaacagtgta ccatgtttta tagcacttcc aatatcaaaa ttcagaaagt ctgtgaagga 4500

gccacgtgca agtgtataga agctgattgt gggcaaatgc agaaagaatt ggatctgaca 4560

atctctgcag agactagaaa acaaacagca tgtaacccag agattgcata tgcttataaa 4620

gttatcatca catccatcac tacagaaaat gtttttgtca agtacaaggc aacccttctg 4680

gatatctaca aaactgggga agctgttgct gaaaaagact ctgaaatcac cttcattaaa 4740

aaggtaacct gcactaacgc tgagctggtg aaaggaagac agtacttaat tatggggaaa 4800

gaagctctcc agataaaata caatttcact ttcaggtaca tctacccttt agattccttg 4860

acctggattg aatactggcc tagagacaca acatgttcat cgtgtcaagc atttttagct 4920

aatttagatg aatttgctga agacatcttt ttaaatggat gctaaaattc ctgaagttca 4980

gctgcataca gtttgcactt atggactcct gttgttgaag tttgtttttt tttctcgttt 5040

ttttgtcttt aaacattcac agctggtctt atttgtaaag ctcactttac ttagaattag 5100

tggcacttgc ttttattaga gaatgatttt aaacgctgta actttctgaa ataacatggc 5160

cttggagggc atgaagacag atactcctcc aaggttattg gacaccggaa acaataaatt 5220

agaacacctc ctcaaaccta ccacttagga atgtttgctg gagccgaaag aacagtccat 5280

tgaaatggag tattacaaaa acatggcctt tgcttgaaag aaaataccag gggacaggaa 5340

actgatcatt aaagcctgag tttgctttca aactgtgcta aaaa 5384

<210> 3
<211> 5448
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 3
tttaaaagga aagtggttac agggaggcca tgcccatggg tttatgccgc taccagccat 60

gggtctttgg ggaatacttt gtcttttaat tttcctggac aaaacttggg gacaggaaca 120

aacctacgtc atttcagcac ccaaaatcct ccgggtcggc tcgtctgaaa atgtggtaat 180

tcaagtccat ggctacactg aagcatttga tgcaactctt tctctaaaaa gctatcctga 240

caaaaaagtc accttctctt caggctatgt taatttgtcc ccggaaaaca aattccaaaa 300

cgcggcactg ttgacactac agcccaatca agttcctaga gaagaaagcc cagtctctca 360

cgtgtatctg gaagttgtgt caaaacactt ttcaaaatca aagaaaatac caattaccta 420

taacaatgga attctcttca tccatacaga caaacctgtt tacacgccgg accagtcagt 480

aaagatcaga gtctattctc tgggtgacga cttgaagcca gccaaacggg agactgtctt 540

aactttcata gaccccgaag gatcagaagt tgacattgta gaagaaaatg attacaccgg 600

aattatctct tttcctgact tcaagattcc atctaatccc aagtatggtg tttggacaat 660

taaagctaac tataagaagg attttacaac aactggaact gcatactttg aaattaaaga 720

atatgtcttg ccacgattct ctgtttcaat agaactagaa agaaccttca ttggctataa 780

aaactttaag aactttgaaa tcactgtgaa agcaagatat ttttataata aagtggtacc 840

tgatgctgaa gtgtatgcct tttttggatt gagagaggac ataaaagatg aggagaagca 900

gatgatgcac aaagccacac aagccgcaaa gttggttgac ggagttgctc agatctcttt 960

tgattctgaa acagcagtta aagagctgtc ctacaacagt ctagaagact taaacaacaa 1020

gtacctttat attgcagtaa cagtcacaga atcttcaggt ggattttcag aagaggcaga 1080

aatccctgga gtcaaatatg tcctctctcc ctacacactg aatttggtcg ctactcctct 1140

tttcgtgaag cccgggattc cattttccat caaggcacag gttaaagatt cactcgagca 1200

ggcggtagga ggggtcccag taactctgat ggcacaaaca gtcgatgtga atcaagagac 1260

atctgacttg gaaacaaaga ggagcatcac tcatgacact gatggagtag ctgtgtttgt 1320

gctgaacctc ccatcaaatg tgacggtgct aaagtttgag atcagaactg atgacccaga 1380

acttcccgaa gaaaatcaag ccagcaaaga gtacgaagca gttgcgtact cgtctctcag 1440

ccaaagttac atttacatcg cttggactga aaactacaag cccatgcttg tgggagaata 1500

cctgaatatt atggttaccc ccaagagccc atatatcgac aaaataactc actataatta 1560

cttgatttta tccaaaggca aaattgtaca gtacggcaca agagagaaac ttttctcctc 1620

aacttatcaa aatataaata ttccagtgac acagaacatg gttccttcag cacgactcct 1680

ggtctattac atagtcacag gggagcaaac agcagaatta gtggctgacg cagtctggat 1740

aaatattgag gagaagtgtg gcaaccagct ccaggtccat ctgtctccag atgaatatgt 1800

gtattctcca ggccaaactg tgtcccttga catggtgact gaagcagact catgggtagc 1860

actatcagca gtggacagag ctgtgtataa agtccaggga aacgccaaaa gggccatgca 1920

aagagtcttt caagctttgg atgaaaagag tgacctgggc tgtggggcag gtggtggcca 1980

tgacaatgca gatgtattcc atctagctgg gctcaccttc ctcaccaacg caaacgcaga 2040

tgactcccat tatcgtgatg actcttgtaa agaaattctc aggtcaaaga gaaacctgca 2100

tctcctaagg cagaaaatag aagaacaagc tgctaagtac aaacatagtg tgccaaagaa 2160

atgctgctat gacggagccc gagtgaactt ctacgaaacc tgtgaggagc gagtggcccg 2220

ggttaccata ggccctctct gcatcagggc cttcaacgag tgctgtacta ttgcgaacaa 2280

gatccgaaaa gaaagccccc ataaacctgt ccaactggga aggatccaca ttaagaccct 2340

gttaccagtg atgaaggcag atatccgaag ctactttcca gagagctggc tatgggaaat 2400

tcatcgcgtt cccaaaagaa aacagctgca ggtcacgctg cctgactcac taacgacttg 2460

ggaaattcaa ggcattggca tttcagacaa tggtatatgt gttgctgata cactcaaggc 2520

aaaggtgttc aaagaagtct tcctggagat gaacatacca tattctgttg tgcgaggaga 2580

acagatccaa ttgaaaggaa ctgtttacaa ctatatgacc tcagggacaa agttctgtgt 2640

taaaatgtct gctgtggagg ggatctgcac ttcaggaagc tcagctgcta gccttcacac 2700

ctccaggccc tccagatgtg tgttccagag gatagagggc tcgtccagtc acttggtgac 2760

cttcaccctg cttcctctgg aaattggcct tcactccata aacttctcac tagagacctc 2820

atttgggaaa gacatcttag taaagacatt acgggtagtg ccagaaggag tcaagaggga 2880

aagctatgcc ggcgtgattc tggaccctaa gggaattcgt ggtattgtta acagacgaaa 2940

ggaattccca tacaggatcc cattagattt ggtccccaag accaaagttg aaaggatttt 3000

gagtgtcaaa ggactgcttg taggggagtt cttgtccacg gttctgagta aggaaggcat 3060

caacatccta acccacctcc ccaagggcag tgcagaggca gagctcatga gcatagctcc 3120

ggtgttctat gttttccact acctggaagc aggaaaccat tggaatattt tctatcctga 3180

tacactgagt aaaagacaga gcctggagaa aaaaataaaa caaggggtgg tgagcgtcat 3240

gtcctacaga aacgctgact attcctacag catgtggaag ggggcgagcg ctagtacctg 3300

gctgacagct tttgctctga gagtgcttgg acaggtggcc aagtatgtaa aacaggatga 3360

aaactcaatt tgtaactctt tgctatggct ggttgagaag tgtcagctgg aaaacggctc 3420

tttcaaggaa aattcccaat atctaccaat aaaattacag ggtactttgc ctgctgaagc 3480

ccaagagaaa actttgtatc ttacagcctt ttctgtgatt ggaattagaa aggcagttga 3540

catatgcccc accatgaaaa tccacacagc gctagataaa gccgactcct tcctgcttga 3600

aaacaccctg ccatccaaga gcaccttcac actggccatt gtagcctatg ctctttccct 3660

aggagacaga acccacccga ggtttcgtct aattgtgtcg gccctgagga aggaagcttt 3720

tgttaaaggt gatccgccca tttaccgtta ctggagagat accctcaaac gtccagacag 3780

ctctgtgccc agcagcggca cagcaggtat ggttgaaacc acagcctatg ctttgctcgc 3840

cagcctgaaa ctgaaggata tgaattacgc caaccccatc atcaagtggc tatctgaaga 3900

gcagaggtat ggaggcggct tttattccac ccaggatacg attaatgcca tcgagggcct 3960

gacagaatat tcactcctgt taaaacaaat tcatttggat atggacatca atgtcgccta 4020

caaacacgaa ggtgacttcc acaagtataa ggtgacagag aagcatttcc tggggaggcc 4080

agtggaggta tctctcaatg atgaccttgt tgtcagcaca ggctacagca gtggcttggc 4140

cacagtatat gtaaaaactg tggttcacaa aattagtgtc tctgaggaat tttgcagctt 4200

ttacttgaaa attgataccc aagatattga agcatccagc cacttcaggc tcagtgactc 4260

tggattcaag cgcataatag catgtgccag ctacaagccc agcaaggagg agtcaacatc 4320

cgggtcctcc catgcagtaa tggatatatc actgccgact ggaatcggag caaacgagga 4380

agatttacgg gctcttgtgg aaggagtgga tcaactacta actgattacc agatcaaaga 4440

tggccatgtc attctgcaac tgaattcgat cccctccaga gatttcctct gtgtccggtt 4500

ccggatattt gaacttttcc aagttgggtt tctgaatcct gctaccttca cggtgtacga 4560

gtatcacaga ccagataagc agtgcaccat gatttatagc atttctgaca ccaggcttca 4620

gaaagtctgt gaaggagcag cttgcacatg tgtggaagct gactgtgcgc aactgcaggc 4680

agaagtagac ctagccatct ctgcagactc cagaaaagag aaagcctgta aaccagagac 4740

tgcatatgct tataaagtca ggatcacatc agccactgaa gaaaatgttt ttgtcaagta 4800

cactgcgact cttctggtca cttacaaaac aggggaagct gctgatgaga attcggaggt 4860

caccttcatt aaaaagatga gctgtaccaa tgccaacctg gtgaaaggga agcagtattt 4920

aatcatgggc aaagaggttc tgcagatcaa acacaatttc agtttcaagt atatataccc 4980

tctagattcc tccacctgga ttgaatattg gcccacagac acaacgtgtc catcctgtca 5040

agcatttgta gagaatttga ataactttgc tgaagacctc tttttaaaca gctgtgaatg 5100

aaaagttctg ctgcacgaag attcctcctg cggcgggggg attgctcctc ctctggcttg 5160

gaaacctagc ctagaatcag atacactttc tttagagtaa agcacaagct gatgagttac 5220

gactttgtga aatggatagc cttgagggga ggcgaaaaca ggtcccccaa ggctatcaga 5280

tgtcagtgcc aatagactga aacaagtctg taaagttagc agtcaggggt gttggttggg 5340

gccggaagaa gagacccact gaaactgtag ccccttatca aaacatatcc ttgcttgaaa 5400

gaaaaatacc aaggacagaa aatgccataa aatcttgact ttgcactc 5448

<210> 4

<211> 4497
<212> DNA
<213> 溝鼠

<400> 4

atggatagca cagagaccga cagatgtcct acagcccgcc atcatctttc cggaaacatt 60

aactcagtgc ttgctgccct tgtaggtggg ttttcggaag aggcagaaat tcctggcatc 120

aaatacgtcc tctctcccta tacactgaat ttggtcgcta cccctctttt cctgaagcct 180

gggattccat tttccatcaa ggtacaggtt aaggattcac tcgagcagtt ggtaggaggg 240

gtcccagtaa ctctgatggc acaaacagtc aatgtgaatc aagagacatc tgacttggaa 300

ccaaagagga gcatcacaca ctctgctgat ggagtggctt catttgtggt gaacctccca 360

tcagaagtga catcactgaa gtttgaggtc aaaactgatg ccccggaact tcccgaagaa 420

aatcaagcca gcaaagaata tgaagcagtt acatactcat ccctcagcca gagttacatt 480

tacattggct ggactgaaaa ctacaagccc atgcttgtgg gagaatatct gaatattatc 540

gtcaccccca agagtccata tattgacaaa ataactcact ataattactt gattttatcc 600

aaaggcaaaa ttgtacagta tggcacaaag gagaaacttc tctattcatc ttatcaaaat 660

ataaacatcc cagtgacaca ggacatggtt ccttcagcgc ggctcctggt ctattacata 720

gtcacggggg agcagacagc agaattggtg gctgacgcag tctggataaa cattgaggag 780

aagtgtggca accagctcca ggtccatctg tctccagata aagacgtgta ttctccaggc 840

caaactgtgt cccttgacat ggtgactgaa gcagactcat gggtggcact atctgcggtg 900

gacagcgctg tgtatggagt ccggggaaaa gccaaaaggg ccatgcaaag agtgttccaa 960

gcttttgatg acaagagtga cctgggctgt ggggcaggtg gtggccgtga caatgtagat 1020

gtattccatc tagctgggct caccttcctc accaatgcaa acgcagatga ctcccaatac 1080

cacgatgact cttgtaagga aattctcagg ccaaagagag acctgcagct cctgcatcag 1140

aaagtggaag aacaagctgc taaatacaaa caccgtgtgc ccaagaaatg ctgttatgat 1200

ggagcccgag aaaacaaata cgaaacctgt gagcagcgag ttgcccgggt gaccataggc 1260

ccacactgca tcagggcctt caacgagtgt tgtactattg cggataagat ccgaaaagaa 1320

agccaccaca aaggcatgct gttgggaagg atccaaataa aggccctgtt accagtgatg 1380

aaggcagaaa tccgaagcta ctttccagag agctggctat gggaagttca tcgtgttccc 1440

aaaagaaacc agctgcaggt tgcactgcct gactcactga cgacctggga aattcaaggc 1500

atcggcatct cagacaatgg tatatgtgtt gctgacacac tcaaggcaaa ggtgttcaaa 1560

gatgtcttcc tggagatgaa cataccatat tctgttgtac gaggggagca gatccaattg 1620

aagggaaccg tttacaatta taggacctct gggacaatgt tctgtgttaa aatgtctgcc 1680

gtggagggaa tctgcactcc aggaagctcg gctgctagcc ctcagacctc taggtcctcc 1740

agatgtgtgc gccagagaat agagggctcc tccagtcact tggtgacctt cagcctgctt 1800

cctctggaaa ttggccttca ctccataaac ttctcactag agacttcatt tgggaaagaa 1860

atcttagtga agacattacg ggtagtgcca gaagggatca aaagggaaag ctatgctggt 1920

gtgactctgg accccagggg agtttatggt attgttaaca gacgaaagga attcccatac 1980

aggataccat tagatttggt ccccaaaacc aacgtcaaaa ggattttgag tgtaaaagga 2040

ctgcttatag gggaattctt gtccacggtt ctgagtaaag aaggcatcga catcctaacc 2100

cacctcccca agggcagcgc cgaggcagaa ctcatgagca tagtcccggt gttctacgtt 2160

ttccactacc tggaagcagg aaaccattgg aatattttcc accctgatac gttagctaga 2220

aaacagagcc tgcagaaaaa aataaaagaa gggctggtga gcgtcatgtc ctacagaaac 2280

gctgactatt cctacagcat gtggaaggga gcaagctcta gtgcctggct gacagctttt 2340

gctctgagag tgcttggaca ggtgaacaag tatgtgaaac aagaccaata ctcgatctgt 2400

aactccttgt tatggctgat tgagaagtgt cagctggaaa acggatcttt caaggaaaat 2460

tcccaatatc taccaataaa attacagggt actttgcctg ctgaagccca agagaacact 2520

ttatatctta cagccttttc tgtgattgga attagaaagg ctattggcat atgccccacg 2580

gagaaaatct acacagcgct ggctaaagct gactccttcc tacttgaaag gaccctgcct 2640

tccaagagca ccttcaccct ggccattgtg gcctatgctc tctccctggg agacagaacc 2700

cacccgaagt ttcgttctat tgtgtcagcc ctgaagaggg aagctttggt taaaggagac 2760

ccgcccattt accgtttctg gagagacact ctccaacgtc cagacagctc agcacccaac 2820

agcggcacag caggtatggt agaaaccacg gcctatgctt tgctcaccag cctgaacctg 2880

aaggagacga gttatgtcaa cccgatcatc aagtggctat ctgaggagca gaggtatgga 2940

ggcggctttt attccaccca ggataccatt aacgccatcg agggcctgac agagtattca 3000

ctcctggtta aacaacttca tttggatatg gatatcaatg tctcctacaa acacaaaggg 3060

gatttctacc agtataaagt gacagagaag aacttcctcg ggaggccagt ggaggtaccc 3120

ctcaatgatg acctcatcgt caccacaggc tatagcagtg gcttggctac agtatatgta 3180

aaaactgtgg ttcacaaaac tagtgtcgct gaggaatttt gcagctttta cttgaaaatt 3240

gatacccaag aagttgaagc ctccagctac ctcagctaca gtgactcggg acacaagcgc 3300

ataatagcct gtgccagcta caagcccagc aaggaggagt cagcatctgg gtcctcccat 3360

gcagtaatgg atatactgct gccgaccgga atcggagcaa accaagaaga tttacgagct 3420

cttgtggaag gagtagatca actcctaact gattaccaga tcaaagacag tcatgttatt 3480

ctgcaattga attcgattcc ctccagagat ttcctttgtg ttcggttccg gatatttgaa 3540

cttttccaag ttgggtttct gaatcctgct acgttcacgg tgtacgagta tcacagacca 3600

gataagcagt gtaccatgat ttacagcact tctgacacca accttcagag agtctgtgaa 3660

ggagcggcat gcaaatgcgt tgaagctgat tgtgggcaac tgcaggcaga actggacctg 3720

gccatctctg cagacaccag gaaagaaaca gcatgtaaac cagagattgc atatgcttat 3780

aaggtcagga tcacgtcggc cacggaagaa aacatttttg tcaagtacac tgcgacgctt 3840

ctggatattt acaaaacagg ggaagccgct gctgagaagg actctgagat caccttcatt 3900

aaaaagataa gctgtaccaa cgccaacctg gtgaaaggaa agcaatattt aatcatgggc 3960

aaagaggctc tgcagatcaa acacaatttc agtttcaagt atatataccc tctagattcc 4020

tccacctgga ttgaatattg gcccacagac acaacgtgtc catcctgcca agcgtttgta 4080

gctaatttgg acgagttcgc tgaagacatc tttctaaatg gctgtgaaaa tgcctgagga 4140

agttctgctg cgtggccttc ccgggtactc ctgttggtgg ctcctaggag ccaggatcgc 4200

ttggaaactt agcctagaat cggatacatt ttctttatag taaagcgtaa gttgaagagt 4260

tactttgtga aacaaaatag ccttgtggag agccgaaggc aggtccccca aggctattgg 4320

acatcagcac caataagctg gaacaagtct gtaacgttag cagccagggg tgtttgttgg 4380

ggccggaaga agagactcac tgaaattgta gccccttagg aaaacatggt cttgcttgaa 4440

aaaaaaaata ccaaggacag aaaatgccat aaaagcttga ctttgcactc aactgta 4497

<210> 5
<211> 5480
<212> DNA
<213> 智人

<400> 5
tttttttttt tttttttga aagcaaactc aggctttaat gatcagtttc ctgttccttg 60

gtattttctt tcaagcaaag gccatgtttt tgtaatactc cctttcaatg gactgttctt 120

tcggccccag caaacattcc tgagtggtag gtttgaggag gtgttccaat ttattgtttc 180

cggtgtccaa taaccttgga ggagtatctg tcttcatgcc ctccaaggcc atgttatttc 240

agaaagttac agcatttgaa atcattctct aataaaagca agtgccacta attctaagta 300

aagtgagctt tacaaataag accagctatg aatgtttaaa aaaagaagaa aacaaaaaaa 360

cgaacttcaa caacaggagt ccataagtgc aaactgtatg cagctgaact tcaggaattt 420

tagcatccat ttaaaaagat atcttcggca aattcatcta aattagctaa aaatgcttga 480

cacgatgaac atgttgtgtc tctaggccag tattcaatcc aggtcaagga atctaaaggg 540

tagatgtacc tgaaactgaa attgtatttt atctggaggg cttctttacc cataattaag 600

tactgtcttc cttttaccag ctcagcgtta gtacaggtta ccttttttaat gaaggtaatc 660

tcagagtctt tctcagcaac agcttcccca gttttgtaga tatccagaag ggttgccttg 720

tacttgacaa aaacattttc tacagtgatg gatgtgatgc taactttata agcatatgca 780

atctctggtt tacatgctgt ttgttttctt gtctctgcag agattgtcag atccaattct 840

tcctgcattt gcccacaatc agcttctaca cacttgcacg cggctccttc acagactttc 900

tgaattttga tattggaagt gctataaaac atggtacact gtttatctgg tctgtggtat 960

tcgtacactg tgaaagtggc aggactgaga aacccaactt caaagagttc aaatatccgg 1020

aatcgtacac aaaggaaatc actggaggga atcgaattca gttgcagaat aacatgtcca 1080

tctttgattt ggtaatcagt gaatagttga tccacccctt ccacaagggc ttttaagtct 1140

tcttcatttg cactgattcc agtaggcaag gagatgtcca tcaccgcatg agaggatcca 1200

gatgatgatt cttccctgct gggcttgtag ctggcacatg ctactatgcg tttgtaatca 1260

gagtttccgt agcctctgta gtgggatgct tcaatatcct gagtatcgat tttcaaataa 1320

aagctgcaaa cttcctcaga ggtactggtt ttgtgaacta cagttgttac atgtactgta 1380

gccaagccac tgccaaatcc tgtactgaca atgaggtcat cattgagaag cacctctact 1440

ggcctcccaa ggaaattctt gtctgtcatt ttataattat gtaaggcacc tttatgcttg 1500

taagaaacat cgatgtccat actcaagcgg agttgtttaa ccaggagtga atattccgtc 1560

aggccctcaa tggcattgat tgtgtcctgg gttgaataaa agccacctcc atacctctgc 1620

tcttctgata gccatttgat gactgggtta acataattta tatctttcaa gttcagactg 1680

gtgagtaaag cataggcagt tgtttctacc atacgtgccg taccagtgtt aggtacagag 1740

ctgtctttat gctgaagatt gtctttccaa aaacgataaa tgggtggatt acctttaacc 1800

aaagcttctc tcttcaaagc tgaaacaatt gaacgaaact gtgggtgagt tttatctccc 1860

agggaaagag catacgcaga aatggccaat gtaaaggtgc tctgggctgg cagtgtattt 1920

tcaagcagaa agttgtcagc tttaattaga gctgtgtcga ttttcaccag ggggcatata 1980

tcgaaagcct ttctaattcc aatcacagta aaggctgtaa gatataagct gttctctcgg 2040

gcttcaacag gcaaggtacc ctgtaatttt attggttgat actgtgaatt ttccttgaaa 2100

gatccattat ctaattgata attctcaact agccacaata aagaattaca aattgaattt 2160

tggttctgct ctacgtattt atttacttgt ccaagtactc ttaaagcaaa agctgttaac 2220

caagtgctag cacttccacc cttccacaca ctgtaagagt agtcagcatt tctgtaggac 2280

ataatgctca acatcccttc ttttaatttt ttcttcagtt tctgctttc aattaatggg 2340

tcagaatgaa aaatgttcca atgatttcct gtttccaggt agtgaaaaac atagaatact 2400

gggacaacgc tcatcagctc cgcctctgca ctccctttgg ggaggtgggt taggatattg 2460

atgccttcct gacttagaac tgcagacaag atctcaccta caagcagtcc ttttacactc 2520

aaaatccttt tgatttctgt tttggggacc aaatctaagg gtatcctgta tgggaactcc 2580

tttcgtctgc taatggtacc ataaataccc ctaggatcca aagtaacacc agaatagctt 2640

tccctttga caccttctgg caccactcgt aatgttttta ctaagatttc ttttccaaac 2700

caagtctcca gtgaaaaatt gatgttgtga aggccaattt ccagaggaag cacagtgaat 2760

gtcaccaagt gactggagga gccctctact ttctggcgca cacatttgga ggactttgtg 2820

ccctgatgat caatgactgg gctttccgaa gtgcagattc cctccacagc agacatttta 2880

acacagaact gcatcccaga agtcctatag ttgtaaacag ttcctttcaa ttggatctgt 2940

tctcctcgta caacagaata tggtatattc atttccagga agacatcttt gaacaccttt 3000

gccttgacag tatcagcaac acatatacca gtgtttgaaa tgccaacgcc ttgaatttcc 3060

caggtggtta gagaatcagg tagggcaaac tgcaactgtt ttcttctggg aacaagatga 3120

acttcccaca accagctttc tggaaaataa ctccgaattt ctggcttgct tactggtaac 3180

agggtcttca tgtgtagcct tcccaattgc atgtctttat gagagatatt agcacggagc 3240

tggcttgcga cgacacaaca ttcagtgaaa gctttgatgc atcttggccc taaactaatc 3300

cgtgcagctc gctgctcaca ggtttcatca ttattaacgc aggctccatc gtaacaacat 3360

ttcttcacta ctgaatgttt atatttagca gctatttctt ctatcttctt ttgcagcgtt 3420

cttcttggcc tgagaatttc tttacaaggt tcatcatttt cttgggagtc atctgcattt 3480

gcattagtga ggaaggtaag tccagctagg tggaacacat tggcattgtt gaggccacca 3540

cctgccccac agcccagatc actcttctct aagaattgaa atactctttc caagggcttt 3600

ttggctcctc tttggactcc atacacagca ctgtccactg ctgctaatgc cacccaggaa 3660

tccattccag ttgccatatt aagagacaca gtttggcctg gagaatatgc atctgcatca 3720

ggagacagat gaacctggag ctggttgcca cattttctt caatatttaa ccagactgaa 3780

tcagacacta attctgctgt ctgttctcct gtgacgatgt aatagaccag aagtcgggat 3840

gaaggaacca tgttctgtgt tactggaatg tttatacttt gataagatgc atctgaaaat 3900

ttctccctcg tgccaaagtg gataattttg cccttggata aaatcaagta attatagtga 3960

gttattttgt caatatatgg gcttttgggg gtaacaataa tattcagatg ttctcccact 4020

agcaaagcct tatggttatc agtccaatca atataaaggt aactttggct gagagatgag 4080

tatgctattg ctcggtaacc ttccctggcc tgattttctt ctggaagatc tggagcatca 4140

gttttgacat taaactccag caccgtcact ccagatggga gattaagcac aaaggaagct 4200

actccatcat caacacgtgt tacacttttg cttggatcca agtcagatgt ctcttggttt 4260

acatcaattg tttgtgcatt cagtgttact gggactcctc ctaccaactg gtcaagcgaa 4320

tctttaacct gcaccttgat gggatatgga atcccaggct tcaggaaaag aggagtagca 4380

accaaattca gtttgtaggg agagaggaca tatttgatgc caggtatttc tgcctcttca 4440

gaaaatccac ctgtagactc tatgactgtt acagcaatat aaaggtactt gttgtttaaa 4500

tcttctaaac tgtagtatga cagttctttg actgctgttt cagaatcaaa tgtgacttga 4560

gcaattccat ttatcaacat tgtgttttgc attgctgttt gcatcatttc tttttgatca 4620

tcttttaagt cttctcttat tccaaatgtg atataaacgt cagcctcagt gactacttta 4680

ttataaaaat atcttgcttt tatagtaatt tcaaaattct taaagttctt gtaaccaatg 4740

aaattatatt ctggctcgat tgagacagaa aaatgtggca agacatattc tttaacttca 4800

aaatatgcgg ttccagttgt tgaaaagtcc tctttatatt tagccttgat cgtccacata 4860

ccatatctag gattagacgg aatcttgaag tcaggaaaag agataattcc aatatgatca 4920

atttcttcta ccatgtcaac ttctgatcct tcaggatcta tgaaagttaa gacagtttct 4980

cttttggctg gcttcaagtc gtcattcaac gaataaactc taacttttac tgactggtct 5040

ggagtataaa caggtttgtc tgtatgaatg aagagaaatc cattgtcata ggttattggc 5100

attctttttg attttgaaaa atgctttgat acaacttcca aatacacata agaaactggg 5160

ttttgtcctc caggcaattg ttttggttgt attgttaaga ttgcagagtt ttggaattta 5220

ttctctgagg ataaatgaac atggcctgag gagtaactaa atttttttatc aggataactt 5280

ttaatagaga ttgttgcatc aaatgcttca gtgtatccat aaacttgaat cacaatattt 5340

tcagatgctc caacacggaa tatttttggt gctgaaatga catatgtttg ctcctgtccc 5400

caggttttcc ccaggaagat taaaaaacaa agtattccca aaaggcccat ggttggaggt 5460

agcaggaaac cacggatata 5480

<210> 6
<211> 5384
<212> DNA
<213> 獼猴

<220>
<221> 經修飾鹼基
<222> (2490)..(2509)
<223> a, c, t, g, 未知或其他

<400> 6
tttttagcac agtttgaaag caaactcagg ctttaatgat cagtttcctg tcccctggta 60

ttttctttca agcaaaggcc atgtttttgt aatactccat ttcaatggac tgttctttcg 120

gctccagcaa acattcctaa gtggtaggtt tgaggaggtg ttctaattta ttgtttccgg 180

tgtccaataa ccttggagga gtatctgtct tcatgccctc caaggccatg ttatttcaga 240

aagttacagc gtttaaaatc attctctaat aaaagcaagt gccactaatt ctaagtaaag 300

tgagctttac aaataagacc agctgtgaat gtttaaagac aaaaaaacga gaaaaaaaaa 360

caaacttcaa caacaggagt ccataagtgc aaactgtatg cagctgaact tcaggaattt 420

tagcatccat ttaaaaagat gtcttcagca aattcatcta aattagctaa aaatgcttga 480

cacgatgaac atgttgtgtc tctaggccag tattcaatcc aggtcaagga atctaaaggg 540

tagatgtacc tgaaagtgaa attgtatttt atctggagag cttctttccc cataattaag 600

tactgtcttc ctttcaccag ctcagcgtta gtgcaggtta ccttttttaat gaaggtgatt 660

tcagagtctt tttcagcaac agcttcccca gttttgtaga tatccagaag ggttgccttg 720

tacttgacaa aaacattttc tgtagtgatg gatgtgatga taactttata agcatatgca 780

atctctgggt tacatgctgt ttgttttcta gtctctgcag agattgtcag atccaattct 840

ttctgcattt gcccacaatc agcttctata cacttgcacg tggctccttc acagactttc 900

tgaattttga tattggaagt gctataaaac atggtacact gtttatctgg tctgtggtat 960

tcatacactg tgaaagtggc aggactaaga aacccaactt caaagagttc aaaaatccgg 1020

aatcgtacac aaaggaaatc actggagggg atcgaattca gttgcagaat aacatgtcca 1080

tcttttattt ggtaatcagt gaatagctga tccacccctt ccacaagagc ttttaagtct 1140

tcttcatttg cattgattcc agtaggcaag gagatgtcca tcactgcatg agaggatcca 1200

gaagatgatt cttccttgct gggcttgtag ctggcacatg ctactatgcg tttgtaatca 1260

gagtttccgt agcctctgta gtgggatgct tcaatatcct gagtatcaat tttcaaataa 1320

aagctgcaaa cttcctcaga ggtactggtt ttgtgaacta cagttgttac atgtaccgta 1380

gccaagccac tgccaaatcc tgtactgaca acgaggtcat cattgagaag cacctctact 1440

ggcctcccaa ggaaattctt gtctgtcatt ttataattat gtaagggacc tttatgcttg 1500

taagcaacat cgatgtccat attcaagcgg agctgtttaa ccaggagtga atattctgtc 1560

aggccctcga tggcattgat tgtgtcctgg gttgaataaa agccacctcc atacctctgc 1620

tcttctgata gccatttgat gattgggtta acataattta tgtctttcaa gttcagactg 1680

gtgagtaaag cataggcagt tgtttctacc atacgtgctg taccagtgtt aggtacagag 1740

ctgtctttat gttgaagact gtctttccaa aaacgataaa tgggtggatt acctttaacc 1800

aaagcttctc tcttcaaagc tgaaacaatt gaacaaaact gtgggtgagt tttatctccc 1860

agggaaagag cataggcaga aatggccaat gtaaaggtgc tctgggctgg cagtgtattt 1920

tcaagcagaa aggtgtcagc tttaattaga gctgtgttga ttttctgtaa ttttattggt 1980

tgatactgtg aattttcctt gaaggatcca ttatctaact gataattctc aaccagccac 2040

aataaagaat tacatattga attttggttc tgctctacat atttatgtac ttgtccaagt 2100

actcttaaag caaaagctgt taaccaagtg ctagcactgc caccttcca cacgctgtaa 2160

gaatagtcag catttctgta ggacataatg ctcaccatcc cttcttttaa ttttttctcc 2220

aggttccgct tttcaattaa tgggtcggaa tgaaaaatgt tccaatgatt tcctgtttcc 2280

aggtagtgaa aaacatagaa tactgggaca acgctcatca gctccgcctc tgcactccct 2340

ttggggaggt gggttaggat attgatgcct tcccgactta gaactgcaga caagatctca 2400

cctacaagca gtccttttac actcaaaatc cttttgattt ctgttttggg gaccaaatct 2460

aatggtatcc tgtatgggaa ctcctttcgn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnc ataaataccc 2520

ctaggatcca aagtaatacc agaatagctt tccctttga caccttctgg caccactcgt 2580

aacgatttta ctaagatttc ttttccaaac gaagtctcca gtgagaaatt gatgttctga 2640

aggccaattt ccagaggaag cacagtaaag gtcaccaagt gattagagga gccctctact 2700

ttctgtcgca cacatttgga ggactttgtg ccctgatgat caatgactgg gctttctgaa 2760

gtgcagattc cctccacagc agacatttta acacagaact gcatcccaga agtcctatag 2820

ttgtaaacag ttcctttcaa ctggacctgt tctcctcgta caacagaata tggtatattc 2880

atttccagga agacatcttt gaacaccttt gccttaatag tatcagcaac acatatacca 2940

ctgtttgaaa tgccaacacc ttgaatttcc caggtagtta cagaatcagg tagggcaaac 3000

tgcaactgtt ttcttctggg aacaagatga acttcccata accagctttc tggaaaataa 3060

ctccgaattt ctggcttgct tactggtaac agggtcttca tgtgtagcct tcccaattgc 3120

aagtctttat gagagttatt agcacggagc tggcttgcga cgacacaaca ttcagtgaaa 3180

gctttgacgc atctcggccc tacactaatc cgtgcagctc gctgctcaca ggtttcatca 3240

tgattaatac ggactccatc gtaacaacat ttcttcacta ctaaatgttt atatttagca 3300

gctatttctt ctatcttctc ttgtagcatt cttcttggcc tgataatttc tttacaaggt 3360

tcatcatttt cttgggagtc atctgcattt gcattagtga ggaaggtaag tccagctagg 3420

tggaacacat tggcattgtt gaggccacca cctgccccac agcccagatc actcttctct 3480

aagaattgaa atactctttc caagggcttt ttggctcttc tttggactcc atacacagcg 3540

ctgtccactg ctgttaatgc cacccaggaa tccatcccag ttaccatatt aagagacaca 3600

gtttggcctg gagaatatgt atctgcatca ggagacagat gaacctggag ctggttgcca 3660

catttttctt caatatttaa ccagactgaa tcagacacta attctgctgt ctgctctcct 3720

gtgacgatgt aatagaccag gagtcgggat gaaggaacca tgttctgcgt tactggaatg 3780

tttatacttt gataagatgc atctgaaagt ttctcccttg tgccaaagtg gataattttg 3840

cccttggata aaatcaagta attatagtga gttattttgt caatatatgg gcttttgggg 3900

gtaacaataa tattcaaata ttctcccact agcaaagcct tgtggttatc agtccaatcg 3960

atataaaggt aactttggct gagagatgag tatgctattg ctcggtaacc ttccctggcc 4020

tgattttcgt ctggaagatc tggagcatca gttttgacat taaactccag caccgtcact 4080

ccagatggga gattaaccac aaacgaagct actccatcat caacacgtgt tacacttttc 4140

cttggctcca agtcagatgt ctcttggttg acatcaattg tttgtgcatt cagtgttact 4200

gggacccctc ctaccaactg gtcaagcgca tctttaacct gcaccttgat ggaatatgga 4260

atcccaggct tcaggaaaag aggagtagca accaaattca gtttgtaggg agagaggaca 4320

tatttgatgc caggtatttc tgcctcttca gaaaatccac ctgtagactc tatgactgtt 4380

acagcaatat aaaggtactt gttgtttaaa tcttctaaac tgtagtatga cagttctttg 4440

actgctgttt cagaatcaaa tgtgacttga gcaattccat ttatcaacat tgtgttttgc 4500

attgctgttt gcatcatttc tttttgatca tcttttaagt cttctcttat tccaaatgtg 4560

atataaacat cagcctcagt gactacttta ttataaaaat atcttgcttt tatagtaatt 4620

tcaaaattct taaagttctt ataaccaatg aaattacttt ctggttctac tgagacagaa 4680

aaatgtggca agacatattc tttaacttca aaaaatgcag ttccagttgt tgaaaagtcc 4740

tctttatatt tagcctggat catccacata ccatatctag gattagacgg aatcttgaag 4800

tcaggaaaag agataattcc aatatgatca atttcttcta ccatgtcaat ttctgatcct 4860

tcaggatcta tgaaagttaa gacagtttct cttttggctg gcttcaagtc atcattcaac 4920

gaataaactc taacctttac tgattggtct ggagtataaa caggtttgtc tgtatgaatg 4980

aagagaaatc cattgtcata ggttattgga atttttttg attttgaaaa atgctttgat 5040

acaacttcca aatacacata agaaacttgg ttttgtcctc caggtaattg ttttggttgt 5100

attgttaaga ctgccgagtt ttggaattta ttctctgagg ataaatgaac atggcctgag 5160

gagtaactaa atttttatc aggataactt ttaatagaga ttgttgcatc aaatgcttca 5220

gtgtatccat aaacttgaat cacaatgttt tcagatgctc caacacggaa tatttttggt 5280

gctgaaatga catatgtttg ctcctgtccc caagtttttc ccaggaagat taaaaaacaa 5340

agtattccca aaaggcccat ggttggaggt agcaggaaat catg 5384

<210> 7
<211> 5448
<212> DNA
<213> 家鼠

<400> 7
gagtgcaaag tcaagatttt atggcatttt ctgtccttgg tatttttctt tcaagcaagg 60

atatgttttg ataaggggct acagtttcag tgggtctctt cttccggccc caaccaacac 120

ccctgactgc taactttaca gacttgtttc agtctattgg cactgacatc tgatagcctt 180

gggggacctg ttttcgcctc ccctcaaggc tatccatttc acaaagtcgt aactcatcag 240

cttgtgcttt actctaaaga aagtgtatct gattctaggc taggtttcca agccagagga 300

ggagcaatcc ccccgccgca ggaggaatct tcgtgcagca gaacttttca ttcacagctg 360

tttaaaaaga ggtcttcagc aaagttattc aaattctcta caaatgcttg acaggatgga 420

cacgttgtgt ctgtgggcca atattcaatc caggtggagg aatctagagg gtatatatac 480

ttgaaactga aattgtgttt gatctgcaga acctctttgc ccatgattaa atactgcttc 540

cctttcacca ggttggcatt ggtacagctc atctttttaa tgaaggtgac ctccgaattc 600

tcatcagcag cttcccctgt tttgtaagtg accagaagag tcgcagtgta cttgacaaaa 660

acattttctt cagtggctga tgtgatcctg actttataag catatgcagt ctctggttta 720

caggctttct cttttctgga gtctgcagag atggctaggt ctacttctgc ctgcagttgc 780

gcacagtcag cttccacaca tgtgcaagct gctccttcac agactttctg aagcctggtg 840

tcagaaatgc tataaatcat ggtgcactgc ttatctggtc tgtgatactc gtacaccgtg 900

aaggtagcag gattcagaaa cccaacttgg aaaagttcaa atatccggaa ccggacacag 960

aggaaatctc tggaggggat cgaattcagt tgcagaatga catggccatc tttgatctgg 1020

taatcagtta gtagttgatc cactccttcc acaagagccc gtaaatcttc ctcgtttgct 1080

ccgattccag tcggcagtga tatatccatt actgcatggg aggacccgga tgttgactcc 1140

tccttgctgg gcttgtagct ggcacatgct attatgcgct tgaatccaga gtcactgagc 1200

ctgaagtggc tggatgcttc aatatcttgg gtatcaattt tcaagtaaaa gctgcaaaat 1260

tcctcagaga cactaatttt gtgaaccaca gtttttacat atactgtggc caagccactg 1320

ctgtagcctg tgctgacaac aaggtcatca ttgagagata cctccactgg cctccccagg 1380

aaatgcttct ctgtcacctt atacttgtgg aagtcacctt cgtgtttgta ggcgacattg 1440

atgtccatat ccaaatgaat ttgttttaac aggagtgaat attctgtcag gccctcgatg 1500

gcattaatcg tatcctgggt ggaataaaag ccgcctccat acctctgctc ttcagatagc 1560

cacttgatga tggggttggc gtaattcata tccttcagtt tcaggctggc gagcaaagca 1620

taggctgtgg tttcaaccat acctgctgtg ccgctgctgg gcacagagct gtctggacgt 1680

ttgagggtat ctctccagta acggtaaatg ggcggatcac ctttaacaaa agcttccttc 1740

ctcagggccg acacaattag acgaaacctc gggtgggttc tgtctcctag ggaaagagca 1800

taggctacaa tggccagtgt gaaggtgctc ttggatggca gggtgttttc aagcaggaag 1860

gagtcggctt tatctagcgc tgtgtggatt ttcatggtgg ggcatatgtc aactgccttt 1920

ctaattccaa tcacagaaaa ggctgtaaga tacaaagttt tctcttgggc ttcagcaggc 1980

aaagtaccct gtaattttat tggtagatat tgggaatttt ccttgaaaga gccgttttcc 2040

agctgacact tctcaaccag ccatagcaaa gagttacaaa ttgagttttc atcctgtttt 2100

acatacttgg ccacctgtcc aagcactctc agagcaaaag ctgtcagcca ggtactagcg 2160

ctcgcccccc tccacatgct gtaggaatag tcagcgtttc tgtaggacat gacgctcacc 2220

acccccttgtt ttatttttttt ctccaggctc tgtcttttac tcagtgtatc aggatagaaa 2280

atattccaat ggtttcctgc ttccaggtag tggaaaacat agaacaccgg agctatgctc 2340

atgagctctg cctctgcact gcccttgggg aggtgggtta ggatgttgat gccttcctta 2400

ctcagaaccg tggacaagaa ctcccctaca agcagtcctt tgacactcaa aatcctttca 2460

actttggtct tggggaccaa atctaatggg atcctgtatg ggaattcctt tcgtctgtta 2520

acaataccac gaattccctt agggtccaga atcacgccgg catagctttc cctcttgact 2580

ccttctggca ctacccgtaa tgtctttact aagatgtctt tcccaaatga ggtctctagt 2640

gagaagttta tggagtgaag gccaatttcc agaggaagca gggtgaaggt caccaagtga 2700

ctggacgagc cctctatcct ctggaacaca catctggagg gcctggaggt gtgaaggcta 2760

gcagctgagc ttcctgaagt gcagatcccc tccacagcag acattttaac acagaacttt 2820

gtccctgagg tcatatagtt gtaaacagtt cctttcaatt ggatctgttc tcctcgcaca 2880

acagaatatg gtatgttcat ctccaggaag acttctttga acacctttgc cttgagtgta 2940

tcagcaacac atataccatt gtctgaaatg ccaatgcctt gaatttccca agtcgttagt 3000

gagtcaggca gcgtgacctg cagctgtttt cttttgggaa cgcgatgaat ttcccatagc 3060

cagctctctg gaaagtagct tcggatatct gccttcatca ctggtaacag ggtcttaatg 3120

tggatccttc ccagttggac aggtttatgg gggctttctt ttcggatctt gttcgcaata 3180

gtacagcact cgttgaaggc cctgatgcag agagggccta tggtaacccg ggccactcgc 3240

tcctcacagg tttcgtagaa gttcactcgg gctccgtcat agcagcattt ctttggcaca 3300

ctatgtttgt acttagcagc ttgttcttct attttctgcc ttaggagatg caggtttctc 3360

tttgacctga gaatttcttt acaagagtca tcacgataat gggagtcatc tgcgtttgcg 3420

ttggtgagga aggtgagccc agctagatgg aatacatctg cattgtcatg gccaccacct 3480

gccccacagc ccaggtcact cttttcatcc aaagcttgaa agactctttg catggccctt 3540

ttggcgtttc cctggacttt atacacagct ctgtccactg ctgatagtgc tacccatgag 3600

tctgcttcag tcaccatgtc aagggacaca gtttggcctg gagaatacac atattcatct 3660

ggagacagat ggacctggag ctggttgcca cacttctcct caatatttat ccagactgcg 3720

tcagccacta attctgctgt ttgctcccct gtgactatgt aatagaccag gagtcgtgct 3780

gaaggaacca tgttctgtgt cactggaata tttatatttt gataagttga ggagaaaagt 3840

ttctctcttg tgccgtactg tacaattttg cctttggata aaatcaagta attatagtga 3900

gttattttgt cgatatatgg gctcttgggg gtaaccataa tattcaggta ttctcccaca 3960

agcatgggct tgtagttttc agtccaagcg atgtaaatgt aactttggct gagagacgag 4020

tacgcaactg cttcgtactc tttgctggct tgattttctt cgggaagttc tgggtcatca 4080

gttctgatct caaactttag caccgtcaca tttgatggga ggttcagcac aaacacagct 4140

actccatcag tgtcatgagt gatgctcctc tttgtttcca agtcagatgt ctcttgattc 4200

acatcgactg tttgtgccat cagagttact gggacccctc ctaccgcctg ctcgagtgaa 4260

tctttaacct gtgccttgat ggaaaatgga atcccgggct tcacgaaaag aggagtagcg 4320

accaaattca gtgtgtaggg agagaggaca tatttgactc cagggatttc tgcctcttct 4380

gaaaatccac ctgaagattc tgtgactgtt actgcaatat aaaggtactt gttgtttaag 4440

tcttctagac tgttgtagga cagctcttta actgctgttt cagaatcaaa agagatctga 4500

gcaactccgt caaccaactt tgcggcttgt gtggctttgt gcatcatctg cttctcctca 4560

tcttttatgt cctctctcaa tccaaaaaag gcatacactt cagcatcagg taccacttta 4620

ttataaaaat atcttgcttt cacagtgatt tcaaagttct taaagttttt atagccaatg 4680

aaggttcttt ctagttctat tgaaacagag aatcgtggca agacatattc tttaatttca 4740

aagtatgcag ttccagttgt tgtaaaatcc ttcttatagt tagctttaat tgtccaaaca 4800

ccatacttgg gattagatgg aatcttgaag tcaggaaaag agataattcc ggtgtaatca 4860

ttttcttcta caatgtcaac ttctgatcct tcggggtcta tgaaagttaa gacagtctcc 4920

cgtttggctg gcttcaagtc gtcacccaga gaatagactc tgatctttac tgactggtcc 4980

ggcgtgtaaa caggtttgtc tgtatggatg aagagaattc cattgttata ggtaattggt 5040

attttctttg attttgaaaa gtgttttgac acaacttcca gatacacgtg agagactggg 5100

ctttcttctc taggaacttg attgggctgt agtgtcaaca gtgccgcgtt ttggaatttg 5160

ttttccgggg acaaattaac atagcctgaa gagaaggtga ctttttttgtc aggatagctt 5220

tttagagaaa gagttgcatc aaatgcttca gtgtagccat ggacttgaat taccacattt 5280

tcagacgagc cgacccggag gattttgggt gctgaaatga cgtaggtttg ttcctgtccc 5340

caagttttgt ccaggaaaat taaaagacaa agtattcccc aaagacccat ggctggtagc 5400

ggcataaacc catgggcatg gcctccctgt aaccactttc cttttaaa 5448

<210> 8
<211> 4497
<212> DNA
<213> 溝鼠

<400> 8
tacagttgag tgcaaagtca agcttttatg gcattttctg tccttggtat ttttttttttc 60

aagcaagacc atgttttcct aaggggctac aatttcagtg agtctcttct tccggcccca 120

acaaacaccc ctggctgcta acgttacaga cttgttccag cttattggtg ctgatgtcca 180

atagccttgg gggacctgcc ttcggctctc cacaaggcta ttttgtttca caaagtaact 240

cttcaactta cgctttacta taaagaaaat gtatccgatt ctaggctaag tttccaagcg 300

atcctggctc ctaggagcca ccaacaggag tacccgggaa ggccacgcag cagaacttcc 360

tcaggcattt tcacagccat ttagaaagat gtcttcagcg aactcgtcca aattagctac 420

aaacgcttgg caggatggac acgttgtgtc tgtgggccaa tattcaatcc aggtggagga 480

atctagaggg tatatatact tgaaactgaa attgtgtttg atctgcagag cctctttgcc 540

catgattaaa tattgctttc ctttcaccag gttggcgttg gtacagctta tctttttaat 600

gaaggtgatc tcagagtcct tctcagcagc ggcttcccct gttttgtaaa tatccagaag 660

cgtcgcagtg tacttgacaa aaatgttttc ttccgtggcc gacgtgatcc tgaccttata 720

agcatatgca atctctggtt tacatgctgt ttctttcctg gtgtctgcag agatggccag 780

gtccagttct gcctgcagtt gcccacaatc agcttcaacg catttgcatg ccgctccttc 840

acagactctc tgaaggttgg tgtcagaagt gctgtaaatc atggtacact gcttatctgg 900

tctgtgatac tcgtacaccg tgaacgtagc aggattcaga aacccaactt ggaaaagttc 960

aaatatccgg aaccgaacac aaaggaaatc tctggaggga atcgaattca attgcagaat 1020

aacatgactg tctttgatct ggtaatcagt taggagttga tctactcctt ccacaagagc 1080

tcgtaaatct tcttggtttg ctccgattcc ggtcggcagc agtatatcca ttactgcatg 1140

ggaggaccca gatgctgact cctccttgct gggcttgtag ctggcacagg ctattatgcg 1200

cttgtgtccc gagtcactgt agctgaggta gctggaggct tcaacttctt gggtatcaat 1260

tttcaagtaa aagctgcaaa attcctcagc gacactagtt ttgtgaacca cagtttttac 1320

atatactgta gccaagccac tgctatagcc tgtggtgacg atgaggtcat cattgagggg 1380

tacctccact ggcctcccga ggaagttctt ctctgtcact ttatactggt agaaatcccc 1440

tttgtgtttg taggagacat tgatatccat atccaaatga agttgtttaa ccaggagtga 1500

atactctgtc aggccctcga tggcgttaat ggtatcctgg gtggaataaa agccgcctcc 1560

atacctctgc tcctcagata gccacttgat gatcgggttg acataactcg tctccttcag 1620

gttcaggctg gtgagcaaag cataggccgt ggtttctacc atacctgctg tgccgctgtt 1680

gggtgctgag ctgtctggac gttggagagt gtctctccag aaacggtaaa tgggcgggtc 1740

tcctttaacc aaagcttccc tcttcagggc tgacacaata gaacgaaact tcgggtgggt 1800

tctgtctccc agggagagag cataggccac aatggccagg gtgaaggtgc tcttggaagg 1860

cagggtcctt tcaagtagga aggagtcagc tttagccagc gctgtgtaga ttttctccgt 1920

ggggcatatg ccaatagcct ttctaattcc aatcacagaa aaggctgtaa gatataaagt 1980

gttctcttgg gcttcagcag gcaaagtacc ctgtaatttt attggtagat attgggaatt 2040

ttccttgaaa gatccgtttt ccagctgaca cttctcaatc agccataaca aggagttaca 2100

gatcgagtat tggtcttgtt tcacatactt gttcacctgt ccaagcactc tcagagcaaa 2160

agctgtcagc caggcactag agcttgctcc cttccacatg ctgtaggaat agtcagcgtt 2220

tctgtaggac atgacgctca ccagcccttc ttttatttttt ttctgcaggc tctgttttct 2280

agctaacgta tcagggtgga aaatattcca atggtttcct gcttccaggt agtggaaaac 2340

gtagaacacc gggactatgc tcatgagttc tgcctcggcg ctgcccttgg ggaggtgggt 2400

taggatgtcg atgccttctt tactcagaac cgtggacaag aattccccta taagcagtcc 2460

ttttacactc aaaatccttt tgacgttggt tttggggacc aaatctaatg gtatcctgta 2520

tgggaattcc tttcgtctgt taacaatacc ataaactccc ctggggtcca gagtcacacc 2580

agcatagctt tccctttttga tcccttctgg cactacccgt aatgtcttca ctaagatttc 2640

tttcccaaat gaagtctcta gtgagaagtt tatggagtga aggccaattt ccagaggaag 2700

caggctgaag gtcaccaagt gactggagga gccctctatt ctctggcgca cacatctgga 2760

ggacctagag gtctgagggc tagcagccga gcttcctgga gtgcagattc cctccacggc 2820

agacatttta acacagaaca ttgtcccaga ggtcctataa ttgtaaacgg ttcccttcaa 2880

ttggatctgc tcccctcgta caacagaata tggtatgttc atctccagga agacatcttt 2940

gaacaccttt gccttgagtg tgtcagcaac acatatacca ttgtctgaga tgccgatgcc 3000

ttgaatttcc caggtcgtca gtgagtcagg cagtgcaacc tgcagctggt ttcttttggg 3060

aacacgatga acttcccata gccagctctc tggaaagtag cttcggattt ctgccttcat 3120

cactggtaac agggccttta tttggatcct tcccaacagc atgcctttgt ggtggctttc 3180

ttttcggatc ttatccgcaa tagtacaaca ctcgttgaag gccctgatgc agtgtgggcc 3240

tatggtcacc cgggcaactc gctgctcaca ggtttcgtat ttgttttctc gggctccatc 3300

ataacagcat ttcttgggca cacggtgttt gtatttagca gcttgttctt ccactttctg 3360

atgcaggagc tgcaggtctc tctttggcct gagaatttcc ttacaagagt catcgtggta 3420

ttgggagtca tctgcgtttg cattggtgag gaaggtgagc ccagctagat ggaatacatc 3480

tacattgtca cggccaccac ctgccccaca gcccaggtca ctcttgtcat caaaagcttg 3540

gaacactctt tgcatggccc ttttggcttt tccccggact ccatacacag cgctgtccac 3600

cgcagatagt gccacccatg agtctgcttc agtcaccatg tcaagggaca cagtttggcc 3660

tggagaatac acgtctttat ctggagacag atggacctgg agctggttgc cacacttctc 3720

ctcaatgttt atccagactg cgtcagccac caattctgct gtctgctccc ccgtgactat 3780

gtaatagacc aggagccgcg ctgaaggaac catgtcctgt gtcactggga tgtttatatt 3840

ttgataagat gaatagagaa gtttctcctt tgtgccatac tgtacaattt tgcctttgga 3900

taaaatcaag taattatagt gagttatttt gtcaatatat ggactcttgg gggtgacgat 3960

aatattcaga tattctccca caagcatggg cttgtagttt tcagtccagc caatgtaaat 4020

gtaactctgg ctgagggatg agtatgtaac tgcttcatat tctttgctgg cttgattttc 4080

ttcgggaagt tccggggcat cagttttgac ctcaaacttc agtgatgtca cttctgatgg 4140

gaggttcacc acaaatgaag ccactccatc agcagagtgt gtgatgctcc tctttggttc 4200

caagtcagat gtctcttgat tcacattgac tgtttgtgcc atcagagtta ctgggacccc 4260

tcctaccaac tgctcgagtg aatccttaac ctgtaccttg atggaaaatg gaatcccagg 4320

cttcaggaaa agaggggtag cgaccaaatt cagtgtatag ggagagagga cgtatttgat 4380

gccaggaatt tctgcctctt ccgaaaaccc acctacaagg gcagcaagca ctgagttaat 4440

gtttccggaa agatgatggc gggctgtagg acatctgtcg gtctctgtgc tatccat 4497

<210> 9
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成肽

<400> 9
Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成肽

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

<210> 11
<211> 13
<212> PRT
<213> 人類免疫缺乏病毒

<400> 11
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
1 5 10

<210> 12
<211> 16
<212> PRT
<213> 果蠅

<400> 12
Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1 5 10 15

<210> 13

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 13
cuuacgcuga guacuucgat t 21

