(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116261461 A
(43)申请公布日 2023.06.13

(21)申请号 202180058683.4
(22)申请日 2021.07.30
(30)优先权数据
10202007297P 2020.07.30 SG
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.01.30
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/SG2021/050443 2021.07.30
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/025827 EN 2022.02.03
(71)申请人 新加坡科技研究局
地址 新加坡新加坡市
(72)发明人 T·伍斯特菲尔德 V·伊科夫列娃
(74)专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266
专利代理师 徐迅 崔佳佳
(51)Int.Cl.
A61K 31/712(2006.01)

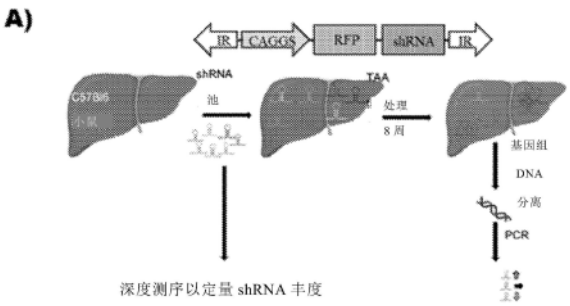
权利要求书6页 说明书181页
序列表（电子公布） 附图79页

(54)发明名称

刺激细胞增殖的方法

(57)摘要

公开了治疗和预防纤维化相关疾病的方法，以及用于此类方法的药剂。所述方法包括抑制ITFG1、MFAP4、GRHPR、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的至少一种。在一个实施方案中，所述疾病为肝脏疾病或病症。还公开了促进细胞(例如肝细胞)再生的方法。



CN 116261461 A

1.一种治疗或预防纤维化相关疾病的方法，包括抑制ITFG1、MFAP4、GRHPR、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的至少一种。

2.一种治疗或预防纤维化相关疾病的方法，包括向受试者施用治疗或预防有效量的ITFG1、MFAP4、GRHPR、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的至少一种的抑制剂。

3.ITFG1、MFAP4、GRHPR、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中至少一种的抑制剂，用于治疗或预防纤维化相关疾病的方法。

4.ITFG1、MFAP4、GRHPR、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中至少一种的抑制剂在制备用于治疗或预防纤维化相关疾病的方法中的药物中的用途。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的方法、使用的抑制剂、或用途，其中所述疾病是肝脏疾病或病症。

6.根据权利要求5所述的方法、使用的抑制剂、或用途，其中所述肝脏疾病或病症选自：急性肝病、慢性肝病、代谢性肝病、脂肪变性、肝纤维化、原发性硬化性胆管炎(PSC)，肝硬化、轻度肝纤维化、晚期肝纤维化、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性脂肪性肝病(ALFD)、酒精相关性肝病(ARLD)、肝缺血再灌注损伤、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、肝炎、肝损伤、肝损伤、肝功能衰竭、代谢综合征、肥胖、糖尿病、终末期肝病、肝脏炎症、小叶炎症和/或肝细胞癌(HCC)。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的方法、使用的抑制剂、或用途，其中所述抑制剂选自核酸、肽、抗体、抗原结合分子或小分子抑制剂。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的方法、使用的抑制剂、或用途，其中所述抑制剂能够结合根据SEQ ID NO:7156至7178中任一项或多项的多肽，或结合根据SEQ ID NO:7179至7195中的任一项的mRNA。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的方法、使用的抑制剂、或用途，其中所述抑制剂是包含或编码反义核酸的抑制性核酸，所述反义核酸与SEQ ID NO:7179至7195中的任一项或其部分具有至少75％的序列同一性，或与SEQ ID NO:7179至7195中的任一项的反向互补序列或其部分具有至少75％的序列同一性。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的方法、使用的抑制剂、或用途，其中所述抑制剂是包含或编码反义核酸的抑制性核酸，所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成，所述核苷酸序列与SEQ ID NO:1至7155中任一项具有至少75％的序列同一性，和/或与SEQ ID NO:1至7155中任一项的反向互补序列具有至少75％的序列同一性。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的方法、使用的抑制剂、或用途，其中所述抑制剂是包含或编码反义核酸的抑制性核酸，所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成，所述核苷酸序列与SEQ ID NO:6、7、457至1482、7095、7096、7109至7114、7130至7140、7144、7145、7149、7150、7154和/或7155中的任一项具有至少75％的序列同一性，和/或与SEQ ID NO:6、7、457至1482、7095、7096、7109至7114、7130至7140、7144、7145、7149、7150、7154和/或7155中任一项的反向互补序列具有至少75％的序列同一性，可选地，其中所述反义核酸能够降低ITFG1的基因和/或蛋白表达。

12.根据权利要求1至10中任一项所述的方法、使用的抑制剂、或用途，其中所述抑制剂是包含或编码反义核酸的抑制性核酸，所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成，所述核苷酸序列与SEQ ID NO:1、2、14至347、7092、7093、7097至7102、7115至7120、7141、7142、7146、

7147、7151和/或7152中的任一项具有至少75％的序列同一性，和/或与SEQ ID NO:1、2、14至347、7092、7093、7097至7102、7115至7120、7141、7142、7146、7147、7151和/或7152中任一项的反向互补序列具有至少75％的序列同一性，可选地，其中所述反义核酸能够降低MFAP4的基因和/或蛋白表达。

13.根据权利要求1至10中任一项所述的方法、使用的抑制剂、或用途，其中所述抑制剂是包含或编码反义核酸的抑制性核酸，所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成，所述核苷酸序列与SEQ ID NO:3至5、348至456、7094、7103至7108、7121至7129、7143、7148和/或7153中的任一项具有至少75％的序列同一性，和/或与SEQ ID NO:3至5、348至456、7094、7103至7108、7121至7129、7143、7148和/或7153中的任一项的反向互补序列具有至少75％的序列同一性，可选地，其中所述反义核酸能够降低GRHPR的基因和/或蛋白表达。

14.根据权利要求1至10中任一项所述的方法、使用的抑制剂、或用途，其中所述抑制剂是包含或编码反义核酸的抑制性核酸，所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成，所述核苷酸序列与SEQ ID NO:1483至2208中的任一项具有至少75％的序列同一性，和/或与SEQ ID NO:1483至2208中任一项的反向互补序列具有至少75％的序列同一性，可选地，其中所述反义核酸能够降低ABCC4的基因和/或蛋白表达。

15.根据权利要求1至10中任一项所述的方法、使用的抑制剂、或用途，其中所述抑制剂是包含或编码反义核酸的抑制性核酸，所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成，所述核苷酸序列与SEQ ID NO:2209至5060中的任一项具有至少75％的序列同一性，和/或与SEQ ID NO:2209至5060中任一项的反向互补序列具有至少75％的序列同一性，可选地，其中反义核酸能够降低PAK3的基因和/或蛋白表达。

16.根据权利要求1至10中任一项所述的方法、使用的抑制剂、或用途，其中所述抑制剂是包含或编码反义核酸的抑制性核酸，所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成，所述核苷酸序列与SEQ ID NO:5061至5389中的任一项具有至少75％的序列同一性，和/或与SEQ ID NO:5061至5389中任一项的反向互补序列具有至少75％的序列同一性，可选地，其中所述反义核酸能够降低TRNP1的基因和/或蛋白表达。

17.根据权利要求1至10中任一项所述的方法、使用的抑制剂、或用途，其中所述抑制剂是包含或编码反义核酸的抑制性核酸，所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成，所述核苷酸序列与SEQ ID NO:5390至5966中的任一项具有至少75％的序列同一性，和/或与SEQ ID NO:5390至5966中任一项的反向互补序列具有至少75％的序列同一性，可选地，其中所述反义核酸能够降低APLN的基因和/或蛋白表达。

18.根据权利要求1至10中任一项所述的方法、使用的抑制剂、或用途，其中所述抑制剂是包含或编码反义核酸的抑制性核酸，所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成，所述核苷酸序列与SEQ ID NO:5967至6974中的任一项具有至少75％的序列同一性，和/或与SEQ ID NO:5967至6974中任一项的反向互补序列具有至少75％的序列同一性，可选地，其中所述反义核酸能够降低KIF20A的基因和/或蛋白表达。

19.根据权利要求1至10中任一项所述的方法、使用的抑制剂、或用途，其中所述抑制剂是包含或编码反义核酸的抑制性核酸，所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成，所述核苷酸序列与SEQ ID NO:6975至7091中的任一项具有至少75％的序列同一性，和/或与SEQ ID NO:6975至7091中任一项的反向互补序列具有至少75％的序列同一性，可选地，其中所述反

义核酸能够降低LTB的基因和/或蛋白表达。

20.根据权利要求1至10中任一项所述的方法、使用的抑制剂、或用途，其中所述抑制性核酸包括：(i)包含SEQ ID NO:1至7096或7146至7150之一的核苷酸序列、或与SEQ ID NO:1至7096或7146至7150之一具有至少75％的序列同一性的核苷酸序列的核酸；和(ii)包含具有(i)所述核苷酸序列的反向互补序列、或与(i)所述核苷酸序列的反向互补序列具有至少75％的序列同一性的核苷酸序列的核酸。

21.根据权利要求9至20中任一项所述的方法、使用的抑制剂、或用途，其中所述抑制性核酸包含一种或多种选自以下的修饰核苷酸：2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸盐、2'-O-甲基腺苷3'-磷酸盐、2'-O-甲基鸟苷-3'-磷酸盐、2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸盐、2'-O-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯、2'-O-甲基腺苷3'-硫代磷酸酯、2'-O-甲基鸟苷-3'-硫代磷酸酯、2'-O-甲基胞苷-3'-硫代磷酸酯、2'-氟尿苷-3'-磷酸盐、2'-氟腺苷-3'-磷酸盐、2'-氟鸟苷-3'-磷酸盐、2'-氟胞苷-3'-磷酸盐、2'-氟胞苷-3'-硫代磷酸酯、2'-氟鸟苷-3'-硫代磷酸酯、2'-氟腺苷-3'-硫代磷酸酯、和2'-氟尿苷-3'-硫代磷酸酯。

22.根据权利要求8或权利要求9所述的方法、使用的抑制剂、或用途，其中所述抑制性核酸包含：(i)包含SEQ ID NO:7146至7150之一中所示的核苷酸序列(包括对其的修饰)的核酸；(ii)包含SEQ ID NO:7151至7155之一所示核苷酸序列(包括对其的修饰)的核酸。

23.根据权利要求7至22中任一项所述的方法、使用的抑制剂、或用途，其中所述抑制剂包含促进肝细胞摄取抑制性核酸的部分。

24.根据任一项权利要求中所述的方法、使用的抑制剂、或用途，其中所述核酸抑制剂是反义核酸、siRNA、或shRNA。

25.根据权利要求2至24中任一项所述的方法、使用的抑制剂、或用途，其中所述方法包括向受试者施用所述抑制剂，在所述受试者体内MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的表达和/或活性被上调。

26.一种用于降低ITFG1的基因和/或蛋白质表达的抑制性核酸，其中所述核酸包含或编码反义核酸，所述反义核酸与SEQ ID NO:7182或其部分具有至少75％的序列同一性，或与SEQ ID NO:7182或其部分的反向互补序列具有至少75％的序列同一性。

27.根据权利要求26所述的抑制性核酸，其中所述核酸包含或编码反义核酸，所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成，所述核苷酸序列与SEQ ID NO:6、7、457至1482、7095、7096、7109至7114、7130至7140、7144、7145、7149、7150、7154和/或7155中任一项具有至少75％的序列同一性，和/或与SEQ ID NO:6、7、457至1482、7095、7096、7109至7114、7130至7140、7144、7145、7149、7150、7154和/或7155中任一项的反向互补序列具有至少75％的序列同一性。

28.一种用于降低MFAP4的基因和/或蛋白质表达的抑制性核酸，其中所述核酸包含或编码反义核酸，所述反义核酸与SEQ ID NO:7179或7180或其部分具有至少75％的序列同一性，或与SEQ ID NO:7179或7180或其部分的反向互补序列具有至少75％的序列同一性。

29.根据权利要求28所述的抑制性核酸，其中所述核酸包含或编码反义核酸，所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成，所述核苷酸序列与SEQ ID NO:1、2、14至347、7092、7093、7097至7102、7115至7120、7141、7142、7146、7147、7151和/或7152中任一项具有至少75％的序列同一性，和/或与SEQ ID NO:1、2、14至347、7092、7093、7097至7102、7115至7120、7141、