<210> 14
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 14
ucgaaguacu cagcguaagt t 21

<210> 15
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 15
aauaacucac uauaauuacu u 21

<210> 16
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 16
ugacaaaaua acucacuaua a 21

<210> 17
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 17
cuuccucugg aaauuggccu u 21

<210> 18
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 18
gacaaaauaa cucacuauaa u 21

<210> 19
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 19
uccucuggaa auuggccuuc a 21

<210> 20
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 20
aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 21
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 21
aaaauguuuu ugucaaguac a 21

<210> 22
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 22
auuuaaacaa caaguaccuu u 21

<210> 23
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 23
auucagaaag ucugugaagg a 21

<210> 24
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 24
acacugaagc auuugaugca a 21

<210> 25
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 25
gcaguucugu guuaaaaugu c 21

<210> 26
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 26
aggauuuuga guguaaaagg a 21

<210> 27
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 27
aaugaugaac cuuguaaaga a 21

<210> 28
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 28
aucauuggaa cauuuuucau u 21

<210> 29
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 29

agccagaaau ucggaguuau u 21

<210> 30
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 30
ucccugggag auaaaacuca c 21

<210> 31
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 31
gaaaaugaug aaccuuguaa a 21

<210> 32
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 32
auugcucaag ucacauuuga u 21

<210> 33
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 33
gagauugcau augcuuauaa a 21

<210> 34
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 34
guuauccuga uaaaaaauuu a 21

<210> 35
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 35
aggaaguuug cagcuuuuau u 21

<210> 36
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 36
gaagaaauug aucauauugg a 21

<210> 37
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 37
auccugauaa aaaauuuagu u 21

<210> 38
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 38
uggaaaagaa aucuuaguaa a 21

<210> 39
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 39
ucuuaucaaa guauaaacau u 21

<210> 40
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 40
ucccuacaaa cugaauuugg u 21

<210> 41
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 41
caggagcaaa cauaugucau u 21

<210> 42
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 42
acauguaaca acuguaguuc a 21

<210> 43
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 43
caggaaauca uuggaacauu u 21

<210> 44
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 44
uuuaagaauu uugaaauuac u 21

<210> 45
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 45
uauucugcaa cugaauucga u 21

<210> 46
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 46
gcccuuggaa agaguauuuc a 21

<210> 47
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 47
ccugauaaaa aauuuaguua c 21

<210> 48
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 48
cccuuggaaa gaguauuuca a 21

<210> 49
<211> 21
<212> RNA
<213> 家鼠

<400> 49
ugcagaucaa acacaauuuc a 21

<210> 50
<211> 21
<212> RNA
<213> 家鼠

<400> 50
cagaucaaac acaauuucag u 21

<210> 51
<211> 21
<212> RNA
<213> 家鼠

<400> 51
guuccggaua uuugaacuuu u 21

<210> 52
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 52
auuuaaacaa caaguaccuu u 21

<210> 53
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 53
auuuaaacaa caaguaccuu u 21

<210> 54

<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 54
ugacaaaaua acucacuaua a 21

<210> 55
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 55
ugacaaaaua acucacuaua a 21

<210> 56
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 56
gacaaaauaa cucacuauaa u 21

<210> 57
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 57
gacaaaauaa cucacuauaa u 21

<210> 58
<211> 21
<212> RNA
<213> 家鼠

<400> 58
guuccggaua uuugaacuuu u 21

<210> 59
<211> 21
<212> RNA
<213> 家鼠

<400> 59
guuccggaua uuugaacuuu u 21

<210> 60
<211> 21

<212> RNA
<213> 家鼠

<400> 60
ugcagaucaa acacaauuuc a 21

<210> 61
<211> 21
<212> RNA
<213> 家鼠

<400> 61
ugcagaucaa acacaauuuc a 21

<210> 62
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 62
aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 63
<211> 21
<212> RNA
<213> 智人

<400> 63
aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 64
<211> 21
<212> RNA
<213> 家鼠

<400> 64
cagaucaaac acaauuucag u 21

<210> 65
<211> 21
<212> RNA
<213> 家鼠

<400> 65
cagaucaaac acaauuucag u 21

<210> 66
<211> 23
<212> RNA

<213> 智人

<400> 66
aaguaauuau agugaguuau uuu 23

<210> 67
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 67
uuauagugag uuauuuuguc aau 23

<210> 68
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 68
aaggccaauu uccagaggaa gca 23

<210> 69
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 69
auuauaguga guuauuuugu caa 23

<210> 70
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 70
ugaaggccaa uuuccagagg aag 23

<210> 71
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 71
uauuauaaaa auaucuugcu uuu 23

<210> 72
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 72
uguacuugac aaaaacauuu ucu 23

<210> 73
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 73
aaagguacuu guuguuuaaa ucu 23

<210> 74
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 74
uccuucacag acuuucugaa uuu 23

<210> 75
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 75
uugcaucaaa ugcuucagug uau 23

<210> 76
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 76
gacauuuuaa cacagaacug cau 23

<210> 77
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 77
uccuuuuaca cucaaaaucc uuu 23

<210> 78
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 78
uucuuuacaa gguucaucau uuu 23

<210> 79
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 79
aaugaaaaau guuccaauga uuu 23

<210> 80
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 80
aauaacuccg aauuucuggc uug 23

<210> 81
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 81
gugaguuuua ucucccaggg aaa 23

<210> 82
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 82
uuuacaaggu ucaucauuuu cuu 23

<210> 83
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 83
aucaaaugug acuugagcaa uuc 23

<210> 84
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 84

uuuauaagca uaugcaaucu cug 23

<210> 85
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 85
uaaauuuuuu aucaggauaa cuu 23

<210> 86
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 86
aauaaaagcu gcaaacuucc uca 23

<210> 87
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 87
uccaauauga ucaauuucuu cua 23

<210> 88
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 88
aacuaaauuu uuuaucagga uaa 23

<210> 89
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 89
uuuacuaaga uuucuuuucc aaa 23

<210> 90
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 90
aauguuuaua cuuugauaag aug 23

<210> 91
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 91
accaaauuca guuuguaggg aga 23

<210> 92
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 92
aaugacauau guuugcuccu guc 23

<210> 93
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 93
ugaacuacag uuguuacaug uac 23

<210> 94
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 94
aaauguucca augauuuccu guu 23

<210> 95
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 95
aguaauuuca aaauucuuaa agu 23

<210> 96
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 96
aucgaauuca guugcagaau aac 23

<210> 97
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 97
ugaaauacuc uuuccaaggg cuu 23

<210> 98
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 98
guaacuaaau uuuuuaucag gau 23

<210> 99
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 99
uugaaauacu cuuuccaagg gcu 23

<210> 100
<211> 23
<212> RNA
<213> 家鼠

<400> 100
ugaaauugug uuugaucugc aga 23

<210> 101
<211> 23
<212> RNA
<213> 家鼠

<400> 101
acugaaauug uguuugaucu gca 23

<210> 102
<211> 23
<212> RNA
<213> 家鼠

<400> 102
aaaaguucaa auauccggaa ccg 23

<210> 103
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 103
aaagguacuu guuguuuaaa ucu 23

<210> 104
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 104
aaagguacuu guuguuuaaa ucu 23

<210> 105
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 105
uuauagugag uuauuuuguc aau 23

<210> 106
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 106
uuauagugag uuauuuuguc aau 23

<210> 107
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 107
auuauaguga guuauuuugu caa 23

<210> 108
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 108
auuauaguga guuauuuugu caa 23

<210> 109

<211> 23
<212> RNA
<213> 家鼠

<400> 109
aaaaguucaa auauccggaa ccg 23

<210> 110
<211> 23
<212> RNA
<213> 家鼠

<400> 110
aaaaguucaa auauccggaa ccg 23

<210> 111
<211> 23
<212> RNA
<213> 家鼠

<400> 111
ugaaauugug uuugaucugc aga 23

<210> 112
<211> 23
<212> RNA
<213> 家鼠

<400> 112
ugaaauugug uuugaucugc aga 23

<210> 113
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 113
uauuauaaaa auaucuugcu uuu 23

<210> 114
<211> 23
<212> RNA
<213> 智人

<400> 114
uauuauaaaa auaucuugcu uuu 23

<210> 115
<211> 23

<212> RNA
<213> 家鼠

<400> 115
acugaaauug uguuugaucu gca 23

<210> 116
<211> 23
<212> RNA
<213> 家鼠

<400> 116
acugaaauug uguuugaucu gca 23

<210> 117
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 117
aauaacucac uauaauuacu u 21

<210> 118
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 118
ugacaaaaua acucacuaua a 21

<210> 119
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 119
cuuccucugg aaauuggccu u 21

<210> 120
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 120
gacaaaauaa cucacuauaa u 21

<210> 121
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 121
uccucuggaa auuggccuuc a 21

<210> 122
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 122
aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 123
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 123
aaaauguuuu ugucaaguac a 21

<210> 124
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 124
auuuaaacaa caaguaccuu u 21

<210> 125
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 125
auucagaaag ucugugaagg a 21

<210> 126
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 126
acacugaagc auuugaugca a 21

<210> 127
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 127
gcaguucugu guuaaaaugu c 21

<210> 128
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 128
aggauuuuga guguaaaagg a 21

<210> 129
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 129
aaugaugaac cuuguaaaga a 21

<210> 130
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 130
aucauuggaa cauuuuucau u 21

<210> 131
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 131
agccagaaau ucggaguuau u 21

<210> 132
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 132
ucccugggag auaaaacuca c 21

<210> 133
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 133
gaaaaugaug aaccuuguaa a 21

<210> 134
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 134
auugcucaag ucacauuuga u 21

<210> 135
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 135
gagauugcau augcuuauaa a 21

<210> 136
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 136
guuauccuga uaaaaaauuu a 21

<210> 137
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 137
aggaaguuug cagcuuuuau u 21

<210> 138
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 138
gaagaaauug aucauauugg a 21

<210> 139
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 139
auccugauaa aaaauuuagu u 21

<210> 140
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 140
uggaaaagaa aucuuaguaa a 21

<210> 141
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 141
ucuuaucaaa guauaaacau u 21

<210> 142
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 142
ucccuacaaa cugaauuugg u 21

<210> 143
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 143
caggagcaaa cauaugucau u 21

<210> 144
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 144
acauguaaca acuguaguuc a 21

<210> 145
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 145
caggaaauca uuggaacauu u 21

<210> 146
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 146
uuuaagaauu uugaaauuac u 21

<210> 147
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 147
uauucugcaa cugaauucga u 21

<210> 148
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 148
gcccuuggaa agaguauuuc a 21

<210> 149
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 149
ccugauaaaa aauuuaguua c 21

<210> 150
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 150
cccuuggaaa gaguauuuca a 21

<210> 151
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 151
ugcagaucaa acacaauuuc a 21

<210> 152
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 152
cagaucaaac acaauuucag u 21

<210> 153
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 153
guuccggaua uuugaacuuu u 21

<210> 154
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 154
auuuaaacaa caaguaccuu u 21

<210> 155
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 155
auuuaaacaa caaguaccuu u 21

<210> 156
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 156
ugacaaaaua acucacuaua a 21

<210> 157
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 157
ugacaaaaua acucacuaua a 21

<210> 158

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 158
gacaaaauaa cucacuauaa u 21

<210> 159
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 159
gacaaaauaa cucacuauaa u 21

<210> 160
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 160
guuccggaua uuugaacuuu u 21

<210> 161
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 161
guuccggaua uuugaacuuu u 21

<210> 162
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 162
ugcagaucaa acacaauuuc a 21

<210> 163
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 163
ugcagaucaa acacaauuuc a 21

<210> 164
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 164
aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 165
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 165
aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 166
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 166
cagaucaaac acaauuucag u 21

<210> 167
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 167
cagaucaaac acaauuucag u 21

<210> 168
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 168
aaguaauuau agugaguuau uuu 23

<210> 169
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 169
uuauagugag uuauuuuguc aau 23

<210> 170
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 170

aaggccaauu uccagaggaa gca 23

<210> 171
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 171
auuauaguga guuauuuugu caa 23

<210> 172
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 172
ugaaggccaa uuuccagagg aag 23

<210> 173
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 173
uauuauaaaa auaucuugcu uuu 23

<210> 174
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 174
uguacuugac aaaaacauuu ucu 23

<210> 175
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 175
aaagguacuu guuguuuaaa ucu 23

<210> 176
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 176
uccuucacag acuuucugaa uuu 23

<210> 177
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 177
uugcaucaaa ugcuucagug uau 23

<210> 178
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 178
gacauuuuaa cacagaacug cau 23

<210> 179
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 179
uccuuuuaca cucaaaaucc uuu 23

<210> 180
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 180
uucuuuacaa gguucaucau uuu 23

<210> 181
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 181
aaugaaaaau guuccaauga uuu 23

<210> 182
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 182
aauaacuccg aauuucuggc uug 23

<210> 183
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 183
gugaguuuua ucucccaggg aaa 23

<210> 184
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 184
uuuacaaggu ucaucauuuu cuu 23

<210> 185
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 185
aucaaaugug acuugagcaa uuc 23

<210> 186
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 186
uuuauaagca uaugcaaucu cug 23

<210> 187
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 187
uaaauuuuuu aucaggauaa cuu 23

<210> 188
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 188
aauaaaagcu gcaaacuucc uca 23

<210> 189
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 189
uccaauauga ucaauuucuu cua 23

<210> 190
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 190
aacuaaauuu uuuaucagga uaa 23

<210> 191
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 191
uuuacuaaga uuucuuuucc aaa 23

<210> 192
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 192
aauguuuaua cuuugauaag aug 23

<210> 193
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 193
accaaauuca guuuguaggg aga 23

<210> 194
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 194
aaugacauau guuugcuccu guc 23

<210> 195
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 195
ugaacuacag uuguuacaug uac 23

<210> 196
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 196
aaauguucca augauuuccu guu 23

<210> 197
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 197
aguaauuuca aaauucuuaa agu 23

<210> 198
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 198
aucgaauuca guugcagaau aac 23

<210> 199
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 199
ugaaauacuc uuuccaaggg cuu 23

<210> 200
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 200
guaacuaaau uuuuuaucag gau 23

<210> 201
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 201
uugaaauacu cuuuccaagg gcu 23

<210> 202
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 202
ugaaauugug uuugaucugc aga 23

<210> 203
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 203
acugaaauug uguuugaucu gca 23

<210> 204
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 204
aaaaguucaa auauccggaa ccg 23

<210> 205
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 205
aaagguacuu guuguuuaaa ucu 23

<210> 206
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 206
aaagguacuu guuguuuaaa ucu 23

<210> 207
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 207
uuauagugag uuauuuuguc aau 23

<210> 208
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 208
uuauagugag uuauuuuguc aau 23

<210> 209
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 209
auuauaguga guuauuuugu caa 23

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

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 210
auuauaguga guuauuuugu caa 23

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

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 211
aaaaguucaa auauccggaa ccg 23

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

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 212
aaaaguucaa auauccggaa ccg 23

<210> 213

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 213
ugaaauugug uuugaucugc aga 23

<210> 214
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 214
ugaaauugug uuugaucugc aga 23

<210> 215
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 215
uauuauaaaa auaucuugcu uuu 23

<210> 216
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 216
uauuauaaaa auaucuugcu uuu 23

<210> 217
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 217
acugaaauug uguuugaucu gca 23

<210> 218
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 218
acugaaauug uguuugaucu gca 23

<210> 219
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 219
cacuauaauu acuugauuu 19

<210> 220
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 220
uaacucacua uaauuacuu 19

<210> 221
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 221
acaaaauaac ucacuauaa 19

<210> 222
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 222

uccucuggaa auuggccuu 19

<210> 223
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 223
caaaauaacu cacuauaau 19

<210> 224
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 224
cucuggaaau uggccuuca 19

<210> 225
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 225
gcaagauauu uuuauaaua 19

<210> 226
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 226
aauguuuuug ucaaguaca 19

<210> 227
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 227
uuaaacaaca aguaccuuu 19

<210> 228
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 228
ucagaaaguc ugugaagga 19

<210> 229
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 229
acugaagcau uugaugcaa 19

<210> 230
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 230
aguucugugu uaaaauguc 19

<210> 231
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 231
gauuuugagu guaaaagga 19

<210> 232
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 232
ugaugaaccu uguaaagaa 19

<210> 233
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 233
cauuggaaca uuuuucauu 19

<210> 234
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 234
ccagaaauuc ggaguuauu 19

<210> 235
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 235
ccugggagau aaaacucac 19

<210> 236
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 236
aaaugaugaa ccuuguaaa 19

<210> 237
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 237
ugcucaaguc acauuugau 19

<210> 238
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 238
gauugcauau gcuuauaaa 19

<210> 239
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 239
uauccugaua aaaaauuua 19

<210> 240
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 240
gaaguuugca gcuuuuauu 19

<210> 241
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 241
agaaauugau cauauugga 19

<210> 242
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 242
ccugauaaaa aauuuaguu 19

<210> 243
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 243
gaaaagaaau cuuaguaaa 19

<210> 244
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 244
uuaucaaagu auaaacauu 19

<210> 245
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 245
ccuacaaacu gaauuuggu 19

<210> 246
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 246
ggagcaaaca uaugucauu 19

<210> 247

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 247
auguaacaac uguaguuca 19

<210> 248
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 248
ggaaaucauu ggaacauuu 19

<210> 249
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 249
uaagaauuuu gaaauuacu 19

<210> 250
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 250
uucugcaacu gaauucgau 19

<210> 251
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 251
ccuuggaaag aguauuuca 19

<210> 252
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 252
ugauaaaaaa uuuaguuac 19

<210> 253
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 253
cuuggaaaga guauuucaa 19

<210> 254
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 254
cacuauaauu acuugauuu 19

<210> 255
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 255
uaacucacua uaauuacuu 19

<210> 256
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 256
acaaaauaac ucacuauaa 19

<210> 257
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 257
uccucuggaa auuggccuu 19

<210> 258
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 258
caaaauaacu cacuauaau 19

<210> 259
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 259
cucuggaaau uggccuuca 19

<210> 260
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 260
gcaagauauu uuuauaaaua 19

<210> 261
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 261
aauguuuuug ucaaguaca 19

<210> 262
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 262
uuaaacaaca aguaccuuu 19

<210> 263
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 263
ucagaaaguc ugugaagga 19

<210> 264
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 264
acugaagcau uugaugcaa 19

<210> 265
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 265
aguucugugu uaaaauguc 19

<210> 266
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 266
cacuauaauu acuugauuu 19

<210> 267
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 267
uaacucacua uaauuacuu 19

<210> 268
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 268
acaaaauaac ucacuauaa 19

<210> 269
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 269
uccucuggaa auuggccuu 19

<210> 270
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 270
caaaauaacu cacuauaau 19

<210> 271
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 271
cucuggaaau uggccuuca 19

<210> 272
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 272
gcaagauauu uuuauaaua 19

<210> 273
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 273
aauguuuuug ucaaguaca 19

<210> 274
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 274
uuaaacaaca aguaccuuu 19

<210> 275
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 275
ucagaaaguc ugugaagga 19

<210> 276
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 276
acugaagcau uugaugcaa 19

<210> 277
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 277

aguucugugu uaaaauguc 19

<210> 278
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 278
cacuauaauu acuugauuu 19

<210> 279
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 279
uaacucacua uaauuacuu 19

<210> 280
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 280
acaaaauaac ucacuauaa 19

<210> 281
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 281
uccucuggaa auuggccuu 19

<210> 282
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 282
caaaauaacu cacuauaau 19

<210> 283
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 283
cucuggaaau uggccuuca 19

<210> 284
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 284
gcaagauauu uuuauaaua 19

<210> 285
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 285
aauguuuuug ucaaguaca 19

<210> 286
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 286
uuaaacaaca aguaccuuu 19

<210> 287
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 287
ucagaaaguc ugugaagga 19

<210> 288
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 288
acugaagcau uugaugcaa 19

<210> 289
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 289
aguucugugu uaaaauguc 19

<210> 290
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 290
cacuauaauu acuugauuu 19

<210> 291
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 291
uaacucacua uaauuacuu 19

<210> 292
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 292
acaaaauaac ucacuauaa 19

<210> 293
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 293
uccucuggaa auuggccuu 19

<210> 294
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 294
caaaauaacu cacuauaau 19

<210> 295
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 295
cucuggaaau uggccuuca 19

<210> 296
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 296
gcaagauauu uuuauaaua 19

<210> 297
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 297
aauguuuuug ucaaguaca 19

<210> 298
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 298
uuaaacaaca aguaccuuu 19

<210> 299
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 299
ucagaaaguc ugugaagga 19

<210> 300
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 300
acugaagcau uugaugcaa 19

<210> 301
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 301
aguucugugu uaaaauguc 19

<210> 302

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 302
aaaucaagua auuauagug 19

<210> 303
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 303
aaguaauuau agugaguua 19

<210> 304
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 304
uuauagugag uuauuuugu 19

<210> 305
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 305
aaggccaauu uccagagga 19

<210> 306
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 306
auuauaguga guuauuuug 19

<210> 307
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 307
ugaaggccaa uuuccagag 19

<210> 308
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 308
uauuauaaaa auaucuugc 19

<210> 309
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 309
uguacuugac aaaaacauu 19

<210> 310
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 310
aaagguacuu guuguuuaa 19

<210> 311
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 311
uccuucacag acuuucuga 19

<210> 312
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 312
uugcaucaaa ugcuucagu 19

<210> 313
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 313
gacauuuuaa cacagaacu 19

<210> 314
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 314
uccuuuuaca cucaaaauc 19

<210> 315
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 315
uucuuuacaa gguucauca 19

<210> 316
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 316
aaugaaaaau guuccaaug 19

<210> 317
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 317
aauaacuccg aauuucugg 19

<210> 318
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 318
gugaguuuua ucucccagg 19

<210> 319
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 319
uuuacaaggu ucaucauuu 19

<210> 320
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 320
aucaaaugug acuugagca 19

<210> 321
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 321
uuuauaagca uaugcaauc 19

<210> 322
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 322
uaaauuuuuu aucaggaua 19

<210> 323
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 323
aauaaaagcu gcaaacuuc 19

<210> 324
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 324
uccaauauga ucaauuucu 19

<210> 325
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 325
aacuaaauuu uuuaucagg 19

<210> 326
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 326
uuuacuaaga uuucuuuuc 19

<210> 327
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 327
aauguuuaua cuuugauaa 19

<210> 328
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 328
accaaauuca guuuguagg 19

<210> 329
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 329
aaugacauau guuugcucc 19

<210> 330
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 330
ugaacuacag uuguuacau 19

<210> 331
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 331
aaauguucca augauuucc 19

<210> 332
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 332

aguaauuuca aaauucuua 19

<210> 333
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 333
aucgaauuca guugcagaa 19

<210> 334
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 334
ugaaauacuc uuuccaagg 19

<210> 335
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 335
guaacuaaau uuuuuauca 19

<210> 336
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 336
uugaaauacu cuuuccaag 19

<210> 337
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 337
aaaucaagua auuauagug 19

<210> 338
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 338
aaguaauuau agugaguua 19

<210> 339
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 339
uuauagugag uuauuuugu 19

<210> 340
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 340
aaggccaauu uccagagga 19

<210> 341
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 341
auuauaguga guuauuuug 19

<210> 342
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 342
ugaaggccaa uuuccagag 19

<210> 343
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 343
uauuauaaaa auaucuugc 19

<210> 344
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 344
uguacuugac aaaaacauu 19

<210> 345
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 345
aaagguacuu guuguuuaa 19

<210> 346
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 346
uccuucacag acuuucuga 19

<210> 347
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 347
uugcaucaaa ugcuucagu 19

<210> 348
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 348
gacauuuuaa cacagaacu 19

<210> 349
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 349
aaaucaagua auuauagug 19

<210> 350
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 350
aaguaauuau agugaguua 19

<210> 351
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 351
uuauagugag uuauuuugu 19

<210> 352
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 352
aaggccaauu uccagagga 19

<210> 353
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 353
auuauaguga guuauuuug 19

<210> 354
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 354
ugaaggccaa uuuccagag 19

<210> 355
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 355
uauuauaaaa auaucuugc 19

<210> 356
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 356
uguacuugac aaaaacauu 19

<210> 357

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 357
aaagguacuu guuguuuaa 19

<210> 358
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 358
uccuucacag acuuucuga 19

<210> 359
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 359
uugcaucaaa ugcuucagu 19

<210> 360
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 360
gacauuuuaa cacagaacu 19

<210> 361
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 361
aaaucaagua auuauagug 19

<210> 362
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 362
aaguaauuau agugaguua 19

<210> 363
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 363
uuauagugag uuauuuugu 19

<210> 364
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 364
aaggccaauu uccagagga 19

<210> 365
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 365
auuauaguga guuauuuug 19

<210> 366
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 366
ugaaggccaa uuuccagag 19

<210> 367
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 367
uauuauaaaa auaucuugc 19

<210> 368
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 368
uguacuugac aaaaacauu 19

<210> 369
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 369
aaagguacuu guuguuuaa 19

<210> 370
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 370
uccuucacag acuuucuga 19

<210> 371
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 371
uugcaucaaa ugcuucagu 19

<210> 372
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 372
gacauuuuaa cacagaacu 19

<210> 373
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 373
aaaucaagua auuauagug 19

<210> 374
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 374
aaguaauuau agugaguua 19

<210> 375
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 375
uuauagugag uuauuuugu 19

<210> 376
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 376
aaggccaauu uccagagga 19

<210> 377
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 377
auuauaguga guuauuuug 19

<210> 378
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 378
ugaaggccaa uuuccagag 19

<210> 379
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 379
uauuauaaaa auaucuugc 19

<210> 380
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 380
uguacuugac aaaaacauu 19

<210> 381
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 381
aaagguacuu guuguuuaa 19

<210> 382
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 382
uccuucacag acuuucuga 19

<210> 383
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 383
uugcaucaaa ugcuucagu 19

<210> 384
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 384
gacauuuuaa cacagaacu 19

<210> 385
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 385
cacuauaauu acuugauuut t 21

<210> 386
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 386
uaacucacua uaauuacuut t 21

<210> 387
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 387
acaaaauaac ucacuauaat t 21

<210> 388
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 388
uccucuggaa auuggccuut t 21

<210> 389
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 389
caaaauaacu cacuauaaut t 21

<210> 390
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 390
cucuggaaau uggccuucat t 21

<210> 391
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 391
gcaagauauu uuuauaauat t 21

<210> 392
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 392
aauguuuuug ucaaguacat t 21

<210> 393
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 393
uuaaacaaca aguaccuuut t 21

<210> 394
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 394
ucagaaaguc ugugaaggat t 21

<210> 395
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 395
acugaagcau uugaugcaat t 21

<210> 396
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 396
aguucugugu uaaaauguct t 21

<210> 397
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 397
gauuuugagu guaaaaggat t 21

<210> 398
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 398
ugaugaaccu uguaaagaat t 21

<210> 399
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 399
cauuggaaca uuuuucauut t 21

<210> 400
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 400
ccagaaauuc ggaguuauut t 21

<210> 401
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 401
ccugggagau aaaacucact t 21

<210> 402
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>

<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 402
aaaugaugaa ccuuguaaat t 21

<210> 403
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 403
ugcucaaguc acauuugaut t 21

<210> 404
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 404
gauugcauau gcuuauaaat t 21

<210> 405
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 405

uauccugaua aaaaauuuat t 21

<210> 406
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 406
gaaguuugca gcuuuuauut t 21

<210> 407
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 407
agaaauugau cauauuggat t 21

<210> 408
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 408
ccugauaaaa aauuuaguut t 21

<210> 409

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 409
gaaaagaaau cuuaguaaat t 21

<210> 410
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 410
uuaucaaagu auaaacauut t 21

<210> 411
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 411
ccuacaaacu gaauuuggut t 21

<210> 412
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 412
ggagcaaaca uaugucauut t 21

<210> 413
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 413
auguaacaac uguaguucat t 21

<210> 414
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 414
ggaaaucauu ggaacauuut t 21

<210> 415
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 415
uaagaauuuu gaaauuacut t 21

<210> 416
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 416
uucugcaacu gaauucgaut t 21

<210> 417
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 417
ccuuggaaag aguauuucat t 21

<210> 418
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 418
ugauaaaaaa uuuaguuact t 21

<210> 419
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 419
cuuggaaaga guauuucaat t 21

<210> 420
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 420
cacuauaauu acuugauuut t 21

<210> 421
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 421
uaacucacua uaauuacuut t 21

<210> 422
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 422
acaaaauaac ucacuauaat t 21

<210> 423
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 423
uccucuggaa auuggccuut t 21

<210> 424
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 424
caaaauaacu cacuauaaut t 21

<210> 425
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 425
cucuggaaau uggccuucat t 21

<210> 426
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 426
gcaagauauu uuuauaauat t 21

<210> 427
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 427
aauguuuuug ucaaguacat t 21

<210> 428
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 428
uuaaacaaca aguaccuuut t 21

<210> 429
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 429
ucagaaaguc ugugaaggat t 21

<210> 430
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 430
acugaagcau uugaugcaat t 21

<210> 431
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 431
aguucugugu uaaaauguct t 21

<210> 432
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 432
cacuauaauu acuugauuut t 21

<210> 433
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 433
uaacucacua uaauuacuut t 21

<210> 434
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 434
acaaaauaac ucacuauaat t 21

<210> 435
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 435
uccucuggaa auuggccuut t 21

<210> 436
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 436
caaaauaacu cacuauaaut t 21

<210> 437
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 437
cucuggaaau uggccuucat t 21

<210> 438
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 438
gcaagauauu uuuauaauat t 21

<210> 439
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 439
aauguuuuug ucaaguacat t 21

<210> 440
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 440
uuaaacaaca aguaccuuut t 21

<210> 441
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 441
ucagaaaguc ugugaaggat t 21

<210> 442
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 442
acugaagcau uugaugcaat t 21

<210> 443
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 443
aguucugugu uaaaauguct t 21

<210> 444
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 444
cacuauaauu acuugauuut t 21

<210> 445
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 445
uaacucacua uaauuacuut t 21

<210> 446
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 446
acaaaauaac ucacuauaat t 21

<210> 447
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 447
uccucuggaa auuggccuut t 21

<210> 448
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 448
caaaauaacu cacuauaaut t 21

<210> 449
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 449
cucuggaaau uggccuucat t 21

<210> 450
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 450
gcaagauauu uuuauaauat t 21

<210> 451
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 451
aauguuuuug ucaaguacat t 21

<210> 452
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 452
uuaaacaaca aguaccuuut t 21

<210> 453
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 453
ucagaaaguc ugugaaggat t 21

<210> 454
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 454
acugaagcau uugaugcaat t 21

<210> 455
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 455
aguucugugu uaaaauguct t 21

<210> 456
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 456
cacuauaauu acuugauuut t 21

<210> 457
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>

<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 457
uaacucacua uaauuacuut t 21

<210> 458
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 458
acaaaauaac ucacuauaat t 21

<210> 459
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 459
uccucuggaa auuggccuut t 21

<210> 460
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 460

caaaauaacu cacuauaaut t 21

<210> 461
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 461
cucuggaaau uggccuucat t 21

<210> 462
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 462
gcaagauauu uuuauaauat t 21

<210> 463
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 463
aauguuuuug ucaaguacat t 21

<210> 464

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 464
uuaaacaaca aguaccuuut t 21

<210> 465
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 465
ucagaaaguc ugugaaggat t 21

<210> 466
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 466
acugaagcau uugaugcaat t 21

<210> 467
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 467
aguucugugu uaaaauguct t 21

<210> 468
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 468
aaaucaagua auuauagugt t 21

<210> 469
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 469
aaguaauuau agugaguuat t 21

<210> 470
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 470
uuauagugag uuauuuugut t 21

<210> 471
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 471
aaggccaauu uccagaggat t 21

<210> 472
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 472
auuauaguga guuauuuugt t 21

<210> 473
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 473
ugaaggccaa uuuccagagt t 21

<210> 474
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 474
uauuauaaaa auaucuugct t 21

<210> 475
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 475
uguacuugac aaaaacauut t 21

<210> 476
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 476
aaagguacuu guuguuuaat t 21

<210> 477
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 477
uccuucacag acuuucugat t 21

<210> 478
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 478
uugcaucaaa ugcuucagut t 21

<210> 479
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 479
gacauuuuaa cacagaacut t 21

<210> 480
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 480
uccuuuuaca cucaaaauct t 21

<210> 481
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 481
uucuuuacaa gguucaucat t 21

<210> 482
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 482
aaugaaaaau guuccaaugt t 21

<210> 483
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 483
aauaacuccg aauuucuggt t 21

<210> 484
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 484
gugaguuuua ucucccaggt t 21

<210> 485
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 485
uuuacaaggu ucaucauuut t 21

<210> 486
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 486
aucaaaugug acuugagcat t 21

<210> 487
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 487
uuuauaagca uaugcaauct t 21

<210> 488
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 488
uaaauuuuuu aucaggauat t 21

<210> 489
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 489
aauaaaagcu gcaaacuuct t 21

<210> 490
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 490
uccaauauga ucaauuucut t 21

<210> 491
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 491
aacuaaauuu uuuaucaggt t 21

<210> 492
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 492
uuuacuaaga uuucuuuuct t 21

<210> 493
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 493
aauguuuaua cuuugauaat t 21

<210> 494
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 494
accaaauuca guuuguaggt t 21

<210> 495
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 495
aaugacauau guuugcucct t 21

<210> 496
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 496
ugaacuacag uuguuacaut t 21

<210> 497
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 497
aaauguucca augauuucct t 21

<210> 498
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 498
aguaauuuca aaauucuuat t 21

<210> 499
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 499
aucgaauuca guugcagaat t 21

<210> 500
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 500
ugaaauacuc uuuccaaggt t 21

<210> 501
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 501
guaacuaaau uuuuuaucat t 21

<210> 502
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 502
uugaaauacu cuuuccaagt t 21

<210> 503
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 503
aaaucaagua auuauagugt t 21

<210> 504
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 504
aaguaauuau agugaguuat t 21

<210> 505
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 505
uuauagugag uuauuuugut t 21

<210> 506
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 506
aaggccaauu uccagaggat t 21

<210> 507
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 507
auuauaguga guuauuuugt t 21

<210> 508
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 508
ugaaggccaa uuuccagagt t 21

<210> 509
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 509
uauuauaaaa auaucuugct t 21

<210> 510
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 510
uguacuugac aaaaacauut t 21

<210> 511
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 511
aaagguacuu guuguuuaat t 21

<210> 512
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>

<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 512
uccuucacag acuuucugat t 21

<210> 513
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 513
uugcaucaaa ugcuucagut t 21

<210> 514
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 514
gacauuuuaa cacagaacut t 21

<210> 515
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 515

aaaucaagua auuauagugt t 21

<210> 516
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 516
aaguaauuau agugaguuat t 21

<210> 517
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 517
uuauagugag uuauuuugut t 21

<210> 518
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 518
aaggccaauu uccagaggat t 21

<210> 519

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 519
auuauaguga guuauuuugt t 21

<210> 520
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 520
ugaaggccaa uuuccagagt t 21

<210> 521
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 521
uauuauaaaa auaucuugct t 21

<210> 522
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 522
uguacuugac aaaaacauut t 21

<210> 523
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 523
aaagguacuu guuguuuaat t 21

<210> 524
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 524
uccuucacag acuuucugat t 21

<210> 525
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 525
uugcaucaaa ugcuucagut t 21

<210> 526
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 526
gacauuuuaa cacagaacut t 21

<210> 527
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 527
aaaucaagua auuauagugt t 21

<210> 528
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 528
aaguaauuau agugaguuat t 21

<210> 529
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 529
uuauagugag uuauuuugut t 21

<210> 530
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 530
aaggccaauu uccagaggat t 21

<210> 531
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 531
auuauaguga guuauuuugt t 21

<210> 532
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 532
ugaaggccaa uuuccagagt t 21

<210> 533
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 533
uauuauaaaa auaucuugct t 21

<210> 534
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 534
uguacuugac aaaaacauut t 21

<210> 535
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 535
aaagguacuu guuguuuaat t 21

<210> 536
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 536
uccuucacag acuuucugat t 21

<210> 537
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 537
uugcaucaaa ugcuucagut t 21

<210> 538
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 538
gacauuuuaa cacagaacut t 21

<210> 539
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 539
aaaucaagua auuauagugt t 21

<210> 540
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 540
aaguaauuau agugaguuat t 21

<210> 541
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 541
uuauagugag uuauuuugut t 21

<210> 542
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 542
aaggccaauu uccagaggat t 21

<210> 543
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 543
auuauaguga guuauuuugt t 21

<210> 544
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 544
ugaaggccaa uuuccagagt t 21

<210> 545
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 545
uauuauaaaa auaucuugct t 21

<210> 546
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 546
uguacuugac aaaaacauut t 21

<210> 547
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 547
aaagguacuu guuguuuaat t 21

<210> 548
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 548
uccuucacag acuuucugat t 21

<210> 549
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 549
uugcaucaaa ugcuucagut t 21

<210> 550
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 550
gacauuuuaa cacagaacut t 21

<210> 551
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 551
gacaaaauaa cucacuauaa u 21

<210> 552
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 552
gacaaaauaa cucacuauaa u 21

<210> 553
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 553
cagaucaaac acaauuucag u 21

<210> 554
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 554
cagaucaaac acaauuucag u 21

<210> 555
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 555

auuauaguga guuauuuugu caa 23

<210> 556
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 556
auuauaguga guuauuuugu caa 23

<210> 557
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 557
acugaaauug uguuugaucu gca 23

<210> 558
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 558
acugaaauug uguuugaucu gca 23

<210> 559
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 559
auuuaaacaa caaguaccuu u 21

<210> 560
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 560
auuuaaacaa caaguaccuu u 21

<210> 561
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 561
auuuaaacaa caaguaccuu u 21

<210> 562
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 562
ugacaaaaua acucacuaua a 21

<210> 563
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 563
ugacaaaaua acucacuaua a 21

<210> 564
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 564
ugacaaaaua acucacuaua a 21

<210> 565
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 565
gacaaaauaa cucacuauaa u 21

<210> 566
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 566
gacaaaauaa cucacuauaa u 21

<210> 567
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 567
gacaaaauaa cucacuauaa u 21

<210> 568
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 568
guuccggaua uuugaacuuu u 21

<210> 569
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 569
guuccggaua uuugaacuuu u 21

<210> 570
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 570
guuccggaua uuugaacuuu u 21

<210> 571
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 571
ugcagaucaa acacaauuuc a 21

<210> 572
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 572
ugcagaucaa acacaauuuc a 21

<210> 573
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 573
ugcagaucaa acacaauuuc a 21

<210> 574
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 574
aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 575
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 575
aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 576
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 576
aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 577
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 577
cagaucaaac acaauuucag u 21

<210> 578
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 578
cagaucaaac acaauuucag u 21

<210> 579
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 579
cagaucaaac acaauuucag u 21

<210> 580
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 580
aaagguacuu guuguuuaaa ucu 23

<210> 581
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 581
aaagguacuu guuguuuaaa ucu 23

<210> 582
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 582
aaagguacuu guuguuuaaa ucu 23

<210> 583
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 583
uuauagugag uuauuuuguc aau 23

<210> 584
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 584
uuauagugag uuauuuuguc aau 23

<210> 585
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 585
uuauagugag uuauuuuguc aau 23

<210> 586
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 586
auuauaguga guuauuuugu caa 23

<210> 587
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 587
auuauaguga guuauuuugu caa 23

<210> 588
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 588
auuauaguga guuauuuugu caa 23

<210> 589
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 589
aaaaguucaa auauccggaa ccg 23

<210> 590
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 590
aaaaguucaa auauccggaa ccg 23

<210> 591
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 591
aaaaguucaa auauccggaa ccg 23

<210> 592
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 592
ugaaauugug uuugaucugc aga 23

<210> 593
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 593
ugaaauugug uuugaucugc aga 23

<210> 594
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 594
ugaaauugug uuugaucugc aga 23

<210> 595
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 595
uauuauaaaa auaucuugcu uuu 23

<210> 596
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 596
uauuauaaaa auaucuugcu uuu 23

<210> 597
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 597
uauuauaaaa auaucuugcu uuu 23

<210> 598

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 598
acugaaauug uguuugaucu gca 23

<210> 599
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 599
acugaaauug uguuugaucu gca 23

<210> 600
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 600
acugaaauug uguuugaucu gca 23

<210> 601
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 601
uauccguggu uuccugcua 19

<210> 602
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 602
gguuuccugc uaccuccaa 19

<210> 603
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 603
ccuccaacca ugggccuuu 19

<210> 604
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 604
gggccuuuug ggaauacuu 19

<210> 605
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 605
ggaauacuuu guuuuuuaa 19

<210> 606
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 606
cuuuguuuuu uaaucuucc 19

<210> 607
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 607
cuuccugggg aaaaccugg 19

<210> 608
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 608
ggaaaaccug gggacagga 19

<210> 609
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 609
gggacaggag caaacauau 19

<210> 610
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 610
caaacauaug ucauuucag 19

<210> 611
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 611
cauuucagca ccaaaaaua 19

<210> 612
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 612
gcaccaaaaa uauuccgug 19

<210> 613
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 613
ccguguugga gcaucugaa 19

<210> 614
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 614
ggagcaucug aaaauauug 19

<210> 615

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 615
gaaaauauug ugauucaag 19

<210> 616
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 616
gauucaaguu uauggauac 19

<210> 617
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 617
ggauacacug aagcauuug 19

<210> 618
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 618
gaagcauuug augcaacaa 19

<210> 619
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 619
ugcaacaauc ucuauuaaa 19

<210> 620
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 620
aaucucuauu aaaaguuau 19

<210> 621
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 621
aaguuauccu gauaaaaaa 19

<210> 622
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 622
cugauaaaaa auuuaguua 19

<210> 623
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 623
uuaguuacuc cucaggcca 19

<210> 624
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 624
ccucaggcca uguucauuu 19

<210> 625
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 625
uucauuuauc cucagagaa 19

<210> 626
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 626
cucagagaau aaauuccaa 19

<210> 627
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 627
aauaaauucc aaaacucug 19

<210> 628
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 628
cucugcaauc uuaacaaua 19

<210> 629
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 629
cuuaacaaua caaccaaaa 19

<210> 630
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 630
caaccaaaac aauugccug 19

<210> 631
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 631
caauugccug gaggacaaa 19

<210> 632
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 632
ggacaaaacc caguuucuu 19

<210> 633
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 633
ccaguuucuu auguguauu 19

<210> 634
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 634
auguguauuu ggaaguugu 19

<210> 635
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 635
ggaaguugua ucaaagcau 19

<210> 636
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 636
guaucaaagc auuuuucaa 19

<210> 637
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 637
uuuucaaaau caaaaagaa 19

<210> 638
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 638
caaaaagaau gccaauaac 19

<210> 639
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 639
gccaauaacc uaugacaau 19

<210> 640
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 640
ccuaugacaa uggauuucu 19

<210> 641
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 641
uggauuucuc uucauucau 19

<210> 642
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 642
cauucauaca gacaaaccu 19

<210> 643
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 643
cagacaaacc uguuuauac 19

<210> 644
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 644
guuuauacuc cagaccagu 19

<210> 645
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 645

agaccaguca guaaaaguu 19

<210> 646
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 646
aguaaaaguu agaguuuau 19

<210> 647
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 647
agaguuuauu cguugaaug 19

<210> 648
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 648
cguugaauga cgacuugaa 19

<210> 649
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 649
cuugaagcca gccaaaaga 19

<210> 650
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 650
ccagccaaaa gagaaacug 19

<210> 651
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 651
aaacugucuu aacuuucau 19

<210> 652
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 652
aacuuucaua gauccugaa 19

<210> 653
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 653
cauagauccu gaaggauca 19

<210> 654
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 654
gaaggaucag aaguugaca 19

<210> 655
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 655
ugacauggua gaagaaauu 19

<210> 656
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 656
gaagaaauug aucauauug 19

<210> 657
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 657
gaucauauug gaauuaucu 19

<210> 658
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 658
ggaauuaucu cuuuuccug 19

<210> 659
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 659
cucuuuuccu gacuucaag 19

<210> 660
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 660
acuucaagau uccgucuaa 19

<210> 661
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 661
ccgucuaauc cuagauaug 19

<210> 662
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 662
ccuagauaug guaugugga 19

<210> 663
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 663
uguggacgau caaggcuaa 19

<210> 664
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 664
cgaucaaggc uaaauauaa 19

<210> 665
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 665
auauaaagag gacuuuuca 19

<210> 666
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 666
gaggacuuuu caacaacug 19

<210> 667
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 667
caacuggaac cgcauauuu 19

<210> 668
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 668
cgcauauuuu gaaguuaaa 19

<210> 669
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 669
aaguuaaaga auaugucuu 19

<210> 670

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 670
gaauaugucu ugccacauu 19

<210> 671
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 671
ccacauuuuu cugucucaa 19

<210> 672
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 672
cugucucaau cgagccaga 19

<210> 673
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 673
caaucgagcc agaauauaa 19

<210> 674
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 674
gaauauaauu ucauugguu 19

<210> 675
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 675
auugguuaca agaacuuua 19

<210> 676
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 676
agaacuuuaa gaauuuuga 19

<210> 677
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 677
gaauuuugaa auuacuaua 19

<210> 678
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 678
gaaauuacua uaaaagcaa 19

<210> 679
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 679
aaagcaagau auuuuuaua 19

<210> 680
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 680
auauuuuuau aauaaagua 19

<210> 681
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 681
aaguagucac ugaggcuga 19

<210> 682
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 682
cacugaggcu gacguuuau 19

<210> 683
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 683
cguuuauauc acauuugga 19

<210> 684
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 684
cacauuugga auaagagaa 19

<210> 685
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 685
aauaagagaa gacuuaaaa 19

<210> 686
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 686
cuuaaaagau gaucaaaaa 19

<210> 687
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 687
gaugaucaaa aagaaauga 19

<210> 688
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 688
aaaugaugca aacagcaau 19

<210> 689
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 689
acagcaaugc aaaacacaa 19

<210> 690
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 690
aaaacacaau guugauaaa 19

<210> 691
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 691
caauguugau aaauggaau 19

<210> 692
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 692
ggaauugcuc aagucacau 19

<210> 693
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 693
gcucaaguca cauuugauu 19

<210> 694
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 694
auuugauucu gaaacagca 19

<210> 695
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 695
ugaaacagca gucaaagaa 19

<210> 696
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 696
caaagaacug ucauacuac 19

<210> 697
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 697
cauacuacag uuuagaaga 19

<210> 698
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 698
caguuuagaa gauuuaaac 19

<210> 699
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 699
uaaacaacaa guaccuuua 19

<210> 700
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 700

caaguaccuu uauauugcu 19

<210> 701
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 701
uauugcugua acagucaua 19

<210> 702
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 702
aacagucaua gagucuaca 19

<210> 703
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 703
agagucuaca gguggauuu 19

<210> 704
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 704
ggauuuucug aagaggcag 19

<210> 705
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 705
gaagaggcag aaauaccug 19

<210> 706
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 706
agaaauaccu ggcaucaaa 19

<210> 707
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 707
gcaucaaaua uguccucuc 19

<210> 708
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 708
uguccucucu cccuacaaa 19

<210> 709
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 709
gaauuugguu gcuacuccu 19

<210> 710
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 710
gcuacuccuc uuuuccuga 19

<210> 711
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 711
cucuuuuccu gaagccugg 19

<210> 712
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 712
ccugggauuc cauauccca 19

<210> 713
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 713
cauaucccau caaggugca 19

<210> 714
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 714
ccaucaaggu gcagguuaa 19

<210> 715
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 715
cagguuaaag auucgcuug 19

<210> 716
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 716
uucgcuugac caguuggua 19

<210> 717
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 717
ccaguuggua ggaggaguc 19

<210> 718
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 718
ggaggagucc caguaacac 19

<210> 719
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 719
caguaacacu gaaugcaca 19