7142、7146、7147、7151和/或7152中任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

30.一种用于降低GRHPR的基因和/或蛋白质表达的抑制性核酸，其中所述核酸包含或编码反义核酸，所述反义核酸与SEQ ID NO:7181或其部分具有至少75%的序列同一性，或与SEQ ID NO:7181或其部分的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

31.根据权利要求30所述的抑制性核酸，其中所述核酸包含或编码反义核酸，所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成，所述核苷酸序列与SEQ ID NO:3至5、348至456、7094、7103至7108、7121至7129、7143、7148和/或7153中任一项具有至少75%的序列同一性，和/或与SEQ ID NO:3至5、348至456、7094、7103至7108、7121至7129、7143、7148和/或7153中任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

32.一种用于降低ABCC4的基因和/或蛋白质表达的抑制性核酸，其中所述核酸包含或编码反义核酸，所述反义核酸与SEQ ID NO:7183至7186中的任一项或其部分具有至少75%的序列同一性，或与SEQ ID NO:7183至7186中的任一项或其部分的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

33.根据权利要求32所述的抑制性核酸，其中所述核酸包含或编码反义核酸，所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成，所述核苷酸序列与SEQ ID NO:1483至2208中任一项具有至少75%的序列同一性，和/或与SEQ ID NO:1483至2208中任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

34.一种用于降低PAK3的基因和/或蛋白质表达的抑制性核酸，其中所述核酸包含或编码反义核酸，所述反义核酸与SEQ ID NO:7187至7190中的任一项或其部分具有至少75%的序列同一性，或与SEQ ID NO:7187至7190中的任一项或其部分的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

35.根据权利要求34所述的抑制性核酸，其中所述核酸包含或编码反义核酸，所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成，所述核苷酸序列与SEQ ID NO:2209至5060中任一项具有至少75%的序列同一性，和/或与SEQ ID NO:2209至5060中任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

36.一种用于降低TRNP1的基因和/或蛋白质表达的抑制性核酸，其中所述核酸包含或编码反义核酸，所述反义核酸与SEQ ID NO:7191或其部分具有至少75%的序列同一性，或与SEQ ID NO:7191或其部分的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

37.根据权利要求36所述的抑制性核酸，其中所述核酸包含或编码反义核酸，所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成，所述核苷酸序列与SEQ ID NO:5061至5389中任一项具有至少75%的序列同一性，和/或与SEQ ID NO:5061至5389中任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

38.一种用于降低APLN的基因和/或蛋白质表达的抑制性核酸，其中所述核酸包含或编码反义核酸，所述反义核酸与SEQ ID NO:7192或其部分具有至少75%的序列同一性，或与SEQ ID NO:7192或其部分的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

39.根据权利要求38所述的抑制性核酸，其中所述核酸包含或编码反义核酸，所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成，所述核苷酸序列与SEQ ID NO:5390至5966中的任一个具有至少75%的序列同一性，和/或与SEQ ID NO:5390至5966中任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

40.一种用于降低KIF20A的基因和/或蛋白质表达的抑制性核酸,其中所述核酸包含或编码反义核酸,所述反义核酸与SEQ ID NO:7193或其部分具有至少75%的序列同一性,或与SEQ ID NO:7193或其部分的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

41.根据权利要求40所述的抑制性核酸,其中所述核酸包含或编码反义核酸,所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:5967至6974中任一项具有至少75%的序列同一性,和/或与SEQ ID NO:5967至6974中任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

42.一种用于降低LTB基因和/或蛋白质表达的抑制性核酸,其中所述核酸包含或编码反义核酸,所述反义核酸与SEQ ID NO:7194或7195或其部分具有至少75%的序列同一性,或与SEQ ID NO:7194或7195或其一部分的反向互补序列具有至少有75%的序列同一性。

43.根据权利要求42所述的抑制性核酸,其中所述核酸包含或编码反义核酸,所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:6975至7091中的任一项具有至少75%的序列同一性,和/或与SEQ ID NO:6975至7091中任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

44.一种抑制性核酸,包含(i)包含SEQ ID NO:7092至7096之一所示核苷酸序列的核酸;和(ii)包含SEQ ID NO:7141至7145之一所示核苷酸序列的核酸。

45.根据权利要求26至44中任一项所述的抑制性核酸,其中所述抑制性核酸包含一种或多种选自以下的修饰核苷酸:2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸、2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸、2'-O-甲基鸟苷-3'-磷酸、2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸、2'-O-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯、2'-O-甲基腺苷-3'-硫代磷酸酯、2'-O-甲基鸟苷-3'-硫代磷酸酯、2'-O-甲基胞苷-3'-硫代磷酸酯、2'-氟尿苷-3'-磷酸、2'-氟腺苷-3'-磷酸、2'-氟鸟苷-3'-磷酸、2'-氟胞苷-3'-磷酸、2'-氟胞苷-3'-硫代磷酸酯、2'-氟鸟苷-3'-硫代磷酸酯、2'-氟腺苷-3'-硫代磷酸酯、和2'-氟尿苷-3'-硫代磷酸酯。

46.一种抑制性核酸,包含(i)包含SEQ ID NO:7146至7150之一所示核苷酸序列(包括对其的修饰)的核酸;和(ii)包含SEQ ID NO:7151至7155之一所示核苷酸序列(包括对其的修饰)的核酸。

47.根据权利要求26至46中任一项所述的抑制性核酸,其中所述核酸还包含促进肝细胞摄取所述抑制性核酸的部分。

48.根据权利要求26至47中任一项所述的抑制性核酸,其中所述抑制性核酸是反义核酸、siRNA或shRNA。

49.一种核酸,可以是分离的,所述核酸编码根据权利要求26至48中任一项所述的抑制性核酸。

50.一种表达载体,包含根据权利要求49所述的核酸。

51.一种组合物,其包含根据权利要求26至48中任一项所述的抑制性核酸、根据权利要求49所述的核酸、或根据权利要求50所述的表达载体、以及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或佐剂。

52.一种细胞,其包含根据权利要求26至48中任一项所述的抑制性核酸、根据权利要求49所述的核酸、或根据权利要求50所述的表达载体。

53.根据权利要求26至48中任一项所述的抑制性核酸、根据权利要求49所述的核酸、根

据权利要求50所述的表达载体、根据权利要求51所述的组合物、或根据权利要求52所述的细胞在治疗中的应用。

54.一种用于降低细胞中ITFG1、MFAP4、GRHPR、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的基因和/或蛋白质表达的体外或体内方法，包括将权利要求26至48中任一项所述的抑制性核酸、权利要求49所述的核酸或权利要求50所述的表达载体导入细胞中。