<210> 720
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 720
gaaugcacaa acaauugau 19

<210> 721
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 721
aacaauugau guaaaccaa 19

<210> 722
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 722
uaaaccaaga gacaucuga 19

<210> 723
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 723
caucugacuu ggauccaag 19

<210> 724
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 724
gauccaagca aaaguguaa 19

<210> 725

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 725
caaaagugua acacguguu 19

<210> 726
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 726
aacacguguu gaugaugga 19

<210> 727
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 727
ugauggagua gcuuccuuu 19

<210> 728
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 728
guagcuuccu uugugcuua 19

<210> 729
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 729
gcuuaaucuc ccaucugga 19

<210> 730
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 730
ccaucuggag ugacggugc 19

<210> 731
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 731
ugacggugcu ggaguuuaa 19

<210> 732
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 732
gcuggaguuu aaugucaaa 19

<210> 733
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 733
ugucaaaacu gaugcucca 19

<210> 734
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 734
gaugcuccag aucuuccag 19

<210> 735
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 735
cagaucuucc agaagaaaa 19

<210> 736
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 736
agaaaaucag gccagggaa 19

<210> 737
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 737
ggccagggaa gguuaccga 19

<210> 738
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 738
guuaccgagc aauagcaua 19

<210> 739
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 739
auagcauacu caucucuca 19

<210> 740
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 740
uacucaucuc ucagccaaa 19

<210> 741
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 741
gccaaaguua ccuuuauau 19

<210> 742
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 742
ccuuuauauu gauuggacu 19

<210> 743
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 743
gauuggacug auaaccaua 19

<210> 744
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 744
cugauaacca uaaggcuuu 19

<210> 745
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 745
aggcuuugcu agugggaga 19

<210> 746
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 746
gugggagaac aucugaaua 19

<210> 747
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 747
caucugaaua uuauuguua 19

<210> 748
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 748
uauuauuguu acccccaaa 19

<210> 749
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 749
cccaaaagcc cauauauug 19

<210> 750
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 750
ccaaaagccc auauauuga 19

<210> 751
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 751
caaaagccca uauauugac 19

<210> 752
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 752
aaaagcccau auauugaca 19

<210> 753
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 753
aaagcccaua uauugacaa 19

<210> 754
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 754
aagcccauau auugacaaa 19

<210> 755
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 755

agcccauaua uugacaaaa 19

<210> 756
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 756
gcccauauau ugacaaaau 19

<210> 757
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 757
cccauauauu gacaaaaua 19

<210> 758
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 758
ccauauauug acaaaauaa 19

<210> 759
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 759
cauauauuga caaaauaac 19

<210> 760
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 760
auauauugac aaaauaacu 19

<210> 761
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 761
uauauugaca aaauaacuc 19

<210> 762
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 762
auauugacaa aauaacuca 19

<210> 763
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 763
uauugacaaa auaacucac 19

<210> 764
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 764
auugacaaaa uaacucacu 19

<210> 765
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 765
uugacaaaau aacucacua 19

<210> 766
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 766
ugacaaaaua acucacuau 19

<210> 767
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 767
gacaaaauaa cucacuaua 19

<210> 768
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 768
aaaauaacuc acuauaauu 19

<210> 769
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 769
aaauaacuca cuauaauua 19

<210> 770
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 770
aauaacucac uauaauuac 19

<210> 771
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 771
auaacucacu auaauuacu 19

<210> 772
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 772
aacucacuau aauuacuug 19

<210> 773
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 773
acucacuaua auuacuuga 19

<210> 774
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 774
cucacuauaa uuacuugau 19

<210> 775
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 775
ucacuauaau uacuugauu 19

<210> 776
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 776
acuauaauua cuugauuuu 19

<210> 777
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 777
cuauaauuac uugauuuua 19

<210> 778
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 778
uauaauuacu ugauuuuau 19

<210> 779
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 779
auaauuacuu gauuuuauc 19

<210> 780

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 780
uaauuacuug auuuuaucc 19

<210> 781
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 781
aauuacuuga uuuuaucca 19

<210> 782
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 782
auuacuugau uuuauccaa 19

<210> 783
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 783
uuauccaagg gcaaaauua 19

<210> 784
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 784
gcaaaauuau ccacuuugg 19

<210> 785
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 785
cacuuuggca cgagggaga 19

<210> 786
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 786
cgagggagaa auuuucaga 19

<210> 787
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 787
auuuucagau gcaucuuau 19

<210> 788
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 788
gcaucuuauc aaaguauaa 19

<210> 789
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 789
caaaguauaa acauuccag 19

<210> 790
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 790
auuccaguaa cacagaaca 19

<210> 791
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 791
cacagaacau gguuccuuc 19

<210> 792
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 792
gguuccuuca ucccgacuu 19

<210> 793
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 793
cccgacuucu ggucuauua 19

<210> 794
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 794
ggucuauuac aucgucaca 19

<210> 795
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 795
aucgucacag gagaacaga 19

<210> 796
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 796
caggagaaca gacagcaga 19

<210> 797
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 797
cagcagaauu agugucuga 19

<210> 798
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 798
gugucugauu cagucuggu 19

<210> 799
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 799
cagucugguu aaauauuga 19

<210> 800
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 800
guuaaauauu gaagaaaaa 19

<210> 801
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 801
agaaaaaugu ggcaaccag 19

<210> 802
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 802
gcaaccagcu ccagguuca 19

<210> 803
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 803
gcuccagguu caucugucu 19

<210> 804
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 804
aucugucucc ugaugcaga 19

<210> 805
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 805
gaugcagaug cauauucuc 19

<210> 806
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 806
gcauauucuc caggccaaa 19

<210> 807
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 807
aggccaaacu gugucucuu 19

<210> 808
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 808
gugucucuua auauggcaa 19

<210> 809
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 809
uuaauauggc aacuggaau 19

<210> 810
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 810

aacuggaaug gauuccugg 19

<210> 811
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 811
uuccugggug gcauuagca 19

<210> 812
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 812
ggcauuagca gcaguggac 19

<210> 813
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 813
aguggacagu gcuguguau 19

<210> 814
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 814
gcuguguaug gaguccaaa 19

<210> 815
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 815
aguccaaaga ggagccaaa 19

<210> 816
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 816
agaggagcca aaaagcccu 19

<210> 817
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 817
agcccuugga aagaguauu 19

<210> 818
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 818
aagaguauuu caauucuua 19

<210> 819
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 819
uuucaauucu uagagaaga 19

<210> 820
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 820
gagaagagug aucugggcu 19

<210> 821
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 821
ugaucugggc uguggggca 19

<210> 822
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 822
ggggcaggug guggccuca 19

<210> 823
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 823
guggccucaa caaugccaa 19

<210> 824
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 824
caacaaugcc aauguguuc 19

<210> 825
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 825
caauguguuc caccuagcu 19

<210> 826
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 826
caccuagcug gacuuaccu 19

<210> 827
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 827
gacuuaccuu ccucacuaa 19

<210> 828
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 828
ucacuaaugc aaaugcaga 19

<210> 829
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 829
aaaugcagau gacucccaa 19

<210> 830
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 830
cucccaagaa aaugaugaa 19

<210> 831
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 831
ccuuguaaag aaauucuca 19

<210> 832
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 832
aauucucagg ccaagaaga 19

<210> 833
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 833
ccaagaagaa cgcugcaaa 19

<210> 834
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 834
cgcugcaaaa gaagauaga 19

<210> 835

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 835
aaagaagaua gaagaaaua 19

<210> 836
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 836
agaaauagcu gcuaaauau 19

<210> 837
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 837
gcugcuaaau auaaacauu 19

<210> 838
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 838
acauucagua gugaagaaa 19

<210> 839
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 839
guagugaaga aauguuguu 19

<210> 840
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 840
aaauguuguu acgauggag 19

<210> 841
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 841
cgauggagcc ugcguuaau 19

<210> 842
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 842
cguuaauaau gaugaaacc 19

<210> 843
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 843
augaugaaac cugugagca 19

<210> 844
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 844
cugugagcag cgagcugca 19

<210> 845
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 845
cgagcugcac ggauuaguu 19

<210> 846
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 846
ggauuaguuu agggccaag 19

<210> 847
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 847
gggccaagau gcaucaaag 19

<210> 848
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 848
caucaaagcu uucacugaa 19

<210> 849
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 849
gcuuucacug aauguugug 19

<210> 850
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 850
aauguugugu cgucgcaag 19

<210> 851
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 851
cgucgcaagc cagcuccgu 19

<210> 852
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 852
gcuccgugcu aauaucucu 19

<210> 853
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 853
cuaauaucuc ucauaaaga 19

<210> 854
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 854
aaagacaugc aauugggaa 19

<210> 855
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 855
caauugggaa ggcuacaca 19

<210> 856
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 856
gcuacacaug aagacccug 19

<210> 857
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 857
caugaagacc cuguuacca 19

<210> 858
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 858
uaccaguaag caagccaga 19

<210> 859
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 859
agcaagccag aaauucgga 19

<210> 860
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 860
agaaauucgg aguuauuuu 19

<210> 861
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 861
aguuauuuuc cagaaagcu 19

<210> 862
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 862
cagaaagcug guuguggga 19

<210> 863
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 863
gugggaaguu caucuuguu 19

<210> 864
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 864
ucaucuuguu cccagaaga 19

<210> 865
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 865

ccagaagaaa acaguugca 19

<210> 866
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 866
caguugcagu uugcccuac 19

<210> 867
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 867
caguuugccc uaccugauu 19

<210> 868
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 868
ccugauucuc uaaccaccu 19

<210> 869
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 869
accaccuggg aaauucaag 19

<210> 870
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 870
gaaauucaag gcguuggca 19

<210> 871
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 871
cguuggcauu ucaaacacu 19

<210> 872
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 872
cauuucaaac acugguaua 19

<210> 873
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 873
guauaugugu ugcugauac 19

<210> 874
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 874
ugcugauacu gucaaggca 19

<210> 875
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 875
cugucaaggc aaagguguu 19

<210> 876
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 876
agguguucaa agaugucuu 19

<210> 877
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 877
caaagauguc uuccuggaa 19

<210> 878
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 878
cuuccuggaa augaauaua 19

<210> 879
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 879
gaauauacca uauucuguu 19

<210> 880
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 880
auauucuguu guacgagga 19

<210> 881
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 881
cgaggagaac agauccaau 19

<210> 882
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 882
gaacagaucc aauugaaag 19

<210> 883
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 883
gaaaggaacu guuuacaac 19

<210> 884
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 884
acuguuuaca acuauagga 19

<210> 885
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 885
aacuauagga cuucuggga 19

<210> 886
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 886
ugggaugcag uucuguguu 19

<210> 887
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 887
guucuguguu aaaaugucu 19

<210> 888
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 888
uuaaaauguc ugcugugga 19

<210> 889
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 889
cuguggaggg aaucugcac 19

<210> 890

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 890
ggaaucugca cuucggaaa 19

<210> 891
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 891
cggaaagccc agucauuga 19

<210> 892
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 892
ccagucauug aucaucagg 19

<210> 893
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 893
caucagggca caaaguccu 19

<210> 894
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 894
ggcacaaagu ccuccaaau 19

<210> 895
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 895
caaaugugug cgccagaaa 19

<210> 896
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 896
gcgccagaaa guagagggc 19

<210> 897
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 897
aguagagggc uccuccagu 19

<210> 898
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 898
ccuccaguca cuuggugac 19

<210> 899
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 899
ucacuuggug acauucacu 19

<210> 900
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 900
cauucacugu gcuuccucu 19

<210> 901
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 901
ggaaauuggc cuucacaac 19

<210> 902
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 902
cuucacaaca ucaauuuuu 19

<210> 903
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 903
aauuuuucac uggagacuu 19

<210> 904
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 904
cuggagacuu gguuuggaa 19

<210> 905
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 905
gguuuggaaa agaaaucuu 19

<210> 906
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 906
aaucuuagua aaaacauua 19

<210> 907
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 907
aaaaacauua cgaguggug 19

<210> 908
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 908
gaguggugcc agaaggugu 19

<210> 909
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 909
agaagguguc aaaagggaa 19

<210> 910
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 910
ugucaaaagg gaaagcuau 19

<210> 911
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 911
gcuauucugg uguuacuuu 19

<210> 912
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 912
guguuacuuu ggauccuag 19

<210> 913
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 913
ggauccuagg gguauuuau 19

<210> 914
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 914
gguauuuaug guaccauua 19

<210> 915
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 915
guaccauuag cagacgaaa 19

<210> 916
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 916
cagacgaaag gaguuccca 19

<210> 917
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 917
aggaguuccc auacaggau 19

<210> 918
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 918
cauacaggau acccuuaga 19

<210> 919
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 919
cuuagauuug gucccccaaa 19

<210> 920
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 920

ucccaaaac agaaaucaa 19

<210> 921
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 921
acagaaauca aaaggauuu 19

<210> 922
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 922
aaaggauuuu gaguguaaa 19

<210> 923
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 923
aguguaaaag gacugcuug 19

<210> 924
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 924
aaggacugcu uguagguga 19

<210> 925
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 925
guaggugaga ucuugucug 19

<210> 926
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 926
aucuugucug caguucuaa 19

<210> 927
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 927
guucuaaguc aggaaggca 19

<210> 928
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 928
gaaggcauca auauccuaa 19

<210> 929
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 929
ucaauauccu aacccaccu 19

<210> 930
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 930
ccaccucccc aaagggagu 19

<210> 931
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 931
ccccaaaggg agugcagag 19

<210> 932
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 932
gugcagaggc ggagcugau 19

<210> 933
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 933
ggagcugaug agcguuguc 19

<210> 934
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 934
cguuguccca guauucuau 19

<210> 935
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 935
ccaguauucu auguuuuuc 19

<210> 936
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 936
guuuuucacu accuggaaa 19

<210> 937
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 937
ccuggaaaca ggaaaucau 19

<210> 938
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 938
ggaacauuuu ucauucuga 19

<210> 939
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 939
cauucugacc cauuaauug 19

<210> 940
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 940
ccauuaauug aaaagcaga 19

<210> 941
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 941
aaagcagaaa cugaagaaa 19

<210> 942
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 942
aacugaagaa aaaauuaaa 19

<210> 943
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 943
aaaaaauuaa aagaaggga 19

<210> 944
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 944
agggauguug agcauuaug 19

<210> 945

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 945
gagcauuaug uccuacaga 19

<210> 946
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 946
uguccuacag aaaugcuga 19

<210> 947
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 947
aaugcugacu acucuuaca 19

<210> 948
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 948
uacucuuaca gugugugga 19

<210> 949
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 949
agugugugga aggguggaa 19

<210> 950
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 950
ggguggaagu gcuagcacu 19

<210> 951
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 951
gcuagcacuu gguuaacag 19

<210> 952
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 952
gguuaacagc uuuugcuuu 19

<210> 953
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 953
ugcuuuaaga guacuugga 19

<210> 954
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 954
guacuuggac aaguaaaua 19

<210> 955
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 955
caaguaaaua aauacguag 19

<210> 956
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 956
auaaauacgu agagcagaa 19

<210> 957
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 957
gagcagaacc aaaauucaa 19

<210> 958
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 958
aauucaauuu guaauucuu 19

<210> 959
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 959
guaauucuuu auuguggcu 19

<210> 960
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 960
auuguggcua guugagaau 19

<210> 961
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 961
cuaguugaga auuaucaau 19

<210> 962
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 962
uuaucaauua gauaaugga 19

<210> 963
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 963
aauggaucuu ucaaggaaa 19

<210> 964
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 964
cuuucaagga aaauucaca 19

<210> 965
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 965
aauucacagu aucaaccaa 19

<210> 966
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 966
guaucaacca auaaaauua 19

<210> 967
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 967
aaaauuacag gguaccuug 19

<210> 968
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 968
aggguaccuu gccuguuga 19

<210> 969
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 969
guugaagccc gagagaaca 19

<210> 970
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 970
ccgagagaac agcuuauau 19

<210> 971
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 971
gcuuauaucu uacagccuu 19

<210> 972
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 972
cuuacagccu uuacuguga 19

<210> 973
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 973
gaauuagaaa ggcuuucga 19

<210> 974
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 974
ggcuuucgau auaugcccc 19

<210> 975
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 975

gauauaugcc cccugguga 19

<210> 976
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 976
ggugaaaauc gacacagcu 19

<210> 977
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 977
cgacacagcu cuaauuaaa 19

<210> 978
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 978
gcucuaauua aagcugaca 19

<210> 979
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 979
cugacaacuu ucugcuuga 19

<210> 980
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 980
cuuucugcuu gaaaauaca 19

<210> 981
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 981
aaaauacacu gccagccca 19

<210> 982
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 982
agcccagagc accuuuaca 19

<210> 983
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 983
gcaccuuuac auuggccau 19

<210> 984
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 984
acauuggcca uuucugcgu 19

<210> 985
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 985
cugcguaugc ucuuucccu 19

<210> 986
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 986
cuuucccugg gagauaaaa 19

<210> 987
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 987
gagauaaaac ucacccaca 19

<210> 988
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 988
acucacccac aguuucguu 19

<210> 989
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 989
caguuucguu caauuguuu 19

<210> 990
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 990
caauuguuuc agcuuugaa 19

<210> 991
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 991
cuuugaagag agaagcuuu 19

<210> 992
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 992
gagagaagcu uugguuaaa 19

<210> 993
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 993
guuaaaggua auccaccca 19

<210> 994
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 994
aauccaccca uuuaucguu 19

<210> 995
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 995
cauuuaucgu uuuuggaaa 19

<210> 996
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 996
uuuggaaaga caaucuuca 19

<210> 997
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 997
aaucuucagc auaaagaca 19

<210> 998
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 998
cauaaagaca gcucuguac 19

<210> 999
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 999
cucuguaccu aacacuggu 19

<210> 1000

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1000
acacugguac ggcacguau 19

<210> 1001
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1001
ggcacguaug guagaaaca 19

<210> 1002
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1002
gguagaaaca acugccuau 19

<210> 1003
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1003
caacugccua ugcuuuacu 19

<210> 1004
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1004
cuuuacucac cagucugaa 19

<210> 1005
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1005
gucugaacuu gaaagauau 19

<210> 1006
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 1006
acuugaaaga uauaaauua 19

<210> 1007
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1007
uauaaauuau guuaaccca 19

<210> 1008
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1008
guuaacccag ucaucaaau 19

<210> 1009
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1009
ucaucaaaug gcuaucaga 19

<210> 1010
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1010
uaucagaaga gcagaggua 19

<210> 1011
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1011
agagguaugg agguggcuu 19

<210> 1012
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 1012
gagguggcuu uuauucaac 19

<210> 1013
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1013
uauucaaccc aggacacaa 19

<210> 1014
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1014
aggacacaau caaugccau 19

<210> 1015
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1015
caaucaaugc cauugaggg 19

<210> 1016
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1016
cauugagggc cugacggaa 19

<210> 1017
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1017
acggaauauu cacuccugg 19

<210> 1018
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1018
uucacuccug guuaaacaa 19

<210> 1019
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1019
gguuaaacaa cuccgcuug 19

<210> 1020
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1020
ccgcuugagu auggacauc 19

<210> 1021
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1021
ggacaucgau guuucuuac 19

<210> 1022
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1022
cgauguuucu uacaagcau 19

<210> 1023
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1023
caagcauaaa ggugccuua 19

<210> 1024
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1024
gugccuuaca uaauuauaa 19

<210> 1025
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1025
acauaauuau aaaaugaca 19

<210> 1026
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1026
aaaaugacag acaagaauu 19

<210> 1027
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1027
caagaauuuc cuugggagg 19

<210> 1028
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1028
ccuugggagg ccaguagag 19

<210> 1029
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1029
aguagaggug cuucucaau 19

<210> 1030
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1030

cuucucaaug augaccuca 19

<210> 1031
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1031
ugaccucauu gucaguaca 19

<210> 1032
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1032
gucaguacag gauuuggca 19

<210> 1033
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1033
aggauuuggc aguggcuug 19

<210> 1034
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1034
uggcuuggcu acaguacau 19

<210> 1035
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1035
gcuacaguac auguaacaa 19

<210> 1036
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1036
aacaacugua guucacaaa 19

<210> 1037
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1037
guaguucaca aaaccagua 19

<210> 1038
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1038
aaaccaguac cucugagga 19

<210> 1039
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1039
ugaggaaguu ugcagcuuu 19

<210> 1040
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1040
ugcagcuuuu auuugaaaa 19

<210> 1041
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1041
auuugaaaau cgauacuca 19

<210> 1042
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1042
cgauacucag gauauugaa 19

<210> 1043
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1043
ggauauugaa gcaucccac 19

<210> 1044
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1044
gaagcauccc acuacagag 19

<210> 1045
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1045
acuacagagg cuacggaaa 19

<210> 1046
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1046
cggaaacucu gauuacaaa 19

<210> 1047
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1047
ugauuacaaa cgcauagua 19

<210> 1048
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1048
gcauaguagc augugccag 19

<210> 1049
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1049
gcaugugcca gcuacaagc 19

<210> 1050
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1050
cuacaagccc agcagggaa 19

<210> 1051
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1051
cagcagggaa gaaucauca 19

<210> 1052
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1052
gaaucaucau cuggauccu 19

<210> 1053
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1053
gauccucuca ugcggugau 19

<210> 1054
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1054
cucaugcggu gauggacau 19

<210> 1055

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1055
gauggacauc uccuugccu 19

<210> 1056
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1056
cuugccuacu ggaaucagu 19

<210> 1057
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1057
gaaucagugc aaaugaaga 19

<210> 1058
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1058
aaaugaagaa gacuuaaaa 19

<210> 1059
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1059
gaagacuuaa aagcccuug 19

<210> 1060
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1060
ccuuguggaa gggguggau 19

<210> 1061
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 1061
gaaggggugg aucaacuau 19

<210> 1062
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1062
aucaacuauu cacugauua 19

<210> 1063
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1063
cacugauuac caaaucaaa 19

<210> 1064
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1064
aucaaagaug gacauguua 19

<210> 1065
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1065
ggacauguua uucugcaac 19

<210> 1066
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1066
ucugcaacug aauucgauu 19

<210> 1067
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 1067
gaauucgauu cccuccagu 19

<210> 1068
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1068
cccuccagug auuuccuuu 19

<210> 1069
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1069
gauuuccuuu guguacgau 19

<210> 1070
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1070
guacgauucc ggauauuug 19

<210> 1071
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1071
cggauauuug aacucuuug 19

<210> 1072
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1072
acucuuugaa guuggguuu 19

<210> 1073
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1073
aguuggguuu cucaguccu 19

<210> 1074
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1074
uucucagucc ugccacuuu 19

<210> 1075
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1075
cacuuucaca guguacgaa 19

<210> 1076
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1076
cacaguguac gaauaccac 19

<210> 1077
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1077
accacagacc agauaaaca 19

<210> 1078
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1078
ccagauaaac aguguacca 19

<210> 1079
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1079
caguguacca uguuuuaua 19

<210> 1080
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1080
guuuuauagc acuuccaau 19

<210> 1081
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1081
cuuccaauau caaaauuca 19

<210> 1082
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1082
aucaaaauuc agaaagucu 19

<210> 1083
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1083
gaaagucugu gaaggagcc 19

<210> 1084
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1084
gaaggagccg cgugcaagu 19

<210> 1085
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1085

cgugcaagug uguagaagc 19

<210> 1086
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1086
guagaagcug auugugggc 19

<210> 1087
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1087
cugauugugg gcaaaugca 19

<210> 1088
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1088
gcaaaugcag gaagaauug 19

<210> 1089
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1089
gaagaauugg aucugacaa 19

<210> 1090
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1090
cugacaaucu cugcagaga 19

<210> 1091
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1091
gcagagacaa gaaaacaaa 19

<210> 1092
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1092
caagaaaaca aacagcaug 19

<210> 1093
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1093
acagcaugua aaccagaga 19

<210> 1094
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1094
ccagagauug cauaugcuu 19

<210> 1095
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1095
gcauaugcuu auaaaguua 19

<210> 1096
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1096
uuauaaaguu agcaucaca 19

<210> 1097
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1097
caucacaucc aucacugua 19

<210> 1098
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1098
ucacuguaga aaauguuuu 19

<210> 1099
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1099
agaaaauguu uuugucaag 19

<210> 1100
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1100
uuugucaagu acaaggcaa 19

<210> 1101
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1101
aggcaacccu ucuggauau 19

<210> 1102
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1102
ccuucuggau aucuacaaa 19

<210> 1103
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1103
uaucuacaaa acuggggaa 19

<210> 1104
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1104
cuggggaagc uguugcuga 19

<210> 1105
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1105
cuguugcuga gaaagacuc 19

<210> 1106
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1106
gacucugaga uuaccuuca 19

<210> 1107
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1107
gagauuaccu ucauuaaaa 19

<210> 1108
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1108
auuaaaaagg uaaccugua 19

<210> 1109
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1109
uaaccuguac uaacgcuga 19

<210> 1110

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1110
cuaacgcuga gcugguaaa 19

<210> 1111
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1111
gguaaaagga agacaguac 19

<210> 1112
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1112
gaagacagua cuuaauuau 19

<210> 1113
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1113
cuuaauuaug gguaaagaa 19

<210> 1114
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1114
uaaagaagcc cuccagaua 19

<210> 1115
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1115
ccuccagaua aaauacaau 19

<210> 1116
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 1116
aaauacaauu ucaguuuca 19

<210> 1117
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1117
caguuucagg uacaucuac 19

<210> 1118
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1118
gguacaucua cccuuuaga 19

<210> 1119
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1119
ccuuuagauu ccuugaccu 19

<210> 1120
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1120
ccuugaccug gauugaaua 19

<210> 1121
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1121
ggauugaaua cuggccuag 19

<210> 1122
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 1122
cuggccuaga gacacaaca 19

<210> 1123
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1123
gagacacaac auguucauc 19

<210> 1124
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1124
guucaucgug ucaagcauu 19

<210> 1125
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1125
gucaagcauu uuuagcuaa 19

<210> 1126
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1126
agcuaauuua gaugaauuu 19

<210> 1127
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1127
agaugaauuu gccgaagau 19

<210> 1128
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1128
ccgaagauau cuuuuuaaa 19

<210> 1129
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1129
cuuuuuaaau ggaugcuaa 19

<210> 1130
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1130
ggaugcuaaa auuccugaa 19

<210> 1131
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1131
uaaaauuccu gaaguucag 19

<210> 1132
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1132
aguucagcug cauacaguu 19

<210> 1133
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1133
gcauacaguu ugcacuuau 19

<210> 1134
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1134
acuuauggac uccuguugu 19

<210> 1135
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1135
ggacuccugu uguugaagu 19

<210> 1136
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1136
uguugaaguu cguuuuuuu 19

<210> 1137
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1137
uuuuuuguuu ucuucuuuu 19

<210> 1138
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1138
ucuucuuuuu uuaaacauu 19

<210> 1139
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1139
uuuuuaaaca uucauagcu 19

<210> 1140
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1140

auagcugguc uuauuugua 19

<210> 1141
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1141
gucuuauuug uaaagcuca 19

<210> 1142
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1142
aaagcucacu uuacuuaga 19

<210> 1143
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1143
acuuagaauu aguggcacu 19

<210> 1144
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1144
aguggcacuu gcuuuuauu 19

<210> 1145
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1145
gcuuuuauua gagaaugau 19

<210> 1146
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1146
gagaaugauu ucaaaugcu 19

<210> 1147
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1147
uuucaaaugc uguaacuuu 19

<210> 1148
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1148
guaacuuucu gaaauaaca 19

<210> 1149
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1149
gaaauaacau ggccuugga 19

<210> 1150
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1150
ccuuggaggg caugaagac 19

<210> 1151
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1151
agggcaugaa gacagauac 19

<210> 1152
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1152
gauacuccuc caagguuau 19

<210> 1153
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1153
ccuccaaggu uauuggaca 19

<210> 1154
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1154
ggacaccgga aacaauaaa 19

<210> 1155
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1155
gaaacaauaa auuggaaca 19

<210> 1156
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1156
auuggaacac cuccucaaa 19

<210> 1157
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1157
uccucaaacc uaccacuca 19

<210> 1158
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1158
cuaccacuca ggaauguuu 19

<210> 1159
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1159
aauguuugcu ggggccgaa 19

<210> 1160
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1160
ugcuggggcc gaaagaaca 19

<210> 1161
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1161
aaagaacagu ccauugaaa 19

<210> 1162
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1162
cauugaaagg gaguauuac 19

<210> 1163
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1163
ggaguauuac aaaaacaug 19

<210> 1164
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1164
aaaacauggc cuuugcuug 19

<210> 1165

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1165
gccuuugcuu gaaagaaaa 19

<210> 1166
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1166
gaaagaaaau accaaggaa 19

<210> 1167
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1167
ccaaggaaca ggaaacuga 19

<210> 1168
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1168
aacugaucau uaaagccug 19

<210> 1169
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1169
auuaaagccu gaguuugcu 19

<210> 1170
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1170
uagcaggaaa ccacggaua 19

<210> 1171
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 1171
uuggagguag caggaaacc 19

<210> 1172
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1172
aaaggcccau gguuggagg 19

<210> 1173
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1173
aaguauuccc aaaaggccc 19

<210> 1174
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1174
uuaaaaaaca aaguauucc 19

<210> 1175
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1175
ggaagauuaa aaaacaaag 19

<210> 1176
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1176
ccagguuuuc cccaggaag 19

<210> 1177
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 1177
uccugucccc agguuuucc 19

<210> 1178
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1178
auauguuugc uccuguccc 19

<210> 1179
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1179
cugaaaugac auauguuug 19

<210> 1180
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1180
uauuuuuggu gcugaaaug 19

<210> 1181
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1181
cacggaauau uuuuggugc 19

<210> 1182
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1182
uucagaugcu ccaacacgg 19

<210> 1183
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1183
caauauuuuc agaugcucc 19

<210> 1184
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1184
cuugaaucac aauauuuuc 19

<210> 1185
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1185
guauccauaa acuugaauc 19

<210> 1186
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1186
caaaugcuuc aguguaucc 19

<210> 1187
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1187
uuguugcauc aaaugcuuc 19

<210> 1188
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1188
uuuaauagag auuguugca 19

<210> 1189
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1189
auaacuuuua auagagauu 19

<210> 1190
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1190
uuuuuuauca ggauaacuu 19

<210> 1191
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1191
uaacuaaauu uuuuaucag 19

<210> 1192
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1192
uggccugagg aguaacuaa 19

<210> 1193
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1193
aaaugaacau ggccugagg 19

<210> 1194
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1194
uucucugagg auaaaugaa 19

<210> 1195
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1195

uuggaauuua uucucugag 19

<210> 1196
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1196
cagaguuuug gaauuuauu 19

<210> 1197
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1197
uauuguuaag auugcagag 19

<210> 1198
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1198
uuuugguugu auuguuaag 19

<210> 1199
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1199
caggcaauug uuuugguug 19

<210> 1200
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1200
uuuguccucc aggcaauug 19

<210> 1201
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1201
aagaaacugg guuuugucc 19

<210> 1202
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1202
aauacacaua agaaacugg 19

<210> 1203
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1203
acaacuucca aauacacau 19

<210> 1204
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1204
augcuuugau acaacuucc 19

<210> 1205
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1205
uugaaaaaug cuuugauac 19

<210> 1206
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1206
uucuuuuuga uuuugaaaa 19

<210> 1207
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1207
guuauuggca uucuuuuug 19

<210> 1208
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1208
auugucauag guuauuggc 19

<210> 1209
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1209
agaaauccau ugucauagg 19

<210> 1210
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1210
augaaugaag agaaaucca 19

<210> 1211
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1211
agguuugucu guaugaaug 19

<210> 1212
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1212
guauaaacag guuugucug 19

<210> 1213
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1213
acuggucugg aguauaaac 19

<210> 1214
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1214
aacuuuuacu gacuggucu 19

<210> 1215
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1215
auaaacucua acuuuuacu 19

<210> 1216
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1216
cauucaacga auaaacucu 19

<210> 1217
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1217
uucaagucgu cauucaacg 19

<210> 1218
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1218
ucuuuuggcu ggcuucaag 19

<210> 1219
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1219
caguuucucu uuuggcugg 19

<210> 1220

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1220
augaaaguua agacaguuu 19

<210> 1221
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1221
uucaggaucu augaaaguu 19

<210> 1222
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1222
ugauccuuca ggaucuaug 19

<210> 1223
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1223
ugucaacuuc ugauccuuc 19

<210> 1224
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1224
aauuucuucu accauguca 19

<210> 1225
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1225
caauaugauc aauuucuuc 19

<210> 1226
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 1226
agauaauucc aauaugauc 19

<210> 1227
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1227
caggaaaaga gauaauucc 19

<210> 1228
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1228
cuugaaguca ggaaaagag 19

<210> 1229
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1229
uuagacggaa ucuugaagu 19

<210> 1230
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1230
cauaucuagg auuagacgg 19

<210> 1231
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1231
uccacauacc auaucuagg 19

<210> 1232
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 1232
uuagccuuga ucguccaca 19

<210> 1233
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1233
uuauauuuag ccuugaucg 19

<210> 1234
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1234
ugaaaagucc ucuuuauau 19

<210> 1235
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1235
caguuguuga aaaguccuc 19

<210> 1236
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1236
aaauaugcgg uuccaguug 19

<210> 1237
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1237
uuuaacuuca aaauaugcg 19

<210> 1238
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1238
aagacauauu cuuuaacuu 19

<210> 1239
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1239
aauguggcaa gacauauuc 19

<210> 1240
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1240
uugagacaga aaaaugugg 19

<210> 1241
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1241
ucuggcucga uugagacag 19

<210> 1242
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1242
uuauauucug gcucgauug 19

<210> 1243
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1243
aaccaaugaa auuauauuc 19

<210> 1244
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1244
uaaaguucuu guaaccaau 19

<210> 1245
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1245
ucaaaauucu uaaaguucu 19

<210> 1246
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1246
uauaguaauu ucaaaauuc 19

<210> 1247
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1247
uugcuuuuau aguaauuuc 19

<210> 1248
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1248
uauaaaaaua ucuugcuuu 19

<210> 1249
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1249
uacuuuauua uaaaaauau 19

<210> 1250
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1250

ucagccucag ugacuacuu 19

<210> 1251
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1251
auaaacguca gccucagug 19

<210> 1252
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1252
uccaaaugug auauaaacg 19

<210> 1253
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1253
uucucuuauu ccaaaugug 19

<210> 1254
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1254
uuuuaagucu ucucuuauu 19

<210> 1255
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1255
uuuuugauca ucuuuuaag 19

<210> 1256
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1256
ucauuucuuu uugaucauc 19

<210> 1257
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1257
auugcuguuu gcaucauuu 19

<210> 1258
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1258
uuguguuuug cauugcugu 19

<210> 1259
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1259
uuuaucaaca uuguguuuu 19

<210> 1260
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1260
auuccauuua ucaacauug 19

<210> 1261
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1261
augugacuug agcaauucc 19

<210> 1262
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1262
aaucaaaugu gacuugagc 19

<210> 1263
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1263
ugcuguuuca gaaucaaau 19

<210> 1264
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1264
uucuuugacu gcuguuuca 19

<210> 1265
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1265
guaguaugac aguucuuug 19

<210> 1266
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1266
ucuucuaaac uguaguaug 19

<210> 1267
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1267
guuuaaaucu ucuaaacug 19

<210> 1268
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1268
uaaagguacu uguuguuua 19

<210> 1269
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1269
agcaauauaa agguacuug 19

<210> 1270
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1270
uaugacuguu acagcaaua 19

<210> 1271
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1271
uguagacucu augacuguu 19

<210> 1272
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1272
aaauccaccu guagacucu 19

<210> 1273
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1273
cugccucuuc agaaaaucc 19

<210> 1274
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1274
cagguauuuc ugccucuuc 19

<210> 1275

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1275
uuugaugcca gguauuucu 19

<210> 1276
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1276
gagaggacau auuugaugc 19

<210> 1277
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1277
uuuguaggga gagaggaca 19

<210> 1278
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1278
aggaguagca accaaauuc 19

<210> 1279
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1279
ucaggaaaag aggaguagc 19

<210> 1280
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1280
ccaggcuuca ggaaaagag 19

<210> 1281
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 1281
ugggauaugg aaucccagg 19

<210> 1282
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1282
ugcaccuuga ugggauaug 19

<210> 1283
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1283
uuaaccugca ccuugaugg 19

<210> 1284
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1284
caagcgaauc uuuaaccug 19

<210> 1285
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1285
uaccaacugg ucaagcgaa 19

<210> 1286
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1286
gacuccuccu accaacugg 19

<210> 1287
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 1287
guguuacugg gacuccucc 19

<210> 1288
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1288
ugugcauuca guguuacug 19

<210> 1289
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1289
aucaauuguu ugugcauuc 19

<210> 1290
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1290
uugguuuaca ucaauuguu 19

<210> 1291
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1291
ucagaugucu cuugguuua 19

<210> 1292
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1292
cuuggaucca agucagaug 19

<210> 1293
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1293
uuacacuuuu gcuuggauc 19

<210> 1294
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1294
aacacguguu acacuuuug 19

<210> 1295
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1295
uccaucauca acacguguu 19

<210> 1296
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1296
aaaggaagcu acuccauca 19

<210> 1297
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1297
uaagcacaaa ggaagcuac 19

<210> 1298
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1298
uccagauggg agauuaagc 19

<210> 1299
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1299
gcaccgucac uccagaugg 19

<210> 1300
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1300
uuaaacucca gcaccguca 19

<210> 1301
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1301
uuugacauua aacuccagc 19

<210> 1302
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1302
uggagcauca guuuugaca 19

<210> 1303
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1303
cuggaagauc uggagcauc 19

<210> 1304
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1304
uuuucuucug gaagaucug 19

<210> 1305
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1305

uucccuggcc ugauuuucu 19

<210> 1306
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1306
ucgguaaccu ucccuggcc 19

<210> 1307
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1307
uaugcuauug cucgguaac 19

<210> 1308
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1308
ugagagauga guaugcuau 19

<210> 1309
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1309
uuuggcugag agaugagua 19

<210> 1310
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1310
auauaaaggu aacuuuggc 19

<210> 1311
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1311
aguccaauca auauaaagg 19

<210> 1312
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1312
uaugguuauc aguccaauc 19

<210> 1313
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1313
aaagccuuau gguuaucag 19

<210> 1314
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1314
ucucccacua gcaaagccu 19

<210> 1315
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1315
uauucagaug uucucccac 19

<210> 1316
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1316
uaacaauaau auucagaug 19

<210> 1317
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1317
uuuggggua acaauaaua 19

<210> 1318
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1318
caauauaugg gcuuuuggg 19

<210> 1319
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1319
ucaauauaug ggcuuuugg 19

<210> 1320
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1320
gucaauauau gggcuuuug 19

<210> 1321
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1321
ugucaauaua ugggcuuuu 19

<210> 1322
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1322
uugucaauau augggcuuu 19

<210> 1323
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1323
uuugucaaua uaugggcuu 19

<210> 1324
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1324
uuuugucaau auaugggcu 19

<210> 1325
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1325
auuuugucaa uauaugggc 19

<210> 1326
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1326
uauuuuguca auauauggg 19

<210> 1327
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1327
uuauuuuguc aauauaugg 19

<210> 1328
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1328
guuauuuugu caauauaug 19

<210> 1329
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1329
aguuauuuug ucaauauau 19

<210> 1330

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1330
gaguuauuuu gucaauaua 19

<210> 1331
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1331
ugaguuauuu ugucaauau 19

<210> 1332
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1332
gugaguuauu uugucaaua 19

<210> 1333
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1333
agugaguuau uuugucaau 19

<210> 1334
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1334
uagugaguua uuuugucaa 19

<210> 1335
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1335
auagugaguu auuuuguca 19

<210> 1336
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 1336
uauagugagu uauuuuguc 19

<210> 1337
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1337
aauuauagug aguuauuuu 19

<210> 1338
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1338
uaauuauagu gaguuauuu 19

<210> 1339
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1339
guaauuauag ugaguuauu 19

<210> 1340
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1340
aguaauuaua gugaguuau 19

<210> 1341
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1341
caaguaauua uagugaguu 19

<210> 1342
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 1342
ucaaguaauu auagugagu 19

<210> 1343
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1343
aucaaguaau uauagugag 19

<210> 1344
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1344
aaucaaguaa uuauaguga 19

<210> 1345
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1345
aaaaucaagu aauuauagu 19

<210> 1346
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1346
uaaaaucaag uaauuauag 19

<210> 1347
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1347
auaaaaucaa guaauuaua 19

<210> 1348
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1348
gauaaaauca aguaauuau 19

<210> 1349
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1349
ggauaaaauc aaguaauua 19

<210> 1350
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1350
uggauaaaau caaguaauu 19

<210> 1351
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1351
uuggauaaaa ucaaguaau 19

<210> 1352
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1352
uaauuuugcc cuuggauaa 19

<210> 1353
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1353
ccaaagugga uaauuuugc 19

<210> 1354
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1354
ucucccucgu gccaaagug 19

<210> 1355
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1355
ucugaaaauu ucucccucg 19

<210> 1356
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1356
auaagaugca ucugaaaau 19

<210> 1357
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1357
uuauacuuug auaagaugc 19

<210> 1358
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1358
cuggaauguu uauacuuug 19

<210> 1359
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1359
uguucugugu uacuggaau 19

<210> 1360
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1360

gaaggaacca uguucugug 19

<210> 1361
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1361
aagucgggau gaaggaacc 19

<210> 1362
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1362
uaauagacca gaagucggg 19

<210> 1363
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1363
ugugacgaug uaauagacc 19

<210> 1364
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1364
ucuguucucc ugugacgau 19

<210> 1365
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1365
ucugcugucu guucuccug 19

<210> 1366
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1366
ucagacacua auucugcug 19

<210> 1367
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1367
accagacuga aucagacac 19

<210> 1368
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1368
ucaauauuua accagacug 19

<210> 1369
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1369
uuuuucuuca auauuuaac 19

<210> 1370
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1370
cugguugcca cauuuuucu 19

<210> 1371
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1371
ugaaccugga gcugguugc 19

<210> 1372
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1372
agacagauga accuggagc 19

<210> 1373
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1373
ucugcaucag gagacagau 19

<210> 1374
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1374
gagaauaugc aucugcauc 19

<210> 1375
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1375
uuuggccugg agaauaugc 19

<210> 1376
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1376
aagagacaca guuuggccu 19

<210> 1377
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1377
uugccauauu aagagacac 19

<210> 1378
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1378
auuccaguug ccauauuaa 19

<210> 1379
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1379
ccaggaaucc auuccaguu 19

<210> 1380
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1380
ugcuaaugcc acccaggaa 19

<210> 1381
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1381
guccacugcu gcuaaugcc 19

<210> 1382
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1382
auacacagca cuguccacu 19

<210> 1383
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1383
uuuggacucc auacacagc 19

<210> 1384
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1384
uuuggcuccu cuuuggacu 19

<210> 1385

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1385
agggcuuuuu ggcuccucu 19

<210> 1386
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1386
aauacucuuu ccaagggcu 19

<210> 1387
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1387
uaagaauuga aauacucuu 19

<210> 1388
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1388
ucuucucuaa gaauugaaa 19

<210> 1389
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1389
agcccagauc acucuucuc 19

<210> 1390
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1390
ugccccacag cccagauca 19

<210> 1391
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 1391
ugaggccacc accugcccc 19

<210> 1392
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1392
uuggcauugu ugaggccac 19

<210> 1393
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1393
gaacacauug gcauuguug 19

<210> 1394
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1394
agcuaggugg aacacauug 19

<210> 1395
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1395
agguaagucc agcuaggug 19

<210> 1396
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1396
uuagugagga agguaaguc 19

<210> 1397
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 1397
ucugcauuug cauuaguga 19

<210> 1398
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1398
uugggaguca ucugcauuu 19

<210> 1399
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1399
uucaucauuu ucuugggag 19

<210> 1400
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1400
ugagaauuuc uuuacaagg 19

<210> 1401
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1401
ucuucuuggc cugagaauu 19

<210> 1402
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1402
uuugcagcgu ucuucuugg 19

<210> 1403
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1403
ucuaucuucu uuugcagcg 19

<210> 1404
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1404
uauuucuucu aucuucuuu 19

<210> 1405
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1405
auauuuagca gcuauuucu 19

<210> 1406
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1406
aauguuuaua uuuagcagc 19

<210> 1407
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1407
uuucuucacu acugaaugu 19

<210> 1408
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1408
aacaacauuu cuucacuac 19

<210> 1409
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1409
cuccaucgua acaacauuu 19

<210> 1410
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1410
auuaacgcag gcuccaucg 19

<210> 1411
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1411
gguuucauca uuauuaacg 19

<210> 1412
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1412
ugcucacagg uuucaucau 19

<210> 1413
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1413
ugcagcucgc ugcucacag 19

<210> 1414
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1414
aacuaauccg ugcagcucg 19

<210> 1415
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1415

cuuggcccua aacuaaucc 19

<210> 1416
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1416
cuuugaugca ucuuggccc 19

<210> 1417
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1417
uucagugaaa gcuuugaug 19

<210> 1418
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1418
cacaacauuc agugaaagc 19

<210> 1419
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1419
cuugcgacga cacaacauu 19

<210> 1420
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1420
acggagcugg cuugcgacg 19

<210> 1421
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1421
agagauauua gcacggagc 19

<210> 1422
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1422
ucuuuaugag agauauuag 19

<210> 1423
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1423
uucccaauug caugucuuu 19

<210> 1424
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1424
uguguagccu ucccaauug 19

<210> 1425
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1425
cagggucuuc auguguagc 19

<210> 1426
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1426
ugguaacagg gucuucaug 19

<210> 1427
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1427
ucuggcuugc uuacuggua 19

<210> 1428
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1428
uccgaauuuc uggcuugcu 19

<210> 1429
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1429
aaaauaacuc cgaauuucu 19

<210> 1430
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1430
agcuuucugg aaaauaacu 19

<210> 1431
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1431
ucccacaacc agcuuucug 19

<210> 1432
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1432
aacaagauga acuucccac 19

<210> 1433
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1433
ucuucuggga acaagauga 19

<210> 1434
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1434
ugcaacuguu uucuucugg 19

<210> 1435
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1435
guagggcaaa cugcaacug 19

<210> 1436
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1436
aaucagguag ggcaaacug 19

<210> 1437
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1437
aggugguuag agaaucagg 19

<210> 1438
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1438
cuugaauuuc ccagguggu 19

<210> 1439
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1439
ugccaacgcc uugaauuuc 19

<210> 1440

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1440
aguguuugaa augccaacg 19

<210> 1441
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1441
uauaccagug uuugaaaug 19

<210> 1442
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1442
guaucagcaa cacauauac 19

<210> 1443
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1443
ugccuugaca guaucagca 19

<210> 1444
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1444
aacaccuuug ccuugacag 19

<210> 1445
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1445
aagacaucuu ugaacaccu 19

<210> 1446
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 1446
uuccaggaag acaucuuug 19

<210> 1447
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1447
uauauucauu uccaggaag 19

<210> 1448
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1448
aacagaauau gguauauuc 19

<210> 1449
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1449
uccucguaca acagaauau 19

<210> 1450
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1450
auuggaucug uucuccucg 19

<210> 1451
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1451
cuuucaauug gaucuguuc 19

<210> 1452
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 1452
guuguaaaca guuccuuuc 19

<210> 1453
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1453
uccuauaguu guaaacagu 19

<210> 1454
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1454
ucccagaagu ccuauaguu 19

<210> 1455
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1455
aacacagaac ugcauccca 19

<210> 1456
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1456
agacauuuua acacagaac 19

<210> 1457
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1457
uccacagcag acauuuuaa 19

<210> 1458
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1458
gugcagauuc ccuccacag 19

<210> 1459
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1459
uuuccgaagu gcagauucc 19

<210> 1460
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1460
ucaaugacug ggcuuuccg 19

<210> 1461
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1461
ccugaugauc aaugacugg 19

<210> 1462
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1462
aggacuuugu gcccugaug 19

<210> 1463
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1463
auuuggagga cuuugugcc 19

<210> 1464
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1464
uuucuggcgc acacauuug 19

<210> 1465
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1465
gcccucuacu uucuggcgc 19

<210> 1466
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1466
acuggaggag cccucuacu 19

<210> 1467
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1467
gucaccaagu gacuggagg 19

<210> 1468
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1468
agugaauguc accaaguga 19

<210> 1469
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1469
agaggaagca cagugaaug 19

<210> 1470
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1470

guugugaagg ccaauuucc 19

<210> 1471
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1471
aaaaauugau guugugaag 19

<210> 1472
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1472
aagucuccag ugaaaaauu 19

<210> 1473
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1473
uuccaaacca agucuccag 19

<210> 1474
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1474
aagauuucuu uuccaaacc 19

<210> 1475
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1475
uaauguuuuu acuaagauu 19

<210> 1476
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1476
caccacucgu aauguuuuu 19

<210> 1477
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1477
acaccuucug gcaccacuc 19

<210> 1478
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1478
uucccuuuug acaccuucu 19

<210> 1479
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1479
auagcuuucc cuuuugaca 19

<210> 1480
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1480
aaaguaacac cagaauagc 19

<210> 1481
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1481
cuaggaucca aaguaacac 19

<210> 1482
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1482
auaaauaccc cuaggaucc 19

<210> 1483
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1483
uaaugguacc auaaauacc 19

<210> 1484
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1484
uuucgucugc uaaugguac 19

<210> 1485
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1485
ugggaacucc uuucgucug 19

<210> 1486
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1486
auccuguaug ggaacuccu 19

<210> 1487
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1487
ucuaagggua uccuguaug 19

<210> 1488
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1488
uuuggggacc aaaucuaag 19

<210> 1489
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1489
uugauuucug uuuugggga 19

<210> 1490
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1490
aaauccuuuu gauuucugu 19

<210> 1491
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1491
uuuacacuca aaauccuuu 19

<210> 1492
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1492
caagcagucc uuuuacacu 19

<210> 1493
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1493
ucaccuacaa gcaguccuu 19

<210> 1494
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1494
cagacaagau cucaccuac 19

<210> 1495

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1495
uuagaacugc agacaagau 19

<210> 1496
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1496
ugccuuccug acuuagaac 19

<210> 1497
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1497
uuaggauauu gaugccuuc 19

<210> 1498
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1498
aggugggguua ggauauuga 19

<210> 1499
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1499
acucccuuug gggaggugg 19

<210> 1500
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1500
cucugcacuc ccuuugggg 19

<210> 1501
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 1501
aucagcuccg ccucugcac 19

<210> 1502
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1502
gacaacgcuc aucagcucc 19

<210> 1503
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1503
auagaauacu gggacaacg 19

<210> 1504
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1504
gaaaaacaua gaauacugg 19

<210> 1505
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1505
uuuccaggua gugaaaaac 19

<210> 1506
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1506
augauuuccu guuuccagg 19

<210> 1507
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 1507
ucagaaugaa aaauguucc 19

<210> 1508
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1508
caauuaaugg gucagaaug 19

<210> 1509
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1509
ucugcuuuuc aauuaaugg 19

<210> 1510
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1510
uuucuucagu uucugcuuu 19

<210> 1511
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1511
uuuaauuuuu ucuucaguu 19

<210> 1512
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1512
ucccuucuuu uaauuuuuu 19

<210> 1513
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1513
cauaaugcuc aacaucccu 19

<210> 1514
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1514
ucuguaggac auaaugcuc 19

<210> 1515
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1515
ucagcauuuc uguaggaca 19

<210> 1516
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1516
uguaagagua gucagcauu 19

<210> 1517
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1517
uccacacacu guaagagua 19

<210> 1518
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1518
uuccacccuu ccacacacu 19

<210> 1519
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1519
agugcuagca cuuccaccc 19

<210> 1520
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1520
cuguuaacca agugcuagc 19

<210> 1521
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1521
aaagcaaaag cuguuaacc 19

<210> 1522
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1522
uccaaguacu cuuaaagca 19

<210> 1523
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1523
uauuuacuug uccaaguac 19

<210> 1524
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1524
cuacguauuu auuuacuug 19

<210> 1525
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1525

uucugcucua cguauuuau 19

<210> 1526
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1526
uugaauuuug guucugcuc 19

<210> 1527
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1527
aagaauuaca aauugaauu 19

<210> 1528
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1528
agccacaaua aagaauuac 19

<210> 1529
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1529
auucucaacu agccacaau 19

<210> 1530
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1530
auugauaauu cucaacuag 19

<210> 1531
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1531
uccauuaucu aauugauaa 19

<210> 1532
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1532
uuuccuugaa agauccauu 19

<210> 1533
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1533
ugugaauuuu ccuugaaag 19

<210> 1534
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1534
uugguugaua cugugaauu 19

<210> 1535
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1535
uaauuuuauu gguugauac 19

<210> 1536
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1536
caagguaccc uguaauuuu 19

<210> 1537
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1537
ucaacaggca agguacccu 19

<210> 1538
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1538
uguucucucg ggcuucaac 19

<210> 1539
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1539
auauaagcug uucucucgg 19

<210> 1540
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1540
aaggcuguaa gauauaagc 19

<210> 1541
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1541
ucacaguaaa ggcuguaag 19

<210> 1542
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1542
ucgaaagccu uucuaauuc 19

<210> 1543
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1543
ggggcauaua ucgaaagcc 19

<210> 1544
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1544
ucaccagggg gcauauauc 19

<210> 1545
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1545
agcugugucg auuuucacc 19

<210> 1546
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1546
uuuaauuaga gcugugucg 19

<210> 1547
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1547
ugucagcuuu aauuagagc 19

<210> 1548
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1548
ucaagcagaa aguugucag 19

<210> 1549
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1549
uguauuuuca agcagaaag 19

<210> 1550

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1550
ugggcuggca guguauuuu 19

<210> 1551
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1551
uguaaaggug cucugggcu 19

<210> 1552
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1552
auggccaaug uaaaggugc 19

<210> 1553
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1553
acgcagaaau ggccaaugu 19

<210> 1554
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1554
agggaaagag cauacgcag 19

<210> 1555
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1555
uuuuaucucc cagggaaag 19

<210> 1556
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 1556
ugugggugag uuuuaucuc 19

<210> 1557
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1557
aacgaaacug ugggugagu 19

<210> 1558
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1558
aaacaauuga acgaaacug 19

<210> 1559
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1559
uucaaagcug aaacaauug 19

<210> 1560
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1560
aaagcuucuc ucuucaaag 19

<210> 1561
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1561
uuuaaccaaa gcuucucuc 19

<210> 1562
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 1562
uggguggauu accuuuaac 19

<210> 1563
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1563
aacgauaaau ggguggauu 19

<210> 1564
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1564
uuuccaaaaa cgauaaaug 19

<210> 1565
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1565
ugaagauugu cuuuccaaa 19

<210> 1566
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1566
ugucuuuaug cugaagauu 19

<210> 1567
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1567
guacagagcu gucuuuaug 19

<210> 1568
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1568
accaguguua gguacagag 19

<210> 1569
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1569
auacgugccg uaccagugu 19

<210> 1570
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1570
uguuucuacc auacgugcc 19

<210> 1571
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1571
auaggcaguu guuucuacc 19

<210> 1572
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1572
aguaaagcau aggcaguug 19

<210> 1573
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1573
uucagacugg ugaguaaag 19

<210> 1574
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1574
auaucuuuca aguucagac 19

<210> 1575
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1575
uaauuuauau cuuucaagu 19

<210> 1576
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1576
uggguuaaca uaauuuaua 19

<210> 1577
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1577
auuugaugac uggguuaac 19

<210> 1578
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1578
ucugauagcc auuugauga 19

<210> 1579
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1579
uaccucugcu cuucugaua 19

<210> 1580
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1580

aagccaccuc cauaccucu 19

<210> 1581
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1581
guugaauaaa agccaccuc 19

<210> 1582
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1582
uuguguccug gguugaaua 19

<210> 1583
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1583
auggcauuga uuguguccu 19

<210> 1584
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1584
cccucaaugg cauugauug 19

<210> 1585
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1585
uuccgucagg cccucaaug 19

<210> 1586
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1586
ccaggaguga auauuccgu 19

<210> 1587
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1587
uuguuuaacc aggagugaa 19

<210> 1588
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1588
caagcggagu uguuuaacc 19

<210> 1589
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1589
gauguccaua cucaagcgg 19

<210> 1590
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1590
guaagaaaca ucgaugucc 19

<210> 1591
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1591
augcuuguaa gaaacaucg 19

<210> 1592
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1592
uaaggcaccu uuaugcuug 19

<210> 1593
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1593
uuauaauuau guaaggcac 19

<210> 1594
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1594
ugucauuuua uaauuaugu 19

<210> 1595
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1595
aauucuuguc ugucauuuu 19

<210> 1596
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1596
ccucccaagg aaauucuug 19

<210> 1597
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1597
cucuacuggc cucccaagg 19

<210> 1598
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1598
auugagaagc accucuacu 19

<210> 1599
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1599
ugaggucauc auugagaag 19

<210> 1600
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1600
uguacugaca augagguca 19

<210> 1601
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1601
ugccaaaucc uguacugac 19

<210> 1602
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1602
caagccacug ccaaauccu 19

<210> 1603
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1603
auguacugua gccaagcca 19

<210> 1604
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1604
uuguuacaug uacuguagc 19

<210> 1605

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1605
uuugugaacu acaguuguu 19

<210> 1606
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1606
uacugguuuu gugaacuac 19

<210> 1607
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1607
uccucagagg uacugguuu 19

<210> 1608
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1608
aaagcugcaa acuuccuca 19

<210> 1609
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1609
uuuucaaaua aaagcugca 19

<210> 1610
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1610
ugaguaucga uuuucaaau 19

<210> 1611
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 1611
uucaauaucc ugaguaucg 19

<210> 1612
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1612
gugggaugcu ucaauaucc 19

<210> 1613
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1613
cucuguagug ggaugcuuc 19

<210> 1614
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1614
uuuccguagc cucuguagu 19

<210> 1615
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1615
uuuguaauca gaguuuccg 19

<210> 1616
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1616
uacuaugcgu uuguaauca 19

<210> 1617
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 1617
cuggcacaug cuacuaugc 19

<210> 1618
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1618
gcuuguagcu ggcacaugc 19

<210> 1619
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1619
uucccugcug ggcuuguag 19

<210> 1620
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1620
ugaugauucu ucccugcug 19

<210> 1621
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1621
aggauccaga ugaugauuc 19

<210> 1622
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1622
aucaccgcau gagaggauc 19

<210> 1623
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1623
auguccauca ccgcaugag 19

<210> 1624
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1624
aggcaaggag auguccauc 19

<210> 1625
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1625
acugauucca guaggcaag 19

<210> 1626
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1626
ucuucauuug cacugauuc 19

<210> 1627
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1627
uuuuaagucu ucuucauuu 19

<210> 1628
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1628
caagggcuuu uaagucuuc 19

<210> 1629
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1629
auccaccccu uccacaagg 19

<210> 1630
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1630
auaguugauc caccccuuc 19

<210> 1631
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1631
uaaucaguga auaguugau 19

<210> 1632
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1632
uuugauuugg uaaucagug 19

<210> 1633
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1633
uaacaugucc aucuuugau 19

<210> 1634
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1634
guugcagaau aacaugucc 19

<210> 1635
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1635

aaucgaauuc aguugcaga 19

<210> 1636
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1636
acuggaggga aucgaauuc 19

<210> 1637
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1637
aaaggaaauc acuggaggg 19

<210> 1638
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1638
aucguacaca aaggaaauc 19

<210> 1639
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1639
caaauauccg gaaucguac 19

<210> 1640
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1640
caaagaguuc aaauauccg 19

<210> 1641
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1641
aaacccaacu ucaaagagu 19

<210> 1642
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1642
aggacugaga aacccaacu 19

<210> 1643
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1643
aaaguggcag gacugagaa 19

<210> 1644
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1644
uucguacacu gugaaagug 19

<210> 1645
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1645
gugguauucg uacacugug 19

<210> 1646
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1646
uguuuaucug gucuguggu 19

<210> 1647
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1647
ugguacacug uuuaucugg 19

<210> 1648
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1648
uauaaaacau gguacacug 19

<210> 1649
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1649
auuggaagug cuauaaaac 19

<210> 1650
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1650
ugaauuuuga uauuggaag 19

<210> 1651
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1651
agacuuucug aauuuugau 19

<210> 1652
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1652
ggcuccuuca cagacuuuc 19

<210> 1653
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1653
acuugcacgc ggcuccuuc 19

<210> 1654
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1654
gcuucuacac acuugcacg 19

<210> 1655
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1655
gcccacaauc agcuucuac 19

<210> 1656
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1656
ugcauuugcc cacaaucag 19

<210> 1657
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1657
caauucuucc ugcauuugc 19

<210> 1658
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1658
uugucagauc caauucuuc 19

<210> 1659
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1659
ucucugcaga gauugucag 19

<210> 1660

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1660
uuuguuuucu ugucucugc 19

<210> 1661
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1661
caugcuguuu guuuucuug 19

<210> 1662
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1662
ucucugguuu acaugcugu 19

<210> 1663
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1663
aagcauaugc aaucucugg 19

<210> 1664
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1664
uaacuuuaua agcauaugc 19

<210> 1665
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1665
ugugaugcua acuuuauaa 19

<210> 1666
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 1666
uacagugaug gaugugaug 19

<210> 1667
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1667
aaaacauuuu cuacaguga 19

<210> 1668
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1668
cuugacaaaa acauuuucu 19

<210> 1669
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1669
uugccuugua cuugacaaa 19

<210> 1670
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1670
auauccagaa ggguugccu 19

<210> 1671
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1671
uuuguagaua uccagaagg 19

<210> 1672
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 1672
uucccaguu uuguagaua 19

<210> 1673
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1673
ucagcaacag cuuccccag 19

<210> 1674
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1674
gagucuuucu cagcaacag 19

<210> 1675
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1675
ugaagguaau cucagaguc 19

<210> 1676
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1676
uuuuaaugaa gguaaucuc 19

<210> 1677
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1677
uacagguuac cuuuuuaau 19

<210> 1678
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1678
ucagcguuag uacagguua 19

<210> 1679
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1679
uuuaccagcu cagcguuag 19

<210> 1680
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1680
guacugucuu ccuuuuacc 19

<210> 1681
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1681
auaauuaagu acugucuuc 19

<210> 1682
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1682
uucuuuaccc auaauuaag 19

<210> 1683
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1683
uaucuggagg gcuucuuua 19

<210> 1684
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1684
auuguauuuu aucuggagg 19

<210> 1685
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1685
ugaaacugaa auuguauuu 19

<210> 1686
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1686
guagauguac cugaaacug 19

<210> 1687
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1687
ucuaaagggu agauguacc 19

<210> 1688
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1688
aggucaagga aucuaaagg 19

<210> 1689
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1689
uauucaaucc aggucaagg 19

<210> 1690
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1690

cuaggccagu auucaaucc 19

<210> 1691
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1691
uguugugucu cuaggccag 19

<210> 1692
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1692
gaugaacaug uugugucuc 19

<210> 1693
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1693
aaugcuugac acgaugaac 19

<210> 1694
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1694
uuagcuaaaa augcuugac 19

<210> 1695
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1695
aaauucaucu aaauuagcu 19

<210> 1696
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1696
aucuucggca aauucaucu 19

<210> 1697
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1697
uuuaaaaaga uaucuucgg 19

<210> 1698
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1698
uuagcaucca uuuaaaaag 19

<210> 1699
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1699
uucaggaauu uuagcaucc 19

<210> 1700
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1700
cugaacuuca ggaauuuua 19

<210> 1701
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1701
aacuguaugc agcugaacu 19

<210> 1702
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1702
auaagugcaa acuguaugc 19

<210> 1703
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1703
acaacaggag uccauaagu 19

<210> 1704
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1704
acuucaacaa caggagucc 19

<210> 1705
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1705
aaaaaaacga acuucaaca 19

<210> 1706
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1706
aaaagaagaa aacaaaaaa 19

<210> 1707
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1707
aauguuuaaa aaaagaaga 19

<210> 1708
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1708
agcuaugaau guuuaaaaa 19

<210> 1709
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1709
uacaaauaag accagcuau 19

<210> 1710
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1710
ugagcuuuac aaauaagac 19

<210> 1711
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1711
ucuaaguaaa gugagcuuu 19

<210> 1712
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1712
agugccacua auucuaagu 19

<210> 1713
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1713
aauaaaagca agugccacu 19

<210> 1714
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1714
aucauucucu aauaaaagc 19

<210> 1715

<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1715
agcauuugaa aucauucuc 19

<210> 1716
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1716
aaaguuacag cauuugaaa 19

<210> 1717
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1717
uguuauuuca gaaaguuac 19

<210> 1718
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1718
uccaaggcca uguuauuuc 19

<210> 1719
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1719
gucuucaugc ccuccaagg 19

<210> 1720
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1720
guaucugucu ucaugcccu 19

<210> 1721
<211> 19

<212> RNA
<213> 智人

<400> 1721
auaaccuugg aggaguauc 19

<210> 1722
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1722
uguccaauaa ccuuggagg 19

<210> 1723
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1723
uuuauuguuu ccggugucc 19

<210> 1724
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1724
uguuccaauu uauuguuuc 19

<210> 1725
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1725
uuugaggagg uguuccaau 19

<210> 1726
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1726
ugagugguag guuugagga 19

<210> 1727
<211> 19
<212> RNA

<213> 智人

<400> 1727
aaacauuccu gagugguag 19

<210> 1728
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1728
uucggcccca gcaaacauu 19

<210> 1729
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1729
uguucuuucg gccccagca 19

<210> 1730
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1730
uuucaaugga cuguucuuu 19

<210> 1731
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1731
guaauacucc cuuucaaug 19

<210> 1732
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1732
cauguuuuug uaauacucc 19

<210> 1733
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1733
caagcaaagg ccauguuuu 19

<210> 1734
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1734
uuuucuuuca agcaaaggc 19

<210> 1735
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1735
uuccuuggua uuuucuuuc 19

<210> 1736
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1736
ucaguuuccu guuccuugg 19

<210> 1737
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1737
caggcuuuaa ugaucaguu 19

<210> 1738
<211> 19
<212> RNA
<213> 智人

<400> 1738
agcaaacuca ggcuuuaau 19

<210> 1739
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1739
uauccguggu uuccugcuat t 21

<210> 1740
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1740
gguuuccugc uaccuccaat t 21

<210> 1741
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1741
ccuccaacca ugggccuuut t 21

<210> 1742
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1742
gggccuuuug ggaauacuut t 21

<210> 1743
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1743
ggaauacuuu guuuuuuaat t 21

<210> 1744
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1744
cuuuguuuuu uaaucuucct t 21

<210> 1745
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1745
cuuccugggg aaaaccuggt t 21

<210> 1746
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1746
ggaaaaccug gggacaggat t 21

<210> 1747
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1747
gggacaggag caaacauaut t 21

<210> 1748
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1748
caaacauaug ucauuucagt t 21

<210> 1749
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1749
cauuucagca ccaaaaauat t 21

<210> 1750
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1750
gcaccaaaaa uauuccgugt t 21

<210> 1751
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1751
ccguguugga gcaucugaat t 21

<210> 1752
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1752
ggagcaucug aaaauauugt t 21

<210> 1753
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1753
gaaaauauug ugauucaagt t 21

<210> 1754
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1754
gauucaaguu uauggauact t 21

<210> 1755
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1755
ggauacacug aagcauuugt t 21

<210> 1756
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1756
gaagcauuug augcaacaat t 21

<210> 1757
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1757
ugcaacaauc ucuauuaaat t 21

<210> 1758
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1758
aaucucuauu aaaaguuaut t 21

<210> 1759
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1759
aaguuauccu gauaaaaaat t 21

<210> 1760
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1760
cugauaaaaa auuuaguuat t 21

<210> 1761
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1761
uuaguuacuc cucaggccat t 21

<210> 1762
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1762
ccucaggcca uguucauuut t 21

<210> 1763
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1763
uucauuuauc cucagagaat t 21

<210> 1764
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1764
cucagagaau aaauuccaat t 21

<210> 1765
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1765
aauaaauucc aaaacucugt t 21

<210> 1766
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1766
cucugcaauc uuaacaauat t 21

<210> 1767
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1767
cuuaacaaua caaccaaaat t 21

<210> 1768
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1768
caaccaaaac aauugccugt t 21

<210> 1769
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1769
caauugccug gaggacaaat t 21

<210> 1770
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1770
ggacaaaacc caguuucuut t 21

<210> 1771
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 1771
ccaguuucuu auguguauut t 21

<210> 1772
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1772
auguguauuu ggaaguugut t 21

<210> 1773
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1773
ggaaguugua ucaaagcaut t 21

<210> 1774
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1774
guaucaaagc auuuuucaat t 21

<210> 1775
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1775
uuuucaaaau caaaaagaat t 21

<210> 1776
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1776
caaaaagaau gccaauaact t 21

<210> 1777
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1777
gccaauaacc uaugacaaut t 21

<210> 1778
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1778
ccuaugacaa uggauuucut t 21

<210> 1779
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1779
uggauuucuc uucauucaut t 21

<210> 1780
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1780
cauucauaca gacaaaccut t 21

<210> 1781
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1781
cagacaaacc uguuuauact t 21

<210> 1782
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1782
guuuauacuc cagaccagut t 21

<210> 1783
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1783
agaccaguca guaaaaguut t 21

<210> 1784
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>

<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1784
aguaaaaguu agaguuuaut t 21

<210> 1785
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1785
agaguuuauu cguugaaugt t 21

<210> 1786
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1786
cguugaauga cgacuugaat t 21

<210> 1787
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1787

cuugaagcca gccaaaagat t 21

<210> 1788
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1788
ccagccaaaa gagaaacugt t 21

<210> 1789
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1789
aaacugucuu aacuuucaut t 21

<210> 1790
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1790
aacuuucaua gauccugaat t 21

<210> 1791

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1791
cauagauccu gaaggaucat t 21

<210> 1792
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1792
gaaggaucag aaguugacat t 21

<210> 1793
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1793
ugacauggua gaagaaauut t 21

<210> 1794
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1794
gaagaaauug aucauauugt t 21

<210> 1795
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1795
gaucauauug gaauuaucut t 21

<210> 1796
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1796
ggaauuaucu cuuuuccugt t 21

<210> 1797
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1797
cucuuuuccu gacuucaagt t 21

<210> 1798
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1798
acuucaagau uccgucuaat t 21

<210> 1799
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1799
ccgucuaauc cuagauaugt t 21

<210> 1800
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1800
ccuagauaug guauguggat t 21

<210> 1801
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1801
uguggacgau caaggcuaat t 21

<210> 1802
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1802
cgaucaaggc uaaauauaat t 21

<210> 1803
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1803
auauaaagag gacuuuucat t 21

<210> 1804
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1804
gaggacuuuu caacaacugt t 21

<210> 1805
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1805
caacuggaac cgcauauuut t 21

<210> 1806
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1806
cgcauauuuu gaaguuaaat t 21

<210> 1807
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1807
aaguuaaaga auaugucuut t 21

<210> 1808
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1808
gaauaugucu ugccacauut t 21

<210> 1809
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1809
ccacauuuuu cugucucaat t 21

<210> 1810
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1810
cugucucaau cgagccagat t 21

<210> 1811
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1811
caaucgagcc agaauauaat t 21

<210> 1812
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1812
gaauauaauu ucauugguut t 21

<210> 1813
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1813
auugguuaca agaacuuuat t 21

<210> 1814
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1814
agaacuuuaa gaauuuugat t 21

<210> 1815
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1815
gaauuuugaa auuacuauat t 21

<210> 1816
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1816
gaaauuacua uaaaagcaat t 21

<210> 1817
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1817
aaagcaagau auuuuuauat t 21

<210> 1818
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1818
auauuuuuau aauaaaguat t 21

<210> 1819
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1819
aaguagucac ugaggcugat t 21

<210> 1820
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1820
cacugaggcu gacguuuaut t 21

<210> 1821
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1821
cguuuauauc acauuuggat t 21

<210> 1822
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1822
cacauuugga auaagagaat t 21

<210> 1823
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1823
aauaagagaa gacuuaaaat t 21

<210> 1824
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1824
cuuaaaagau gaucaaaaat t 21

<210> 1825
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1825
gaugaucaaa aagaaaugat t 21

<210> 1826
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 1826
aaaugaugca aacagcaaut t 21

<210> 1827
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1827
acagcaaugc aaaacacaat t 21

<210> 1828
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1828
aaaacacaau guugauaaat t 21

<210> 1829
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1829
caauguugau aaauggaaut t 21

<210> 1830
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1830
ggaauugcuc aagucacaut t 21

<210> 1831
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1831
gcucaaguca cauuugauut t 21

<210> 1832
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1832
auuugauucu gaaacagcat t 21

<210> 1833
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1833
ugaaacagca gucaaagaat t 21

<210> 1834
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1834
caaagaacug ucauacuact t 21

<210> 1835
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1835
cauacuacag uuuagaagat t 21

<210> 1836
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1836
caguuuagaa gauuuaaact t 21

<210> 1837
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1837
uaaacaacaa guaccuuuat t 21

<210> 1838
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1838
caaguaccuu uauauugcut t 21

<210> 1839
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>

<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1839
uauugcugua acagucauat t 21

<210> 1840
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1840
aacagucaua gagucuacat t 21

<210> 1841
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1841
agagucuaca gguggauuut t 21

<210> 1842
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1842

ggauuuucug aagaggcagt t 21

<210> 1843
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1843
gaagaggcag aaauaccugt t 21

<210> 1844
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1844
agaaauaccu ggcaucaaat t 21

<210> 1845
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1845
gcaucaaaua uguccucuct t 21

<210> 1846

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1846
uguccucucu cccuacaaat t 21

<210> 1847
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1847
gaauuugguu gcuacuccut t 21

<210> 1848
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1848
gcuacuccuc uuuuccugat t 21

<210> 1849
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1849
cucuuuuccu gaagccuggt t 21

<210> 1850
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1850
ccugggauuc cauaucccat t 21

<210> 1851
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1851
cauaucccau caaggugcat t 21

<210> 1852
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1852
ccaucaaggu gcagguuaat t 21

<210> 1853
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1853
cagguuaaag auucgcuugt t 21

<210> 1854
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1854
uucgcuugac caguugguat t 21

<210> 1855
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1855
ccaguuggua ggaggaguct t 21

<210> 1856
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1856
ggaggagucc caguaacact t 21

<210> 1857
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1857
caguaacacu gaaugcacat t 21

<210> 1858
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1858
gaaugcacaa acaauugaut t 21

<210> 1859
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1859
aacaauugau guaaaccaat t 21

<210> 1860
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1860
uaaaccaaga gacaucugat t 21

<210> 1861
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1861
caucugacuu ggauccaagt t 21

<210> 1862
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1862
gauccaagca aaaguguaat t 21

<210> 1863
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1863
caaaagugua acacguguut t 21

<210> 1864
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1864
aacacguguu gaugauggat t 21

<210> 1865
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1865
ugauggagua gcuuccuuut t 21

<210> 1866
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1866
guagcuuccu uugugcuuat t 21

<210> 1867
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1867
gcuuaaucuc ccaucuggat t 21

<210> 1868
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1868
ccaucuggag ugacggugct t 21

<210> 1869
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1869
ugacggugcu ggaguuuaat t 21

<210> 1870
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1870
gcuggaguuu aaugucaaat t 21

<210> 1871
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1871
ugucaaaacu gaugcuccat t 21

<210> 1872
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1872
gaugcuccag aucuuccagt t 21

<210> 1873
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1873
cagaucuucc agaagaaaat t 21

<210> 1874
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1874
agaaaaucag gccagggaat t 21

<210> 1875
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1875
ggccagggaa gguuaccgat t 21

<210> 1876
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1876
guuaccgagc aauagcauat t 21

<210> 1877
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1877
auagcauacu caucucucat t 21

<210> 1878
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1878
uacucaucuc ucagccaaat t 21

<210> 1879
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1879
gccaaaguua ccuuuauaut t 21

<210> 1880
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1880
ccuuuauauu gauuggacut t 21

<210> 1881
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 1881
gauuggacug auaaccauat t 21

<210> 1882
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1882
cugauaacca uaaggcuuut t 21

<210> 1883
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1883
aggcuuugcu agugggagat t 21

<210> 1884
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1884
gugggagaac aucugaauat t 21

<210> 1885
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1885
caucugaaua uuauuguuat t 21

<210> 1886
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1886
uauuauuguu acccccaaat t 21

<210> 1887
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1887
cccaaaagcc cauauauugt t 21

<210> 1888
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1888
ccaaaagccc auauauugat t 21

<210> 1889
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1889
caaaagccca uauauugact t 21

<210> 1890
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1890
aaaagcccau auauugacat t 21

<210> 1891
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1891
aaagcccaua uauugacaat t 21

<210> 1892
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1892
aagcccauau auugacaaat t 21

<210> 1893
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1893
agcccauaua uugacaaaat t 21

<210> 1894
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>

<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1894
gcccauauau ugacaaaaut t 21

<210> 1895
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1895
cccauauauu gacaaaauat t 21

<210> 1896
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1896
ccauauauug acaaaauaat t 21

<210> 1897
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1897

cauauauuga caaaauaact t 21

<210> 1898
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1898
auauauugac aaaauaacut t 21

<210> 1899
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1899
uauauugaca aaauaacuct t 21

<210> 1900
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1900
auauugacaa aauaacucat t 21

<210> 1901

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1901
uauugacaaa auaacucact t 21

<210> 1902
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1902
auugacaaaa uaacucacut t 21

<210> 1903
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1903
uugacaaaau aacucacuat t 21

<210> 1904
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1904
ugacaaaaua acucacuaut t 21

<210> 1905
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1905
gacaaaauaa cucacuauat t 21

<210> 1906
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1906
aaaauaacuc acuauaauut t 21

<210> 1907
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1907
aaauaacuca cuauaauuat t 21

<210> 1908
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1908
aauaacucac uauaauuact t 21

<210> 1909
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1909
auaacucacu auaauuacut t 21

<210> 1910
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1910
aacucacuau aauuacuugt t 21

<210> 1911
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1911
acucacuaua auuacuugat t 21

<210> 1912
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1912
cucacuauaa uuacuugaut t 21

<210> 1913
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1913
ucacuauaau uacuugauut t 21

<210> 1914
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1914
acuauaauua cuugauuuut t 21

<210> 1915
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1915
cuauaauuac uugauuuuat t 21

<210> 1916
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1916
uauaauuacu ugauuuuaut t 21

<210> 1917
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1917
auaauuacuu gauuuuauct t 21

<210> 1918
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1918
uaauuacuug auuuuaucct t 21

<210> 1919
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1919
aauuacuuga uuuuauccat t 21

<210> 1920
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1920
auuacuugau uuuauccaat t 21

<210> 1921
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1921
uuauccaagg gcaaaauuat t 21

<210> 1922
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1922
gcaaaauuau ccacuuuggt t 21

<210> 1923
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1923
cacuuuggca cgagggagat t 21

<210> 1924
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1924
cgagggagaa auuuucagat t 21

<210> 1925
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1925
auuuucagau gcaucuuaut t 21

<210> 1926
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1926
gcaucuuauc aaaguauaat t 21

<210> 1927
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1927
caaaguauaa acauuccagt t 21

<210> 1928
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1928
auuccaguaa cacagaacat t 21

<210> 1929
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1929
cacagaacau gguuccuuct t 21

<210> 1930
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1930
gguuccuuca ucccgacuut t 21

<210> 1931
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1931
cccgacuucu ggucuauuat t 21

<210> 1932
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1932
ggucuauuac aucgucacat t 21

<210> 1933
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1933
aucgucacag gagaacagat t 21

<210> 1934
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1934
caggagaaca gacagcagat t 21

<210> 1935
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1935
cagcagaauu agugucugat t 21

<210> 1936
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 1936
gugucugauu cagucuggut t 21

<210> 1937
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1937
cagucugguu aaauauugat t 21

<210> 1938
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1938
guuaaauauu gaagaaaaat t 21

<210> 1939
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1939
agaaaaaugu ggcaaccagt t 21

<210> 1940
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1940
gcaaccagcu ccagguucat t 21

<210> 1941
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1941
gcuccagguu caucugucut t 21

<210> 1942
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1942
aucugucucc ugaugcagat t 21

<210> 1943
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1943
gaugcagaug cauauucuct t 21

<210> 1944
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1944
gcauauucuc caggccaaat t 21

<210> 1945
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1945
aggccaaacu gugucucuut t 21

<210> 1946
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1946
gugucucuua auauggcaat t 21

<210> 1947
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1947
uuaauauggc aacuggaaut t 21

<210> 1948
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1948
aacuggaaug gauuccuggt t 21

<210> 1949
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>

<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1949
uuccugggug gcauuagcat t 21

<210> 1950
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1950
ggcauuagca gcaguggact t 21

<210> 1951
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1951
aguggacagu gcuguguaut t 21

<210> 1952
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1952

gcuguguaug gaguccaaat t 21

<210> 1953
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1953
aguccaaaga ggagccaaat t 21

<210> 1954
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1954
agaggagcca aaaagcccut t 21

<210> 1955
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1955
agcccuugga aagaguauut t 21

<210> 1956

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1956
aagaguauuu caauucuuat t 21

<210> 1957
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1957
uuucaauucu uagagaagat t 21

<210> 1958
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1958
gagaagagug aucugggcut t 21

<210> 1959
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1959
ugaucugggc uguggggcat t 21

<210> 1960
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1960
ggggcaggug guggccucat t 21

<210> 1961
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1961
guggccucaa caaugccaat t 21

<210> 1962
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1962
caacaaugcc aauguguuct t 21

<210> 1963
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1963
caauguguuc caccuagcut t 21

<210> 1964
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1964
caccuagcug gacuuaccut t 21

<210> 1965
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1965
gacuuaccuu ccucacuaat t 21

<210> 1966
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1966
ucacuaaugc aaaugcagat t 21

<210> 1967
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1967
aaaugcagau gacucccaat t 21

<210> 1968
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1968
cucccaagaa aaugaugaat t 21

<210> 1969
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1969
ccuuguaaag aaauucucat t 21

<210> 1970
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1970
aauucucagg ccaagaagat t 21

<210> 1971
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1971
ccaagaagaa cgcugcaaat t 21

<210> 1972
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1972
cgcugcaaaa gaagauagat t 21

<210> 1973
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1973
aaagaagaua gaagaaauat t 21

<210> 1974
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1974
agaaauagcu gcuaaauaut t 21

<210> 1975
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1975
gcugcuaaau auaaacauut t 21

<210> 1976
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1976
acauucagua gugaagaaat t 21

<210> 1977
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1977
guagugaaga aauguuguut t 21

<210> 1978
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1978
aaauguuguu acgauggagt t 21

<210> 1979
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1979
cgauggagcc ugcguuaaut t 21

<210> 1980
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1980
cguuaauaau gaugaaacct t 21

<210> 1981
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1981
augaugaaac cugugagcat t 21

<210> 1982
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1982
cugugagcag cgagcugcat t 21

<210> 1983
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1983
cgagcugcac ggauuaguut t 21

<210> 1984
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1984
ggauuaguuu agggccaagt t 21

<210> 1985
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1985
gggccaagau gcaucaaagt t 21

<210> 1986
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1986
caucaaagcu uucacugaat t 21

<210> 1987
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1987
gcuuucacug aauguugugt t 21

<210> 1988
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1988
aauguugugu cgucgcaagt t 21

<210> 1989
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1989
cgucgcaagc cagcuccgut t 21

<210> 1990
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1990
gcuccgugcu aauaucucut t 21

<210> 1991
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 1991
cuaauaucuc ucauaaagat t 21

<210> 1992
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1992
aaagacaugc aauugggaat t 21

<210> 1993
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1993
caauugggaa ggcuacacat t 21

<210> 1994
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1994
gcuacacaug aagacccugt t 21

<210> 1995
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1995
caugaagacc cuguuaccat t 21

<210> 1996
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1996
uaccaguaag caagccagat t 21

<210> 1997
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1997
agcaagccag aaauucggat t 21

<210> 1998
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1998
agaaauucgg aguuauuuut t 21

<210> 1999
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 1999
aguuauuuuc cagaaagcut t 21

<210> 2000
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2000
cagaaagcug guugugggat t 21

<210> 2001
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2001
gugggaaguu caucuuguut t 21

<210> 2002
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2002
ucaucuuguu cccagaagat t 21

<210> 2003
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2003
ccagaagaaa acaguugcat t 21

<210> 2004
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>

<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2004
caguugcagu uugcccuact t 21

<210> 2005
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2005
caguuugccc uaccugauut t 21

<210> 2006
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2006
ccugauucuc uaaccaccut t 21

<210> 2007
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2007

accaccuggg aaauucaagt t 21

<210> 2008
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2008
gaaauucaag gcguuggcat t 21

<210> 2009
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2009
cguuggcauu ucaaacacut t 21

<210> 2010
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2010
cauuucaaac acugguauat t 21

<210> 2011

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2011
guauaugugu ugcugauact t 21

<210> 2012
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2012
ugcugauacu gucaaggcat t 21

<210> 2013
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2013
cugucaaggc aaagguguut t 21

<210> 2014
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2014
agguguucaa agaugucuut t 21

<210> 2015
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2015
caaagauguc uuccuggaat t 21

<210> 2016
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2016
cuuccuggaa augaauauat t 21

<210> 2017
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2017
gaauauacca uauucuguut t 21

<210> 2018
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2018
auauucuguu guacgaggat t 21

<210> 2019
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2019
cgaggagaac agauccaaut t 21

<210> 2020
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2020
gaacagaucc aauugaaagt t 21

<210> 2021
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2021
gaaaggaacu guuuacaact t 21

<210> 2022
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2022
acuguuuaca acuauaggat t 21

<210> 2023
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2023
aacuauagga cuucugggat t 21

<210> 2024
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2024
ugggaugcag uucuguguut t 21

<210> 2025
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2025
guucuguguu aaaaugucut t 21

<210> 2026
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2026
uuaaaauguc ugcuguggat t 21

<210> 2027
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2027
cuguggaggg aaucugcact t 21

<210> 2028
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2028
ggaaucugca cuucggaaat t 21

<210> 2029
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2029
cggaaagccc agucauugat t 21

<210> 2030
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2030
ccagucauug aucaucaggt t 21

<210> 2031
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2031
caucagggca caaaguccut t 21

<210> 2032
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2032
ggcacaaagu ccuccaaaut t 21

<210> 2033
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2033
caaaugugug cgccagaaat t 21

<210> 2034
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2034
gcgccagaaa guagagggct t 21

<210> 2035
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2035
aguagagggc uccuccagut t 21

<210> 2036
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2036
ccuccaguca cuuggugact t 21

<210> 2037
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2037
ucacuuggug acauucacut t 21

<210> 2038
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2038
cauucacugu gcuuccucut t 21

<210> 2039
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2039
ggaaauuggc cuucacaact t 21

<210> 2040
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2040
cuucacaaca ucaauuuuut t 21

<210> 2041
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2041
aauuuuucac uggagacuut t 21

<210> 2042
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2042
cuggagacuu gguuuggaat t 21

<210> 2043
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2043
gguuuggaaa agaaaucuut t 21

<210> 2044
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2044
aaucuuagua aaaacauuat t 21

<210> 2045
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2045
aaaaacauua cgaguggugt t 21

<210> 2046
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 2046
gaguggugcc agaaggugut t 21

<210> 2047
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2047
agaagguguc aaaagggaat t 21

<210> 2048
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2048
ugucaaaagg gaaagcuaut t 21

<210> 2049
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2049
gcuauucugg uguuacuuut t 21

<210> 2050
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2050
guguuacuuu ggauccuagt t 21

<210> 2051
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2051
ggauccuagg gguauuuaut t 21

<210> 2052
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2052
gguauuuaug guaccauuat t 21

<210> 2053
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2053
guaccauuag cagacgaaat t 21

<210> 2054
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2054
cagacgaaag gaguucccat t 21

<210> 2055
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2055
aggaguuccc auacaggaut t 21

<210> 2056
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2056
cauacaggau acccuuagat t 21

<210> 2057
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2057
cuuagauuug gucccaaat t 21

<210> 2058
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2058
uccccaaaac agaaaucaat t 21

<210> 2059
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>

<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2059
acagaaauca aaaggauuut t 21

<210> 2060
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2060
aaaggauuuu gaguguaaat t 21

<210> 2061
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2061
aguguaaaag gacugcuugt t 21

<210> 2062
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2062

aaggacugcu uguaggugat t 21

<210> 2063
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2063
guaggugaga ucuugucugt t 21

<210> 2064
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2064
aucuugucug caguucuaat t 21

<210> 2065
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2065
guucuaaguc aggaaggcat t 21

<210> 2066

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2066
gaaggcauca auauccuaat t 21

<210> 2067
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2067
ucaauauccu aacccaccut t 21

<210> 2068
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2068
ccaccucccc aaagggagut t 21

<210> 2069
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2069
ccccaaaggg agugcagagt t 21

<210> 2070
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2070
gugcagaggc ggagcugaut t 21

<210> 2071
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2071
ggagcugaug agcguuguct t 21

<210> 2072
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2072
cguuguccca guauucuaut t 21

<210> 2073
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2073
ccaguauucu auguuuuuct t 21

<210> 2074
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2074
guuuuucacu accuggaaat t 21

<210> 2075
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2075
ccuggaaaca ggaaaucaut t 21

<210> 2076
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2076
ggaacauuuu ucauucugat t 21

<210> 2077
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2077
cauucugacc cauuaauugt t 21

<210> 2078
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2078
ccauuaauug aaaagcagat t 21

<210> 2079
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2079
aaagcagaaa cugaagaaat t 21

<210> 2080
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2080
aacugaagaa aaaauuaaat t 21

<210> 2081
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2081
aaaaaauuaa aagaagggat t 21

<210> 2082
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2082
agggauguug agcauuaugt t 21

<210> 2083
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2083
gagcauuaug uccuacagat t 21

<210> 2084
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2084
uguccuacag aaaugcugat t 21

<210> 2085
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2085
aaugcugacu acucuuacat t 21

<210> 2086
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2086
uacucuuaca gugugguggat t 21

<210> 2087
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2087
agugugugga aggguggaat t 21

<210> 2088
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2088
ggguggaagu gcuagcacut t 21

<210> 2089
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2089
gcuagcacuu gguuaacagt t 21

<210> 2090
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2090
gguuaacagc uuuugcuuut t 21

<210> 2091
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2091
ugcuuuaaga guacuuggat t 21

<210> 2092
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2092
guacuuggac aaguaaauat t 21

<210> 2093
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2093
caaguaaaua aauacguagt t 21

<210> 2094
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2094
auaaauacgu agagcagaat t 21

<210> 2095
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2095
gagcagaacc aaaauucaat t 21

<210> 2096
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2096
aauucaauuu guaauucuut t 21

<210> 2097
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2097
guaauucuuu auuguggcut t 21

<210> 2098
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2098
auuguggcua guugagaaut t 21

<210> 2099
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2099
cuaguugaga auuaucaaut t 21

<210> 2100
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2100
uuaucaauua gauaauggat t 21

<210> 2101
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 2101
aauggaucuu ucaaggaaat t 21

<210> 2102
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2102
cuuucaagga aaauucacat t 21

<210> 2103
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2103
aauucacagu aucaaccaat t 21

<210> 2104
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2104
guaucaacca auaaaauuat t 21

<210> 2105
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2105
aaaauuacag gguaccuugt t 21

<210> 2106
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2106
aggguaccuu gccuguugat t 21

<210> 2107
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2107
guugaagccc gagagaacat t 21

<210> 2108
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2108
ccgagagaac agcuuauaut t 21

<210> 2109
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2109
gcuuauaucu uacagccuut t 21

<210> 2110
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2110
cuuacagccu uuacugugat t 21

<210> 2111
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2111
gaauuagaaa ggcuuucgat t 21

<210> 2112
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2112
ggcuuucgau auaugcccct t 21

<210> 2113
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2113
gauauaugcc cccuggugat t 21

<210> 2114
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>

<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2114
ggugaaaauc gacacagcut t 21

<210> 2115
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2115
cgacacagcu cuaauuaaat t 21

<210> 2116
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2116
gcucuaauua aagcugacat t 21

<210> 2117
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2117

cugacaacuu ucugcuugat t 21

<210> 2118
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2118
cuuucugcuu gaaaauacat t 21

<210> 2119
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2119
aaaauacacu gccagcccat t 21

<210> 2120
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2120
agcccagagc accuuuacat t 21

<210> 2121

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2121
gcaccuuuac auuggccaut t 21

<210> 2122
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2122
acauuggcca uuucugcgut t 21

<210> 2123
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2123
cugcguaugc ucuuucccut t 21

<210> 2124
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2124
cuuucccugg gagauaaaat t 21

<210> 2125
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2125
gagauaaaac ucacccacat t 21

<210> 2126
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2126
acucacccac aguuucguut t 21

<210> 2127
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2127
caguuucguu caauuguuut t 21

<210> 2128
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2128
caauuguuuc agcuuugaat t 21

<210> 2129
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2129
cuuugaagag agaagcuuut t 21

<210> 2130
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2130
gagagaagcu uugguuaaat t 21

<210> 2131
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2131
guuaaaggua auccacccat t 21

<210> 2132
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2132
aauccaccca uuuaucguut t 21

<210> 2133
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2133
cauuuaucgu uuuuggaaat t 21

<210> 2134
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2134
uuuggaaaga caaucuucat t 21

<210> 2135
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2135
aaucuucagc auaaagacat t 21

<210> 2136
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2136
cucuguaccu aacacuggut t 21

<210> 2137
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2137
acacugguac ggcacguaut t 21

<210> 2138
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2138
ggcacguaug guagaaacat t 21

<210> 2139
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2139
gguagaaaca acugccuaut t 21

<210> 2140
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2140
caacugccua ugcuuuacut t 21

<210> 2141
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2141
cuuuacucac cagucugaat t 21

<210> 2142
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2142
gucugaacuu gaaagauaut t 21

<210> 2143
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2143
acuugaaaga uauaaauuat t 21

<210> 2144
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2144
uauaaauuau guuaacccat t 21

<210> 2145
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2145
guuaacccag ucaucaaaut t 21

<210> 2146
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2146
ucaucaaaug gcuaucagat t 21

<210> 2147
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2147
uaucagaaga gcagagguat t 21

<210> 2148
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2148
agagguaugg agguggcuut t 21

<210> 2149
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2149
gagguggcuu uuauucaact t 21

<210> 2150
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2150
uauucaaccc aggacacaat t 21

<210> 2151
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2151
aggacacaau caaugccaut t 21

<210> 2152
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2152
caaucaaugc cauugagggt t 21

<210> 2153
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2153
cauugagggc cugacggaat t 21

<210> 2154
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2154
acggaauauu cacuccuggt t 21

<210> 2155
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2155
uucacuccug guuaaacaat t 21

<210> 2156
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 2156
gguuaaacaa cuccgcuugt t 21

<210> 2157
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2157
ccgcuugagu auggacauct t 21

<210> 2158
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2158
ggacaucgau guuucuuact t 21

<210> 2159
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2159
cgauguuucu uacaagcaut t 21

<210> 2160
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2160
caagcauaaa ggugccuuat t 21

<210> 2161
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2161
gugccuuaca uaauuauaat t 21

<210> 2162
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2162
acauaauuau aaaaugacat t 21

<210> 2163
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2163
aaaaugacag acaagaauut t 21

<210> 2164
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2164
caagaauuuc cuugggaggt t 21

<210> 2165
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2165
ccuugggagg ccaguagagt t 21

<210> 2166
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2166
aguagaggug cuucucaaut t 21

<210> 2167
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2167
cuucucaaug augaccucat t 21

<210> 2168
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2168
ugaccucauu gucaguacat t 21

<210> 2169
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>

<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2169
gucaguacag gauuuggcat t 21

<210> 2170
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2170
aggauuuggc aguggcuugt t 21

<210> 2171
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2171
uggcuuggcu acaguacaut t 21

<210> 2172
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2172

gcuacaguac auguaacaat t 21

<210> 2173
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2173
aacaacugua guucacaaat t 21

<210> 2174
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2174
guaguucaca aaaccaguat t 21

<210> 2175
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2175
aaaccaguac cucugaggat t 21

<210> 2176

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2176
ugaggaaguu ugcagcuuut t 21

<210> 2177
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2177
ugcagcuuuu auuugaaaat t 21

<210> 2178
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2178
auuugaaaau cgauacucat t 21

<210> 2179
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2179
cgauacucag gauauugaat t 21

<210> 2180
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2180
ggauauugaa gcaucccact t 21

<210> 2181
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2181
gaagcauccc acuacagagt t 21

<210> 2182
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2182
acuacagagg cuacggaaat t 21

<210> 2183
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2183
cggaaacucu gauuacaaat t 21

<210> 2184
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2184
ugauuacaaa cgcauaguat t 21

<210> 2185
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2185
gcauaguagc augugccagt t 21

<210> 2186
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2186
gcaugugcca gcuacaagct t 21

<210> 2187
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2187
cuacaagccc agcagggaat t 21

<210> 2188
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2188
cagcagggaa gaaucaucat t 21

<210> 2189
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2189
gaaucaucau cuggauccut t 21

<210> 2190
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2190
gauccucuca ugcggugaut t 21

<210> 2191
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2191
cucaugcggu gauggacaut t 21

<210> 2192
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2192
gauggacauc uccuugccut t 21

<210> 2193
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2193
cuugccuacu ggaaucagut t 21

<210> 2194
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2194
gaaucagugc aaaugaagat t 21

<210> 2195
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2195
aaaugaagaa gacuuaaaat t 21

<210> 2196
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2196
gaagacuuaa aagcccuugt t 21

<210> 2197
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2197
ccuuguggaa gggguggaut t 21

<210> 2198
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2198
gaaggggugg aucaacuaut t 21

<210> 2199
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2199
aucaacuauu cacugauuat t 21

<210> 2200
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2200
cacugauuac caaaucaaat t 21

<210> 2201
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2201
aucaaagaug gacauguuat t 21

<210> 2202
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2202
ggacauguua uucugcaact t 21

<210> 2203
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2203
ucugcaacug aauucgauut t 21

<210> 2204
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2204
gaauucgauu cccuccagut t 21

<210> 2205
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2205
cccuccagug auuuccuuut t 21

<210> 2206
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2206
gauuuccuuu guguacgaut t 21

<210> 2207
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2207
guacgauucc ggauauuugt t 21

<210> 2208
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2208
cggauauuug aacucuuugt t 21

<210> 2209
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2209
acucuuugaa guuggguuut t 21

<210> 2210
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2210
aguuggguuu cucaguccut t 21

<210> 2211
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 2211
uucucagucc ugccacuuut t 21

<210> 2212
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2212
cacuuucaca guguacgaat t 21

<210> 2213
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2213
cacaguguac gaauaccact t 21

<210> 2214
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2214
accacagacc agauaaacat t 21

<210> 2215
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2215
ccagauaaac aguguaccat t 21

<210> 2216
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2216
caguguacca uguuuuauat t 21

<210> 2217
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2217
guuuuauagc acuuccaaut t 21

<210> 2218
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2218
cuuccaauau caaaauucat t 21

<210> 2219
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2219
aucaaaauuc agaaagucut t 21

<210> 2220
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2220
gaaagucugu gaaggagcct t 21

<210> 2221
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2221
gaaggagccg cgugcaagut t 21

<210> 2222
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2222
cgugcaagug uguagaagct t 21

<210> 2223
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2223
guagaagcug auugugggct t 21

<210> 2224
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>

<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2224
cugauugugg gcaaaugcat t 21

<210> 2225
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2225
gcaaaugcag gaagaauugt t 21

<210> 2226
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2226
gaagaauugg aucugacaat t 21

<210> 2227
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2227

cugacaaucu cugcagagat t 21

<210> 2228
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2228
gcagagacaa gaaaacaaat t 21

<210> 2229
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2229
caagaaaaca aacagcaugt t 21

<210> 2230
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2230
acagcaugua aaccagagat t 21

<210> 2231

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2231
ccagagauug cauaugcuut t 21

<210> 2232
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2232
gcauaugcuu auaaaguuat t 21

<210> 2233
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2233
uuauaaaguu agcaucacat t 21

<210> 2234
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2234
caucacaucc aucacuguat t 21

<210> 2235
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2235
ucacuguaga aaauguuuut t 21

<210> 2236
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2236
agaaaauguu uuugucaagt t 21

<210> 2237
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2237
uuugucaagu acaaggcaat t 21

<210> 2238
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2238
aggcaacccu ucuggauaut t 21

<210> 2239
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2239
ccuucuggau aucuacaaat t 21

<210> 2240
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2240
uaucuacaaa acuggggaat t 21

<210> 2241
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2241
cuggggaagc uguugcugat t 21

<210> 2242
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2242
cuguugcuga gaaagacuct t 21

<210> 2243
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2243
gacucugaga uuaccuucat t 21

<210> 2244
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2244
gagauuaccu ucauuaaaat t 21

<210> 2245
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2245
auuaaaaagg uaaccuguat t 21

<210> 2246
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2246
uaaccuguac uaacgcugat t 21

<210> 2247
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2247
cuaacgcuga gcugguaaat t 21

<210> 2248
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2248
gguaaaagga agacaguact t 21

<210> 2249
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2249
gaagacagua cuuaauuaut t 21

<210> 2250
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2250
cuuaauuaug gguaaagaat t 21

<210> 2251
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2251
uaaagaagcc cuccagauat t 21

<210> 2252
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2252
ccuccagaua aaauacaaut t 21

<210> 2253
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2253
aaauacaauu ucaguuucat t 21

<210> 2254
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2254
caguuucagg uacaucuact t 21

<210> 2255
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2255
gguacaucua cccuuuagat t 21

<210> 2256
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2256
ccuuuagauu ccuugaccut t 21

<210> 2257
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2257
ccuugaccug gauugaauat t 21

<210> 2258
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2258
ggauugaaua cuggccuagt t 21

<210> 2259
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2259
cuggccuaga gacacaacat t 21

<210> 2260
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2260
gagacacaac auguucauct t 21

<210> 2261
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2261
guucaucgug ucaagcauut t 21

<210> 2262
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2262
gucaagcauu uuuagcuaat t 21

<210> 2263
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2263
agcuaauuua gaugaauuut t 21

<210> 2264
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2264
agaugaauuu gccgaagaut t 21

<210> 2265
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2265
ccgaagauau cuuuuuaaat t 21

<210> 2266
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 2266
cuuuuuaaau ggaugcuaat t 21

<210> 2267
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2267
ggaugcuaaa auuccugaat t 21

<210> 2268
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2268
uaaaauuccu gaaguucagt t 21

<210> 2269
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2269
aguucagcug cauacaguut t 21

<210> 2270
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2270
gcauacaguu ugcacuuaut t 21

<210> 2271
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2271
acuuauggac uccuguugut t 21

<210> 2272
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2272
ggacuccugu uguugaagut t 21

<210> 2273
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2273
uguugaaguu cguuuuuuut t 21

<210> 2274
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2274
uuuuuuguuu ucuucuuuut t 21

<210> 2275
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2275
ucuucuuuuu uuaaacauut t 21

<210> 2276
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2276
uuuuuaaaca uucauagcut t 21

<210> 2277
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2277
auagcugguc uuauuuguat t 21

<210> 2278
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2278
gucuuauuug uaaagcucat t 21

<210> 2279
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>

<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2279
aaagcucacu uuacuuagat t 21

<210> 2280
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2280
acuuagaauu aguggcacut t 21

<210> 2281
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2281
aguggcacuu gcuuuuauut t 21

<210> 2282
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2282

gcuuuuauua gagaaugaut t 21

<210> 2283
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2283
gagaaugauu ucaaaugcut t 21

<210> 2284
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2284
uuucaaaugc uguaacuuut t 21

<210> 2285
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2285
guaacuuucu gaaauaacat t 21

<210> 2286

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2286
gaaauaacau ggccuuggat t 21

<210> 2287
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2287
ccuuggaggg caugaagact t 21

<210> 2288
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2288
agggcaugaa gacagauact t 21

<210> 2289
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2289
gauacuccuc caagguuaut t 21

<210> 2290
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2290
ccuccaaggu uauuggacat t 21

<210> 2291
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2291
ggacaccgga aacaauaaat t 21

<210> 2292
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2292
gaaacaauaa auuggaacat t 21

<210> 2293
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2293
auuggaacac cuccucaaat t 21

<210> 2294
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2294
uccucaaacc uaccacucat t 21

<210> 2295
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2295
cuaccacuca ggaauguuut t 21

<210> 2296
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2296
aauguuugcu ggggccgaat t 21