55.一种体外或体内再生肝组织的方法，所述方法包括抑制组织细胞中的ITFG1、MFAP4、GRHPR、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的至少一种。

56.一种体外或体内增殖/扩增肝细胞的方法，所述方法包括抑制肝细胞中的ITFG1、MFAP4、GRHPR、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的至少一种。

57.根据权利要求55或权利要求56所述的方法，其包括将根据权利要求26至48中任一项所述的抑制性核酸、根据权利要求49所述的核酸、或根据权利要求50所述的表达载体引入所述组织的细胞中或所述肝细胞中。

刺激细胞增殖的方法

[0001] 本申请要求2020年7月30日提交的SG 10202007297P的优先权,其内容和要素出于所有目的通过引用并入本文。

发明领域

[0002] 本公开总体上涉及再生疗法领域。具体地,本说明书教导了一种刺激或增加对象体内细胞增殖和/或再生的方法,包括向所述受试者施用与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂以在所述受试者体内刺激或增加细胞增殖。

[0003] 背景

[0004] 急性和慢性肝功能衰竭的发病率不断上升,每年导致全球超过130万人死亡(世界卫生组织,2018年),这是一个重大的全球健康问题。终末期肝病的主要根本原因是肝炎病毒感染(尤其是乙型和丙型肝炎)、药物和酒精引起的肝损伤以及非酒精性脂肪性肝病(NAFLD;与肥胖相关并进展为非酒精性脂肪性肝炎(NASH))。亚洲的肝炎病毒感染负担特别高(WHO),并且NAFLD的发病率增加。尽管在预防和治疗病毒性肝炎(乙型肝炎疫苗接种和丙型肝炎联合疗法)方面取得了进展,但预计患有终末期肝病的人数将会增加,这主要是由于肥胖流行和老龄化社会造成的。

[0005] 目前,治疗终末期肝病的唯一方法是肝移植。然而,供体器官有限,终末期肝病患者也可能出现并发症,无法进行大手术。因此,正在寻求延缓或逆转终末期肝病的替代策略。这些策略包括细胞移植、人工肝装置和增强器官的内源性再生能力。

[0006] 肝脏是唯一具有非凡再生能力的内脏器官。众所周知,只要有25%的原始肝脏质量就可以再生回其完整大小。成年肝细胞寿命长,通常不进行细胞分裂(G0)。然而,在肝损伤后,它们具有进入细胞周期并增殖的能力。一旦细胞增殖完成,新分裂的细胞就会进行重建,以及其他与再生相关的过程,如血管生成和细胞外基质的重建,以完成再生过程。

[0007] 尽管有这种惊人的能力,但肝脏的再生能力似乎有限,尤其是在慢性损伤条件下。肝脏的再生能力是肝脏稳态的核心。由于肝脏是药物解毒的主要场所,它接触到体内许多可能导致细胞死亡和损伤的化学物质。此外,通过肠肝循环,它暴露于微生物群相关的代谢物。肝脏可以迅速再生受损组织,从而防止功能衰竭。对于因肿瘤切除或活体供体移植而部分切除肝脏的患者,肝再生也很重要。

[0008] 在过去的三十年里,科学家们对肝脏再生过程有了更好的了解。例如,细胞因子IL6和TNFα启动肝细胞进入细胞周期,而HGF和EGF等有丝分裂原对于驱动增殖很重要。然而,促进再生过程的过程还不是很清楚。重要的是,不仅肝脏内在信号参与再生反应,而且来自远端器官的信号也参与其中。

[0009] 改造再生反应,涉及许多不同的过程,包括营养素、氧气水平等。重要的是,复杂的肝脏结构,尤其是与其他器官的相互作用,无法在体外完美模拟,因此体内实验必不可少。体内模型的缺点在于它们在高通量药物发现管道(尤其是化合物筛选)方面的潜力有限。

[0010] 因此,需要克服或至少缓解上述的一个或多个问题。

发明内容

[0011] 本发明涉及通过抑制被鉴定为在促纤维化过程中上调的基因和/或蛋白质来治疗和/或预防疾病。抑制此类基因/蛋白质具有保护和再生作用。

[0012] 本公开提供了一种治疗或预防纤维化相关疾病的方法，包括抑制ITFG1、MFAP4、GRHPR、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的至少一种。

[0013] 还提供了治疗或预防纤维化相关疾病的方法，包括施用治疗或预防有效量的ITFG1、MFAP4、GRHPR、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的至少一种到受试者。

[0014] 还提供了ITFG1、MFAP4、GRHPR、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中至少一种的抑制剂，用于治疗或预防纤维化相关疾病的方法。

[0015] 还提供了ITFG1、MFAP4、GRHPR、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中至少一种的抑制剂在制备用于治疗或预防与纤维化有关疾病的方法的药物中的用途。

[0016] 在一些实施方案中，所述疾病是肝脏疾病或病症。

[0017] 在一些实施方案中，所述疾病或病症选自：急性肝病、慢性肝病、代谢性肝病、脂肪变性、肝纤维化、原发性硬化性胆管炎(PSC)、肝硬化、轻度肝纤维化、晚期肝纤维化、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性脂肪性肝病(ALFD)、酒精相关性肝病(ARLD)、肝缺血再灌注损伤、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、肝炎、肝损坏、肝损伤、肝功能衰竭、代谢综合征、肥胖、糖尿病、终末期肝病、肝脏炎症、小叶炎症、和/或肝细胞癌(HCC)。

[0018] 在一些实施方案中，抑制剂选自核酸、肽、抗体、抗原结合分子或小分子抑制剂。在一些实施方案中，抑制剂能够结合根据SEQ ID NO:7156至7178中任一项或多项的多肽，或结合根据SEQ ID NO:7179至7195中任一项的mRNA。

[0019] 在一些实施方案中，抑制剂是包含或编码反义核酸的抑制性核酸，所述反义核酸与SEQ ID NO:7179至7195中的任一项或其一部分，具有至少75％的序列同一性，或与SEQ ID NO:7179至7195中的任一项的反向互补序列或其一部分，具有至少75％的序列同一性。