<210> 2297
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2297
ugcuggggcc gaaagaacat t 21

<210> 2298
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2298
aaagaacagu ccauugaaat t 21

<210> 2299
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2299
cauugaaagg gaguauuact t 21

<210> 2300
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2300
ggaguauuac aaaaacaugt t 21

<210> 2301
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2301
aaaacauggc cuuugcuugt t 21

<210> 2302
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2302
gccuuugcuu gaaagaaaat t 21

<210> 2303
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2303
gaaagaaaau accaaggaat t 21

<210> 2304
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2304
ccaaggaaca ggaaacugat t 21

<210> 2305
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2305
aacugaucau uaaagccugt t 21

<210> 2306
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2306
uagcaggaaa ccacggauat t 21

<210> 2307
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2307
uuggagguag caggaaacct t 21

<210> 2308
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2308
aaaggcccau gguuggaggt t 21

<210> 2309
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2309
aaguauuccc aaaaggccct t 21

<210> 2310
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2310
uuaaaaaaca aaguauucct t 21

<210> 2311
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2311
ggaagauuaa aaaacaaagt t 21

<210> 2312
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2312
ccagguuuuc cccaggaagt t 21

<210> 2313
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2313
uccugucccc agguuuucct t 21

<210> 2314
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2314
auauguuugc uccuguccct t 21

<210> 2315
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2315
cugaaaugac auauguuugt t 21

<210> 2316
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2316
uauuuuuggu gcugaaaugt t 21

<210> 2317
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2317
cacggaauau uuuuggugct t 21

<210> 2318
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2318
uucagaugcu ccaacacggt t 21

<210> 2319
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2319
caauauuuuc agaugcucct t 21

<210> 2320
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2320
cuugaaucac aauauuuuct t 21

<210> 2321
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 2321
guauccauaa acuugaauct t 21

<210> 2322
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2322
caaaugcuuc aguguaucct t 21

<210> 2323
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2323
uuguugcauc aaaugcuuct t 21

<210> 2324
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2324
uuuaauagag auuguugcat t 21

<210> 2325
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2325
auaacuuuua auagagauut t 21

<210> 2326
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2326
uuuuuuauca ggauaacuut t 21

<210> 2327
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2327
uaacuaaauu uuuuaucagt t 21

<210> 2328
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2328
uggccugagg aguaacuaat t 21

<210> 2329
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2329
aaaugaacau ggccugaggt t 21

<210> 2330
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2330
uucucugagg auaaaugaat t 21

<210> 2331
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2331
uuggaauuua uucucugagt t 21

<210> 2332
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2332
cagaguuuug gaauuuauut t 21

<210> 2333
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2333
uauuguuaag auugcagagt t 21

<210> 2334
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>

<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2334
uuuugguugu auuguuaagt t 21

<210> 2335
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2335
caggcaauug uuuugguugt t 21

<210> 2336
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2336
uuuguccucc aggcaauugt t 21

<210> 2337
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2337

aagaaacugg guuuugucct t 21

<210> 2338
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2338
aauacacaua agaaacuggt t 21

<210> 2339
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2339
acaacuucca aauacacaut t 21

<210> 2340
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2340
augcuuugau acaacuucct t 21

<210> 2341

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2341
uugaaaaaug cuuugauact t 21

<210> 2342
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2342
uucuuuuuga uuuugaaaat t 21

<210> 2343
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2343
guuauuggca uucuuuuugt t 21

<210> 2344
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2344
auugucauag guuauuggct t 21

<210> 2345
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2345
agaaauccau ugucauaggt t 21

<210> 2346
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2346
augaaugaag agaaauccat t 21

<210> 2347
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2347
agguuugucu guaugaaugt t 21

<210> 2348
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2348
guauaaacag guuugucugt t 21

<210> 2349
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2349
acuggucugg aguauaaact t 21

<210> 2350
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2350
aacuuuuacu gacuggucut t 21

<210> 2351
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2351
auaaacucua acuuuuacut t 21

<210> 2352
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2352
cauucaacga auaaacucut t 21

<210> 2353
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2353
uucaagucgu cauucaacgt t 21

<210> 2354
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2354
ucuuuuggcu ggcuucaagt t 21

<210> 2355
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2355
caguuucucu uuuggcuggt t 21

<210> 2356
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2356
augaaaguua agacaguuut t 21

<210> 2357
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2357
uucaggaucu augaaaguut t 21

<210> 2358
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2358
ugauccuuca ggaucuaugt t 21

<210> 2359
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2359
ugucaacuuc ugauccuuct t 21

<210> 2360
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2360
aauuucuucu accaugucat t 21

<210> 2361
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2361
caauaugauc aauuucuuct t 21

<210> 2362
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2362
agauaauucc aauaugauct t 21

<210> 2363
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2363
caggaaaaga gauaauucct t 21

<210> 2364
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2364
cuugaaguca ggaaaagagt t 21

<210> 2365
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2365
uuagacggaa ucuugaagut t 21

<210> 2366
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2366
cauaucuagg auuagacggt t 21

<210> 2367
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2367
uccacauacc auaucuaggt t 21

<210> 2368
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2368
uuagccuuga ucguccacat t 21

<210> 2369
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2369
uuauauuuag ccuugaucgt t 21

<210> 2370
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2370
ugaaaagucc ucuuuauaut t 21

<210> 2371
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2371
caguuguuga aaaguccuct t 21

<210> 2372
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2372
aaauaugcgg uuccaguugt t 21

<210> 2373
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2373
uuuaacuuca aaauaugcgt t 21

<210> 2374
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2374
aagacauauu cuuuaacuut t 21

<210> 2375
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2375
aauguggcaa gacauauuct t 21

<210> 2376
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 2376
uugagacaga aaaauguggt t 21

<210> 2377
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2377
ucuggcucga uugagacagt t 21

<210> 2378
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2378
uuauauucug gcucgauugt t 21

<210> 2379
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2379
aaccaaugaa auuauauuct t 21

<210> 2380
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2380
uaaaguucuu guaaccaaut t 21

<210> 2381
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2381
ucaaaauucu uaaaguucut t 21

<210> 2382
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2382
uauaguaauu ucaaaauuct t 21

<210> 2383
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2383
uugcuuuuau aguaauuuct t 21

<210> 2384
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2384
uauaaaaaua ucuugcuuut t 21

<210> 2385
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2385
uacuuuauua uaaaaauaut t 21

<210> 2386
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2386
ucagccucag ugacuacuut t 21

<210> 2387
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2387
auaaacguca gccucagugt t 21

<210> 2388
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2388
uccaaaugug auauaaacgt t 21

<210> 2389
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>

<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2389
uucucuuauu ccaaaugugt t 21

<210> 2390
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2390
uuuuaagucu ucucuuauut t 21

<210> 2391
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2391
uuuuugauca ucuuuuaagt t 21

<210> 2392
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2392

ucauuucuuu uugaucauct t 21

<210> 2393
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2393
auugcuguuu gcaucauuut t 21

<210> 2394
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2394
uuguguuuug cauugcugut t 21

<210> 2395
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2395
uuuaucaaca uuguguuuut t 21

<210> 2396

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2396
auuccauuua ucaacauugt t 21

<210> 2397
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2397
augugacuug agcaauucct t 21

<210> 2398
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2398
aaucaaaugu gacuugagct t 21

<210> 2399
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2399
ugcuguuuca gaaucaaaut t 21

<210> 2400
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2400
uucuuugacu gcuguuucat t 21

<210> 2401
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2401
guaguaugac aguucuuugt t 21

<210> 2402
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2402
ucuucuaaac uguaguaugt t 21

<210> 2403
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2403
guuuaaaucu ucuaaacugt t 21

<210> 2404
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2404
uaaagguacu uguuguuuat t 21

<210> 2405
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2405
agcaauauaa agguacuugt t 21

<210> 2406
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2406
uaugacuguu acagcaauat t 21

<210> 2407
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2407
uguagacucu augacuguut t 21

<210> 2408
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2408
aaauccaccu guagacucut t 21

<210> 2409
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2409
cugccucuuc agaaaaucct t 21

<210> 2410
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2410
cagguauuuc ugccucuuct t 21

<210> 2411
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2411
uuugaugcca gguauuucut t 21

<210> 2412
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2412
gagaggacau auuugaugct t 21

<210> 2413
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2413
uuuguaggga gagaggacat t 21

<210> 2414
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2414
aggaguagca accaaauuct t 21

<210> 2415
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2415
ucaggaaaag aggaguagct t 21

<210> 2416
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2416
ccaggcuuca ggaaaagagt t 21

<210> 2417
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2417
ugggauaugg aaucccaggt t 21

<210> 2418
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2418
ugcaccuuga ugggauaugt t 21

<210> 2419
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2419
uuaaccugca ccuugauggt t 21

<210> 2420
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2420
caagcgaauc uuuaaccugt t 21

<210> 2421
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2421
uaccaacugg ucaagcgaat t 21

<210> 2422
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2422
gacuccuccu accaacuggt t 21

<210> 2423
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2423
guguuacugg gacuccucct t 21

<210> 2424
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2424
ugugcauuca guguuacugt t 21

<210> 2425
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2425
aucaauuguu ugugcauuct t 21

<210> 2426
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2426
uugguuuaca ucaauuguut t 21

<210> 2427
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2427
ucagaugucu cuugguuuat t 21

<210> 2428
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2428
cuuggaucca agucagaugt t 21

<210> 2429
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2429
uuacacuuuu gcuuggauct t 21

<210> 2430
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2430
aacacguguu acacuuuugt t 21

<210> 2431
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 2431
uccaucauca acacguguut t 21

<210> 2432
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2432
aaaggaagcu acuccaucat t 21

<210> 2433
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2433
uaagcacaaa ggaagcuact t 21

<210> 2434
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2434
uccagauggg agauuaagct t 21

<210> 2435
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2435
gcaccgucac uccagauggt t 21

<210> 2436
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2436
uuaaacucca gcaccgucat t 21

<210> 2437
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2437
uuugacauua aacuccagct t 21

<210> 2438
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2438
uggagcauca guuuugacat t 21

<210> 2439
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2439
cuggaagauc uggagcauct t 21

<210> 2440
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2440
uuuucuucug gaagaucugt t 21

<210> 2441
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2441
uucccuggcc ugauuuucut t 21

<210> 2442
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2442
ucgguaaccu ucccuggcct t 21

<210> 2443
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2443
uaugcuauug cucgguaact t 21

<210> 2444
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>

<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2444
ugagagauga guaugcuaut t 21

<210> 2445
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2445
uuuggcugag agaugaguat t 21

<210> 2446
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2446
auauaaaggu aacuuuggct t 21

<210> 2447
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2447

aguccaauca auauaaaggt t 21

<210> 2448
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2448
uaugguuauc aguccaauct t 21

<210> 2449
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2449
aaagccuuau gguuaucagt t 21

<210> 2450
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2450
ucucccacua gcaaagccut t 21

<210> 2451

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2451
uauucagaug uucucccact t 21

<210> 2452
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2452
uaacaauaau auucagaugt t 21

<210> 2453
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2453
uuugggggua acaauaauat t 21

<210> 2454
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2454
caauauaugg gcuuuugggt t 21

<210> 2455
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2455
ucaauauaug ggcuuuuggt t 21

<210> 2456
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2456
gucaauauau gggcuuuugt t 21

<210> 2457
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2457
ugucaauaua ugggcuuuut t 21

<210> 2458
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2458
uugucaauau augggcuuut t 21

<210> 2459
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2459
uuugucaaua uaugggcuut t 21

<210> 2460
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2460
uuuugucaau auaugggcut t 21

<210> 2461
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2461
auuuugucaa uauaugggct t 21

<210> 2462
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2462
uauuuuguca auauaugggt t 21

<210> 2463
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2463
uuauuuuguc aauauauggt t 21

<210> 2464
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2464
guuauuuugu caauauaugt t 21

<210> 2465
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2465
aguuauuuug ucaauauaut t 21

<210> 2466
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2466
gaguuauuuu gucaauauat t 21

<210> 2467
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2467
ugaguuauuu ugucaauaut t 21

<210> 2468
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2468
gugaguuauu uugucaauat t 21

<210> 2469
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2469
agugaguuau uuugucaaut t 21

<210> 2470
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2470
uagugaguua uuuugucaat t 21

<210> 2471
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2471
auagugaguu auuuugucat t 21

<210> 2472
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2472
uauagugagu uauuuuguct t 21

<210> 2473
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2473
aauuauagug aguuauuuut t 21

<210> 2474
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2474
uaauuauagu gaguuauuut t 21

<210> 2475
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2475
guaauuauag ugaguuauut t 21

<210> 2476
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2476
aguaauuaua gugaguuaut t 21

<210> 2477
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2477
caaguaauua uagugaguut t 21

<210> 2478
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2478
ucaaguaauu auagugagut t 21

<210> 2479
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2479
aucaaguaau uauagugagt t 21

<210> 2480
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2480
aaucaaguaa uuauagugat t 21

<210> 2481
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2481
aaaaucaagu aauuauagut t 21

<210> 2482
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2482
uaaaaucaag uaauuauagt t 21

<210> 2483
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2483
auaaaaucaa guaauuauat t 21

<210> 2484
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2484
gauaaaauca aguaauuaut t 21

<210> 2485
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2485
ggauaaaauc aaguaauuat t 21

<210> 2486
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 2486
uggauaaaau caaguaauut t 21

<210> 2487
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2487
uuggauaaaa ucaaguaaut t 21

<210> 2488
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2488
uaauuuugcc cuuggauaat t 21

<210> 2489
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2489
ccaaagugga uaauuuugct t 21

<210> 2490
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2490
ucucccucgu gccaaagugt t 21

<210> 2491
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2491
ucugaaaauu ucucccucgt t 21

<210> 2492
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2492
auaagaugca ucugaaaaut t 21

<210> 2493
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2493
uuauacuuug auaagaugct t 21

<210> 2494
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2494
cuggaauguu uauacuuugt t 21

<210> 2495
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2495
uguucugugu uacuggaaut t 21

<210> 2496
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2496
gaaggaacca uguucugugt t 21

<210> 2497
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2497
aagucgggau gaaggaacct t 21

<210> 2498
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2498
uaauagacca gaagucgggt t 21

<210> 2499
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>

<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2499
ugugacgaug uaauagacct t 21

<210> 2500
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2500
ucuguucucc ugugacgaut t 21

<210> 2501
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2501
ucugcugucu guucuccugt t 21

<210> 2502
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2502

ucagacacua auucugcugt t 21

<210> 2503
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2503
accagacuga aucagacact t 21

<210> 2504
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2504
ucaauauuua accagacugt t 21

<210> 2505
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2505
uuuuucuuca auauuuaact t 21

<210> 2506

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2506
cugguugcca cauuuuucut t 21

<210> 2507
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2507
ugaaccugga gcugguugct t 21

<210> 2508
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2508
agacagauga accuggagct t 21

<210> 2509
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2509
ucugcaucag gagacagaut t 21

<210> 2510
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2510
gagaauaugc aucugcauct t 21

<210> 2511
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2511
uuuggccugg agaauaugct t 21

<210> 2512
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2512
aagagacaca guuuggccut t 21

<210> 2513
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2513
uugccauauu aagagacact t 21

<210> 2514
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2514
auuccaguug ccauauuaat t 21

<210> 2515
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2515
ccaggaaucc auuccaguut t 21

<210> 2516
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2516
ugcuaaugcc acccaggaat t 21

<210> 2517
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2517
guccacugcu gcuaaugcct t 21

<210> 2518
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2518
auacacagca cuguccacut t 21

<210> 2519
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2519
uuuggacucc auacacagct t 21

<210> 2520
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2520
uuuggcuccu cuuuggacut t 21

<210> 2521
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2521
agggcuuuuu ggcuccucut t 21

<210> 2522
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2522
aauacucuuu ccaagggcut t 21

<210> 2523
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2523
uaagaauuga aauacucuut t 21

<210> 2524
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2524
ucuucucuaa gaauugaaat t 21

<210> 2525
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2525
agcccagauc acucuucuct t 21

<210> 2526
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2526
ugccccacag cccagaucat t 21

<210> 2527
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2527
ugaggccacc accugcccct t 21

<210> 2528
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2528
uuggcauugu ugaggccact t 21

<210> 2529
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2529
gaacacauug gcauuguugt t 21

<210> 2530
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2530
agcuaggugg aacacauugt t 21

<210> 2531
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2531
agguaagucc agcuaggugt t 21

<210> 2532
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2532
uuagugagga agguaaguct t 21

<210> 2533
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2533
ucugcauuug cauuagugat t 21

<210> 2534
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2534
uugggaguca ucugcauuut t 21

<210> 2535
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2535
uucaucauuu ucuugggagt t 21

<210> 2536
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2536
ugagaauuuc uuuacaaggt t 21

<210> 2537
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2537
ucuucuuggc cugagaauut t 21

<210> 2538
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2538
uuugcagcgu ucuucuuggt t 21

<210> 2539
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2539
ucuaucuucu uuugcagcgt t 21

<210> 2540
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2540
uauuucuucu aucuucuuut t 21

<210> 2541
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 2541
auauuuagca gcuauuucut t 21

<210> 2542
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2542
aauguuuaua uuuagcagct t 21

<210> 2543
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2543
uuucuucacu acugaaugut t 21

<210> 2544
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2544
aacaacauuu cuucacuact t 21

<210> 2545
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2545
cuccaucgua acaacauuut t 21

<210> 2546
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2546
auuaacgcag gcuccaucgt t 21

<210> 2547
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2547
gguuucauca uuauuaacgt t 21

<210> 2548
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2548
ugcucacagg uuucaucaut t 21

<210> 2549
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2549
ugcagcucgc ugcucacagt t 21

<210> 2550
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2550
aacuaauccg ugcagcucgt t 21

<210> 2551
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2551
cuuggcccua aacuaaucct t 21

<210> 2552
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2552
cuuugaugca ucuuggccct t 21

<210> 2553
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2553
uucagugaaa gcuuugaugt t 21

<210> 2554
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>

<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2554
cacaacauuc agugaaagct t 21

<210> 2555
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2555
cuugcgacga cacaacauut t 21

<210> 2556
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2556
acggagcugg cuugcgacgt t 21

<210> 2557
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2557

agagauauua gcacggagct t 21

<210> 2558
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2558
ucuuuaugag agauauuagt t 21

<210> 2559
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2559
uucccaauug caugucuuut t 21

<210> 2560
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2560
uguguagccu ucccaauugt t 21

<210> 2561

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2561
caggucuuc auguguagct t 21

<210> 2562
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2562
ugguaacagg gucuucaugt t 21

<210> 2563
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2563
ucuggcuugc uuacugguat t 21

<210> 2564
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2564
uccgaauuuc uggcuugcut t 21

<210> 2565
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2565
aaaauaacuc cgaauuucut t 21

<210> 2566
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2566
agcuuucugg aaaauaacut t 21

<210> 2567
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2567
ucccacaacc agcuuucugt t 21

<210> 2568
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2568
aacaagauga acuucccact t 21

<210> 2569
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2569
ucuucuggga acaagaugat t 21

<210> 2570
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2570
ugcaacuguu uucuucuggt t 21

<210> 2571
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2571
guagggcaaa cugcaacugt t 21

<210> 2572
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2572
aaucagguag ggcaaacugt t 21

<210> 2573
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2573
aggugguuag agaaucaggt t 21

<210> 2574
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2574
cuugaauuuc ccagguggut t 21

<210> 2575
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2575
ugccaacgcc uugaauuuct t 21

<210> 2576
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2576
aguguuugaa augccaacgt t 21

<210> 2577
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2577
uauaccagug uuugaaaugt t 21

<210> 2578
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2578
guaucagcaa cacauauact t 21

<210> 2579
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2579
ugccuugaca guaucagcat t 21

<210> 2580
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2580
aacaccuuug ccuugacagt t 21

<210> 2581
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2581
aagacaucuu ugaacaccut t 21

<210> 2582
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2582
uuccaggaag acaucuuugt t 21

<210> 2583
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2583
uauauucauu uccaggaagt t 21

<210> 2584
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2584
aacagaauau gguauauuct t 21

<210> 2585
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2585
uccucguaca acagaauaut t 21

<210> 2586
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2586
auuggaucug uucuccucgt t 21

<210> 2587
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2587
cuuucaauug gaucuguuct t 21

<210> 2588
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2588
guuguaaaca guuccuuuct t 21

<210> 2589
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2589
uccuauaguu guaaacagut t 21

<210> 2590
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2590
ucccagaagu ccuauaguut t 21

<210> 2591
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2591
aacacagaac ugcaucccat t 21

<210> 2592
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2592
agacauuuua acacagaact t 21

<210> 2593
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2593
uccacagcag acauuuuaat t 21

<210> 2594
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2594
gugcagauuc ccuccacagt t 21

<210> 2595
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2595
uuuccgaagu gcagauucct t 21

<210> 2596
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 2596
ucaaugacug ggcuuuccgt t 21

<210> 2597
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2597
ccugaugauc aaugacuggt t 21

<210> 2598
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2598
aggacuuugu gcccugaugt t 21

<210> 2599
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2599
auuuggagga cuuugugcct t 21

<210> 2600
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2600
uuucuggcgc acacauuugt t 21

<210> 2601
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2601
gcccucuacu uucuggcgct t 21

<210> 2602
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2602
acuggaggag cccucuacut t 21

<210> 2603
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2603
gucaccaagu gacuggaggt t 21

<210> 2604
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2604
agugaauguc accaagugat t 21

<210> 2605
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2605
agaggaagca cagugaaugt t 21

<210> 2606
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2606
guugugaagg ccaauuucct t 21

<210> 2607
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2607
aaaaauugau guugugaagt t 21

<210> 2608
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2608
aagucuccag ugaaaaauut t 21

<210> 2609
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>

<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2609
uuccaaacca agucuccagt t 21

<210> 2610
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2610
aagauuucuu uuccaaacct t 21

<210> 2611
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2611
uaauguuuuu acuaagauut t 21

<210> 2612
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2612

caccacucgu aauguuuuut t 21

<210> 2613
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2613
acaccuucug gcaccacuct t 21

<210> 2614
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2614
uucccuuuug acaccuucut t 21

<210> 2615
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2615
auagcuuucc cuuuugacat t 21

<210> 2616

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2616
aaaguaacac cagaauagct t 21

<210> 2617
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2617
cuaggaucca aaguaacact t 21

<210> 2618
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2618
auaaauaccc cuaggaucct t 21

<210> 2619
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2619
uaaugguacc auaaauacct t 21

<210> 2620
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2620
uuucgucugc uaaugguact t 21

<210> 2621
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2621
ugggaacucc uuucgucugt t 21

<210> 2622
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2622
auccuguaug ggaacuccut t 21

<210> 2623
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2623
ucuaagggua uccuguaugt t 21

<210> 2624
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2624
uuuggggacc aaaucuaagt t 21

<210> 2625
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2625
uugauuucug uuuuggggat t 21

<210> 2626
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2626
aaauccuuuu gauuucugut t 21

<210> 2627
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2627
uuuacacuca aaauccuuut t 21

<210> 2628
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2628
caagcagucc uuuuacacut t 21

<210> 2629
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2629
ucaccuacaa gcaguccuut t 21

<210> 2630
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2630
cagacaagau cucaccuact t 21

<210> 2631
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2631
uuagaacugc agacaagaut t 21

<210> 2632
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2632
ugccuuccug acuuagaact t 21

<210> 2633
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2633
uuaggauauu gaugccuuct t 21

<210> 2634
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2634
aggugggguua ggauauugat t 21

<210> 2635
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2635
acucccuuug gggagguggt t 21

<210> 2636
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2636
cucugcacuc ccuuuggggt t 21

<210> 2637
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2637
aucagcuccg ccucugcact t 21

<210> 2638
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2638
gacaacgcuc aucagcucct t 21

<210> 2639
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2639
auagaauacu gggacaacgt t 21

<210> 2640
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2640
gaaaaacaua gaauacuggt t 21

<210> 2641
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2641
uuuccaggua gugaaaaact t 21

<210> 2642
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2642
augauuuccu guuuccaggt t 21

<210> 2643
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2643
ucagaaugaa aaauguucct t 21

<210> 2644
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2644
caauuaaugg gucagaaugt t 21

<210> 2645
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2645
ucugcuuuuc aauuaauggt t 21

<210> 2646
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2646
uuucuucagu uucugcuuut t 21

<210> 2647
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2647
uuuaauuuuu ucuucaguut t 21

<210> 2648
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2648
ucccuucuuu uaauuuuuut t 21

<210> 2649
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2649
cauaaugcuc aacaucccut t 21

<210> 2650
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2650
ucuguaggac auaaugcuct t 21

<210> 2651
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 2651
ucagcauuuc uguaggacat t 21

<210> 2652
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2652
uguaagagua gucagcauut t 21

<210> 2653
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2653
uccacacacu guaagaguat t 21

<210> 2654
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2654
uuccacccuu ccacacacut t 21

<210> 2655
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2655
agugcuagca cuuccaccct t 21

<210> 2656
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2656
cuguuaacca agugcuagct t 21

<210> 2657
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2657
aaagcaaaag cuguuaacct t 21

<210> 2658
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2658
uccaaguacu cuuaaagcat t 21

<210> 2659
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2659
uauuuacuug uccaaguact t 21

<210> 2660
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2660
cuacguauuu auuuacuugt t 21

<210> 2661
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2661
uucugcucua cguauuuaut t 21

<210> 2662
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2662
uugaauuuug guucugcuct t 21

<210> 2663
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2663
aagaauuaca aauugaauut t 21

<210> 2664
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>

<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2664
agccacaaua aagaauuact t 21

<210> 2665
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2665
auucucaacu agccacaaut t 21

<210> 2666
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2666
auugauaauu cucaacuagt t 21

<210> 2667
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2667

uccauuaucu aauugauaat t 21

<210> 2668
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2668
uuuccuugaa agauccauut t 21

<210> 2669
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2669
ugugaauuuu ccuugaaagt t 21

<210> 2670
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2670
uugguugaua cugugaauut t 21

<210> 2671

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2671
uaauuuuauu gguugauact t 21

<210> 2672
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2672
caagguaccc uguaauuuut t 21

<210> 2673
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2673
ucaacaggca agguacccut t 21

<210> 2674
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2674
uguucucucg ggcuucaact t 21

<210> 2675
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2675
auauaagcug uucucucggt t 21

<210> 2676
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2676
aaggcuguaa gauauaagct t 21

<210> 2677
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2677
ucacaguaaa ggcuguaagt t 21

<210> 2678
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2678
ucgaaagccu uucuaauuct t 21

<210> 2679
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2679
ggggcauaua ucgaaagcct t 21

<210> 2680
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2680
ucaccagggg gcauauauct t 21

<210> 2681
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2681
agcugugucg auuuucacct t 21

<210> 2682
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2682
uuuaauuaga gcugugucgt t 21

<210> 2683
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2683
ugucagcuuu aauuagagct t 21

<210> 2684
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2684
ucaagcagaa aguugucagt t 21

<210> 2685
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2685
uguauuuuca agcagaaagt t 21

<210> 2686
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2686
ugggcuggca guguauuuut t 21

<210> 2687
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2687
uguaaaggug cucugggcut t 21

<210> 2688
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2688
auggccaaug uaaaggugct t 21

<210> 2689
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2689
acgcagaaau ggccaaugut t 21

<210> 2690
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2690
agggaaagag cauacgcagt t 21

<210> 2691
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2691
uuuuaucucc cagggaaagt t 21

<210> 2692
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2692
ugugggugag uuuuaucuct t 21

<210> 2693
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2693
aacgaaacug ugggugagut t 21

<210> 2694
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2694
aaacaauuga acgaaacugt t 21

<210> 2695
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2695
uucaaagcug aaacaauugt t 21

<210> 2696
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2696
aaagcuucuc ucuucaaagt t 21

<210> 2697
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2697
uuuaaccaaa gcuucucuct t 21

<210> 2698
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2698
uggguggauu accuuuaact t 21

<210> 2699
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2699
aacgauaaau ggguggauut t 21

<210> 2700
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2700
uuuccaaaaa cgauaaaugt t 21

<210> 2701
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2701
ugaagauugu cuuuccaaat t 21

<210> 2702
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2702
ugucuuuaug cugaagauut t 21

<210> 2703
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2703
accaguguua gguacagagt t 21

<210> 2704
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2704
auacgugccg uaccagugut t 21

<210> 2705
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2705
uguuucuacc auacgugcct t 21

<210> 2706
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 2706
auaggcaguu guuucuacct t 21

<210> 2707
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2707
aguaaagcau aggcaguugt t 21

<210> 2708
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2708
uucagacugg ugaguaaagt t 21

<210> 2709
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2709
auaucuuuca aguucagact t 21

<210> 2710
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2710
uaauuuauau cuuucaagut t 21

<210> 2711
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2711
uggguuaaca uaauuuauat t 21

<210> 2712
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2712
auuugaugac uggguuaact t 21

<210> 2713
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2713
ucugauagcc auuugaugat t 21

<210> 2714
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2714
uaccucugcu cuucugauat t 21

<210> 2715
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2715
aagccaccuc cauaccucut t 21

<210> 2716
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2716
guugaauaaa agccaccuct t 21

<210> 2717
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2717
uuguguccug gguugaauat t 21

<210> 2718
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2718
auggcauuga uuguguccut t 21

<210> 2719
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>

<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2719
cccucaaugg cauugauugt t 21

<210> 2720
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2720
uuccgucagg cccucaaugt t 21

<210> 2721
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2721
ccaggaguga auauuccgut t 21

<210> 2722
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2722

uuguuuaacc aggagugaat t 21

<210> 2723
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2723
caagcggagu uguuuaacct t 21

<210> 2724
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2724
gauguccaua cucaagcggt t 21

<210> 2725
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2725
guaagaaaca ucgaugucct t 21

<210> 2726

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2726
augcuuguaa gaaacaucgt t 21

<210> 2727
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2727
uaaggcaccu uuaugcuugt t 21

<210> 2728
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2728
uuauaauuau guaaggcact t 21

<210> 2729
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2729
ugucauuuua uaauuaugut t 21

<210> 2730
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2730
aauucuuguc ugucauuuut t 21

<210> 2731
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2731
ccucccaagg aaauucuugt t 21

<210> 2732
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2732
cucuacuggc cucccaaggt t 21

<210> 2733
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2733
auugagaagc accucuacut t 21

<210> 2734
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2734
ugaggucauc auugagaagt t 21

<210> 2735
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2735
uguacugaca augaggucat t 21

<210> 2736
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2736
ugccaaaucc uguacugact t 21

<210> 2737
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2737
caagccacug ccaaauccut t 21

<210> 2738
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2738
auguacugua gccaagccat t 21

<210> 2739
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2739
uuguuacaug uacuguagct t 21

<210> 2740
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2740
uuugugaacu acaguuguut t 21

<210> 2741
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2741
uacugguuuu gugaacuact t 21

<210> 2742
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2742
uccucagagg uacugguuut t 21

<210> 2743
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2743
aaagcugcaa acuuccucat t 21

<210> 2744
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2744
uuuucaaaua aaagcugcat t 21

<210> 2745
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2745
ugaguaucga uuuucaaaut t 21

<210> 2746
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2746
uucaauaucc ugaguaucgt t 21

<210> 2747
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2747
gugggaugcu ucaauaucct t 21

<210> 2748
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2748
cucuguagug ggaugcuuct t 21

<210> 2749
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2749
uuuccguagc cucuguagut t 21

<210> 2750
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2750
uuuguaauca gaguuuccgt t 21

<210> 2751
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2751
uacuaugcgu uuguaaucat t 21

<210> 2752
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2752
cuggcacaug cuacuaugct t 21

<210> 2753
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2753
gcuuguagcu ggcacaugct t 21

<210> 2754
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2754
uucccugcug ggcuuguagt t 21

<210> 2755
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2755
ugaugauucu ucccugcugt t 21

<210> 2756
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2756
aggauccaga ugaugauuct t 21

<210> 2757
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2757
aucaccgcau gagaggauct t 21

<210> 2758
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2758
auguccauca ccgcaugagt t 21

<210> 2759
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2759
aggcaaggag auguccauct t 21

<210> 2760
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2760
acugauucca guaggcaagt t 21

<210> 2761
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 2761
ucuucauuug cacugauuct t 21

<210> 2762
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2762
uuuuaagucu ucuucauuut t 21

<210> 2763
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2763
caagggcuuu uaagucuuct t 21

<210> 2764
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2764
auccaccccu uccacaaggt t 21

<210> 2765
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2765
auaguugauc caccccuuct t 21

<210> 2766
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2766
uaaucaguga auaguugaut t 21

<210> 2767
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2767
uuugauuugg uaaucagugt t 21

<210> 2768
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2768
uaacaugucc aucuuugaut t 21

<210> 2769
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2769
guugcagaau aacaugucct t 21

<210> 2770
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2770
aaucgaauuc aguugcagat t 21

<210> 2771
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2771
acuggaggga aucgaauuct t 21

<210> 2772
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2772
aaaggaaauc acuggagggt t 21

<210> 2773
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2773
aucguacaca aaggaaauct t 21

<210> 2774
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>

<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2774
caaauauccg gaaucguact t 21

<210> 2775
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2775
caaagaguuc aaauauccgt t 21

<210> 2776
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2776
aaacccaacu ucaaagagut t 21

<210> 2777
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2777

aggacugaga aacccaacut t 21

<210> 2778
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2778
aaaguggcag gacugagaat t 21

<210> 2779
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2779
uucguacacu gugaaagugt t 21

<210> 2780
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2780
gugguauucg uacacugugt t 21

<210> 2781

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2781
uguuuaucug gucuguggut t 21

<210> 2782
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2782
ugguacacug uuuaucuggt t 21

<210> 2783
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2783
uauaaaacau gguacacugt t 21

<210> 2784
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2784
auuggaagug cuauaaaact t 21

<210> 2785
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2785
ugaauuuuga uauuggaagt t 21

<210> 2786
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2786
agacuuucug aauuuugaut t 21

<210> 2787
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2787
ggcuccuuca cagacuuuct t 21

<210> 2788
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2788
acuugcacgc ggcuccuuct t 21

<210> 2789
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2789
gcuucuacac acuugcacgt t 21

<210> 2790
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2790
gcccacaauc agcuucuact t 21

<210> 2791
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2791
ugcauuugcc cacaaucagt t 21

<210> 2792
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2792
caauucuucc ugcauuugct t 21

<210> 2793
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2793
uugucagauc caauucuuct t 21

<210> 2794
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2794
ucucugcaga gauugucagt t 21

<210> 2795
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2795
uuuguuuucu ugucucugct t 21

<210> 2796
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2796
caugcuguuu guuuucuugt t 21

<210> 2797
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2797
ucucugguuu acaugcugut t 21

<210> 2798
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2798
aagcauaugc aaucucuggt t 21

<210> 2799
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2799
uaacuuuaua agcauaugct t 21

<210> 2800
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2800
ugugaugcua acuuuauaat t 21

<210> 2801
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2801
uacagugaug gaugugaugt t 21

<210> 2802
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2802
aaaacauuuu cuacagugat t 21

<210> 2803
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2803
cuugacaaaa acauuuucut t 21

<210> 2804
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2804
uugccuugua cuugacaaat t 21

<210> 2805
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2805
auauccagaa ggguugccut t 21

<210> 2806
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2806
uuuguagaua uccagaaggt t 21

<210> 2807
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2807
uucccaguu uuguagauat t 21

<210> 2808
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2808
ucagcaacag cuuccccagt t 21

<210> 2809
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2809
gagucuuucu cagcaacagt t 21

<210> 2810
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2810
ugaagguaau cucagaguct t 21

<210> 2811
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2811
uuuuaaugaa gguaaucuct t 21

<210> 2812
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2812
uacagguuac cuuuuuaaut t 21

<210> 2813
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2813
ucagcguuag uacagguuat t 21

<210> 2814
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2814
uuuaccagcu cagcguuagt t 21

<210> 2815
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2815
guacugucuu ccuuuuacct t 21

<210> 2816
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 2816
auaauuaagu acugucuuct t 21

<210> 2817
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2817
uucuuuaccc auaauuaagt t 21

<210> 2818
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2818
uaucuggagg gcuucuuuat t 21

<210> 2819
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2819
auuguauuuu aucuggaggt t 21

<210> 2820
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2820
ugaaacugaa auuguauuut t 21

<210> 2821
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2821
guagauguac cugaaacugt t 21

<210> 2822
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2822
ucuaaagggu agauguacct t 21

<210> 2823
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2823
aggucaagga aucuaaaggt t 21

<210> 2824
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2824
uauucaaucc aggucaaggt t 21

<210> 2825
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2825
cuaggccagu auucaaucct t 21

<210> 2826
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2826
uguugugucu cuaggccagt t 21

<210> 2827
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2827
gaugaacaug uugugucuct t 21

<210> 2828
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2828
aaugcuugac acgaugaact t 21

<210> 2829
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>

<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2829
uuagcuaaaa augcuugact t 21

<210> 2830
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2830
aaauucaucu aaauuagcut t 21

<210> 2831
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2831
aucuucggca aauucaucut t 21

<210> 2832
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2832

uuuaaaaaga uaucuucggt t 21

<210> 2833
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2833
uuagcaucca uuuaaaaagt t 21

<210> 2834
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2834
uucaggaauu uuagcaucct t 21

<210> 2835
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2835
cugaacuuca ggaauuuuat t 21

<210> 2836

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2836
aacuguaugc agcugaacut t 21

<210> 2837
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2837
auaagugcaa acuguaugct t 21

<210> 2838
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2838
acaacaggag uccauaagut t 21

<210> 2839
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2839
acuucaacaa caggagucct t 21

<210> 2840
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2840
aaaaaaacga acuucaacat t 21

<210> 2841
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2841
aaaagaagaa aacaaaaaat t 21

<210> 2842
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2842
aauguuuaaa aaaagaagat t 21

<210> 2843
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2843
agcuaugaau guuuaaaaat t 21

<210> 2844
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2844
uacaaauaag accagcuaut t 21

<210> 2845
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2845
ugagcuuuac aaauaagact t 21

<210> 2846
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2846
ucuaaguaaa gugagcuuut t 21

<210> 2847
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2847
agugccacua auucuaagut t 21

<210> 2848
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2848
aauaaaagca agugccacut t 21

<210> 2849
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2849
aucauucucu aauaaaagct t 21

<210> 2850
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2850
agcauuugaa aucauucuct t 21

<210> 2851
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2851
aaaguuacag cauuugaaat t 21

<210> 2852
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2852
uguuauuuca gaaaguuact t 21

<210> 2853
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2853
uccaaggcca uguuauuuct t 21

<210> 2854
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2854
gucuucaugc ccuccaaggt t 21

<210> 2855
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2855
guaucugucu ucaugcccut t 21

<210> 2856
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2856
auaaccuugg aggaguauct t 21

<210> 2857
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2857
uguccaauaa ccuuggaggt t 21

<210> 2858
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2858
uuuauuguuu ccggugucct t 21

<210> 2859
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2859
uguuccaauu uauuguuuct t 21

<210> 2860
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2860
uuugaggagg uguuccaaut t 21

<210> 2861
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2861
ugagugguag guuugaggat t 21

<210> 2862
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2862
aaacauuccu gagugguagt t 21

<210> 2863
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2863
uucggcccca gcaaacauut t 21

<210> 2864
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2864
uguucuuucg gccccagcat t 21

<210> 2865
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2865
uuucaaugga cuguucuuut t 21

<210> 2866
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2866
guaauacucc cuuucaaugt t 21

<210> 2867
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2867
cauguuuuug uaauacucct t 21

<210> 2868
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2868
caagcaaagg ccauguuuut t 21

<210> 2869
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2869
uuuucuuuca agcaaaggct t 21

<210> 2870
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2870
uuccuuggua uuuucuuuct t 21

<210> 2871
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 2871
ucaguuuccu guuccuuggt t 21

<210> 2872
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2872
caggcuuuaa ugaucaguut t 21

<210> 2873
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2873
aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 2874
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2874
aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 2875
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2875
aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 2876
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2876
aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 2877
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2877
aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 2878
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2878
aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 2879
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2879
aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 2880
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2880
aagcaagaua uuuuuataau a 21

<210> 2881
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2881
aagcaagaua uuuuuataau a 21

<210> 2882
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2882
aagcaagaua uuuuuataau a 21

<210> 2883
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2883
aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 2884
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2884
aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 2885
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2885
aagcaagaua uuuuuauaau a 21

<210> 2886
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2886
uauuauaaaa auaucuugcu uuu 23

<210> 2887
<211> 25
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2887
uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2888
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2888
uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2889
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2889
uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2890
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：

合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2890
uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2891
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2891
uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2892
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2892
uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2893
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：

合成寡核苷酸

<400> 2893
uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2894
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2894
uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2895
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2895
uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2896
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2896
uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2897
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2897
uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2898
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2898
uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

<210> 2899
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的敘述：
合成寡核苷酸

<220>
<223> 經組合之 DNA/RNA 分子的敘述：
合成寡核苷酸

<400> 2899
uauuauaaaa auaucuugcu uuutt 25

第 112108125 號專利申請案
113 年 12 月 3 日修正替換頁

申請專利範圍

1. 一種抑制補體成分 C5 表現之雙股核糖核酸(dsRNA)劑的鹽類，其中該 dsRNA 劑包含形成雙股區之正義股與反義股，

其中該正義股包含 SEQ ID NO:2876 的核苷酸序列 5’-asasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuuAfuAfaua - 3’ ，且該反義股包含 SEQ ID NO:2889 的核苷酸序列 5’-usAfsUfuAfuaAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT - 3’ ，

其中，a、c、g 與 u 分別為 2’-O-甲基(2’-OMe) A、C、G 與 U；Af、Cf、Gf 與 Uf 分別為 2’-氟 A、C、G 與 U；dT 為去氧-胸腺嘧啶核苷酸；及 s 為硫代磷酸酯鍵結基。

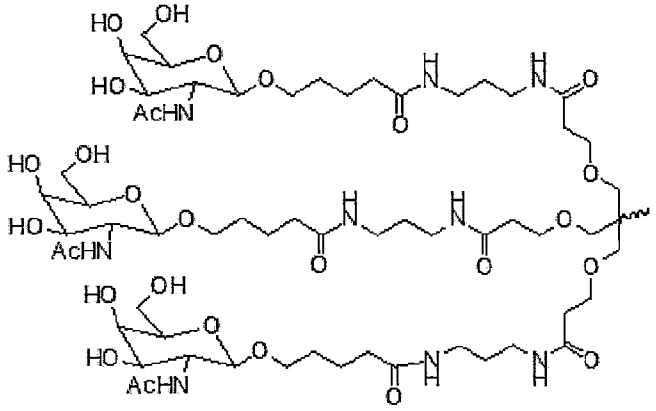
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之鹽類，其中該 dsRNA 劑進一步包含配體。

3. 如申請專利範圍第 2 項所述之鹽類，其中該配體係接合在該 dsRNA 劑之正義股之 3'終端。

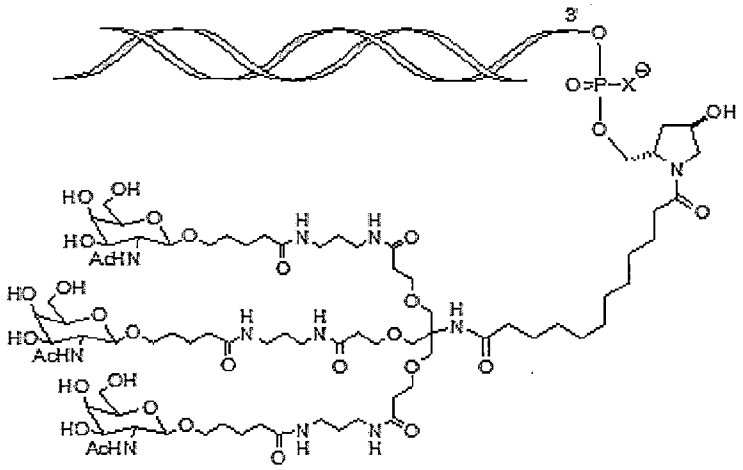
4. 如申請專利範圍第 3 項所述之鹽類，其中該配體為 N-乙醯基半乳糖胺(GalNAc)衍生物。

5. 如申請專利範圍第 3 項所述之鹽類，其中該配體為利用二價或三價之分支鏈結子附接之一或多種 GalNAc 衍生物。

6. 如申請專利範圍第 3 項所述之鹽類，其中該配體為：



7. 如申請專利範圍第 6 項所述之鹽類，其中該 dsRNA 劑係接合如下所示之配體：



且其中 X 為 O 或 S。

8. 如申請專利範圍第 7 項所述之鹽類，其中 X 為 O。

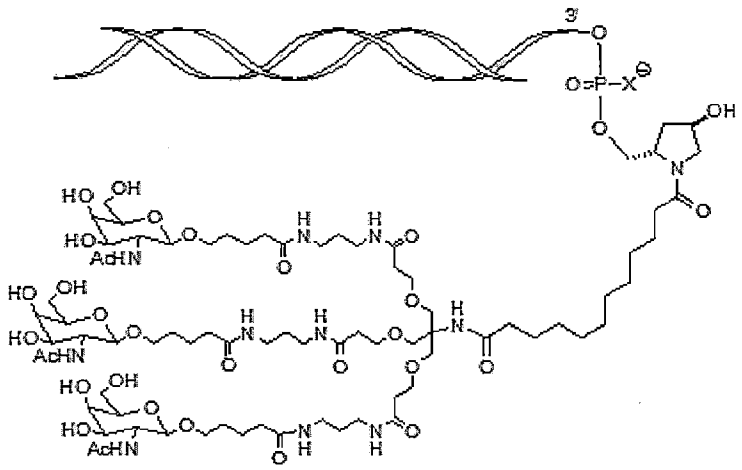
9. 一種抑制補體成分 C5 表現之雙股核糖核酸(dsRNA)劑的鹽類，其中該 dsRNA 劑包含形成雙股區之正義股與反義股，

其中該正義股包含 SEQ ID NO:2876 的核苷酸序列 5’ - asasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuuAfuAfaua - 3’ ，且該反義股包含 SEQ ID NO:2889 的核苷酸序列 5’ - usAfsUfuAfuaAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT - 3’ ，

其中，a、c、g 與 u 分別為 2’ -O-甲基(2’ -OMe) A、C、

G 與 U；Af、Cf、Gf 與 Uf 分別為 2’-氟 A、C、G 與 U；dT 為去氧-胸腺嘧啶核苷酸；及 s 為硫代磷酸酯鍵結基；

其中，該正義股之 3’終端係如下方案所示接合至配體：



；以及

其中 X 為 O。

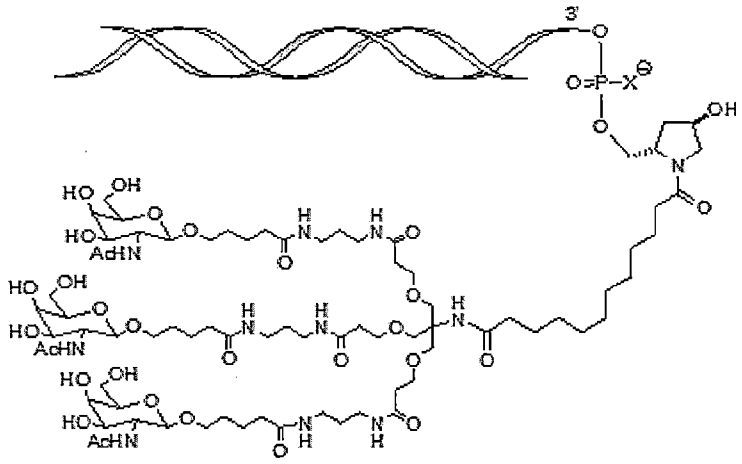
10. 一種抑制補體成分 C5 表現之雙股核糖核酸(dsRNA)劑的鹽類，

其中該 dsRNA 劑包含形成雙股區之正義股與反義股，

其中該正義股由 SEQ ID NO:2876 的核苷酸序列 5’-asasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuuAfuAfaua-3’所組成，且該反義股由 SEQ ID NO:2889 的核苷酸序列 5’-usAfsUfuAfuaAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT-3’所組成，

其中，a、c、g 與 u 分別為 2’-O-甲基(2’-OMe) A、C、G 與 U；Af、Cf、Gf 與 Uf 分別為 2’-氟 A、C、G 與 U；dT 為去氧-胸腺嘧啶核苷酸；及 s 為硫代磷酸酯鍵結基；

其中，該正義股之 3’終端係如下方案所示接合至配體：



；以及

其中 X 為 O。

11. 一種包含如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之鹽類之細胞。

12. 一種抑制補體成分 C5 基因表現之醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之鹽類。

13. 如申請專利範圍第 12 項所述之醫藥組成物，其中該鹽類係存在於未經過緩衝之溶液中。

14. 如申請專利範圍第 13 項所述之醫藥組成物，其中該未經過緩衝之溶液為生理鹽水或水。

15. 如申請專利範圍第 12 項所述之醫藥組成物，其中該鹽類係存在於緩衝溶液中。

16. 如申請專利範圍第 15 項所述之醫藥組成物，其中該緩衝溶液包含乙酸鹽、檸檬酸鹽、醇溶穀蛋白、碳酸鹽、或磷酸鹽或其任何組合。

17. 如申請專利範圍第 15 項所述之醫藥組成物，其中該緩衝溶液係磷酸鹽緩衝之生理鹽水(PBS)。

18. 一種於體外抑制細胞中補體成分 C5 表現之方法，該方法包

括：

(a)將細胞與如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之鹽類或如申請專利範圍第 12 至 17 項中任一項所述之醫藥組成物接觸；與

(b)將步驟(a)產生之細胞維持一段足以達到補體成分 C5 基因之 mRNA 轉錄物降解之時間，藉以抑制該細胞中補體成分 C5 基因之表現。

19. 如申請專利範圍第 18 項所述之方法，其中該細胞在個體內。

20. 如申請專利範圍第 19 項所述之方法，其中該個體為人類。

21. 如申請專利範圍第 18 項所述之方法，其中該補體成分 C5 表現係被抑制至少 30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%或 100%。

22. 一種如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之鹽類或如申請專利範圍第 12 至 17 項中任一項所述之醫藥組成物於製備治療罹患可因降低補體成分 C5 表現而受益之疾病或病變之個體之藥物的用途。

23. 一種如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之鹽類或如申請專利範圍第 12 至 17 項中任一項所述之醫藥組成物於製備預防罹患可因降低補體成分 C5 表現而受益之疾病或病變之個體的至少一種症狀之藥物的用途。

24. 如申請專利範圍第 22 項所述之用途，其中該鹽類或醫藥組成物降低個體中血管內溶血、安定血紅素含量及/或減少 C5 蛋白質累積。

25. 如申請專利範圍第 22 項所述之用途，其中該病變為補體成分

C5-相關疾病。

26. 如申請專利範圍第 25 項所述之用途，其中該補體成分 C5-相關疾病係選自下列各物所成群組：陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)、氣喘、類風濕關節炎(RA)；抗磷脂抗體症候群；狼瘡腎炎；缺血-再灌流傷害；典型或感染性溶血性尿毒症候群(tHUS)；緻密沉積物疾病(DDD)；視神經脊髓炎(NMO)；多源性運動神經病變(MMN)；多發性硬化(MS)；黃斑部病變；溶血、肝臟酵素增加、與低血小板(HELLP)症候群；血栓性血小板減少紫斑症(TTP)；自發性死胎；泛免疫血管炎；表皮溶解水皰症；反複性死胎；子癇前症、創傷性腦傷害、重症肌無力、冷凝集素疾病、皮肌炎類天疱瘡、志賀氏菌毒素大腸桿菌相關性溶血性尿毒症候群、C3 腎病變、抗嗜中性白血球細胞質抗體相關性血管炎、體液與血管移植排斥、移植物功能障礙、心肌梗塞、同種異基因移植術、敗血症、冠狀動脈疾病、皮肌炎、葛蕊夫茲氏症(Graves’ Disease)、動脈粥狀硬化、阿茲海默症、全身性發炎反應敗血症、敗血性休克、脊柱傷害、腎小球腎炎、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto’ s thyroiditis)、第 I 型糖尿病、乾癬、天疱瘡、自體免疫溶血性貧血(AIHA)、ITP、肺出血-腎炎症候群(Goodpasture syndrome)、得高斯氏(Degos)疾病、抗磷脂症候群(APS)、嚴重 APS(CAPS)、心血管病變、心肌炎、腦血管病變、周邊血管病變、腎血管病變、腸系膜/腸道血管病變、血管炎、過敏性紫斑腎炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis)、全身性紅斑狼瘡相關性血管炎、類風濕關節炎相關性血管