[0020] 在一些实施方案中，抑制剂是包含或编码反义核酸的抑制性核酸，所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成，所述核苷酸序列与SEQ ID NO:1至7155中任一项具有至少75％的序列同一性，和/或与SEQ ID NO:1至7155中任一项的反向互补序列具有至少75％的序列同一性。

[0021] 在一些实施方案中，所述抑制剂是包含或编码反义核酸的抑制性核酸，所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成，所述核苷酸序列与SEQ ID NO:6、7、457至1482、7095、7096、7109至7114、7130至7140、7144、7145、7149、7150、7154和/或7155中的任一项具有至少75％的序列同一性，和/或与SEQ ID NO:6、7、457至1482、7095、7096、7109至7114、7130至7140、7144、7145、7149、7150、7154和/或7155中任一项的反向互补序列具有至少75％的序列同一性，可选地，其中所述反义核酸能够降低ITFG1的基因和/或蛋白表达。

[0022] 在一些实施方案中，所述抑制剂是包含或编码反义核酸的抑制性核酸，所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成，所述核苷酸序列与SEQ ID NO:1、2、14至347、7092、7093、7097至7102、7115至7120、7141、7142、7146、7147、7151和/或7152中的任一项具有至少75％的序列同一性，和/或与SEQ ID NO:1、2、14至347、7092、7093、7097至7102、7115至7120、7141、7142、7146、7147、7151和/或7152中任一项的反向互补序列具有至少75％的序列同一性，可选地，其中所述反义核酸能够降低MFAP4的基因和/或蛋白表达。

[0023] 在一些实施方案中,所述抑制剂是包含或编码反义核酸的抑制性核酸,所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:3至5、348至456、7094、7103至7108、7121至7129、7143、7148和/或7153中的任一项具有至少75%的序列同一性,和/或与SEQ ID NO:3至5、348至456、7094、7103至7108、7121至7129、7143、7148和/或7153中的任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性,可选地,其中所述反义核酸能够降低GRHPR的基因和/或蛋白表达。

[0024] 在一些实施方案中,所述抑制剂是包含或编码反义核酸的抑制性核酸,所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:1483至2208中的任一项具有至少75%的序列同一性,和/或与SEQ ID NO:1483至2208中任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性,可选地,其中所述反义核酸能够减少ABCC4的基因和/或蛋白表达。

[0025] 在一些实施方案中,所述抑制剂是包含或编码反义核酸的抑制性核酸,所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:2209至5060中的任一项具有至少75%的序列同一性,和/或与SEQ ID NO:2209至5060中任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性,可选地,其中所述反义核酸能够减少PAK3的基因和/或蛋白表达。

[0026] 在一些实施方案中,所述抑制剂是包含或编码反义核酸的抑制性核酸,所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:5061至5389中的任一项具有至少75%的序列同一性,和/或与SEQ ID NO:5061至5389中任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性,可选地,其中所述反义核酸能够减少TRNP1的基因和/或蛋白表达。

[0027] 在一些实施方案中,所述抑制剂是包含或编码反义核酸的抑制性核酸,所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:5390至5966中的任一项具有至少75%的序列同一性,和/或与SEQ ID NO:5390至5966中任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性,可选地,其中所述反义核酸能够减少APLN的基因和/或蛋白表达。

[0028] 在一些实施方案中,抑制剂是包含或编码反义核酸的抑制性核酸,所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:5967至6974中的任一项具有至少75%的序列同一性,和/或与SEQ ID NO:5967至6974中任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性,可选地,其中所述反义核酸能够减少KIF20A的基因和/或蛋白表达。

[0029] 在一些实施方案中,所述抑制剂是包含或编码反义核酸的抑制性核酸,所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:6975至7091中的任一项具有至少75%的序列同一性,和/或与SEQ ID NO:6975至7091中任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性,可选地,其中所述反义核酸能够减少LTB的基因和/或蛋白表达。

[0030] 在一些实施方案中,所述抑制性核酸包括:(i)包含SEQ ID NO:1至7096或7146至7150之一的核苷酸序列、或与SEQ ID NO:1至7096或7146至7150之一具有至少75%的序列同一性的核苷酸序列的核酸;和(ii)包含具有(i)所述核苷酸序列的反向互补序列的核苷酸序列、或与(i)所述核苷酸序列的反向互补序列具有至少75%的序列同一性的核苷酸序列的核酸。

[0031] 在一些实施方案中,所述抑制性核酸包含一种或多种修饰的核苷酸,其选自:2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸、2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸、2'-O-甲基鸟苷-3'-磷酸、2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸、2'-O-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯、2'-O-甲基腺苷-3'-硫代磷酸酯、2'-O-甲基鸟苷-3'-硫代磷酸酯,2'-O-甲基胞苷-3'-硫代磷酸酯,2'-氟尿苷-3'-磷酸,2'-氟腺苷-3'-

磷酸,2'-氟鸟苷-3'-磷酸,2'-氟胞苷-3'-磷酸、2'-氟胞苷-3'-硫代磷酸酯、2'-氟鸟苷-3'-硫代磷酸酯、2'-氟腺苷-3'-硫代磷酸酯和2'-氟尿苷-3'-硫代磷酸酯。

[0032] 在一些实施方案中,所述抑制性核酸包含:(i)包含SEQ ID NO:7146至7150之一所示的核苷酸序列(包括对其的修饰)的核酸;(ii)包含SEQ ID NO:7151至7155之一所示核苷酸序列(包括对其的修饰)的核酸。

[0033] 在一些实施方案中,所述抑制剂包含促进肝细胞摄取抑制性核酸的部分。在一些实施方案中,所述核酸抑制剂是反义核酸、siRNA、或shRNA。

[0034] 在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用所述抑制剂,在所述受试者体内MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A、和/或LTB中的一种或多种的表达和/或活性被上调。

[0035] 还提供了用于降低ITFG1的基因和/或蛋白质表达的抑制性核酸,其中所述核酸包含或编码反义核酸,所述反义核酸与SEQ ID NO:7182或其部分具有至少75%的序列同一性,或与SEQ ID NO:7182或其部分的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

[0036] 在一些实施方案中,所述抑制性核酸包含或编码反义核酸,所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:6、7、457至1482、7095、7096、7109至7114、7130至7140、7144、7145、7149、7150、7154和/或7155中任一项具有至少75%的序列同一性,和/或与SEQ ID NO:6、7、457至1482、7095、7096、7109至7114、7130至7140、7144、7145、7149、7150、7154和/或7155中任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

[0037] 提供了用于降低MFAP4的基因和/或蛋白质表达的抑制性核酸,其中所述核酸包含或编码反义核酸,所述反义核酸与SEQ ID NO:7179或7180或其部分具有至少75%的序列同一性,或与SEQ ID NO:7179或7180或其部分的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

[0038] 在一些实施方案中,所述抑制性核酸包含或编码反义核酸,所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:1、2、14至347、7092、7093、7097至7102、7115至7120、7141、7142、7146、7147、7151和/或7152中任一项具有至少75%的序列同一性,和/或与SEQ ID NO:1、2、14至347、7092、7093、7097至7102、7115至7120、7141、7142、7146、7147、7151和/或7152中任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

[0039] 提供了用于降低GRHPR的基因和/或蛋白质表达的抑制性核酸,其中所述核酸包含或编码反义核酸,所述反义核酸与SEQ ID NO:7181或其部分具有至少75%的序列同一性,或与SEQ ID NO:7181或其部分的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

[0040] 在一些实施方案中,抑制性核酸包含或编码反义核酸,所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:3至5、348至456、7094、7103至7108、7121至7129、7143、7148和/或7153中任一项具有至少75%的序列同一性,和/或与SEQ ID NO:3至5、348至456、7094、7103至7108、7121至7129、7143、7148和/或7153中任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

[0041] 提供了用于降低ABCC4的基因和/或蛋白质表达的抑制性核酸,其中所述核酸包含或编码反义核酸,所述反义核酸与SEQ ID NO:7183至7186中的任一项或其部分具有至少75%的序列同一性,或与SEQ ID NO:7183至7186中的任一项或其部分的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

[0042] 在一些实施方案中,所述抑制性核酸包含或编码反义核酸,所述反义核酸包含或

由核苷酸序列组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:1483至2208中任一项具有至少75%的序列同一性,和/或与SEQ ID NO:1483至2208中任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

[0043] 提供了用于降低PAK3的基因和/或蛋白质表达的抑制性核酸,其中所述核酸包含或编码反义核酸,所述反义核酸与SEQ ID NO:7187至7190中的任一项或其部分具有至少75%的序列同一性,或与SEQ ID NO:7187至7190中的任一项或其部分的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

[0044] 在一些实施方案中,所述抑制性核酸包含或编码反义核酸,所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:2209至5060中任一项具有至少75%的序列同一性,和/或与SEQ ID NO:2209至5060中任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

[0045] 提供了用于降低TRNP1的基因和/或蛋白质表达的抑制性核酸,其中所述核酸包含或编码反义核酸,所述反义核酸与SEQ ID NO:7191或其部分具有至少75%的序列同一性,或与SEQ ID NO:7191或其部分的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

[0046] 在一些实施方案中,所述抑制性核酸包含或编码反义核酸,所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:5061至5389中任一项具有至少75%的序列同一性,和/或与SEQ ID NO:5061至5389中任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

[0047] 提供了用于降低APLN的基因和/或蛋白质表达的抑制性核酸,其中所述核酸包含或编码反义核酸,所述反义核酸与SEQ ID NO:7192或其部分具有至少75%的序列同一性,或与SEQ ID NO:7192或其部分的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

[0048] 在一些实施方案中,所述抑制性核酸包含或编码反义核酸,所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:5390至5966中的任一项具有至少75%的序列同一性,和/或与SEQ ID NO:5390至5966中任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

[0049] 提供了用于降低KIF20A的基因和/或蛋白质表达的抑制性核酸,其中所述核酸包含或编码反义核酸,所述反义核酸与SEQ ID NO:7193或其部分具有至少75%的序列同一性,或与SEQ ID NO:7193或其部分的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

[0050] 在一些实施方案中,所述抑制性核酸包含或编码反义核酸,所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:5967至6974中任一项具有至少75%的序列同一性,和/或与SEQ ID NO:5967至6974中任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

[0051] 提供了用于降低LTB基因和/或蛋白质表达的抑制性核酸,其中所述核酸包含或编码反义核酸,所述反义核酸与SEQ ID NO:7194或7195或其部分具有至少75%的序列同一性,或与SEQ ID NO:7194或7195或其部分的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

[0052] 在一些实施方案中,所述抑制性核酸包含或编码反义核酸,所述反义核酸包含或由核苷酸序列组成,所述核苷酸序列与SEQ ID NO:6975至7091中任一项具有至少75%的序列同一性,和/或与SEQ ID NO:6975至7091中任一项的反向互补序列具有至少75%的序列同一性。

[0053] 还提供了一种抑制性核酸，包含(i)包含SEQ ID NO:7092至7096之一所示核苷酸序列的核酸;和(ii)包含SEQ ID NO:7141至7145之一所示核苷酸序列的核酸。

[0054] 在一些实施方案中，所述抑制性核酸包含一种或多种修饰的核苷酸，其选自:2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸、2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸、2'-O-甲基鸟苷-3'-磷酸、2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸、2'-O-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯、2'-O-甲基腺苷-3'-硫代磷酸酯、2'-O-甲基鸟苷-3'-硫代磷酸酯，2'-O-甲基胞苷-3'-硫代磷酸酯，2'-氟尿苷-3'-磷酸，2'-氟腺苷-3'-磷酸，2'-氟鸟苷-3'-磷酸，2'-氟胞苷-3'-磷酸、2'-氟胞苷-3'-硫代磷酸酯、2'-氟鸟苷-3'-硫代磷酸酯、2'-氟腺苷-3'-硫代磷酸酯、和2'-氟尿苷-3'-硫代磷酸酯。

[0055] 还提供了一种抑制性核酸，包含(i)包含SEQ ID NO:7146至7150之一所示核苷酸序列(包括对其的修饰)的核酸;和(ii)包含SEQ ID NO:7151至7155之一所示核苷酸序列(包括对其的修饰)的核酸。