炎、免疫複合體血管炎、高安氏症(Takayasu’s disease)、擴張型心肌病變、糖尿病性血管病變、川崎氏病(Kawasaki’s disease)(動脈炎)、靜脈空氣栓塞(VGE)、與支架置入後之再狹窄、旋轉性動脈粥樣硬化切除術、膜性腎病變、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)與經皮冠狀動脈血管造型術(PTCA)。

27. 如申請專利範圍第 26 項所述之用途，其中該補體成分 C5-相關疾病為陣發性夜間血紅素尿症(PNH)。
28. 如申請專利範圍第 26 項所述之用途，其中該補體成分 C5-相關疾病為非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)。
29. 如申請專利範圍第 22 項所述之用途，其中該個體為人類。
30. 如申請專利範圍第 22 項所述之用途，其進一步包括抗補體成分 C5 抗體或其抗原結合片段。
31. 如申請專利範圍第 30 項所述之用途，其中該抗補體成分 C5 抗體或其抗原結合片段是艾庫組單抗(eculizumab)。
32. 如申請專利範圍第 22 項所述之用途，其中該鹽類係以 0.01 mg/kg 至 10 mg/kg 或 0.5 mg/kg 至 50 mg/kg 之劑量投藥。
33. 如申請專利範圍第 22 項所述之用途，其中該鹽類係以 10 mg/kg 至 30 mg/kg 之劑量投藥。
34. 如申請專利範圍第 22 項所述之用途，其中該鹽類係以選自下列各物所成群組之劑量投藥：0.5 mg/kg、1 mg/kg、1.5 mg/kg、3 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、與 30 mg/kg。
35. 如申請專利範圍第 22 項所述之用途，其中該鹽類係一週投藥一次。

36. 如申請專利範圍第 22 項所述之用途，其中該鹽類係一週投藥 2 次。

37. 如申請專利範圍第 22 項所述之用途，其中該鹽類係一個月投藥 2 次。

38. 如申請專利範圍第 22 項所述之用途，其中該鹽類係皮下投藥。

39. 如申請專利範圍第 22 項所述之用途，其進一步包括測定該個體血紅素與/或 LDH 含量。

40. 一種醫療有效量之雙股核糖核酸(dsRNA)劑的鹽類於製備治療罹患可因降低補體成分 C5 表現而受益之疾病或病變的個體之藥物的用途，其中該 dsRNA 劑包含形成雙股區之正義股與反義股，

其中該正義股包含 SEQ ID NO:2876 的核苷酸序列 5’ - asasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuuAfuAfaua - 3’ ，且該反義股包含 SEQ ID NO:2889 的核苷酸序列 5’ - usAfsUfuAfuaAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT - 3’ ，

其中，a、c、g 與 u 分別為 2’ -O-甲基(2’ -OMe) A、C、G 與 U；Af、Cf、Gf 與 Uf 分別為 2’ -氟 A、C、G 與 U；dT 為去氧-胸腺嘧啶核苷酸；及 s 為硫代磷酸酯鍵結基；以及

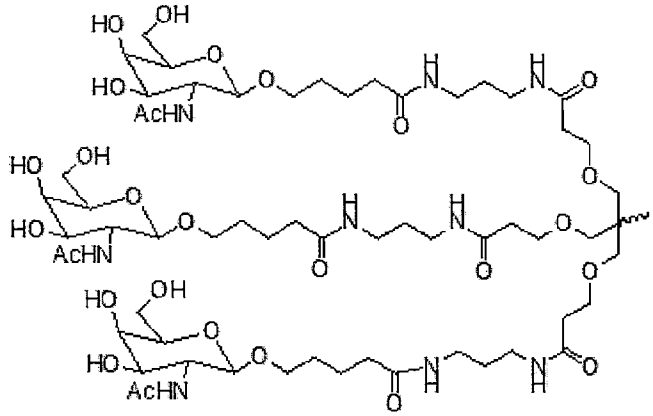
其中，該鹽類與抗補體成分 C5 抗體或其抗原結合片段一同投藥。

41. 如申請專利範圍第 40 項所述之用途，其中該 dsRNA 劑進一步包含配體。

42. 如申請專利範圍第 41 項所述之用途，其中該配體係接合在該 dsRNA 劑之正義股之 3'終端。

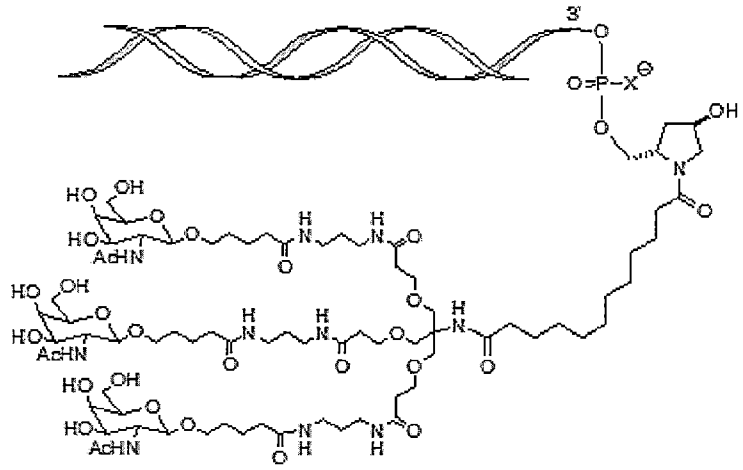
43. 如申請專利範圍第 42 項所述之用途，其中該配體為利用二價或三價之分支鏈結子附接之一或多種 GalNAc 衍生物。

44. 如申請專利範圍第 42 項所述之用途，其中該配體為：



。

45. 如申請專利範圍第 44 項所述之用途，其中該 dsRNA 劑係接合如下所示之配體：



且其中 X 為 O 或 S。

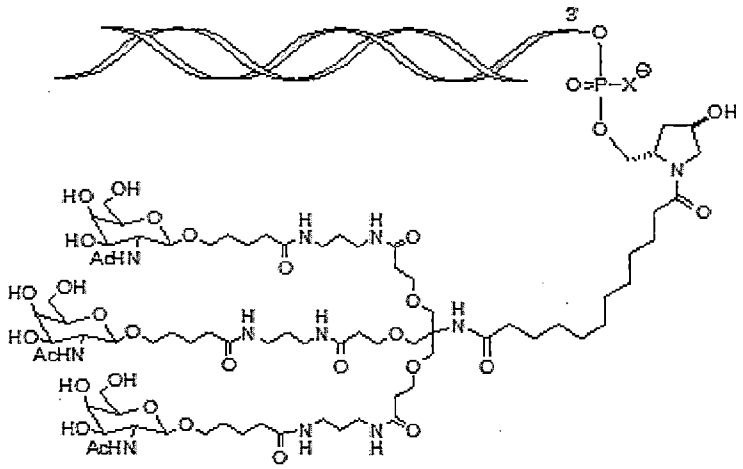
46. 如申請專利範圍第 45 項所述之用途，其中 X 為 O。

47. 一種醫療有效量之雙股核糖核酸(dsRNA)劑的鹽類於製備治療罹患可因降低補體成分 C5 表現而受益之疾病或病變的個體之藥物的用途，其中該 dsRNA 劑包含形成雙股區之正義股與反義股，

其中該正義股包含 SEQ ID NO:2876 的核苷酸序列 5’ - asasGfcAfaGfaUfAfUfuUfuuAfuAfaua - 3’ ，且該反義股包含 SEQ ID NO:2889 的核苷酸序列 5’ - usAfsUfuAfuaAfaAfauaUfcUfuGfcuususudTdT - 3’ ，

其中，a、c、g 與 u 分別為 2’ -O-甲基(2’ -OMe) A、C、G 與 U；Af、Cf、Gf 與 Uf 分別為 2’ -氟 A、C、G 與 U；dT 為去氧-胸腺嘧啶核苷酸；及 s 為硫代磷酸酯鍵結基；

其中，該正義股之 3'終端係如下方案所示接合至配體：



，其中 X 為 O；以及

其中，該鹽類與抗補體成分 C5 抗體或其抗原結合片段一同投藥。

48. 如申請專利範圍第 47 項所述之用途，其中該鹽類係存在於未經過緩衝之溶液中。

49. 如申請專利範圍第 48 項所述之用途，其中該未經過緩衝之溶液為生理鹽水或水。

50. 如申請專利範圍第 47 項所述之用途，其中該鹽類係存在於緩衝溶液中。

51. 如申請專利範圍第 50 項所述之用途，其中該緩衝溶液包含乙酸鹽、檸檬酸鹽、醇溶穀蛋白、碳酸鹽、或磷酸鹽或其任何組合。

52. 如申請專利範圍第 50 項所述之用途，其中該緩衝溶液係磷酸鹽緩衝之生理鹽水(PBS)。

53. 如申請專利範圍第 40 至 52 項中任一項所述之用途，其中該抗補體成分 C5 抗體是艾庫組單抗(eculizumab)。

54. 如申請專利範圍第 40 至 52 項中任一項所述之用途，其中該鹽類在該個體中降低血管內溶血、安定血紅素含量及/或減少 C5 蛋白質含量。

55. 如申請專利範圍第 40 至 52 項中任一項所述之用途，其中該疾病或病變為補體成分 C5-相關疾病。

56. 如申請專利範圍第 55 項所述之用途，其中該補體成分 C5-相關疾病係選自下列各物所成群組：陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)、氣喘、類風濕關節炎(RA)；抗磷脂抗體症候群；狼瘡腎炎；缺血-再灌流傷害；典型或感染性溶血性尿毒症候群(tHUS)；緻密沉積物疾病(DDD)；視神經脊髓炎(NMO)；多源性運動神經病變(MMN)；多發性硬化(MS)；黃斑部病變；溶血、肝臟酵素增加、與低血小板(HELLP)症候群；血栓性血小板減少紫斑症(TTP)；自發性死胎；泛免疫血管炎；表皮溶解水皰症；反複性死胎；子癇前症、創傷性腦傷害、重症肌無力、冷凝集素疾病、皮肌炎類天疱瘡、志賀氏菌毒素大腸桿菌相關性溶血性尿毒症候群、C3 腎病變、抗嗜中性白血球細胞質抗體相關性血管炎、

體液與血管移植排斥、移植物功能障礙、心肌梗塞、同種異基因移植術、敗血症、冠狀動脈疾病、皮肌炎、葛蕊夫茲氏症(Graves' Disease)、動脈粥狀硬化、阿茲海默症、全身性發炎反應敗血症、敗血性休克、脊柱傷害、腎小球腎炎、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、第 I 型糖尿病、乾癬、天疱瘡、自體免疫溶血性貧血(AIHA)、ITP、肺出血-腎炎症候群(Goodpasture syndrome)、得高斯氏(Degos)疾病、抗磷脂症候群(APS)、嚴重 APS(CAPS)、心血管病變、心肌炎、腦血管病變、周邊血管病變、腎血管病變、腸系膜/腸道血管病變、血管炎、過敏性紫斑腎炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis)、全身性紅斑狼瘡相關性血管炎、類風濕關節炎相關性血管炎、免疫複合體血管炎、高安氏症(Takayasu's disease)、擴張型心肌病變、糖尿病性血管病變、川崎氏病(Kawasaki's disease)(動脈炎)、靜脈空氣栓塞(VGE)、與支架置入後之再狹窄、旋轉性動脈粥樣硬化切除術、膜性腎病變、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)與經皮冠狀動脈血管造型術(PTCA)。

57. 如申請專利範圍第 55 項所述之用途，其中該補體成分 C5-相關疾病為陣發性夜間血紅素尿症(PNH)。

58. 如申請專利範圍第 55 項所述之鹽類或用途，其中該補體成分 C5-相關疾病為非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)。

59. 如申請專利範圍第 40 至 52 項中任一項所述之用途，其中該個體為人類。

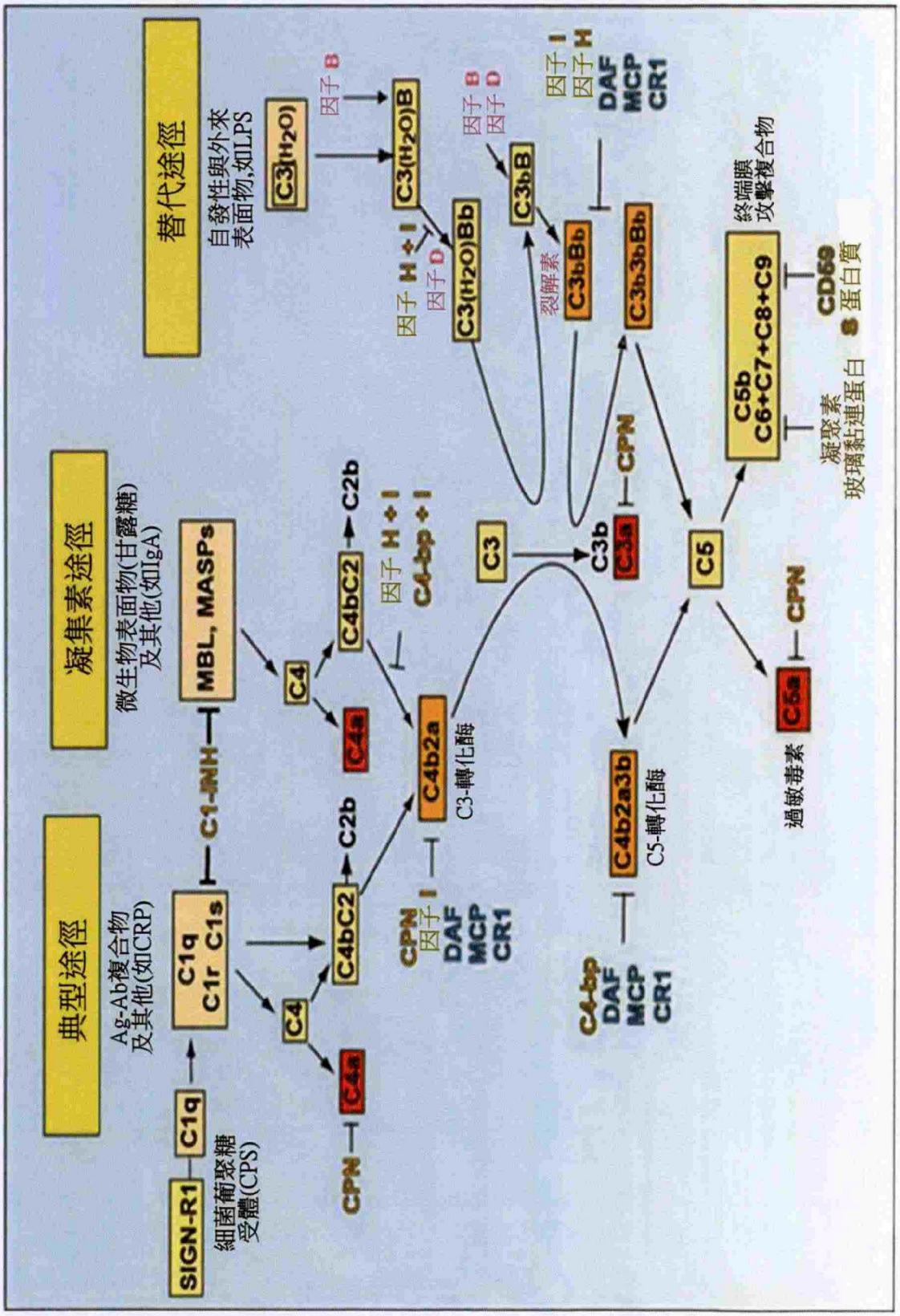
60. 如申請專利範圍第 40 至 52 項中任一項所述之用途，其中該

鹽類包含 0.01 mg/kg 至 10 mg/kg 或 0.5 mg/kg 至 50 mg/kg 之劑量。

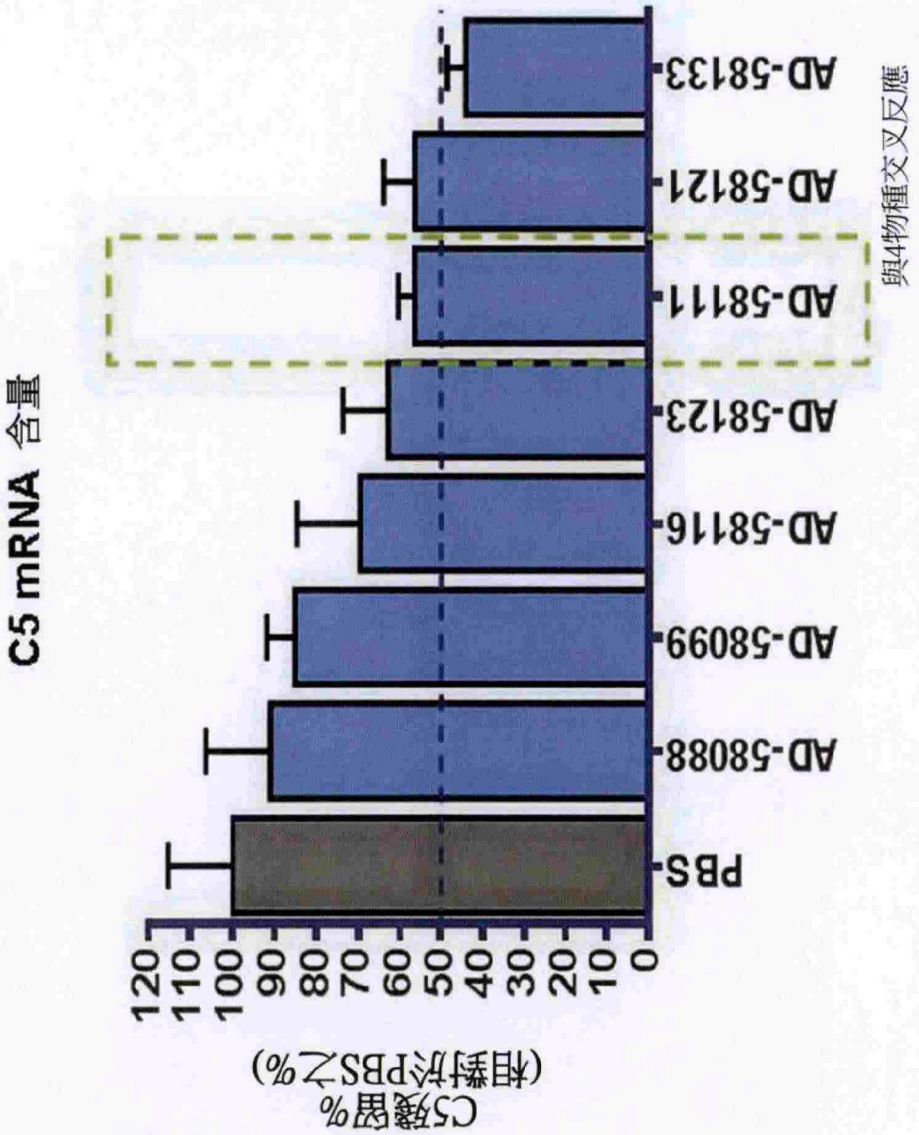
61. 如申請專利範圍第 40 至 52 項中任一項所述之用途，其中該鹽類係對該個體一週投藥一次、一週投藥 2 次或一個月投藥 2 次。

62. 如申請專利範圍第 40 至 52 項中任一項所述之用途，其中該鹽類係皮下投藥。

【發明圖式】


典型途徑
Ag-Ab複合物
及其他(如CRP)
SIGN-R1
C1q
細菌葡聚糖
受體(CPS)
C1q
C1r C1s
C1-INH
MBL, MASPs
凝集素途徑
微生物表面物(甘露糖)
及其他(如IgA)
替代途徑
自發性與外來
表面物,如LPS
C3(H2O)
因子 B
C3(H2O)B
因子 H + I
因子 D
C3(H2O)Bb
因子 B
因子 D
C3bB
因子 I
因子 H
DAF
MCP
CR1
裂解素
C3bBb
C3b3bBb
C4
C4a
C4bC2
C2b
CPN
因子 I
DAF
MCP
CR1
C4b2a
C3-轉化酶
因子 H + I
C4bp + I
C3
C3b
C3a
CPN
C4bp
DAF
MCP
CR1
C4b2a3b
C5-轉化酶
C5
C5b
C6+C7+C8+C9
終端膜
攻擊複合物
凝聚素
玻璃黏連蛋白
S 蛋白質
CD59
過敏毒素
C5a
CPN

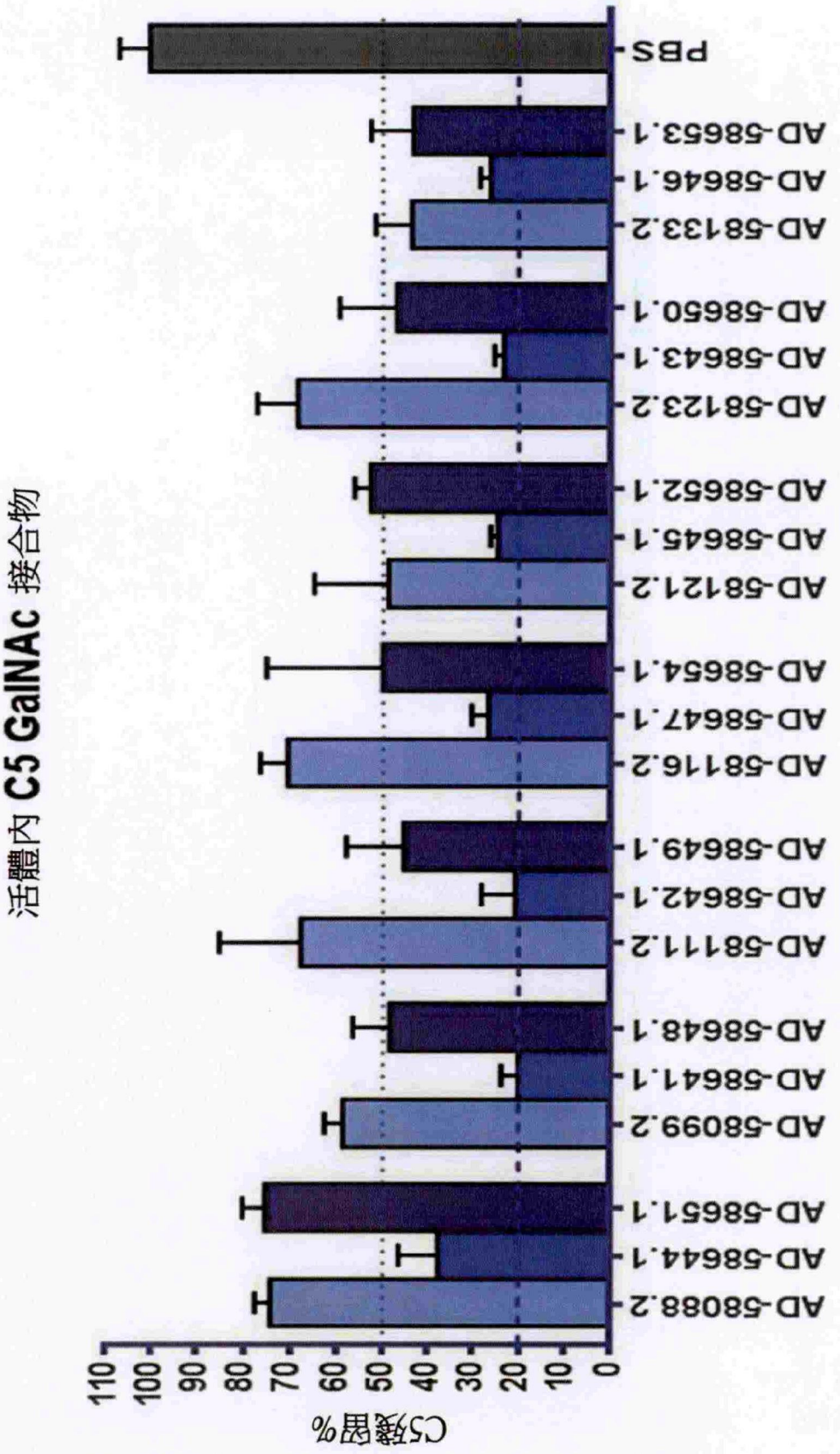
【第1圖】


C5 mRNA 含量
C5殘留%
(相對於PBS之%)
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
PBS
AD-58088
AD-58099
AD-58116
AD-58123
AD-58111
AD-58121
AD-58133
與4物種交叉反應

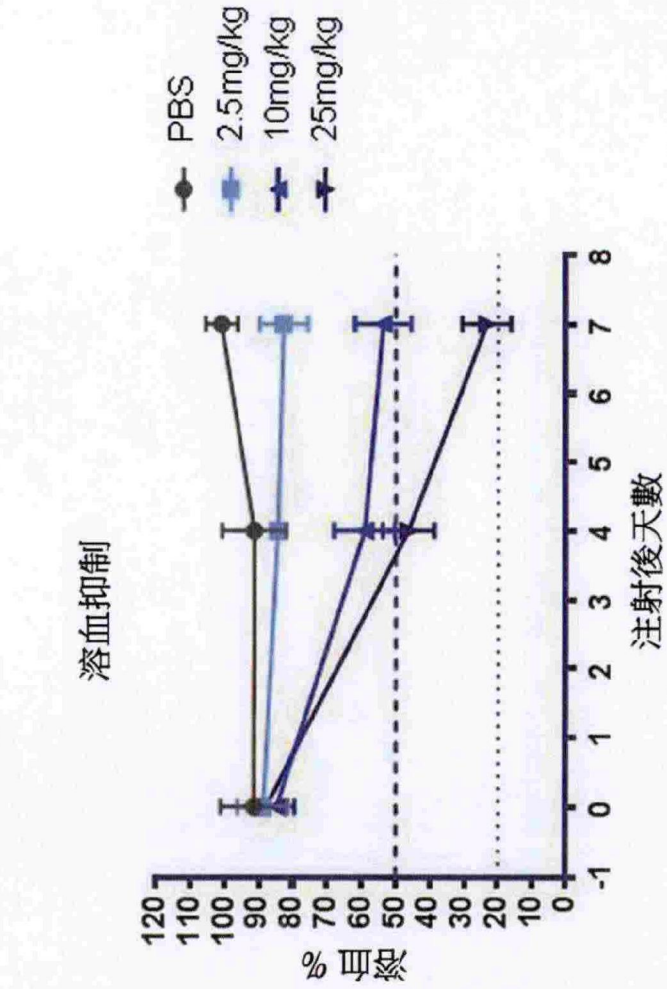
【第2圖】

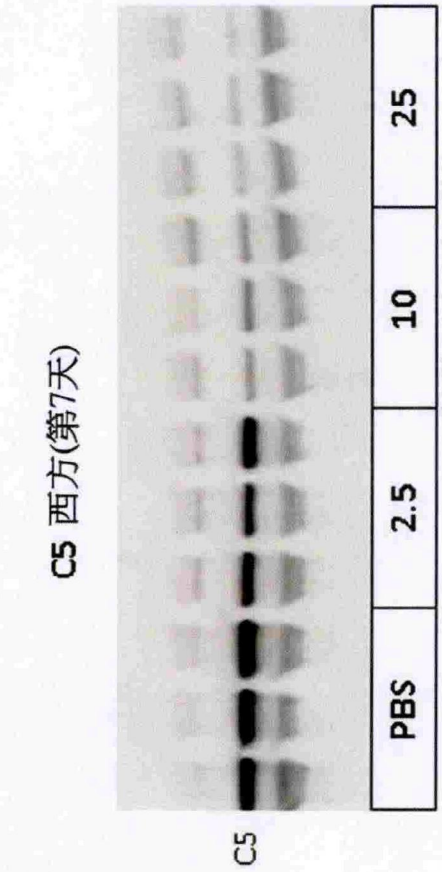

C5殘留%
120
100
80
60
40
20
0
PBS
AD-58642.1
AD-58111.2
AD-58646.1
AD-58133.2

【第3圖】

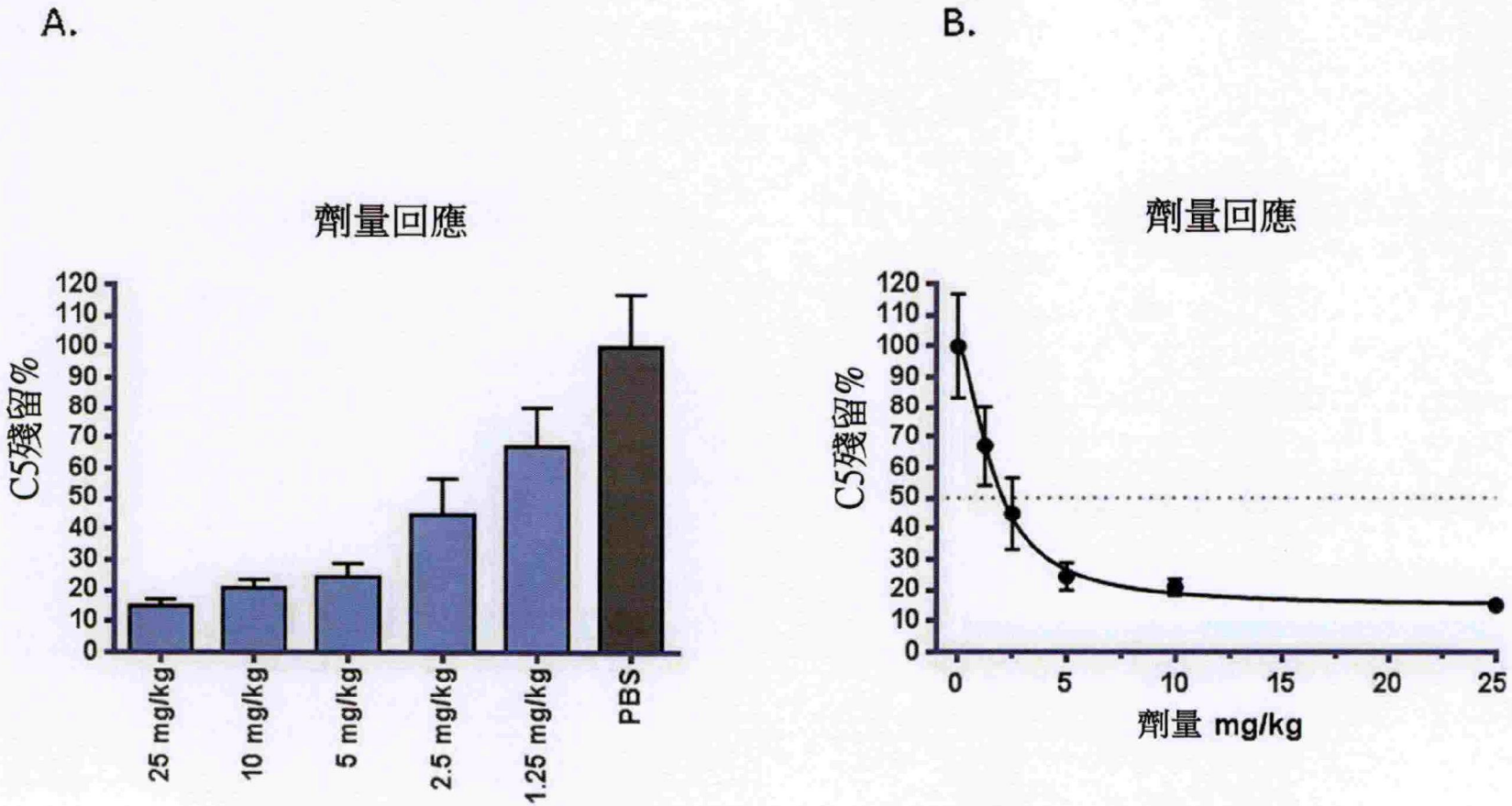

活體內 C5 GalNAc 接合物
C5殘留%
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
PBS
AD-586531
AD-586461
AD-581332
AD-586501
AD-586431
AD-581232
AD-586521
AD-586451
AD-581212
AD-586541
AD-586471
AD-581162
AD-586491
AD-586421
AD-581112
AD-586481
AD-586411
AD-580992
AD-586511
AD-586441
AD-580882

【第4圖】

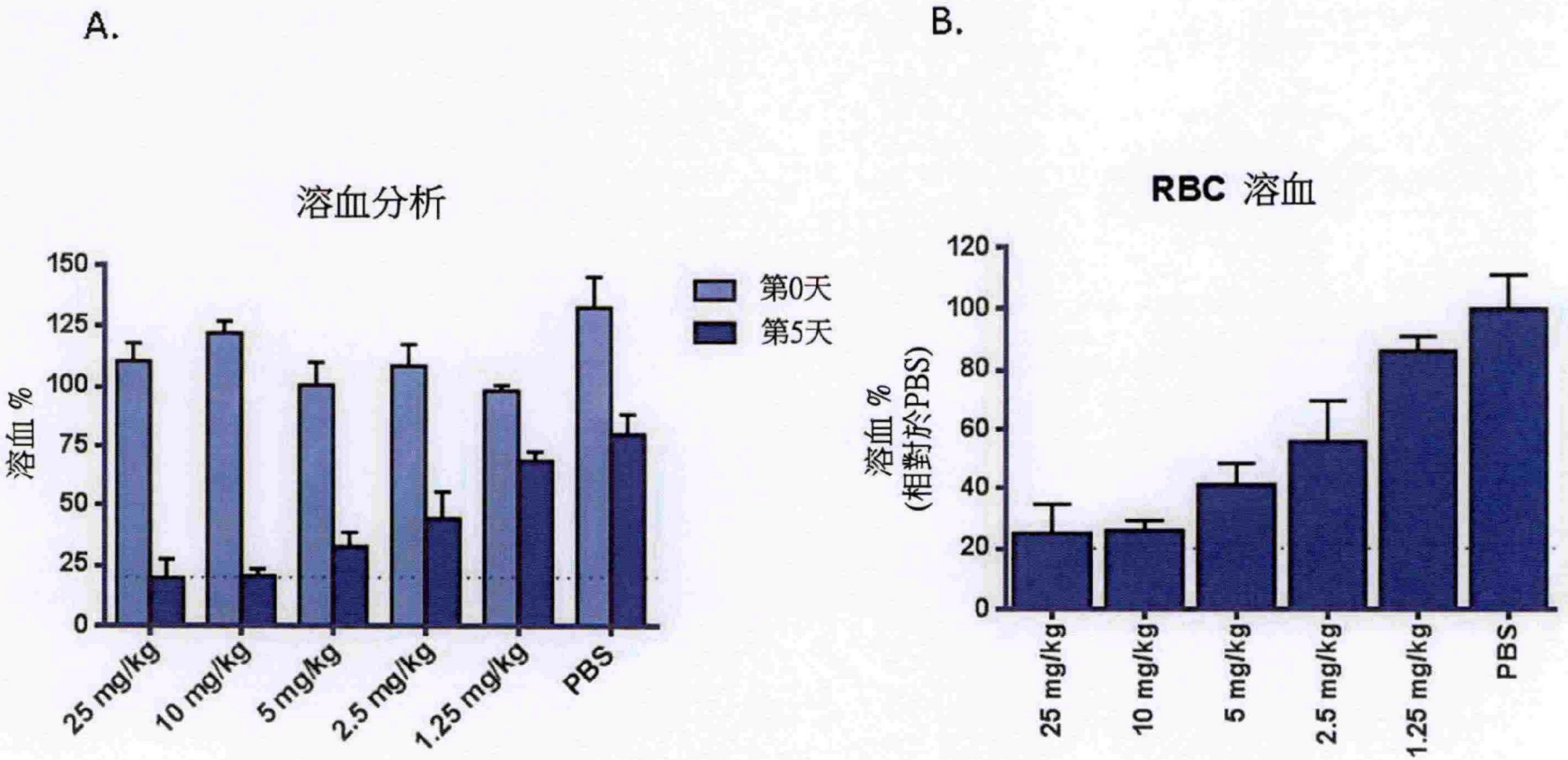

A.
溶血抑制
PBS
2.5mg/kg
10mg/kg
25mg/kg
% 溶血
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-1
0
1
2
3
4
5
6
7
8
注射後天數


B.
C5 西方(第7天)
C5
PBS
2.5
10
25
mg/kg

【第5圖】

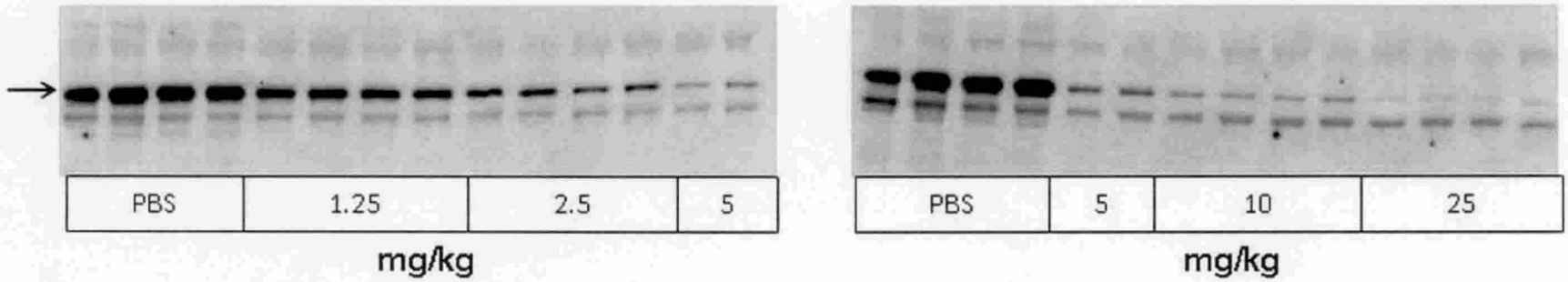

A.
劑量回應
C5殘留%
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
25 mg/kg
10 mg/kg
5 mg/kg
2.5 mg/kg
1.25 mg/kg
PBS
B.
劑量回應
C5殘留%
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
劑量 mg/kg

【第6圖】

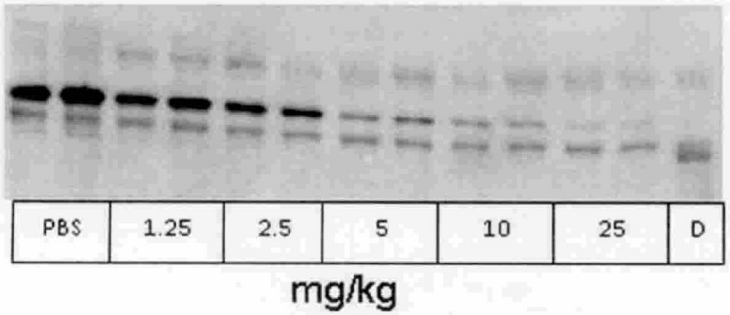

A.
溶血分析
溶血 %
150
125
100
75
50
25
0
第0天
第5天
25 mg/kg
10 mg/kg
5 mg/kg
2.5 mg/kg
1.25 mg/kg
PBS
B.
RBC 溶血
溶血 %
(相對於PBS)
120
100
80
60
40
20
0
25 mg/kg
10 mg/kg
5 mg/kg
2.5 mg/kg
1.25 mg/kg
PBS

【第7圖】

C5 蛋白質靜默 (每組4隻小鼠)\
第5天樣本

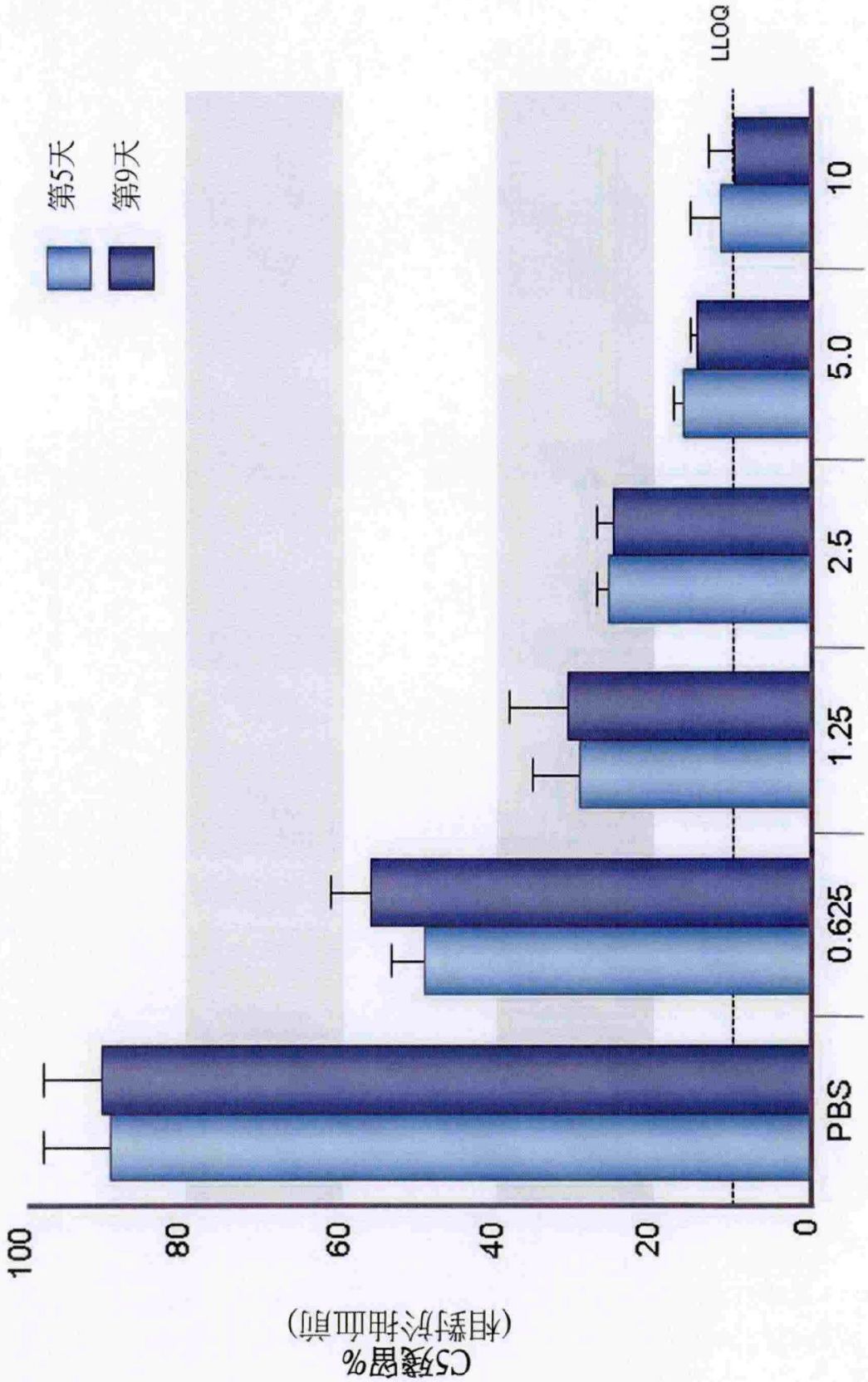


C5 蛋白質靜默 (每組2隻小鼠)

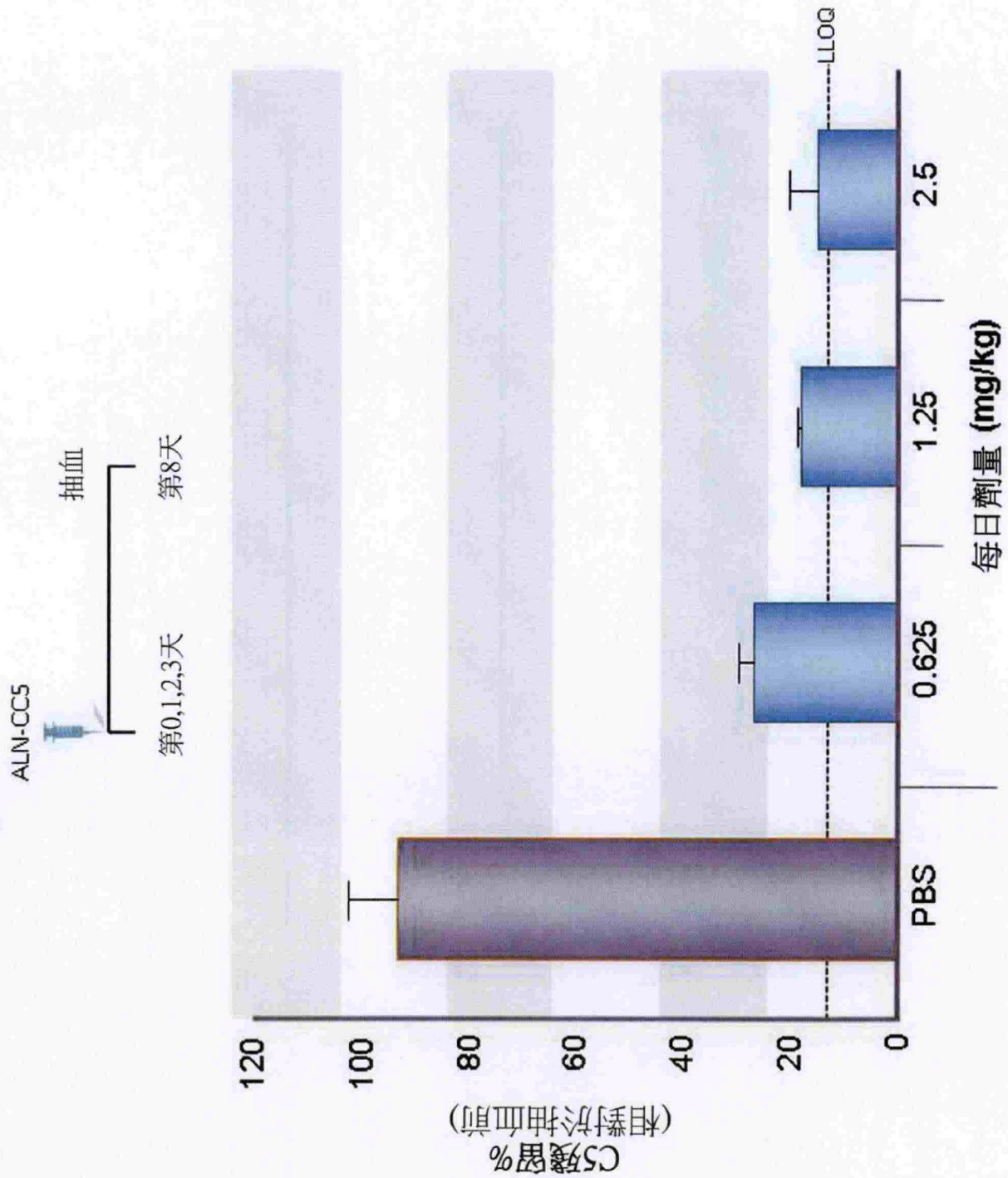


D – C5 缺乏血清 (DBA/2)

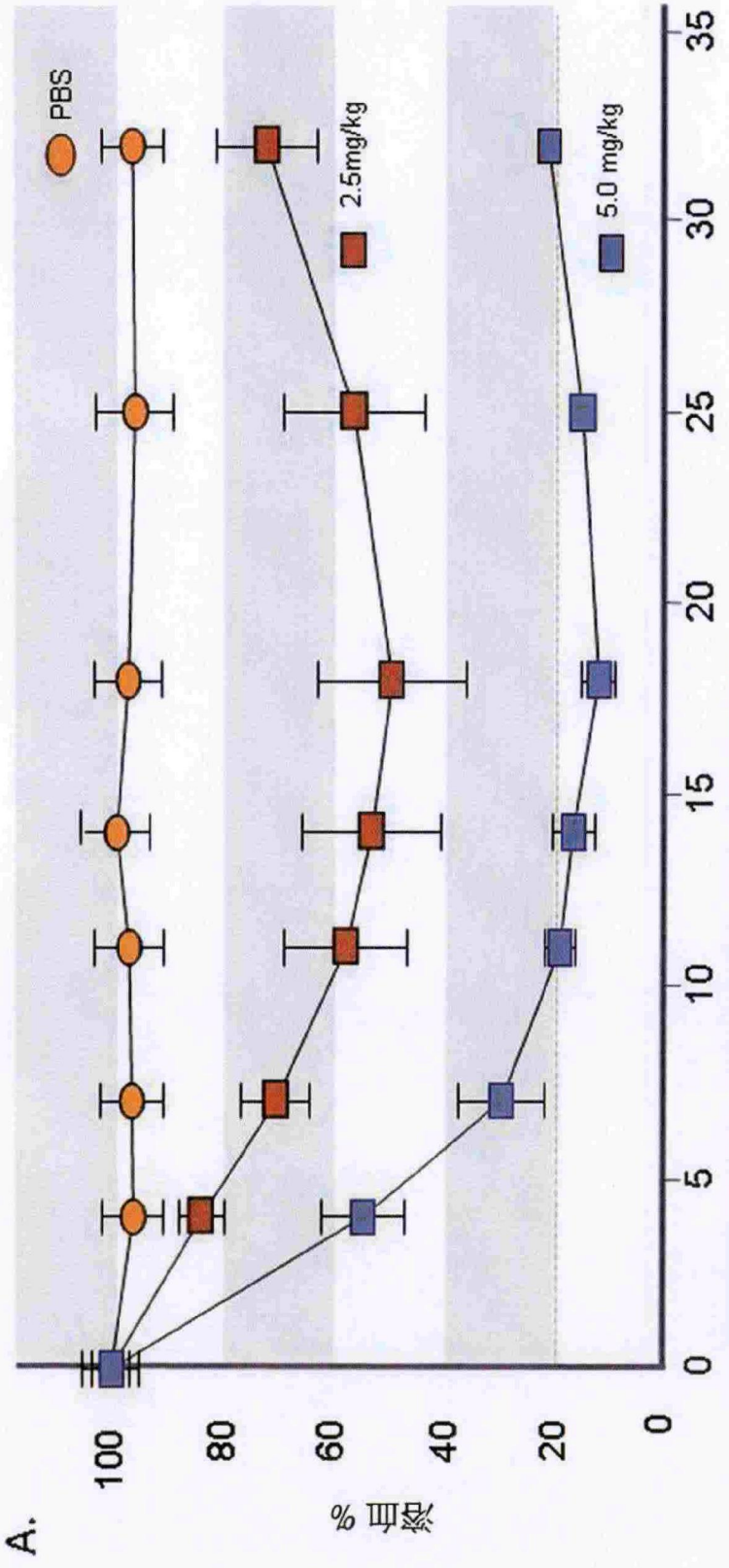
【第8圖】



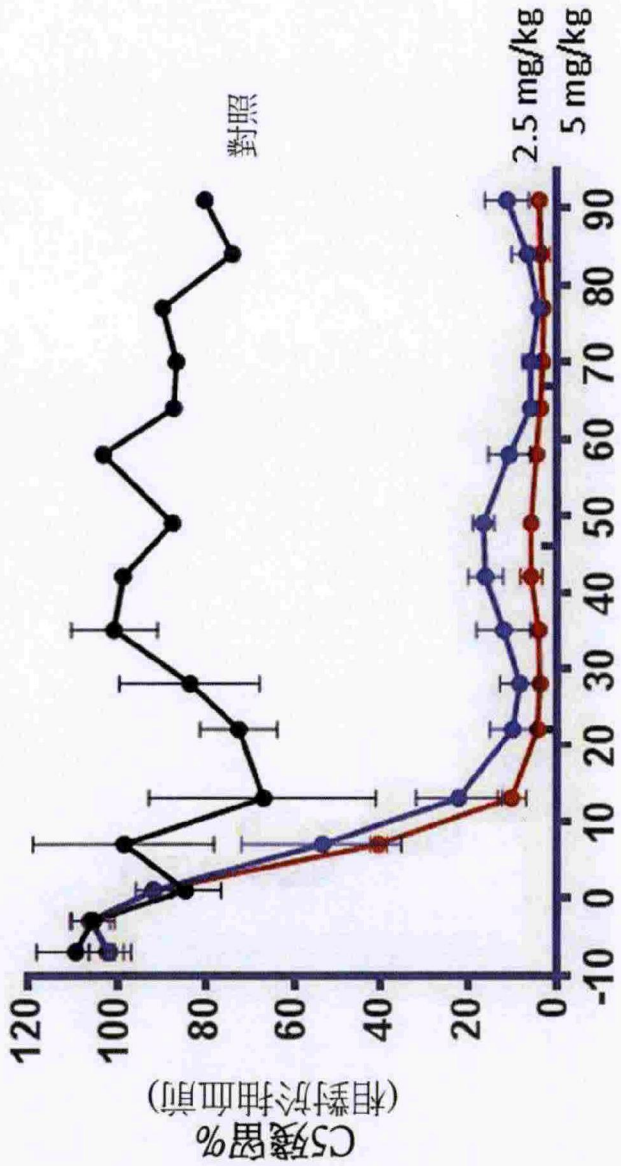
【第9圖】


ALN-CC5
抽血
第0,1,2,3天
第8天
C5殘留%
(相對於抽血前)
120
100
80
60
40
20
0
LLOQ
PBS
0.625
1.25
2.5
每日劑量 (mg/kg)