[0056] 在一些实施方案中，所述抑制性核酸还包含促进肝细胞摄取抑制性核酸的部分。在一些实施方案中，所述抑制性核酸是反义核酸、siRNA或shRNA。

[0057] 本公开还提供了一种核酸，可以是分离的，其编码根据本公开的抑制性核酸。

[0058] 本公开还提供了一种表达载体，其包含根据本公开的核酸。

[0059] 本公开还提供了一种组合物，其包含根据本公开的抑制性核酸、核酸或表达载体，以及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或佐剂。

[0060] 本公开还提供了包含根据本公开的抑制性核酸、核酸、或表达载体的细胞。

[0061] 本公开还提供了根据本公开的治疗或预防疾病的方法，包括将治疗或预防有效量的根据本公开的的抑制剂、抑制性核酸、核酸、表达载体、组合物或细胞施用于受试者。

[0062] 本公开还提供了根据本公开的抑制剂、抑制性核酸、核酸、表达载体、组合物或细胞在治疗中的应用。在一些实施方案中，所述抑制剂、抑制性核酸、核酸、表达载体、组合物或细胞被提供用于治疗或预防疾病(例如根据本公开的疾病)的方法中。

[0063] 本公开还提供了根据本公开的抑制剂、抑制性核酸、核酸、表达载体、组合物或细胞在制备用于治疗或预防疾病(例如根据本公开的疾病)的方法的药物中的用途。

[0064] 还公开了一种用于降低细胞中ITFG1、MFAP4、GRHPR、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的基因和/或蛋白质表达的体外或体内方法，包括将根据本公开的抑制性核酸、核酸、或表达载体导入细胞中。

[0065] 还公开了一种体外或体内再生肝组织的方法，该方法包括抑制组织细胞中的ITFG1、MFAP4、GRHPR、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的至少一种。

[0066] 还公开了一种体外或体内增殖/扩增肝细胞的方法，该方法包括抑制肝细胞中的ITFG1、MFAP4、GRHPR、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的至少一种。

[0067] 在一些实施方案中，本文公开的方法包括将根据本公开的抑制性核酸、核酸或表达载体引入细胞，例如组织中的细胞或肝细胞。

[0068] 本文公开了一种刺激或增加受试者体内细胞增殖和/或再生的方法，该方法包括在刺激或增加受试者体内细胞的增殖和/或再生的条件下，向所述受试者施用与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂足够长的时间。

[0069] 本文公开了一种增强受试者细胞功能的方法，该方法包括在增强所述受试者细胞功能的条件下，向所述受试者施用与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂足够长

的时间。

[0070] 本文公开了一种增强受试者细胞活力的方法，该方法包括在增强所述对象的细胞活力的条件下，向所述受试者施用与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂足够长的时间。

[0071] 本文公开了一种治疗受试者肝脏病症或疾病的方法，该方法包括在治疗所述受试者的肝脏病症或疾病的条件下，向所述受试者施用与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂足够长的时间。

[0072] 本文公开了一种保护受试者免受肝损伤的方法，该方法包括在保护所述对象免受肝损伤的条件下，向所述受试者施用与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂足够长的时间。

[0073] 本文公开了一种检测受试者肝脏病症或疾病的方法，该方法包括检测样品中与器官再生相关的一种或多种生物标志物的水平，其中与参照相比一种或多种生物标志物水平的变化表明所述受试者患有肝脏病症或疾病。

[0074] 本文公开了一种与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂，用于预防或治疗所述受试者的肝脏病症或疾病。

[0075] 本文公开了与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂在制备用于预防或治疗所述受试者的肝脏病症或疾病的药物中的用途。

[0076] 本文公开的方法可以使用任何合适的抑制剂。在一些实施方案中，所述抑制剂是根据本发明的抑制剂。

[0077] 本文公开了一种核酸抑制剂，其包含或编码与表1-14中任一项所列的RNA序列具有至少70％、80％、90％或95％序列同一性的RNAi试剂，或在严格条件下与表1-14中任一项所列RNA序列的互补序列杂交的RNAi试剂，或由其组成。

[0078] 本文公开了一种筛选与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂的方法：a)将所述基因或相应基因产物与化合物文库接触，和b)鉴定所述文库中与所述基因或相应基因产物结合以抑制所述基因或相应基因产物的表达或功能的化合物。

[0079] 本发明包括所描述的方面和优选特征的组合，除非这样的组合明显不允许或明确避免。

具体实施方式

[0080] 本发明涉及鉴定参与肝脏疾病发展和/或对损伤后肝再生有害的蛋白质，以及靶向这些蛋白质以治疗肝脏疾病。

[0081] 不受理论的束缚，发明人使用无偏好的体内功能遗传筛选来鉴定在肝脏疾病和与纤维化相关的病症中上调的新治疗靶标。靶标shRNA的富集表明，这些靶标的敲低/抑制为慢性肝损伤条件下的肝细胞提供了生存优势。由于富集表明之于对照的相对扩增，已鉴定基因的敲低或抑制支持肝细胞扩增、增殖和稳健性。这对于肝脏疾病拦截、加速肝再生、防止肝损伤、促进细胞增殖、阻止和逆转肝纤维化、以及提高存活率在治疗上是有益的。

[0082] 靶标

[0083] 本公开涉及抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的基因和/或蛋白质表达。这些基因中的任何一种或组合(即任何一种、两

种、三种、四种、五种、六种、七种、八种或全部九种)可以在本文提供的方法中被抑制。这些基因中的任何一个或组合在本文中可称为靶基因、靶mRNA或靶蛋白。MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种在本文中可描述为“与器官再生相关的基因或相应基因产物”。

[0084] MFAP4、GRHPR和ITFG1在肝细胞癌的复发性扩增中被发现(Nat Med.2014年10月;20(10):1138-1146)。本发明人发现ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和LTB在患有非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的当地患者队列中均失调。

[0085] 微纤维相关糖蛋白4(MFAP4)是属于纤维蛋白原相关结构域(FReD)超家族的细胞外基质蛋白。人MFAP4由UniProtKB P55083标识。

[0086] MFAP4结构和功能在例如Pilecki B.等,生物化学杂志,291:1103-1114(2016)中描述,其全部内容通过引用并入本文。

[0087] MFAP4是一种存在于弹性纤维中的细胞外糖蛋白,是弹性纤维正常组织所必需的。它特异性结合弹性蛋白原和纤维蛋白原-1和-2,以及弹性蛋白交联氨基酸锁链素,并在体内与纤维蛋白原-1阳性纤维共定位。人MFAP4定位于各种弹性组织中的弹性纤维,包括主动脉、皮肤和肺。