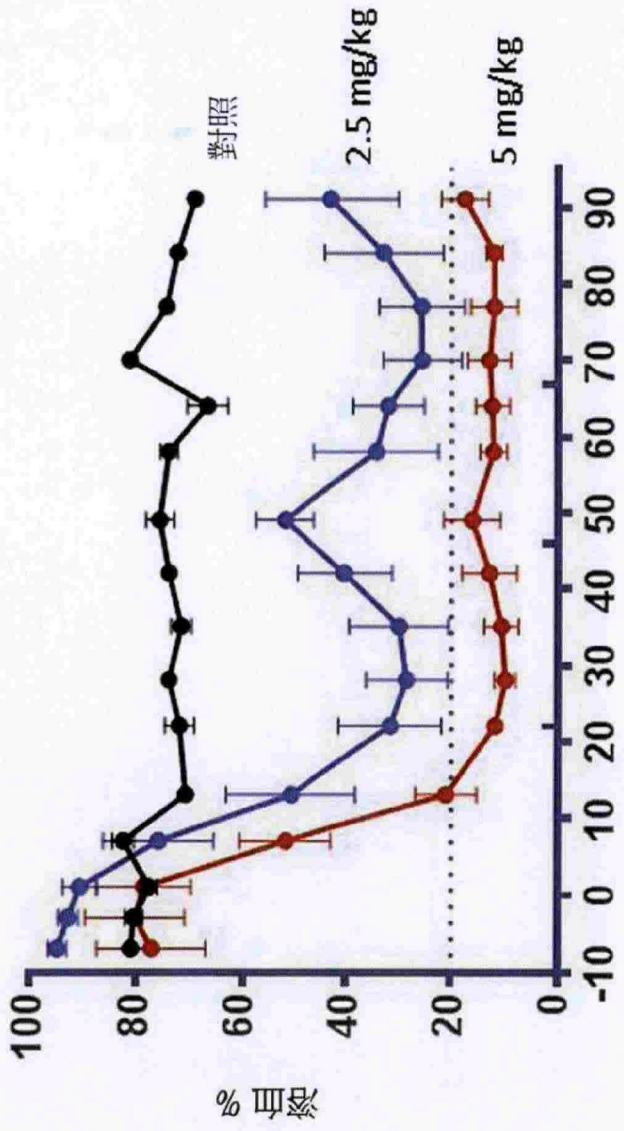
【第10圖】


A.
PBS
2.5mg/kg
5.0 mg/kg
100
80
60
40
20
0
% 血液
0
5
10
15
20
25
30
35
天數
q2w x3
B.
C5
0
4
7
14
18
25
32
研究日

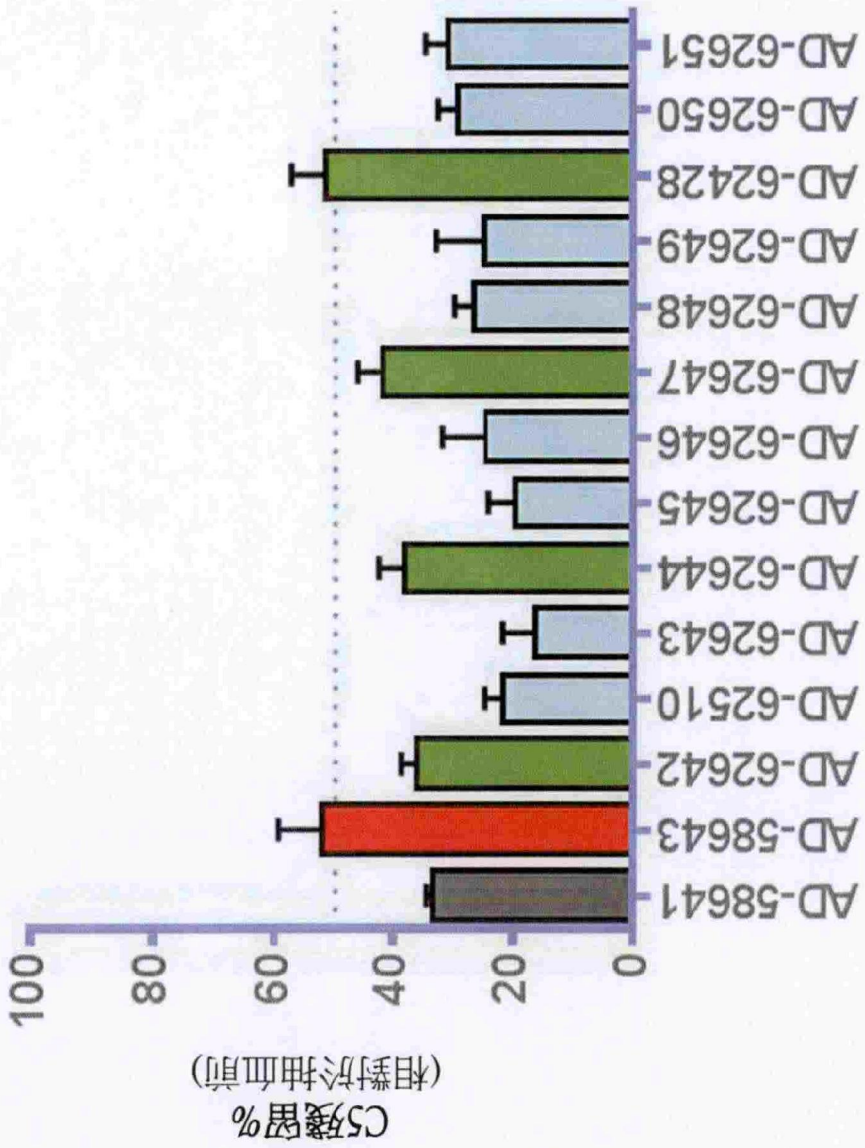
【第11圖】


C5殘留%
(相對於抽血前)
120
100
80
60
40
20
0
-10
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
天數
對照
2.5 mg/kg
5 mg/kg
每3天 x8
每3天 x8

【第12圖】


對照
2.5 mg/kg
5 mg/kg
100
80
60
40
20
0
-10
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
% 血糖
天數

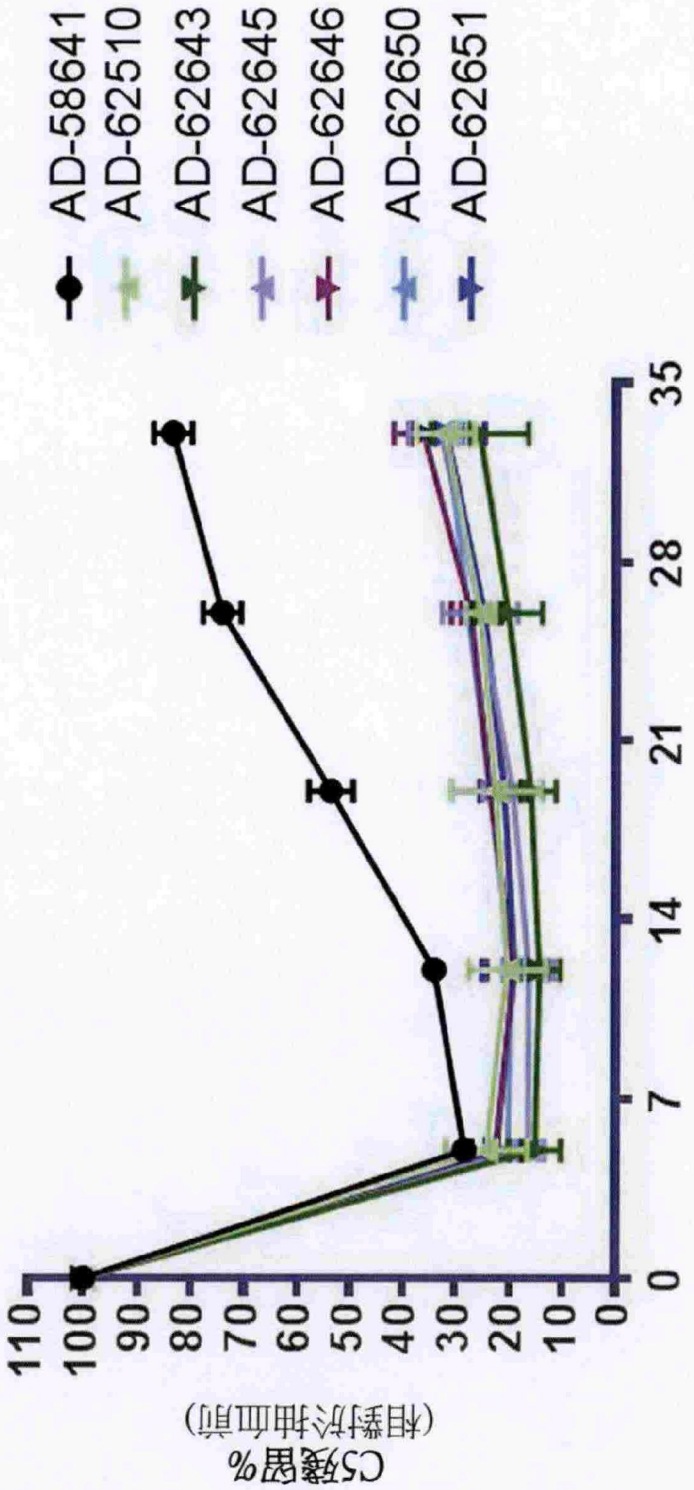
【第13圖】


C5殘留%
(相對於抽血前)
0
20
40
60
80
100
AD-58641
AD-58643
AD-62642
AD-62510
AD-62643
AD-62644
AD-62645
AD-62646
AD-62647
AD-62648
AD-62649
AD-62428
AD-62650
AD-62651

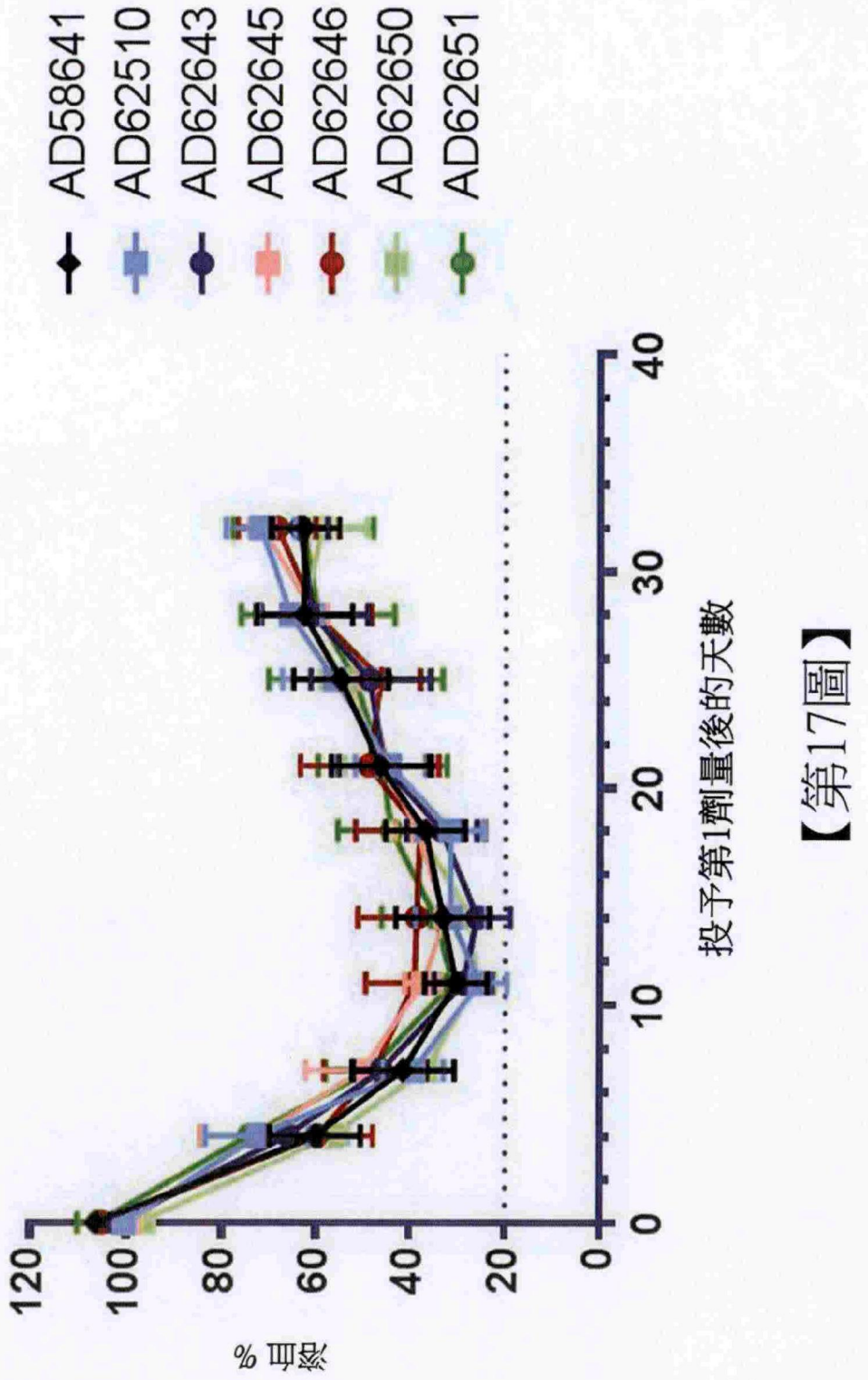
【第14圖】

0.25 mg/kg
0.5 mg/kg
1 mg/kg
2 mg/kg
C5殘留%
(相對於抽血前)
0
20
40
60
80
AD-58641
AD-62510
AD-62643
AD-62645
AD-62646
AD-62650
AD-62651
AD-58641
Exp 29 & 30

【第15圖】


AD-58641
AD-62510
AD-62643
AD-62645
AD-62646
AD-62650
AD-62651
C5殘留%
(相對於抽血前)
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
7
14
21
28
35
天數

【第16圖】


AD58641
AD62510
AD62643
AD62645
AD62646
AD62650
AD62651
120
100
80
60
40
20
0
% 血液
0
10
20
30
40
投予第1劑量後的天數

【第17圖】

SEQ ID NO:1
>gi|38016946|ref|NM_001735.2| 智人補體成分5 (C5),
mRNATATATCCGTGGTTTCCTGCTACCTCCAACCATGGGCCTTTTGGGAATACTTTGTTTTTTAATCTTCCTGGGGAAAACCTGGGGACAGGAGCAAACATAT
GTCATTTCAGCACCAAAAATATTCCGTGTTGGAGCATCTGAAAATATTGTGATTCAAGTTTATGGATACACTGAAGCATTTGATGCAACAATCTCTATTAAAA
GTTATCCTGATAAAAAATTTAGTTACTCCTCAGGCCATGTTCATTTATCCTCAGAGAATAAATTCCAAAACTCTGCAATCTTAACAATACAACCAAAACAATT
GCCTGGAGGACAAAACCCAGTTTCTTATGTGTATTTGGAAGTTGTATCAAAGCATTTTTCAAAATCAAAAAGAATGCCAATAACCTATGACAATGGATTTCTC
TTCATTCATACAGACAAACCTGTTTATACTCCAGACCAGTCAGTAAAAGTTAGAGTTTATTCGTTGAATGACGACTTGAAGCCAGCCAAAAGAGAAACTGTCT
TAACTTTCATAGATCCTGAAGGATCAGAAGTTGACATGGTAGAAGAAATTGATCATATTGGAATTATCTCTTTTCCTGACTTCAAGATTCCGTCTAATCCTAG
ATATGGTATGTGGACGATCAAGGCTAAATATAAAGAGGACTTTTCAACAACTGGAACCGCATATTTTGAAGTTAAAGAATATGTCTTGCCACATTTTTCTGTC
TCAATCGAGCCAGAATATAATTTCATTGGTTACAAGAACTTTAAGAATTTTGAAATTACTATAAAAGCAAGATATTTTTATAATAAAGTAGTCACTGAGGCTG
ACGTTTATATCACATTTGGAATAAGAGAAGACTTAAAAGATGATCAAAAAGAAATGATGCAAACAGCAATGCAAAACACAATGTTGATAAATGGAATTGCTCA
AGTCACATTTGATTCTGAAACAGCAGTCAAAGAACTGTCATACTACAGTTTAGAAGATTTAAACAACAAGTACCTTTATATTGCTGTAACAGTCATAGAGTCT
ACAGGTGGATTTTCTGAAGAGGCAGAAATACCTGGCATCAAATATGTCCTCTCTCCCTACAAACTGAATTTGGTTGCTACTCCTCTTTTCCTGAAGCCTGGGA
TTCCATATCCCATCAAGGTGCAGGTTAAAGATTCGCTTGACCAGTTGGTAGGAGGAGTCCCAGTAACACTGAATGCACAAACAATTGATGTAAACCAAGAGAC
ATCTGACTTGGATCCAAGCAAAAGTGTAACACGTGTTGATGATGGAGTAGCTTCCTTTGTGCTTAATCTCCCATCTGGAGTGACGGTGCTGGAGTTTAATGTC
AAAACTGATGCTCCAGATCTTCCAGAAGAAAATCAGGCCAGGGAAGGTTACCGAGCAATAGCATACTCATCTCTCAGCCAAAGTTACCTTTATATTGATTGGA
CTGATAACCATAAGGCTTTGCTAGTGGGAGAACATCTGAATATTATTGTTACCCCCAAAAGCCCATATATTGACAAAATAACTCACTATAATTACTTGATTTT
ATCCAAGGGCAAAATTATCCACTTTGGCACGAGGGAGAAATTTTCAGATGCATCTTATCAAAGTATAAACATTCCAGTAACACAGAACATGGTTCCTTCATCC
CGACTTCTGGTCTATTACATCGTCACAGGAGAACAGACAGCAGAATTAGTGTCTGATTCAGTCTGGTTAAATATTGAAGAAAAATGTGGCAACCAGCTCCAGG
TTCATCTGTCTCCTGATGCAGATGCATATTCTCCAGGCCAAACTGTGTCTCTTAATATGGCAACTGGAATGGATTCCTGGGTGGCATTAGCAGCAGTGGACAG
TGCTGTGTATGGAGTCCAAAGAGGAGCCAAAAAGCCCTTGGAAAGAGTATTTCAATTCTTAGAGAAGAGTGATCTGGGCTGTGGGGCAGGTGGTGGCCTCAAC
AATGCCAATGTGTTCCACCTAGCTGGACTTACCTTCCTCACTAATGCAAATGCAGATGACTCCCAAGAAAATGATGAACCTTGTAAAGAAATTCTCAGGCCAA
GAAGAACGCTGCAAAAGAAGATAGAAGAAATAGCTGCTAAATATAAACATTCAGTAGTGAAGAAATGTTGTTACGATGGAGCCTGCGTTAATAATGATGAAAC
CTGTGAGCAGCGAGCTGCACGGATTAGTTTAGGGCCAAGATGCATCAAAGCTTTCACTGAATGTTGTGTCGTCGCAAGCCAGCTCCGTGCTAATATCTCTCAT
AAAGACATGCAATTGGGAAGGCTACACATGAAGACCCTGTTACCAGTAAGCAAGCCAGAAATTCGGAGTTATTTTCCAGAAAGCTGGTTGTGGGAAGTTCATC
TTGTTCCCAGAAGAAAACAGTTGCAGTTTGCCCTACCTGATTCTCTAACCACCTGGGAAATTCAAGGCGTTGGCATTTCAAACACTGGTATATGTGTTGCTGA
TACTGTCAAGGCAAAGGTGTTCAAAGATGTCTTCCTGGAAATGAATATACCATATTCTGTTGTACGAGGAGAACAGATCCAATTGAAAGGAACTGTTTACAAC
TATAGGACTTCTGGGATGCAGTTCTGTGTTAAAATGTCTGCTGTGGAGGGAATCTGCACTTCGGAAAGCCCAGTCATTGATCATCAGGGCACAAAGTCCTCCA
AATGTGTGCGCCAGAAAGTAGAGGGCTCCTCCAGTCACTTGGTGACATTCACTGTGCTTCCTCTGGAAATTGGCCTTCACAACATCAATTTTTCACTGGAGAC
TTGGTTTGGAAAAGAAATCTTAGTAAAAACATTACGAGTGGTGCCAGAAGGTGTCAAAAGGGAAAGCTATTCTGGTGTTACTTTGGATCCTAGGGGTATTTAT
GGTACCATTAGCAGACGAAAGGAGTTCCCATACAGGATACCCTTAGATTTGGTCCCCAAAACAGAAATCAAAAGGATTTTGAGTGTAAAAGGACTGCTTGTAG
GTGAGATCTTGTCTGCAGTTCTAAGTCAGGAAGGCATCAATATCCTAACCCACCTCCCCAAAGGGAGTGCAGAGGCGGAGCTGATGAGCGTTGTCCCAGTATT
CTATGTTTTTCACTACCTGGAAACAGGAAATCATTGGAACATTTTTCATTCTGACCCATTAATTGAAAAGCAGAAACTGAAGAAAAAATTAAAAGAAGGGATG
TTGAGCATTATGTCCTACAGAAATGCTGACTACTCTTACAGTGTGTGGAAGGGTGGAAGTGCTAGCACTTGGTTAACAGCTTTTGCTTTAAGAGTACTTGGAC
AAGTAAATAAATACGTAGAGCAGAACCAAAATTCAATTTGTAATTCTTTATTGTGGCTAGTTGAGAATTATCAATTAGATAATGGATCTTTCAAGGAAAATTC
ACAGTATCAACCAATAAAATTACAGGGTACCTTGCCTGTTGAAGCCCGAGAGAACAGCTTATATCTTACAGCCTTTACTGTGATTGGAATTAGAAAGGCTTTC
GATATATGCCCCCTGGTGAAAATCGACACAGCTCTAATTAAAGCTGACAACTTTCTGCTTGAAAATACACTGCCAGCCCAGAGCACCTTTACATTGGCCATTT
CTGCGTATGCTCTTTCCCTGGGAGATAAAACTCACCCACAGTTTCGTTCAATTGTTTCAGCTTTGAAGAGAGAAGCTTTGGTTAAAGGTAATCCACCCATTTA
TCGTTTTTGGAAAGACAATCTTCAGCATAAAGACAGCTCTGTACCTAACACTGGTACGGCACGTATGGTAGAAACAACTGCCTATGCTTTACTCACCAGTCTG
AACTTGAAAGATATAAATTATGTTAACCCAGTCATCAAATGGCTATCAGAAGAGCAGAGGTATGGAGGTGGCTTTTATTCAACCCAGGACACAATCAATGCCA
TTGAGGGCCTGACGGAATATTCACTCCTGGTTAAACAACTCCGCTTGAGTATGGACATCGATGTTTCTTACAAGCATAAAGGTGCCTTACATAATTATAAAAT
GACAGACAAGAATTTCCTTGGGAGGCCAGTAGAGGTGCTTCTCAATGATGACCTCATTGTCAGTACAGGATTTGGCAGTGGCTTGGCTACAGTACATGTAACA
ACTGTAGTTCACAAAACCAGTACCTCTGAGGAAGTTTGCAGCTTTTATTTGAAAATCGATACTCAGGATATTGAAGCATCCCACTACAGAGGCTACGGAAACT
CTGATTACAAACGCATAGTAGCATGTGCCAGCTACAAGCCCAGCAGGGAAGAATCATCATCTGGATCCTCTCATGCGGTGATGGACATCTCCTTGCCTACTGG
AATCAGTGCAAATGAAGAAGACTTAAAAGCCCTTGTGGAAGGGGTGGATCAACTATTCACTGATTACCAAATCAAAGATGGACATGTTATTCTGCAACTGAAT
TCGATTCCCTCCAGTGATTTCCTTTGTGTACGATTCCGGATATTTGAACTCTTTGAAGTTGGGTTTCTCAGTCCTGCCACTTTCACAGTGTACGAATACCACA
GACCAGATAAACAGTGTACCATGTTTTATAGCACTTCCAATATCAAAATTCAGAAAGTCTGTGAAGGAGCCGCGTGCAAGTGTGTAGAAGCTGATTGTGGGCA
AATGCAGGAAGAATTGGATCTGACAATCTCTGCAGAGACAAGAAAACAAACAGCATGTAAACCAGAGATTGCATATGCTTATAAAGTTAGCATCACATCCATC
ACTGTAGAAAATGTTTTTGTCAAGTACAAGGCAACCCTTCTGGATATCTACAAAACTGGGGAAGCTGTTGCTGAGAAAGACTCTGAGATTACCTTCATTAAAA
AGGTAACCTGTACTAACGCTGAGCTGGTAAAAGGAAGACAGTACTTAATTATGGGTAAAGAAGCCCTCCAGATAAAATACAATTTCAGTTTCAGGTACATCTA
CCCTTTAGATTCCTTGACCTGGATTGAATACTGGCCTAGAGACACAACATGTTCATCGTGTCAAGCATTTTTAGCTAATTTAGATGAATTTGCCGAAGATATC
TTTTTAAATGGATGCTAAAATTCCTGAAGTTCAGCTGCATACAGTTTGCACTTATGGACTCCTGTTGTTGAAGTTCGTTTTTTTTGTTTTCTTCTTTTTTTAAA
CATTCATAGCTGGTCTTATTTGTAAAGCTCACTTTACTTAGAATTAGTGGCACTTGCTTTTATTAGAGAATGATTTCAAATGCTGTAACTTTCTGAAATAACA
TGGCCTTGGAGGGCATGAAGACAGATACTCCTCCAAGGTTATTGGACACCGGAAACAATAAATTGGAACACCTCCTCAAACCTACCACTCAGGAATGTTTGCT
GGGGCCGAAAGAACAGTCCATTGAAAGGGAGTATTACAAAAACATGGCCTTTGCTTGAAAGAAAATACCAAGGAACAGGAAACTGATCATTAAAGCCTGAGTT
TGCTTTCAAAAAAAAAAAAAAAAAA

【第18A圖】

SEQ ID NO:2

>gi|297270262|ref|XM_001095750.2| 預測:普通獼猴補體成分5(C5),mRNA

CATGATTTCCTGCTACCTCCAACCATGGGCCTTTTGGGAATACTTTGTTTTTTAATCTTCCTGGGAAAAACTTGGGGACAGGAGCAAACATATGTCATT
TCAGCACCAAAAATATTCCGTGTTGGAGCATCTGAAAACATTGTGATTCAAGTTTATGGATACACTGAAGCATTTGATGCAACAATCTCTATTAAAAG
TTATCCTGATAAAAAATTTAGTTACTCCTCAGGCCATGTTCATTTATCCTCAGAGAATAAATTCCAAAACTCGGCAGTCTTAACAATACAACCAAAACA
ATTACCTGGAGGACAAAACCAAGTTTCTTATGTGTATTTGGAAGTTGTATCAAAGCATTTTTCAAAATCAAAAAAAATTCCAATAACCTATGACAATG
GATTTCTCTTCATTCATACAGACAAACCTGTTTATACTCCAGACCAATCAGTAAAGGTTAGAGTTTATTCGTTGAATGATGACTTGAAGCCAGCCAAAA
GAGAAACTGTCTTAACTTTCATAGATCCTGAAGGATCAGAAATTGACATGGTAGAAGAAATTGATCATATTGGAATTATCTCTTTTCCTGACTTCAAG
ATTCCGTCTAATCCTAGATATGGTATGTGGATGATCCAGGCTAAATATAAAGAGGACTTTTCAACAACTGGAACTGCATTTTTTGAAGTTAAAGAATA
TGTCTTGCCACATTTTTCTGTCTCAGTAGAACCAGAAAGTAATTTCATTGGTTATAAGAACTTTAAGAATTTTGAAATTACTATAAAAGCAAGATATTT
TTATAATAAAGTAGTCACTGAGGCTGATGTTTATATCACATTTGGAATAAGAGAAGACTTAAAAGATGATCAAAAAGAAATGATGCAAACAGCAATG
CAAAACACAATGTTGATAAATGGAATTGCTCAAGTCACATTTGATTCTGAAACAGCAGTCAAAGAACTGTCATACTACAGTTTAGAAGATTTAAACAA
CAAGTACCTTTATATTGCTGTAACAGTCATAGAGTCTACAGGTGGATTTTCTGAAGAGGCAGAAATACCTGGCATCAAATATGTCCTCTCTCCCTACA
AACTGAATTTGGTTGCTACTCCTCTTTTCCTGAAGCCTGGGATTCCATATTCCATCAAGGTGCAGGTTAAAGATGCGCTTGACCAGTTGGTAGGAGGG
GTCCCAGTAACACTGAATGCACAAACAATTGATGTCAACCAAGAGACATCTGACTTGGAGCCAAGGAAAAGTGTAACACGTGTTGATGATGGAGTA
GCTTCGTTTGTGGTTAATCTCCCATCTGGAGTGACGGTGCTGGAGTTTAATGTCAAAACTGATGCTCCAGATCTTCCAGACGAAAATCAGGCCAGGG
AAGGTTACCGAGCAATAGCATACTCATCTCTCAGCCAAAGTTACCTTTATATCGATTGGACTGATAACCACAAGGCTTTGCTAGTGGGAGAATATTTG
AATATTATTGTTACCCCCAAAAGCCCATATATTGACAAAATAACTCACTATAATTACTTGATTTTATCCAAGGGCAAAATTATCCACTTTGGCACAAGG
GAGAAACTTTCAGATGCATCTTATCAAAGTATAAACATTCCAGTAACGCAGAACATGGTTCCTTCATCCCGACTCCTGGTCTATTACATCGTCACAGG
AGAGCAGACAGCAGAATTAGTGTCTGATTCAGTCTGGTTAAATATTGAAGAAAAATGTGGCAACCAGCTCCAGGTTCATCTGTCTCCTGATGCAGAT
ACATATTCTCCAGGCCAAACTGTGTCTCTTAATATGGTAACTGGGATGGATTCCTGGGTGGCATTAACAGCAGTGGACAGCGCTGTGTATGGAGTCC
AAAGAAGAGCCAAAAAGCCCTTGGAAAGAGTATTTCAATTCTTAGAGAAGAGTGATCTGGGCTGTGGGGCAGGTGGTGGCCTCAACAATGCCAATG
TGTTCCACCTAGCTGGACTTACCTTCCTCACTAATGCAAATGCAGATGACTCCCAAGAAAATGATGAACCTTGTAAAGAAATTATCAGGCCAAGAAGA
ATGCTACAAGAGAAGATAGAAGAAATAGCTGCTAAATATAAACATTTAGTAGTGAAGAAATGTTGTTACGATGGAGTCCGTATTAATCATGATGAA
ACCTGTGAGCAGCGAGCTGCACGGATTAGTGTAGGGCCGAGATGCGTCAAAGCTTTCACTGAATGTTGTGTCGTCGCAAGCCAGCTCCGTGCTAATA
ACTCTCATAAAGACTTGCAATTGGGAAGGCTACACATGAAGACCCTGTTACCAGTAAGCAAGCCAGAAATTCGGAGTTATTTTCCAGAAAGCTGGTT
ATGGGAAGTTCATCTTGTTCCCAGAAGAAAACAGTTGCAGTTTGCCCTACCTGATTCTGTAACTACCTGGGAAATTCAAGGTGTTGGCATTTCAAACA
GTGGTATATGTGTTGCTGATACTATTAAGGCAAAGGTGTTCAAAGATGTCTTCCTGGAAATGAATATACCATATTCTGTTGTACGAGGAGAACAGGT
CCAGTTGAAAGGAACTGTTTACAACTATAGGACTTCTGGGATGCAGTTCTGTGTTAAAATGTCTGCTGTGGAGGGAATCTGCACTTCAGAAAGCCCA
GTCATTGATCATCAGGGCACAAAGTCCTCCAAATGTGTGCGACAGAAAGTAGAGGGCTCCTCTAATCACTTGGTGACCTTTACTGTGCTTCCTCTGGA
AATTGGCCTTCAGAACATCAATTTCTCACTGGAGACTTCGTTTGGAAAAGAAATCTTAGTAAAATCGTTACGAGTGGTGCCAGAAGGTGTCAAAAGG
GAAAGCTATTCTGGTATTACTTTGGATCCTAGGGGTATTTATGNNNNNNNNNNNNNNNNNNNCGAAAGGAGTTCCCATACAGGATACCATTAGA
TTTGGTCCCCAAAACAGAAATCAAAAGGATTTTGAGTGTAAAAGGACTGCTTGTAGGTGAGATCTTGTCTGCAGTTCTAAGTCGGGAAGGCATCAAT
ATCCTAACCCACCTCCCCAAAGGGAGTGCAGAGGCGGAGCTGATGAGCGTTGTCCCAGTATTCTATGTTTTTCACTACCTGGAAACAGGAAATCATT
GGAACATTTTTCATTCCGACCCATTAATTGAAAAGCGGAACCTGGAGAAAAAATTAAAAGAAGGGATGGTGAGCATTATGTCCTACAGAAATGCTG
ACTATTCTTACAGCGTGTGGAAGGGTGGCAGTGCTAGCACTTGGTTAACAGCTTTTGCTTTAAGAGTACTTGGACAAGTACATAAATATGTAGAGCA
GAACCAAAATTCAATATGTAATTCTTTATTGTGGCTGGTTGAGAATTATCAGTTAGATAATGGATCCTTCAAGGAAAATTCACAGTATCAACCAATAA
AATTACAGAAAATCAACACAGCTCTAATTAAAGCTGACACCTTTCTGCTTGAAAATACACTGCCAGCCCAGAGCACCTTTACATTGGCCATTTCTGCCT
ATGCTCTTTCCCTGGGAGATAAAACTCACCCACAGTTTTGTTCAATTGTTTCAGCTTTGAAGAGAGAAGCTTTGGTTAAAGGTAATCCACCCATTTATC
GTTTTTGGAAAGACAGTCTTCAACATAAAGACAGCTCTGTACCTAACACTGGTACAGCACGTATGGTAGAAACAACTGCCTATGCTTTACTCACCAGT
CTGAACTTGAAAGACATAAATTATGTTAACCCAATCATCAAATGGCTATCAGAAGAGCAGAGGTATGGAGGTGGCTTTTATTCAACCCAGGACACAA
TCAATGCCATCGAGGGCCTGACAGAATATTCACTCCTGGTTAAACAGCTCCGCTTGAATATGGACATCGATGTTGCTTACAAGCATAAAGGTCCCTTA
CATAATTATAAAATGACAGACAAGAATTTCCTTGGGAGGCCAGTAGAGGTGCTTCTCAATGATGACCTCGTTGTCAGTACAGGATTTGGCAGTGGCT
TGGCTACGGTACATGTAACAACTGTAGTTCACAAAACCAGTACCTCTGAGGAAGTTTGCAGCTTTTATTTGAAAATTGATACTCAGGATATTGAAGCA
TCCCACTACAGAGGCTACGGAAACTCTGATTACAAACGCATAGTAGCATGTGCCAGCTACAAGCCCAGCAAGGAAGAATCATCTTCTGGATCCTCTC
ATGCAGTGATGGACATCTCCTTGCCTACTGGAATCAATGCAAATGAAGAAGACTTAAAAGCTCTTGTGGAAGGGGTGGATCAGCTATTCACTGATTA
CCAAATAAAAGATGGACATGTTATTCTGCAACTGAATTCGATCCCCTCCAGTGATTTCCTTTGTGTACGATTCCGGATTTTTGAACTCTTTGAAGTTGG
GTTTCTTAGTCCTGCCACTTTCACAGTGTATGAATACCACAGACCAGATAAACAGTGTACCATGTTTTATAGCACTTCCAATATCAAAATTCAGAAAGT
CTGTGAAGGAGCCACGTGCAAGTGTATAGAAGCTGATTGTGGGCAAATGCAGAAAGAATTGGATCTGACAATCTCTGCAGAGACTAGAAAACAAAC
AGCATGTAACCCAGAGATTGCATATGCTTATAAAGTTATCATCACATCCATCACTACAGAAAATGTTTTTGTCAAGTACAAGGCAACCCTTCTGGATAT
CTACAAAACTGGGGAAGCTGTTGCTGAAAAAGACTCTGAAATCACCTTCATTAAAAAGGTAACCTGCACTAACGCTGAGCTGGTGAAAGGAAGACA
GTACTTAATTATGGGGAAAGAAGCTCTCCAGATAAAATACAATTTCACTTTCAGGTACATCTACCCTTTAGATTCCTTGACCTGGATTGAATACTGGCC
TAGAGACACAACATGTTCATCGTGTCAAGCATTTTTAGCTAATTTAGATGAATTTGCTGAAGACATCTTTTTAAATGGATGCTAAAATTCCTGAAGTTC
AGCTGCATACAGTTTGCACTTATGGACTCCTGTTGTTGAAGTTTGTTTTTTTTTCTCGTTTTTTTGTCTTTAAACATTCACAGCTGGTCTTATTTGTAAAG
CTCACTTTACTTAGAATTAGTGGCACTTGCTTTTATTAGAGAATGATTTTAAACGCTGTAACTTTCTGAAATAACATGGCCTTGGAGGGCATGAAGAC
AGATACTCCTCCAAGGTTATTGGACACCGGAAACAATAAATTAGAACACCTCCTCAAACCTACCACTTAGGAATGTTTGCTGGAGCCGAAAGAACAG
TCCATTGAAATGGAGTATTACAAAAACATGGCCTTTGCTTGAAAGAAAATACCAGGGGACAGGAAACTGATCATTAAAGCCTGAGTTTGCTTTCAAA
CTGTGCTAAAAA

【第18B圖】

SEQ ID NO:3>gi|291575171|ref|NM_010406.2| 小家鼠溶血補體(Hc),
mRNATTTAAAAGGAAAGTGGTTACAGGGAGGCCATGCCCATGGGTTTATGCCGCTACCAGCCATGGGTCTTTGGGGAATACTTTGTCTTTTAATTTT
CCTGGACAAAACTTGGGGACAGGAACAAACCTACGTCATTTCAGCACCCAAAATCCTCCGGGTCGGCTCGTCTGAAAATGTGGTAATTCAAGTCCAT
GGCTACACTGAAGCATTTGATGCAACTCTTTCTCTAAAAAGCTATCCTGACAAAAAAGTCACCTTCTCTTCAGGCTATGTTAATTTGTCCCCGGAAAAC
AAATTCCAAAACGCGGCACTGTTGACACTACAGCCCAATCAAGTTCCTAGAGAAGAAAGCCCAGTCTCTCACGTGTATCTGGAAGTTGTGTCAAAAC
ACTTTTCAAAATCAAAGAAAATACCAATTACCTATAACAATGGAATTCTCTTCATCCATACAGACAAACCTGTTTACACGCCGGACCAGTCAGTAAAG
ATCAGAGTCTATTCTCTGGGTGACGACTTGAAGCCAGCCAAACGGGAGACTGTCTTAACTTTCATAGACCCCGAAGGATCAGAAGTTGACATTGTAG
AAGAAAATGATTACACCGGAATTATCTCTTTTCCTGACTTCAAGATTCCATCTAATCCCAAGTATGGTGTTTGGACAATTAAAGCTAACTATAAGAAG
GATTTTACAACAACTGGAACTGCATACTTTGAAATTAAAGAATATGTCTTGCCACGATTCTCTGTTTCAATAGAACTAGAAAGAACCTTCATTGGCTAT
AAAAACTTTAAGAACTTTGAAATCACTGTGAAAGCAAGATATTTTTATAATAAAGTGGTACCTGATGCTGAAGTGTATGCCTTTTTTGGATTGAGAGA
GGACATAAAAGATGAGGAGAAGCAGATGATGCACAAAGCCACACAAGCCGCAAAGTTGGTTGACGGAGTTGCTCAGATCTCTTTTGATTCTGAAAC
AGCAGTTAAAGAGCTGTCCTACAACAGTCTAGAAGACTTAAACAACAAGTACCTTTATATTGCAGTAACAGTCACAGAATCTTCAGGTGGATTTTCAG
AAGAGGCAGAAATCCCTGGAGTCAAATATGTCCTCTCTCCCTACACACTGAATTTGGTCGCTACTCCTCTTTTCGTGAAGCCCGGGATTCCATTTTCCA
TCAAGGCACAGGTTAAAGATTCACTCGAGCAGGCGGTAGGAGGGGTCCCAGTAACTCTGATGGCACAAACAGTCGATGTGAATCAAGAGACATCTG
ACTTGGAAACAAAGAGGAGCATCACTCATGACACTGATGGAGTAGCTGTGTTTGTGCTGAACCTCCCATCAAATGTGACGGTGCTAAAGTTTGAGAT
CAGAACTGATGACCCAGAACTTCCCGAAGAAAATCAAGCCAGCAAAGAGTACGAAGCAGTTGCGTACTCGTCTCTCAGCCAAAGTTACATTTACATC
GCTTGGACTGAAAACTACAAGCCCATGCTTGTGGGAGAATACCTGAATATTATGGTTACCCCCAAGAGCCCATATATCGACAAAATAACTCACTATAA
TTACTTGATTTTATCCAAAGGCAAAATTGTACAGTACGGCACAAGAGAGAAACTTTTCTCCTCAACTTATCAAAATATAAATATTCCAGTGACACAGA
ACATGGTTCCTTCAGCACGACTCCTGGTCTATTACATAGTCACAGGGGAGCAAACAGCAGAATTAGTGGCTGACGCAGTCTGGATAAATATTGAGGA
GAAGTGTGGCAACCAGCTCCAGGTCCATCTGTCTCCAGATGAATATGTGTATTCTCCAGGCCAAACTGTGTCCCTTGACATGGTGACTGAAGCAGACT
CATGGGTAGCACTATCAGCAGTGGACAGAGCTGTGTATAAAGTCCAGGGAAACGCCAAAAGGGCCATGCAAAGAGTCTTTCAAGCTTTGGATGAAA
AGAGTGACCTGGGCTGTGGGGCAGGTGGTGGCCATGACAATGCAGATGTATTCCATCTAGCTGGGCTCACCTTCCTCACCAACGCAAACGCAGATG
ACTCCCATTATCGTGATGACTCTTGTAAAGAAATTCTCAGGTCAAAGAGAAACCTGCATCTCCTAAGGCAGAAAATAGAAGAACAAGCTGCTAAGTA
CAAACATAGTGTGCCAAAGAAATGCTGCTATGACGGAGCCCGAGTGAACTTCTACGAAACCTGTGAGGAGCGAGTGGCCCGGGTTACCATAGGCCC
TCTCTGCATCAGGGCCTTCAACGAGTGCTGTACTATTGCGAACAAGATCCGAAAAGAAAGCCCCCATAAACCTGTCCAACTGGGAAGGATCCACATT
AAGACCCTGTTACCAGTGATGAAGGCAGATATCCGAAGCTACTTTCCAGAGAGCTGGCTATGGGAAATTCATCGCGTTCCCAAAAGAAAACAGCTGC
AGGTCACGCTGCCTGACTCACTAACGACTTGGGAAATTCAAGGCATTGGCATTTCAGACAATGGTATATGTGTTGCTGATACACTCAAGGCAAAGGT
GTTCAAAGAAGTCTTCCTGGAGATGAACATACCATATTCTGTTGTGCGAGGAGAACAGATCCAATTGAAAGGAACTGTTTACAACTATATGACCTCA
GGGACAAAGTTCTGTGTTAAAATGTCTGCTGTGGAGGGGATCTGCACTTCAGGAAGCTCAGCTGCTAGCCTTCACACCTCCAGGCCCTCCAGATGTG
TGTTCCAGAGGATAGAGGGCTCGTCCAGTCACTTGGTGACCTTCACCCTGCTTCCTCTGGAAATTGGCCTTCACTCCATAAACTTCTCACTAGAGACCT
CATTTGGGAAAGACATCTTAGTAAAGACATTACGGGTAGTGCCAGAAGGAGTCAAGAGGGAAAGCTATGCCGGCGTGATTCTGGACCCTAAGGGA
ATTCGTGGTATTGTTAACAGACGAAAGGAATTCCCATACAGGATCCCATTAGATTTGGTCCCCAAGACCAAAGTTGAAAGGATTTTGAGTGTCAAAG
GACTGCTTGTAGGGGAGTTCTTGTCCACGGTTCTGAGTAAGGAAGGCATCAACATCCTAACCCACCTCCCCAAGGGCAGTGCAGAGGCAGAGCTCAT
GAGCATAGCTCCGGTGTTCTATGTTTTCCACTACCTGGAAGCAGGAAACCATTGGAATATTTTCTATCCTGATACACTGAGTAAAAGACAGAGCCTGG
AGAAAAAAATAAAACAAGGGGTGGTGAGCGTCATGTCCTACAGAAACGCTGACTATTCCTACAGCATGTGGAAGGGGGCGAGCGCTAGTACCTGG
CTGACAGCTTTTGCTCTGAGAGTGCTTGGACAGGTGGCCAAGTATGTAAAACAGGATGAAAACTCAATTTGTAACTCTTTGCTATGGCTGGTTGAGA
AGTGTCAGCTGGAAAACGGCTCTTTCAAGGAAAATTCCCAATATCTACCAATAAAATTACAGGGTACTTTGCCTGCTGAAGCCCAAGAGAAAACTTT
GTATCTTACAGCCTTTTCTGTGATTGGAATTAGAAAGGCAGTTGACATATGCCCCACCATGAAAATCCACACAGCGCTAGATAAAGCCGACTCCTTCC
TGCTTGAAAACACCCTGCCATCCAAGAGCACCTTCACACTGGCCATTGTAGCCTATGCTCTTTCCCTAGGAGACAGAACCCACCCGAGGTTTCGTCTA
ATTGTGTCGGCCCTGAGGAAGGAAGCTTTTGTTAAAGGTGATCCGCCCATTTACCGTTACTGGAGAGATACCCTCAAACGTCCAGACAGCTCTGTGCC
CAGCAGCGGCACAGCAGGTATGGTTGAAACCACAGCCTATGCTTTGCTCGCCAGCCTGAAACTGAAGGATATGAATTACGCCAACCCCATCATCAAG
TGGCTATCTGAAGAGCAGAGGTATGGAGGCGGCTTTTATTCCACCCAGGATACGATTAATGCCATCGAGGGCCTGACAGAATATTCACTCCTGTTAA
AACAAATTCATTTGGATATGGACATCAATGTCGCCTACAAACACGAAGGTGACTTCCACAAGTATAAGGTGACAGAGAAGCATTTCCTGGGGAGGCC
AGTGGAGGTATCTCTCAATGATGACCTTGTTGTCAGCACAGGCTACAGCAGTGGCTTGGCCACAGTATATGTAAAAACTGTGGTTCACAAAATTAGT
GTCTCTGAGGAATTTTGCAGCTTTTACTTGAAAATTGATACCCAAGATATTGAAGCATCCAGCCACTTCAGGCTCAGTGACTCTGGATTCAAGCGCAT
AATAGCATGTGCCAGCTACAAGCCCAGCAAGGAGGAGTCAACATCCGGGTCCTCCCATGCAGTAATGGATATATCACTGCCGACTGGAATCGGAGC
AAACGAGGAAGATTTACGGGCTCTTGTGGAAGGAGTGGATCAACTACTAACTGATTACCAGATCAAAGATGGCCATGTCATTCTGCAACTGAATTCG
ATCCCCTCCAGAGATTTCCTCTGTGTCCGGTTCCGGATATTTGAACTTTTCCAAGTTGGGTTTCTGAATCCTGCTACCTTCACGGTGTACGAGTATCACA
GACCAGATAAGCAGTGCACCATGATTTATAGCATTTCTGACACCAGGCTTCAGAAAGTCTGTGAAGGAGCAGCTTGCACATGTGTGGAAGCTGACTG
TGCGCAACTGCAGGCAGAAGTAGACCTAGCCATCTCTGCAGACTCCAGAAAAGAGAAAGCCTGTAAACCAGAGACTGCATATGCTTATAAAGTCAG
GATCACATCAGCCACTGAAGAAAATGTTTTTGTCAAGTACACTGCGACTCTTCTGGTCACTTACAAAACAGGGGAAGCTGCTGATGAGAATTCGGAG
GTCACCTTCATTAAAAAGATGAGCTGTACCAATGCCAACCTGGTGAAAGGGAAGCAGTATTTAATCATGGGCAAAGAGGTTCTGCAGATCAAACAC
AATTTCAGTTTCAAGTATATATACCCTCTAGATTCCTCCACCTGGATTGAATATTGGCCCACAGACACAACGTGTCCATCCTGTCAAGCATTTGTAGAG
AATTTGAATAACTTTGCTGAAGACCTCTTTTTAAACAGCTGTGAATGAAAAGTTCTGCTGCACGAAGATTCCTCCTGCGGCGGGGGGATTGCTCCTCC
TCTGGCTTGGAAACCTAGCCTAGAATCAGATACACTTTCTTTAGAGTAAAGCACAAGCTGATGAGTTACGACTTTGTGAAATGGATAGCCTTGAGGG
GAGGCGAAAACAGGTCCCCCAAGGCTATCAGATGTCAGTGCCAATAGACTGAAACAAGTCTGTAAAGTTAGCAGTCAGGGGTGTTGGTTGGGGCCG
GAAGAAGAGACCCACTGAAACTGTAGCCCCTTATCAAAACATATCCTTGCTTGAAAGAAAAATACCAAGGACAGAAAATGCCATAAAATCTTGACTT
TGCACTC

【第18C圖】

SEQ ID NO:4>gi|392346248|ref|XM_345342.4| 預測:褐家鼠補體成分5(C5),
mRNAATGGATAGCACAGAGACCGACAGATGTCCTACAGCCCGCCATCATCTTTCCGGAAACATTAACTCAGTGCTTGCTGCCCTTGTAGGTGGGTTT
TCGGAAGAGGCAGAAATTCCTGGCATCAAATACGTCCTCTCTCCCTATACACTGAATTTGGTCGCTACCCCTCTTTTCCTGAAGCCTGGGATTCCATTT
TCCATCAAGGTACAGGTTAAGGATTCACTCGAGCAGTTGGTAGGAGGGGTCCCAGTAACTCTGATGGCACAAACAGTCAATGTGAATCAAGAGACA
TCTGACTTGGAACCAAAGAGGAGCATCACACACTCTGCTGATGGAGTGGCTTCATTTGTGGTGAACCTCCCATCAGAAGTGACATCACTGAAGTTTG
AGGTCAAAACTGATGCCCCGGAACTTCCCGAAGAAAATCAAGCCAGCAAAGAATATGAAGCAGTTACATACTCATCCCTCAGCCAGAGTTACATTTA
CATTGGCTGGACTGAAAACTACAAGCCCATGCTTGTGGGAGAATATCTGAATATTATCGTCACCCCCAAGAGTCCATATATTGACAAAATAACTCACT
ATAATTACTTGATTTTATCCAAAGGCAAAATTGTACAGTATGGCACAAAGGAGAAACTTCTCTATTCATCTTATCAAAATATAAACATCCCAGTGACAC
AGGACATGGTTCCTTCAGCGCGGCTCCTGGTCTATTACATAGTCACGGGGGAGCAGACAGCAGAATTGGTGGCTGACGCAGTCTGGATAAACATTG
AGGAGAAGTGTGGCAACCAGCTCCAGGTCCATCTGTCTCCAGATAAAGACGTGTATTCTCCAGGCCAAACTGTGTCCCTTGACATGGTGACTGAAGC
AGACTCATGGGTGGCACTATCTGCGGTGGACAGCGCTGTGTATGGAGTCCGGGGAAAAGCCAAAAGGGCCATGCAAAGAGTGTTCCAAGCTTTGA
TGACAAGAGTGACCTGGGCTGTGGGGCAGGTGGTGGCCGTGACAATGTAGATGTATTCCATCTAGCTGGGCTCACCTTCCTCACCAATGCAAACGCA
GATGACTCCCAATACCACGATGACTCTTGTAAGGAAATTCTCAGGCCAAAGAGAGACCTGCAGCTCCTGCATCAGAAAGTGGAAGAACAAGCTGCT
AAATACAAACACCGTGTGCCCAAGAAATGCTGTTATGATGGAGCCCGAGAAAACAAATACGAAACCTGTGAGCAGCGAGTTGCCCGGGTGACCATA
GGCCCACACTGCATCAGGGCCTTCAACGAGTGTTGTACTATTGCGGATAAGATCCGAAAAGAAAGCCACCACAAAGGCATGCTGTTGGGAAGGATC
CAAATAAAGGCCCTGTTACCAGTGATGAAGGCAGAAATCCGAAGCTACTTTCCAGAGAGCTGGCTATGGGAAGTTCATCGTGTTCCCAAAAGAAACC
AGCTGCAGGTTGCACTGCCTGACTCACTGACGACCTGGGAAATTCAAGGCATCGGCATCTCAGACAATGGTATATGTGTTGCTGACACACTCAAGGC
AAAGGTGTTCAAAGATGTCTTCCTGGAGATGAACATACCATATTCTGTTGTACGAGGGGAGCAGATCCAATTGAAGGGAACCGTTTACAATTATAGG
ACCTCTGGGACAATGTTCTGTGTTAAAATGTCTGCCGTGGAGGGAATCTGCACTCCAGGAAGCTCGGCTGCTAGCCCTCAGACCTCTAGGTCCTCCAG
ATGTGTGCGCCAGAGAATAGAGGGCTCCTCCAGTCACTTGGTGACCTTCAGCCTGCTTCCTCTGGAAATTGGCCTTCACTCCATAAACTTCTCACTAGA
GACTTCATTTGGGAAAGAAATCTTAGTGAAGACATTACGGGTAGTGCCAGAAGGGATCAAAAGGGAAAGCTATGCTGGTGTGACTCTGGACCCCAG
GGGAGTTTATGGTATTGTTAACAGACGAAAGGAATTCCCATACAGGATACCATTAGATTTGGTCCCCAAAACCAACGTCAAAAGGATTTTGAGTGTA
AAAGGACTGCTTATAGGGGAATTCTTGTCCACGGTTCTGAGTAAAGAAGGCATCGACATCCTAACCCACCTCCCCAAGGGCAGCGCCGAGGCAGAA
CTCATGAGCATAGTCCCGGTGTTCTACGTTTTCCACTACCTGGAAGCAGGAAACCATTGGAATATTTTCCACCCTGATACGTTAGCTAGAAAACAGAG
CCTGCAGAAAAAAATAAAAGAAGGGCTGGTGAGCGTCATGTCCTACAGAAACGCTGACTATTCCTACAGCATGTGGAAGGGAGCAAGCTCTAGTGC
CTGGCTGACAGCTTTTGCTCTGAGAGTGCTTGGACAGGTGAACAAGTATGTGAAACAAGACCAATACTCGATCTGTAACTCCTTGTTATGGCTGATTG
AGAAGTGTCAGCTGGAAAACGGATCTTTCAAGGAAAATTCCCAATATCTACCAATAAAATTACAGGGTACTTTGCCTGCTGAAGCCCAAGAGAACAC
TTTATATCTTACAGCCTTTTCTGTGATTGGAATTAGAAAGGCTATTGGCATATGCCCCACGGAGAAAATCTACACAGCGCTGGCTAAAGCTGACTCCT
TCCTACTTGAAAGGACCCTGCCTTCCAAGAGCACCTTCACCCTGGCCATTGTGGCCTATGCTCTCTCCCTGGGAGACAGAACCCACCCGAAGTTTCGTT
CTATTGTGTCAGCCCTGAAGAGGGAAGCTTTGGTTAAAGGAGACCCGCCCATTTACCGTTTCTGGAGAGACACTCTCCAACGTCCAGACAGCTCAGC
ACCCAACAGCGGCACAGCAGGTATGGTAGAAACCACGGCCTATGCTTTGCTCACCAGCCTGAACCTGAAGGAGACGAGTTATGTCAACCCGATCATC
AAGTGGCTATCTGAGGAGCAGAGGTATGGAGGCGGCTTTTATTCCACCCAGGATACCATTAACGCCATCGAGGGCCTGACAGAGTATTCACTCCTGG
TTAAACAACTTCATTTGGATATGGATATCAATGTCTCCTACAAACACAAAGGGGATTTCTACCAGTATAAAGTGACAGAGAAGAACTTCCTCGGGAG
GCCAGTGGAGGTACCCCTCAATGATGACCTCATCGTCACCACAGGCTATAGCAGTGGCTTGGCTACAGTATATGTAAAAACTGTGGTTCACAAAACT
AGTGTCGCTGAGGAATTTTGCAGCTTTTACTTGAAAATTGATACCCAAGAAGTTGAAGCCTCCAGCTACCTCAGCTACAGTGACTCGGGACACAAGC
GCATAATAGCCTGTGCCAGCTACAAGCCCAGCAAGGAGGAGTCAGCATCTGGGTCCTCCCATGCAGTAATGGATATACTGCTGCCGACCGGAATCG
GAGCAAACCAAGAAGATTTACGAGCTCTTGTGGAAGGAGTAGATCAACTCCTAACTGATTACCAGATCAAAGACAGTCATGTTATTCTGCAATTGAA
TTCGATTCCCTCCAGAGATTTCCTTTGTGTTCGGTTCCGGATATTTGAACTTTTCCAAGTTGGGTTTCTGAATCCTGCTACGTTCACGGTGTACGAGTAT
CACAGACCAGATAAGCAGTGTACCATGATTTACAGCACTTCTGACACCAACCTTCAGAGAGTCTGTGAAGGAGCGGCATGCAAATGCGTTGAAGCTG
ATTGTGGGCAACTGCAGGCAGAACTGGACCTGGCCATCTCTGCAGACACCAGGAAAGAAACAGCATGTAAACCAGAGATTGCATATGCTTATAAGG
TCAGGATCACGTCGGCCACGGAAGAAAACATTTTTGTCAAGTACACTGCGACGCTTCTGGATATTTACAAAACAGGGGAAGCCGCTGCTGAGAAGG
ACTCTGAGATCACCTTCATTAAAAAGATAAGCTGTACCAACGCCAACCTGGTGAAAGGAAAGCAATATTTAATCATGGGCAAAGAGGCTCTGCAGAT
CAAACACAATTTCAGTTTCAAGTATATATACCCTCTAGATTCCTCCACCTGGATTGAATATTGGCCCACAGACACAACGTGTCCATCCTGCCAAGCGTT
TGTAGCTAATTTGGACGAGTTCGCTGAAGACATCTTTCTAAATGGCTGTGAAAATGCCTGAGGAAGTTCTGCTGCGTGGCCTTCCCGGGTACTCCTGT
TGGTGGCTCCTAGGAGCCAGGATCGCTTGGAAACTTAGCCTAGAATCGGATACATTTTCTTTATAGTAAAGCGTAAGTTGAAGAGTTACTTTGTGAA
ACAAAATAGCCTTGTGGAGAGCCGAAGGCAGGTCCCCCAAGGCTATTGGACATCAGCACCAATAAGCTGGAACAAGTCTGTAACGTTAGCAGCCAG
GGGTGTTTGTTGGGGCCGGAAGAAGAGACTCACTGAAATTGTAGCCCCTTAGGAAAACATGGTCTTGCTTGAAAAAAAAAATACCAAGGACAGAAA
ATGCCATAAAAGCTTGACTTTGCACTCAACTGTA

【第18D圖】

SEQ ID NO:5 SEQ ID NO:1 之反向補體

TTTTTTTTTTTTTTTTTTGAAAGCAAACTCAGGCTTTAATGATCAGTTTCCTGTTCCTTGGTATTTTCTTTCAAGCAAAGGCCATGTTTTTGTAATACTCCC
TTTCAATGGACTGTTCTTTCGGCCCCAGCAAACATTCCTGAGTGGTAGGTTTGAGGAGGTGTTCCAATTTATTGTTTCCGGTGTCCAATAACCTTGGAG
GAGTATCTGTCTTCATGCCCTCCAAGGCCATGTTATTTCAGAAAGTTACAGCATTTGAAATCATTCTCTAATAAAAGCAAGTGCCACTAATTCTAAGTA
AAGTGAGCTTTACAAATAAGACCAGCTATGAATGTTTAAAAAAAGAAGAAAACAAAAAAACGAACTTCAACAACAGGAGTCCATAAGTGCAAACTG
TATGCAGCTGAACTTCAGGAATTTTAGCATCCATTTAAAAAGATATCTTCGGCAAATTCATCTAAATTAGCTAAAAATGCTTGACACGATGAACATGT
TGTGTCTCTAGGCCAGTATTCAATCCAGGTCAAGGAATCTAAAGGGTAGATGTACCTGAAACTGAAATTGTATTTTATCTGGAGGGCTTCTTTACCCA
TAATTAAGTACTGTCTTCCTTTTACCAGCTCAGCGTTAGTACAGGTTACCTTTTTAATGAAGGTAATCTCAGAGTCTTTCTCAGCAACAGCTTCCCCAGT
TTTGTAGATATCCAGAAGGGTTGCCTTGTACTTGACAAAAACATTTTCTACAGTGATGGATGTGATGCTAACTTTATAAGCATATGCAATCTCTGGTTT
ACATGCTGTTTGTTTTCTTGTCTCTGCAGAGATTGTCAGATCCAATTCTTCCTGCATTTGCCCACAATCAGCTTCTACACACTTGCACGCGGCTCCTTCA
CAGACTTTCTGAATTTTGATATTGGAAGTGCTATAAAACATGGTACACTGTTTATCTGGTCTGTGGTATTCGTACACTGTGAAAGTGGCAGGACTGAG
AAACCCAACTTCAAAGAGTTCAAATATCCGGAATCGTACACAAAGGAAATCACTGGAGGGAATCGAATTCAGTTGCAGAATAACATGTCCATCTTTG
ATTTGGTAATCAGTGAATAGTTGATCCACCCCTTCCACAAGGGCTTTTAAGTCTTCTTCATTTGCACTGATTCCAGTAGGCAAGGAGATGTCCATCACC
GCATGAGAGGATCCAGATGATGATTCTTCCCTGCTGGGCTTGTAGCTGGCACATGCTACTATGCGTTTGTAATCAGAGTTTCCGTAGCCTCTGTAGTG
GGATGCTTCAATATCCTGAGTATCGATTTTCAAATAAAAGCTGCAAACTTCCTCAGAGGTACTGGTTTTGTGAACTACAGTTGTTACATGTACTGTAGC
CAAGCCACTGCCAAATCCTGTACTGACAATGAGGTCATCATTGAGAAGCACCTCTACTGGCCTCCCAAGGAAATTCTTGTCTGTCATTTTATAATTATG
TAAGGCACCTTTATGCTTGTAAGAAACATCGATGTCCATACTCAAGCGGAGTTGTTTAACCAGGAGTGAATATTCCGTCAGGCCCTCAATGGCATTGA
TTGTGTCCTGGGTTGAATAAAAGCCACCTCCATACCTCTGCTCTTCTGATAGCCATTTGATGACTGGGTTAACATAATTTATATCTTTCAAGTTCAGACT
GGTGAGTAAAGCATAGGCAGTTGTTTCTACCATACGTGCCGTACCAGTGTTAGGTACAGAGCTGTCTTTATGCTGAAGATTGTCTTTCCAAAAACGAT
AAATGGGTGGATTACCTTTAACCAAAGCTTCTCTCTTCAAAGCTGAAACAATTGAACGAAACTGTGGGTGAGTTTTATCTCCCAGGGAAAGAGCATA
CGCAGAAATGGCCAATGTAAAGGTGCTCTGGGCTGGCAGTGTATTTTCAAGCAGAAAGTTGTCAGCTTTAATTAGAGCTGTGTCGATTTTCACCAGG
GGGCATATATCGAAAGCCTTTCTAATTCCAATCACAGTAAAGGCTGTAAGATATAAGCTGTTCTCTCGGGCTTCAACAGGCAAGGTACCCTGTAATTT
TATTGGTTGATACTGTGAATTTTCCTTGAAAGATCCATTATCTAATTGATAATTCTCAACTAGCCACAATAAAGAATTACAAATTGAATTTTGGTTCTGC
TCTACGTATTTATTTACTTGTCCAAGTACTCTTAAAGCAAAAGCTGTTAACCAAGTGCTAGCACTTCCACCCTTCCACACACTGTAAGAGTAGTCAGCA
TTTCTGTAGGACATAATGCTCAACATCCCTTCTTTTAATTTTTTCTTCAGTTTCTGCTTTTCAATTAATGGGTCAGAATGAAAAATGTTCCAATGATTTCC
TGTTTCCAGGTAGTGAAAAACATAGAATACTGGGACAACGCTCATCAGCTCCGCCTCTGCACTCCCTTTGGGGAGGTGGGTTAGGATATTGATGCCT
TCCTGACTTAGAACTGCAGACAAGATCTCACCTACAAGCAGTCCTTTTACACTCAAAATCCTTTTGATTTCTGTTTTGGGGACCAAATCTAAGGGTATC
CTGTATGGGAACTCCTTTCGTCTGCTAATGGTACCATAAATACCCCTAGGATCCAAAGTAACACCAGAATAGCTTTCCCTTTTGACACCTTCTGGCACC
ACTCGTAATGTTTTTACTAAGATTTCTTTTCCAAACCAAGTCTCCAGTGAAAAATTGATGTTGTGAAGGCCAATTTCCAGAGGAAGCACAGTGAATGT
CACCAAGTGACTGGAGGAGCCCTCTACTTTCTGGCGCACACATTTGGAGGACTTTGTGCCCTGATGATCAATGACTGGGCTTTCCGAAGTGCAGATTC
CCTCCACAGCAGACATTTTAACACAGAACTGCATCCCAGAAGTCCTATAGTTGTAAACAGTTCCTTTCAATTGGATCTGTTCTCCTCGTACAACAGAAT
ATGGTATATTCATTTCCAGGAAGACATCTTTGAACACCTTTGCCTTGACAGTATCAGCAACACATATACCAGTGTTTGAAATGCCAACGCCTTGAATTT
CCCAGGTGGTTAGAGAATCAGGTAGGGCAAACTGCAACTGTTTTCTTCTGGGAACAAGATGAACTTCCCACAACCAGCTTTCTGGAAAATAACTCCG
AATTTCTGGCTTGCTTACTGGTAACAGGGTCTTCATGTGTAGCCTTCCCAATTGCATGTCTTTATGAGAGATATTAGCACGGAGCTGGCTTGCGACGA
CACAACATTCAGTGAAAGCTTTGATGCATCTTGGCCCTAAACTAATCCGTGCAGCTCGCTGCTCACAGGTTTCATCATTATTAACGCAGGCTCCATCGT
AACAACATTTCTTCACTACTGAATGTTTATATTTAGCAGCTATTTCTTCTATCTTCTTTTGCAGCGTTCTTCTTGGCCTGAGAATTTCTTTACAAGGTTCA
TCATTTTCTTGGGAGTCATCTGCATTTGCATTAGTGAGGAAGGTAAGTCCAGCTAGGTGGAACACATTGGCATTGTTGAGGCCACCACCTGCCCCACA
GCCCAGATCACTCTTCTCTAAGAATTGAAATACTCTTTCCAAGGGCTTTTTGGCTCCTCTTTGGACTCCATACACAGCACTGTCCACTGCTGCTAATGCC
ACCCAGGAATCCATTCCAGTTGCCATATTAAGAGACACAGTTTGGCCTGGAGAATATGCATCTGCATCAGGAGACAGATGAACCTGGAGCTGGTTGC
CACATTTTTCTTCAATATTTAACCAGACTGAATCAGACACTAATTCTGCTGTCTGTTCTCCTGTGACGATGTAATAGACCAGAAGTCGGGATGAAGGA
ACCATGTTCTGTGTTACTGGAATGTTTATACTTTGATAAGATGCATCTGAAAATTTCTCCCTCGTGCCAAAGTGGATAATTTTGCCCTTGGATAAAATC
AAGTAATTATAGTGAGTTATTTTGTCAATATATGGGCTTTTGGGGGTAACAATAATATTCAGATGTTCTCCCACTAGCAAAGCCTTATGGTTATCAGTC
CAATCAATATAAAGGTAACTTTGGCTGAGAGATGAGTATGCTATTGCTCGGTAACCTTCCCTGGCCTGATTTTCTTCTGGAAGATCTGGAGCATCAGT
TTTGACATTAAACTCCAGCACCGTCACTCCAGATGGGAGATTAAGCACAAAGGAAGCTACTCCATCATCAACACGTGTTACACTTTTGCTTGGATCCA
AGTCAGATGTCTCTTGGTTTACATCAATTGTTTGTGCATTCAGTGTTACTGGGACTCCTCCTACCAACTGGTCAAGCGAATCTTTAACCTGCACCTTGAT
GGGATATGGAATCCCAGGCTTCAGGAAAAGAGGAGTAGCAACCAAATTCAGTTTGTAGGGAGAGAGGACATATTTGATGCCAGGTATTTCTGCCTC
TTCAGAAAATCCACCTGTAGACTCTATGACTGTTACAGCAATATAAAGGTACTTGTTGTTTAAATCTTCTAAACTGTAGTATGACAGTTCTTTGACTGC
TGTTTCAGAATCAAATGTGACTTGAGCAATTCCATTTATCAACATTGTGTTTTGCATTGCTGTTTGCATCATTTCTTTTTGATCATCTTTTAAGTCTTCTC
TTATTCCAAATGTGATATAAACGTCAGCCTCAGTGACTACTTTATTATAAAAATATCTTGCTTTTATAGTAATTTCAAAATTCTTAAAGTTCTTGTAACC
AATGAAATTATATTCTGGCTCGATTGAGACAGAAAAATGTGGCAAGACATATTCTTTAACTTCAAAATATGCGGTTCCAGTTGTTGAAAAGTCCTCTT
TATATTTAGCCTTGATCGTCCACATACCATATCTAGGATTAGACGGAATCTTGAAGTCAGGAAAAGAGATAATTCCAATATGATCAATTTCTTCTACCA
TGTCAACTTCTGATCCTTCAGGATCTATGAAAGTTAAGACAGTTTCTCTTTTGGCTGGCTTCAAGTCGTCATTCAACGAATAAACTCTAACTTTTACTGA
CTGGTCTGGAGTATAAACAGGTTTGTCTGTATGAATGAAGAGAAATCCATTGTCATAGGTTATTGGCATTCTTTTTGATTTTGAAAAATGCTTTGATAC
AACTTCCAAATACACATAAGAAACTGGGTTTTGTCCTCCAGGCAATTGTTTTGGTTGTATTGTTAAGATTGCAGAGTTTTGGAATTTATTCTCTGAGGA
TAAATGAACATGGCCTGAGGAGTAACTAAATTTTTTATCAGGATAACTTTTAATAGAGATTGTTGCATCAAATGCTTCAGTGTATCCATAAACTTGAA
TCACAATATTTTCAGATGCTCCAACACGGAATATTTTTGGTGCTGAAATGACATATGTTTGCTCCTGTCCCCAGGTTTTCCCCAGGAAGATTAAAAAAC
AAAGTATTCCCAAAAGGCCCATGGTTGGAGGTAGCAGGAAACCACGGATATA

【第18E圖】

SEQ ID NO:6 SEQ ID NO:2 之反向補體

TTTTTAGCACAGTTTGAAAGCAAACTCAGGCTTTAATGATCAGTTTCCTGTCCCCTGGTATTTTCTTTCAAGCAAAGGCCATGTTTTTGTAATACTCCAT
TTCAATGGACTGTTCTTTCGGCTCCAGCAAACATTCCTAAGTGGTAGGTTTGAGGAGGTGTTCTAATTTATTGTTTCCGGTGTCCAATAACCTTGGAGG
AGTATCTGTCTTCATGCCCTCCAAGGCCATGTTATTTCAGAAAGTTACAGCGTTTAAAATCATTCTCTAATAAAAGCAAGTGCCACTAATTCTAAGTAA
AGTGAGCTTTACAAATAAGACCAGCTGTGAATGTTTAAAGACAAAAAAACGAGAAAAAAAAACAAACTTCAACAACAGGAGTCCATAAGTGCAAAC
TGTATGCAGCTGAACTTCAGGAATTTTAGCATCCATTTAAAAAGATGTCTTCAGCAAATTCATCTAAATTAGCTAAAAATGCTTGACACGATGAACAT
GTTGTGTCTCTAGGCCAGTATTCAATCCAGGTCAAGGAATCTAAAGGGTAGATGTACCTGAAAGTGAAATTGTATTTTATCTGGAGAGCTTCTTTCCC
CATAATTAAGTACTGTCTTCCTTTCACCAGCTCAGCGTTAGTGCAGGTTACCTTTTTAATGAAGGTGATTTCAGAGTCTTTTTCAGCAACAGCTTCCCCA
GTTTTGTAGATATCCAGAAGGGTTGCCTTGTACTTGACAAAAACATTTTCTGTAGTGATGGATGTGATGATAACTTTATAAGCATATGCAATCTCTGG
GTTACATGCTGTTTGTTTTCTAGTCTCTGCAGAGATTGTCAGATCCAATTCTTTCTGCATTTGCCCACAATCAGCTTCTATACACTTGCACGTGGCTCCTT
CACAGACTTTCTGAATTTTGATATTGGAAGTGCTATAAAACATGGTACACTGTTTATCTGGTCTGTGGTATTCATACACTGTGAAAGTGGCAGGACTA
AGAAACCCAACTTCAAAGAGTTCAAAAATCCGGAATCGTACACAAAGGAAATCACTGGAGGGGATCGAATTCAGTTGCAGAATAACATGTCCATCTT
TTATTTGGTAATCAGTGAATAGCTGATCCACCCCTTCCACAAGAGCTTTTAAGTCTTCTTCATTTGCATTGATTCCAGTAGGCAAGGAGATGTCCATCA
CTGCATGAGAGGATCCAGAAGATGATTCTTCCTTGCTGGGCTTGTAGCTGGCACATGCTACTATGCGTTTGTAATCAGAGTTTCCGTAGCCTCTGTAG
TGGGATGCTTCAATATCCTGAGTATCAATTTTCAAATAAAAGCTGCAAACTTCCTCAGAGGTACTGGTTTTGTGAACTACAGTTGTTACATGTACCGTA
GCCAAGCCACTGCCAAATCCTGTACTGACAACGAGGTCATCATTGAGAAGCACCTCTACTGGCCTCCCAAGGAAATTCTTGTCTGTCATTTTATAATTA
TGTAAGGGACCTTTATGCTTGTAAGCAACATCGATGTCCATATTCAAGCGGAGCTGTTTAACCAGGAGTGAATATTCTGTCAGGCCCTCGATGGCATT
GATTGTGTCCTGGGTTGAATAAAAGCCACCTCCATACCTCTGCTCTTCTGATAGCCATTTGATGATTGGGTTAACATAATTTATGTCTTTCAAGTTCAG
ACTGGTGAGTAAAGCATAGGCAGTTGTTTCTACCATACGTGCTGTACCAGTGTTAGGTACAGAGCTGTCTTTATGTTGAAGACTGTCTTTCCAAAAAC
GATAAATGGGTGGATTACCTTTAACCAAAGCTTCTCTCTTCAAAGCTGAAACAATTGAACAAAACTGTGGGTGAGTTTTATCTCCCAGGGAAAGAGC
ATAGGCAGAAATGGCCAATGTAAAGGTGCTCTGGGCTGGCAGTGTATTTTCAAGCAGAAAGGTGTCAGCTTTAATTAGAGCTGTGTTGATTTTCTGT
AATTTTATTGGTTGATACTGTGAATTTTCCTTGAAGGATCCATTATCTAACTGATAATTCTCAACCAGCCACAATAAAGAATTACATATTGAATTTTGGT
TCTGCTCTACATATTTATGTACTTGTCCAAGTACTCTTAAAGCAAAAGCTGTTAACCAAGTGCTAGCACTGCCACCCTTCCACACGCTGTAAGAATAGT
CAGCATTTCTGTAGGACATAATGCTCACCATCCCTTCTTTTAATTTTTTCTCCAGGTTCCGCTTTTCAATTAATGGGTCGGAATGAAAAATGTTCCAATG
ATTTCCTGTTTCCAGGTAGTGAAAAACATAGAATACTGGGACAACGCTCATCAGCTCCGCCTCTGCACTCCCTTTGGGGAGGTGGGTTAGGATATTGA
TGCCTTCCCGACTTAGAACTGCAGACAAGATCTCACCTACAAGCAGTCCTTTTACACTCAAAATCCTTTTGATTTCTGTTTTGGGGACCAAATCTAATG
GTATCCTGTATGGGAACTCCTTTCGNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNCATAAATACCCCTAGGATCCAAAGTAATACCAGAATAGCTTTCCCTTTTGA
CACCTTCTGGCACCACTCGTAACGATTTTACTAAGATTTCTTTTCCAAACGAAGTCTCCAGTGAGAAATTGATGTTCTGAAGGCCAATTTCCAGAGGA
AGCACAGTAAAGGTCACCAAGTGATTAGAGGAGCCCTCTACTTTCTGTCGCACACATTTGGAGGACTTTGTGCCCTGATGATCAATGACTGGGCTTTC
TGAAGTGCAGATTCCCTCCACAGCAGACATTTTAACACAGAACTGCATCCCAGAAGTCCTATAGTTGTAAACAGTTCCTTTCAACTGGACCTGTTCTCC
TCGTACAACAGAATATGGTATATTCATTTCCAGGAAGACATCTTTGAACACCTTTGCCTTAATAGTATCAGCAACACATATACCACTGTTTGAAATGCC
AACACCTTGAATTTCCCAGGTAGTTACAGAATCAGGTAGGGCAAACTGCAACTGTTTTCTTCTGGGAACAAGATGAACTTCCCATAACCAGCTTTCTG
GAAAATAACTCCGAATTTCTGGCTTGCTTACTGGTAACAGGGTCTTCATGTGTAGCCTTCCCAATTGCAAGTCTTTATGAGAGTTATTAGCACGGAGC
TGGCTTGCGACGACACAACATTCAGTGAAAGCTTTGACGCATCTCGGCCCTACACTAATCCGTGCAGCTCGCTGCTCACAGGTTTCATCATGATTAAT
ACGGACTCCATCGTAACAACATTTCTTCACTACTAAATGTTTATATTTAGCAGCTATTTCTTCTATCTTCTCTTGTAGCATTCTTCTTGGCCTGATAATTT
CTTTACAAGGTTCATCATTTTCTTGGGAGTCATCTGCATTTGCATTAGTGAGGAAGGTAAGTCCAGCTAGGTGGAACACATTGGCATTGTTGAGGCCA
CCACCTGCCCCACAGCCCAGATCACTCTTCTCTAAGAATTGAAATACTCTTTCCAAGGGCTTTTTGGCTCTTCTTTGGACTCCATACACAGCGCTGTCCA
CTGCTGTTAATGCCACCCAGGAATCCATCCCAGTTACCATATTAAGAGACACAGTTTGGCCTGGAGAATATGTATCTGCATCAGGAGACAGATGAAC
CTGGAGCTGGTTGCCACATTTTTCTTCAATATTTAACCAGACTGAATCAGACACTAATTCTGCTGTCTGCTCTCCTGTGACGATGTAATAGACCAGGAG
TCGGGATGAAGGAACCATGTTCTGCGTTACTGGAATGTTTATACTTTGATAAGATGCATCTGAAAGTTTCTCCCTTGTGCCAAAGTGGATAATTTTGC
CCTTGGATAAAATCAAGTAATTATAGTGAGTTATTTTGTCAATATATGGGCTTTTGGGGGTAACAATAATATTCAAATATTCTCCCACTAGCAAAGCCT
TGTGGTTATCAGTCCAATCGATATAAAGGTAACTTTGGCTGAGAGATGAGTATGCTATTGCTCGGTAACCTTCCCTGGCCTGATTTTCGTCTGGAAGA
TCTGGAGCATCAGTTTTGACATTAAACTCCAGCACCGTCACTCCAGATGGGAGATTAACCACAAACGAAGCTACTCCATCATCAACACGTGTTACACT
TTTCCTTGGCTCCAAGTCAGATGTCTCTTGGTTGACATCAATTGTTTGTGCATTCAGTGTTACTGGGACCCCTCCTACCAACTGGTCAAGCGCATCTTTA
ACCTGCACCTTGATGGAATATGGAATCCCAGGCTTCAGGAAAAGAGGAGTAGCAACCAAATTCAGTTTGTAGGGAGAGAGGACATATTTGATGCCA
GGTATTTCTGCCTCTTCAGAAAATCCACCTGTAGACTCTATGACTGTTACAGCAATATAAAGGTACTTGTTGTTTAAATCTTCTAAACTGTAGTATGAC
AGTTCTTTGACTGCTGTTTCAGAATCAAATGTGACTTGAGCAATTCCATTTATCAACATTGTGTTTTGCATTGCTGTTTGCATCATTTCTTTTTGATCATC
TTTTAAGTCTTCTCTTATTCCAAATGTGATATAAACATCAGCCTCAGTGACTACTTTATTATAAAAATATCTTGCTTTTATAGTAATTTCAAAATTCTTAA
AGTTCTTATAACCAATGAAATTACTTTCTGGTTCTACTGAGACAGAAAAATGTGGCAAGACATATTCTTTAACTTCAAAAAATGCAGTTCCAGTTGTTG
AAAAGTCCTCTTTATATTTAGCCTGGATCATCCACATACCATATCTAGGATTAGACGGAATCTTGAAGTCAGGAAAAGAGATAATTCCAATATGATCA
ATTTCTTCTACCATGTCAATTTCTGATCCTTCAGGATCTATGAAAGTTAAGACAGTTTCTCTTTTGGCTGGCTTCAAGTCATCATTCAACGAATAAACTC
TAACCTTTACTGATTGGTCTGGAGTATAAACAGGTTTGTCTGTATGAATGAAGAGAAATCCATTGTCATAGGTTATTGGAATTTTTTTTGATTTTGAAA
AATGCTTTGATACAACTTCCAAATACACATAAGAAACTTGGTTTTGTCCTCCAGGTAATTGTTTTGGTTGTATTGTTAAGACTGCCGAGTTTTGGAATT
TATTCTCTGAGGATAAATGAACATGGCCTGAGGAGTAACTAAATTTTTTATCAGGATAACTTTTAATAGAGATTGTTGCATCAAATGCTTCAGTGTAT
CCATAAACTTGAATCACAATGTTTTCAGATGCTCCAACACGGAATATTTTTGGTGCTGAAATGACATATGTTTGCTCCTGTCCCCAAGTTTTTCCCAGG
AAGATTAAAAAACAAAGTATTCCCAAAAGGCCCATGGTTGGAGGTAGCAGGAAATCATG

【第18F圖】

SEQ ID NO:7 SEQ ID NO:3 之反向補體

GAGTGCAAAGTCAAGATTTTATGGCATTTTCTGTCCTTGGTATTTTTCTTTCAAGCAAGGATATGTTTTGATAAGGGGCTACAGTTTCAGTGGGTCTCT
TCTTCCGGCCCCAACCAACACCCCTGACTGCTAACTTTACAGACTTGTTTCAGTCTATTGGCACTGACATCTGATAGCCTTGGGGGACCTGTTTTCGCC
TCCCCTCAAGGCTATCCATTTCACAAAGTCGTAACTCATCAGCTTGTGCTTTACTCTAAAGAAAGTGTATCTGATTCTAGGCTAGGTTTCCAAGCCAGA
GGAGGAGCAATCCCCCCGCCGCAGGAGGAATCTTCGTGCAGCAGAACTTTTCATTCACAGCTGTTTAAAAAGAGGTCTTCAGCAAAGTTATTCAAAT
TCTCTACAAATGCTTGACAGGATGGACACGTTGTGTCTGTGGGCCAATATTCAATCCAGGTGGAGGAATCTAGAGGGTATATATACTTGAAACTGAA
ATTGTGTTTGATCTGCAGAACCTCTTTGCCCATGATTAAATACTGCTTCCCTTTCACCAGGTTGGCATTGGTACAGCTCATCTTTTTAATGAAGGTGACC
TCCGAATTCTCATCAGCAGCTTCCCCTGTTTTGTAAGTGACCAGAAGAGTCGCAGTGTACTTGACAAAAACATTTTCTTCAGTGGCTGATGTGATCCTG
ACTTTATAAGCATATGCAGTCTCTGGTTTACAGGCTTTCTCTTTTCTGGAGTCTGCAGAGATGGCTAGGTCTACTTCTGCCTGCAGTTGCGCACAGTCA
GCTTCCACACATGTGCAAGCTGCTCCTTCACAGACTTTCTGAAGCCTGGTGTCAGAAATGCTATAAATCATGGTGCACTGCTTATCTGGTCTGTGATAC
TCGTACACCGTGAAGGTAGCAGGATTCAGAAACCCAACTTGGAAAAGTTCAAATATCCGGAACCGGACACAGAGGAAATCTCTGGAGGGGATCGA
ATTCAGTTGCAGAATGACATGGCCATCTTTGATCTGGTAATCAGTTAGTAGTTGATCCACTCCTTCCACAAGAGCCCGTAAATCTTCCTCGTTTGCTCC
GATTCCAGTCGGCAGTGATATATCCATTACTGCATGGGAGGACCCGGATGTTGACTCCTCCTTGCTGGGCTTGTAGCTGGCACATGCTATTATGCGCT
TGAATCCAGAGTCACTGAGCCTGAAGTGGCTGGATGCTTCAATATCTTGGGTATCAATTTTCAAGTAAAAGCTGCAAAATTCCTCAGAGACACTAATT
TTGTGAACCACAGTTTTTACATATACTGTGGCCAAGCCACTGCTGTAGCCTGTGCTGACAACAAGGTCATCATTGAGAGATACCTCCACTGGCCTCCC
CAGGAAATGCTTCTCTGTCACCTTATACTTGTGGAAGTCACCTTCGTGTTTGTAGGCGACATTGATGTCCATATCCAAATGAATTTGTTTTAACAGGAG
TGAATATTCTGTCAGGCCCTCGATGGCATTAATCGTATCCTGGGTGGAATAAAAGCCGCCTCCATACCTCTGCTCTTCAGATAGCCACTTGATGATGG
GGTTGGCGTAATTCATATCCTTCAGTTTCAGGCTGGCGAGCAAAGCATAGGCTGTGGTTTCAACCATACCTGCTGTGCCGCTGCTGGGCACAGAGCT
GTCTGGACGTTTGAGGGTATCTCTCCAGTAACGGTAAATGGGCGGATCACCTTTAACAAAAGCTTCCTTCCTCAGGGCCGACACAATTAGACGAAAC
CTCGGGTGGGTTCTGTCTCCTAGGGAAAGAGCATAGGCTACAATGGCCAGTGTGAAGGTGCTCTTGGATGGCAGGGTGTTTTCAAGCAGGAAGGAG
TCGGCTTTATCTAGCGCTGTGTGGATTTTCATGGTGGGGCATATGTCAACTGCCTTTCTAATTCCAATCACAGAAAAGGCTGTAAGATACAAAGTTTT
CTCTTGGGCTTCAGCAGGCAAAGTACCCTGTAATTTTATTGGTAGATATTGGGAATTTTCCTTGAAAGAGCCGTTTTCCAGCTGACACTTCTCAACCAG
CCATAGCAAAGAGTTACAAATTGAGTTTTCATCCTGTTTTACATACTTGGCCACCTGTCCAAGCACTCTCAGAGCAAAAGCTGTCAGCCAGGTACTAG
CGCTCGCCCCCTTCCACATGCTGTAGGAATAGTCAGCGTTTCTGTAGGACATGACGCTCACCACCCCTTGTTTTATTTTTTCTCCAGGCTCTGTCTTTT
ACTCAGTGTATCAGGATAGAAAATATTCCAATGGTTTCCTGCTTCCAGGTAGTGGAAAACATAGAACACCGGAGCTATGCTCATGAGCTCTGCCTCTG
CACTGCCCTTGGGGAGGTGGGTTAGGATGTTGATGCCTTCCTTACTCAGAACCGTGGACAAGAACTCCCCTACAAGCAGTCCTTTGACACTCAAAATC
CTTTCAACTTTGGTCTTGGGGACCAAATCTAATGGGATCCTGTATGGGAATTCCTTTCGTCTGTTAACAATACCACGAATTCCCTTAGGGTCCAGAATC
ACGCCGGCATAGCTTTCCCTCTTGACTCCTTCTGGCACTACCCGTAATGTCTTTACTAAGATGTCTTTCCCAAATGAGGTCTCTAGTGAGAAGTTTATG
GAGTGAAGGCCAATTTCCAGAGGAAGCAGGGTGAAGGTCACCAAGTGACTGGACGAGCCCTCTATCCTCTGGAACACACATCTGGAGGGCCTGGA
GGTGTGAAGGCTAGCAGCTGAGCTTCCTGAAGTGCAGATCCCCTCCACAGCAGACATTTTAACACAGAACTTTGTCCCTGAGGTCATATAGTTGTAA
ACAGTTCCTTTCAATTGGATCTGTTCTCCTCGCACAACAGAATATGGTATGTTCATCTCCAGGAAGACTTCTTTGAACACCTTTGCCTTGAGTGTATCA
GCAACACATATACCATTGTCTGAAATGCCAATGCCTTGAATTTCCCAAGTCGTTAGTGAGTCAGGCAGCGTGACCTGCAGCTGTTTTCTTTTGGGAAC
GCGATGAATTTCCCATAGCCAGCTCTCTGGAAAGTAGCTTCGGATATCTGCCTTCATCACTGGTAACAGGGTCTTAATGTGGATCCTTCCCAGTTGGA
CAGGTTTATGGGGGCTTTCTTTTCGGATCTTGTTCGCAATAGTACAGCACTCGTTGAAGGCCCTGATGCAGAGAGGGCCTATGGTAACCCGGGCCAC
TCGCTCCTCACAGGTTTCGTAGAAGTTCACTCGGGCTCCGTCATAGCAGCATTTCTTTGGCACACTATGTTTGTACTTAGCAGCTTGTTCTTCTATTTTC
TGCCTTAGGAGATGCAGGTTTCTCTTTGACCTGAGAATTTCTTTACAAGAGTCATCACGATAATGGGAGTCATCTGCGTTTGCGTTGGTGAGGAAGGT
GAGCCCAGCTAGATGGAATACATCTGCATTGTCATGGCCACCACCTGCCCCACAGCCCAGGTCACTCTTTTCATCCAAAGCTTGAAAGACTCTTTGCAT
GGCCCTTTTGGCGTTTCCCTGGACTTTATACACAGCTCTGTCCACTGCTGATAGTGCTACCCATGAGTCTGCTTCAGTCACCATGTCAAGGGACACAGT
TTGGCCTGGAGAATACACATATTCATCTGGAGACAGATGGACCTGGAGCTGGTTGCCACACTTCTCCTCAATATTTATCCAGACTGCGTCAGCCACTA
ATTCTGCTGTTTGCTCCCCTGTGACTATGTAATAGACCAGGAGTCGTGCTGAAGGAACCATGTTCTGTGTCACTGGAATATTTATATTTTGATAAGTTG
AGGAGAAAAGTTTCTCTCTTGTGCCGTACTGTACAATTTTGCCTTTGGATAAAATCAAGTAATTATAGTGAGTTATTTTGTCGATATATGGGCTCTTGG
GGGTAACCATAATATTCAGGTATTCTCCCACAAGCATGGGCTTGTAGTTTTCAGTCCAAGCGATGTAAATGTAACTTTGGCTGAGAGACGAGTACGC
AACTGCTTCGTACTCTTTGCTGGCTTGATTTTCTTCGGGAAGTTCTGGGTCATCAGTTCTGATCTCAAACTTTAGCACCGTCACATTTGATGGGAGGTT
CAGCACAAACACAGCTACTCCATCAGTGTCATGAGTGATGCTCCTCTTTGTTTCCAAGTCAGATGTCTCTTGATTCACATCGACTGTTTGTGCCATCAG
AGTTACTGGGACCCCTCCTACCGCCTGCTCGAGTGAATCTTTAACCTGTGCCTTGATGGAAAATGGAATCCCGGGCTTCACGAAAAGAGGAGTAGCG
ACCAAATTCAGTGTGTAGGGAGAGAGGACATATTTGACTCCAGGGATTTCTGCCTCTTCTGAAAATCCACCTGAAGATTCTGTGACTGTTACTGCAAT
ATAAAGGTACTTGTTGTTTAAGTCTTCTAGACTGTTGTAGGACAGCTCTTTAACTGCTGTTTCAGAATCAAAAGAGATCTGAGCAACTCCGTCAACCA
ACTTTGCGGCTTGTGTGGCTTTGTGCATCATCTGCTTCTCCTCATCTTTTATGTCCTCTCTCAATCCAAAAAAGGCATACACTTCAGCATCAGGTACCAC
TTTATTATAAAAATATCTTGCTTTCACAGTGATTTCAAAGTTCTTAAAGTTTTTATAGCCAATGAAGGTTCTTTCTAGTTCTATTGAAACAGAGAATCGT
GGCAAGACATATTCTTTAATTTCAAAGTATGCAGTTCCAGTTGTTGTAAAATCCTTCTTATAGTTAGCTTTAATTGTCCAAACACCATACTTGGGATTA
GATGGAATCTTGAAGTCAGGAAAAGAGATAATTCCGGTGTAATCATTTTCTTCTACAATGTCAACTTCTGATCCTTCGGGGTCTATGAAAGTTAAGAC
AGTCTCCCGTTTGGCTGGCTTCAAGTCGTCACCCAGAGAATAGACTCTGATCTTTACTGACTGGTCCGGCGTGTAAACAGGTTTGTCTGTATGGATGA
AGAGAATTCCATTGTTATAGGTAATTGGTATTTTCTTTGATTTTGAAAAGTGTTTTGACACAACTTCCAGATACACGTGAGAGACTGGGCTTTCTTCTC
TAGGAACTTGATTGGGCTGTAGTGTCAACAGTGCCGCGTTTTGGAATTTGTTTTCCGGGGACAAATTAACATAGCCTGAAGAGAAGGTGACTTTTTT
GTCAGGATAGCTTTTTAGAGAAAGAGTTGCATCAAATGCTTCAGTGTAGCCATGGACTTGAATTACCACATTTTCAGACGAGCCGACCCGGAGGATT
TTGGGTGCTGAAATGACGTAGGTTTGTTCCTGTCCCCAAGTTTTGTCCAGGAAAATTAAAAGACAAAGTATTCCCCAAAGACCCATGGCTGGTAGCG
GCATAAACCCATGGGCATGGCCTCCCTGTAACCACTTTCCTTTTAAA

【第18G圖】

SEQ ID NO:8 SEQ ID NO:4 之反向補體

TACAGTTGAGTGCAAAGTCAAGCTTTTATGGCATTTTCTGTCCTTGGTATTTTTTTTTTCAAGCAAGACCATGTTTTCCTAAGGGGCTACAATTTCAGTG
AGTCTCTTCTTCCGGCCCCAACAAACACCCCTGGCTGCTAACGTTACAGACTTGTTCCAGCTTATTGGTGCTGATGTCCAATAGCCTTGGGGGACCTGC
CTTCGGCTCTCCACAAGGCTATTTTGTTTCACAAAGTAACTCTTCAACTTACGCTTTACTATAAAGAAAATGTATCCGATTCTAGGCTAAGTTTCCAAGC
GATCCTGGCTCCTAGGAGCCACCAACAGGAGTACCCGGGAAGGCCACGCAGCAGAACTTCCTCAGGCATTTTCACAGCCATTTAGAAAGATGTCTTC
AGCGAACTCGTCCAAATTAGCTACAAACGCTTGGCAGGATGGACACGTTGTGTCTGTGGGCCAATATTCAATCCAGGTGGAGGAATCTAGAGGGTA
TATATACTTGAAACTGAAATTGTGTTTGATCTGCAGAGCCTCTTTGCCCATGATTAAATATTGCTTTCCTTTCACCAGGTTGGCGTTGGTACAGCTTATC
TTTTTAATGAAGGTGATCTCAGAGTCCTTCTCAGCAGCGGCTTCCCCTGTTTTGTAAATATCCAGAAGCGTCGCAGTGTACTTGACAAAAATGTTTTCT
TCCGTGGCCGACGTGATCCTGACCTTATAAGCATATGCAATCTCTGGTTTACATGCTGTTTCTTTCCTGGTGTCTGCAGAGATGGCCAGGTCCAGTTCT
GCCTGCAGTTGCCCACAATCAGCTTCAACGCATTTGCATGCCGCTCCTTCACAGACTCTCTGAAGGTTGGTGTCAGAAGTGCTGTAAATCATGGTACA
CTGCTTATCTGGTCTGTGATACTCGTACACCGTGAACGTAGCAGGATTCAGAAACCCAACTTGGAAAAGTTCAAATATCCGGAACCGAACACAAAGG
AAATCTCTGGAGGGAATCGAATTCAATTGCAGAATAACATGACTGTCTTTGATCTGGTAATCAGTTAGGAGTTGATCTACTCCTTCCACAAGAGCTCG
TAAATCTTCTTGGTTTGCTCCGATTCCGGTCGGCAGCAGTATATCCATTACTGCATGGGAGGACCCAGATGCTGACTCCTCCTTGCTGGGCTTGTAGCT
GGCACAGGCTATTATGCGCTTGTGTCCCGAGTCACTGTAGCTGAGGTAGCTGGAGGCTTCAACTTCTTGGGTATCAATTTTCAAGTAAAAGCTGCAA
AATTCCTCAGCGACACTAGTTTTGTGAACCACAGTTTTTACATATACTGTAGCCAAGCCACTGCTATAGCCTGTGGTGACGATGAGGTCATCATTGAG
GGGTACCTCCACTGGCCTCCCGAGGAAGTTCTTCTCTGTCACTTTATACTGGTAGAAATCCCCTTTGTGTTTGTAGGAGACATTGATATCCATATCCAA
ATGAAGTTGTTTAACCAGGAGTGAATACTCTGTCAGGCCCTCGATGGCGTTAATGGTATCCTGGGTGGAATAAAAGCCGCCTCCATACCTCTGCTCCT
CAGATAGCCACTTGATGATCGGGTTGACATAACTCGTCTCCTTCAGGTTCAGGCTGGTGAGCAAAGCATAGGCCGTGGTTTCTACCATACCTGCTGTG
CCGCTGTTGGGTGCTGAGCTGTCTGGACGTTGGAGAGTGTCTCTCCAGAAACGGTAAATGGGCGGGTCTCCTTTAACCAAAGCTTCCCTCTTCAGGG
CTGACACAATAGAACGAAACTTCGGGTGGGTTCTGTCTCCCAGGGAGAGAGCATAGGCCACAATGGCCAGGGTGAAGGTGCTCTTGGAAGGCAGG
GTCCTTTCAAGTAGGAAGGAGTCAGCTTTAGCCAGCGCTGTGTAGATTTTCTCCGTGGGGCATATGCCAATAGCCTTTCTAATTCCAATCACAGAAAA
GGCTGTAAGATATAAAGTGTTCTCTTGGGCTTCAGCAGGCAAAGTACCCTGTAATTTTATTGGTAGATATTGGGAATTTTCCTTGAAAGATCCGTTTTC
CAGCTGACACTTCTCAATCAGCCATAACAAGGAGTTACAGATCGAGTATTGGTCTTGTTTCACATACTTGTTCACCTGTCCAAGCACTCTCAGAGCAAA
AGCTGTCAGCCAGGCACTAGAGCTTGCTCCCTTCCACATGCTGTAGGAATAGTCAGCGTTTCTGTAGGACATGACGCTCACCAGCCCTTCTTTTATTTT
TTTCTGCAGGCTCTGTTTTCTAGCTAACGTATCAGGGTGGAAAATATTCCAATGGTTTCCTGCTTCCAGGTAGTGGAAAACGTAGAACACCGGGACTA
TGCTCATGAGTTCTGCCTCGGCGCTGCCCTTGGGGAGGTGGGTTAGGATGTCGATGCCTTCTTTACTCAGAACCGTGGACAAGAATTCCCCTATAAGC
AGTCCTTTTACACTCAAAATCCTTTTGACGTTGGTTTTGGGGACCAAATCTAATGGTATCCTGTATGGGAATTCCTTTCGTCTGTTAACAATACCATAA
ACTCCCCTGGGGTCCAGAGTCACACCAGCATAGCTTTCCCTTTTGATCCCTTCTGGCACTACCCGTAATGTCTTCACTAAGATTTCTTTCCCAAATGAAG
TCTCTAGTGAGAAGTTTATGGAGTGAAGGCCAATTTCCAGAGGAAGCAGGCTGAAGGTCACCAAGTGACTGGAGGAGCCCTCTATTCTCTGGCGCA
CACATCTGGAGGACCTAGAGGTCTGAGGGCTAGCAGCCGAGCTTCCTGGAGTGCAGATTCCCTCCACGGCAGACATTTTAACACAGAACATTGTCCC
AGAGGTCCTATAATTGTAAACGGTTCCCTTCAATTGGATCTGCTCCCCTCGTACAACAGAATATGGTATGTTCATCTCCAGGAAGACATCTTTGAACAC
CTTTGCCTTGAGTGTGTCAGCAACACATATACCATTGTCTGAGATGCCGATGCCTTGAATTTCCCAGGTCGTCAGTGAGTCAGGCAGTGCAACCTGCA
GCTGGTTTCTTTTGGGAACACGATGAACTTCCCATAGCCAGCTCTCTGGAAAGTAGCTTCGGATTTCTGCCTTCATCACTGGTAACAGGGCCTTTATTT
GGATCCTTCCCAACAGCATGCCTTTGTGGTGGCTTTCTTTTCGGATCTTATCCGCAATAGTACAACACTCGTTGAAGGCCCTGATGCAGTGTGGGCCTA
TGGTCACCCGGGCAACTCGCTGCTCACAGGTTTCGTATTTGTTTTCTCGGGCTCCATCATAACAGCATTTCTTGGGCACACGGTGTTTGTATTTAGCAG
CTTGTTCTTCCACTTTCTGATGCAGGAGCTGCAGGTCTCTCTTTGGCCTGAGAATTTCCTTACAAGAGTCATCGTGGTATTGGGAGTCATCTGCGTTTG
CATTGGTGAGGAAGGTGAGCCCAGCTAGATGGAATACATCTACATTGTCACGGCCACCACCTGCCCCACAGCCCAGGTCACTCTTGTCATCAAAAGC
TTGGAACACTCTTTGCATGGCCCTTTTGGCTTTTCCCCGGACTCCATACACAGCGCTGTCCACCGCAGATAGTGCCACCCATGAGTCTGCTTCAGTCAC
CATGTCAAGGGACACAGTTTGGCCTGGAGAATACACGTCTTTATCTGGAGACAGATGGACCTGGAGCTGGTTGCCACACTTCTCCTCAATGTTTATCC
AGACTGCGTCAGCCACCAATTCTGCTGTCTGCTCCCCCGTGACTATGTAATAGACCAGGAGCCGCGCTGAAGGAACCATGTCCTGTGTCACTGGGAT
GTTTATATTTTGATAAGATGAATAGAGAAGTTTCTCCTTTGTGCCATACTGTACAATTTTGCCTTTGGATAAAATCAAGTAATTATAGTGAGTTATTTT
GTCAATATATGGACTCTTGGGGGTGACGATAATATTCAGATATTCTCCCACAAGCATGGGCTTGTAGTTTTCAGTCCAGCCAATGTAAATGTAACTCT
GGCTGAGGGATGAGTATGTAACTGCTTCATATTCTTTGCTGGCTTGATTTTCTTCGGGAAGTTCCGGGGCATCAGTTTTGACCTCAAACTTCAGTGAT
GTCACTTCTGATGGGAGGTTCACCACAAATGAAGCCACTCCATCAGCAGAGTGTGTGATGCTCCTCTTTGGTTCCAAGTCAGATGTCTCTTGATTCAC
ATTGACTGTTTGTGCCATCAGAGTTACTGGGACCCCTCCTACCAACTGCTCGAGTGAATCCTTAACCTGTACCTTGATGGAAAATGGAATCCCAGGCT
TCAGGAAAAGAGGGGTAGCGACCAAATTCAGTGTATAGGGAGAGAGGACGTATTTGATGCCAGGAATTTCTGCCTCTTCCGAAAACCCACCTACAA
GGGCAGCAAGCACTGAGTTAATGTTTCCGGAAAGATGATGGCGGGCTGTAGGACATCTGTCGGTCTCTGTGCTATCCAT

【第18H圖】