[0088] MFAP4与重塑相关疾病密切相关,包括肝纤维化、动脉粥样硬化、动脉损伤刺激重塑和哮喘(Wang HB等,美国心脏协会杂志;9(17):e015307)。Pan Z等,FASEB J.2020,34(11):14250-14263报道,MFAP4缺乏通过抑制NF-κB和TGF-β/Smad信号通路的激活并下调纤维化相关蛋白的表达来减轻肾纤维化。MFAP4由活化的肌成纤维细胞产生,并且可以作为肝纤维化严重程度的预测生物标志物(Madsen BS等,Liver Int.2020;40(7):1701-1712;SækmoseSG等,PLoS One,2015;10(10):e0140418)。本申请的实施例2表明已知参与肝再生的基因,例如Ptgs2、Areg、Dhrs9、Hmox1和Nqo1在Mfap4敲低后上调。

[0089] 由人MFAP4基因转录的mRNA的选择性剪接产生两种同种型:同种型1(UniProtKB:P55083-1,v2;SEQ ID NO:7156)和同种型2(UniProtKB:P55083-2;SEQ ID NO:7157)其中对应于SEQ ID NO:7156的第1至2位的氨基酸序列被替换为序列’MGELSPLQRPLATEGTMKAQGVLLKL’。

[0090] 人MFP4同种型1的255个氨基酸序列包含位于SEQ ID NO:7156的第1-21位的N末端信号肽和位于SEQ ID NO:7156的第22-255位的成熟蛋白质区域。SEQ ID NO:7156的第26-28位构成细胞附着位点,SEQ ID NO:7156的第32-255位构成纤维蛋白原C末端结构域。

[0091] 在本说明书中,提及“MFAP4”包括:人MFAP4、人MFAP4的同种型、人MFAP4的同系物(即由非人动物的基因组编码)及其变体。在一些实施方案中,根据本公开的MFAP4包含或由与SEQ ID NO:7156的氨基酸序列具有至少70%或更高的氨基酸序列同一性,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列组成。

[0092] 乙醛酸还原酶/羟基丙酮酸还原酶(GRHPR)是一种NADPH/NADH依赖性酶,具有羟基丙酮酸还原酶、乙醛酸还原酶和D-甘油酸脱氢酶酶活性。它将有毒的中间体乙醛酸盐还原为易于排泄的乙醇酸盐,并将羟基丙酮酸盐还原为用于葡萄糖合成的D-甘油酸盐。GRHPR缺乏是原发性高草酸尿症2型(PH2)的根本原因,并导致尿草酸盐水平升高、肾结石形成和肾功能衰竭(Cregeen DP等人,Hum Mol Genet.1999;8(11):2063-9)。人GRHPR由UniProtKB

Q9UBQ7标识。

[0093] GRHPR结构和功能描述于例如Rumsby G.和Cregeen D.P.,生物化学与生物物理学报,1446:383-388(1999),和Booth等,J Mol Biol,2006;360(1):178-89,其全部内容通过引用并入本文。

[0094] 由人GRHPR基因转录的mRNA的选择性剪接产生两种同种型:同种型1(UniProtKB:Q9UBQ7-1,v1;SEQ ID NO:7158)和同种型2(UniProtKB:Q9UBQ7-2;SEQ ID NO:7159)其中对应于SEQ ID NO:7158的第1-21位的氨基酸序列被替换为序列'MLGGVPTLCGTGNETWTLLAL',SEQ ID NO:7158的22-164位缺失,SEQ ID NO:7158的246-328位替换为序列"YPRATLPSKPGEEPSPLLPSGDFLPRGLLVRPQAELAGFHKPNNQLRNSWEYTRPPYREEEPSEWAWPVCFSAVAPTRRGLAHSSVASGSVPREPLQAHYPPPQRAGLEDLKGPLEAASHTAEPGFVWLWFSDTLNLMLLGGQTLKLTWS"。

[0095] 人GRHPR同种型1的328个氨基酸序列包含SEQ ID NO:7158的第217、243、162-164、185-188和295位的NADP结合位点,以及SEQ ID NO:7158的第83-84、245、269和293-296位的底物(乙醛酸/羟基丙酮酸)结合位点。

[0096] 在本说明书中,提及"GRHPR"包括:人GRHPR、人GRHPR的同种型、人GRHPR的同系物(即由非人类动物的基因组编码)及其变体。在一些实施方案中,根据本公开的GRHPR包含或由与SEQ ID NO:7158的氨基酸序列具有70%或更高氨基酸序列同一性,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列组成。

[0097] T细胞免疫调节蛋白(ITFG1;也称为蛋白TIP、整合素-αFG-GAP重复蛋白1或Linkin/LNKN-1)是T细胞功能的调节剂。人ITFG1由UniProtKB Q8TB96标识。

[0098] ITFG1结构和功能描述于例如Fiscella M.,等,Nat.Biotechnol.21:302-307(2003),其全部内容通过引用并入本文。在体外用ITFG1处理原代人和鼠T细胞导致IFN-γ、TNF-α和IL-10的分泌,而据报道,体内ITFG1在小鼠急性移植物抗宿主病(GVHD)模型中具有保护作用。据报道,ITFG1和ATPase RUVBL1之间的相互作用是乳腺癌细胞侵袭和进展所必需的(Fan W.等,Biochim Biophys Acta Gen Subj.2017;1861(7):1788-1800)。

[0099] 人ITFG1的612个氨基酸序列如SEQ ID NO:7160(UniprotKB:Q8TB96-1,v1)所示。该序列包含:SEQ ID NO:7160的第1-33位的N末端信号肽,SEQ ID NO:7160的第258-293位的FG-GAP重复,以及SEQ ID NO:7160的第567-587位的跨膜结构域。

[0100] 在本说明书中,提及"ITFG1"包括:人ITFG1、人ITFG1的同种型、人ITFG1的同系物(即由非人动物的基因组编码)及其变体。在一些实施方案中,根据本公开的ITFG1包含或由与SEQ ID NO:7160的氨基酸序列具有至少70%或更高的氨基酸序列同一性,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列组成。

[0101] ATP结合盒亚家族C成员4(ABCC4;也称为多药耐药蛋白4(MRP4))是ATP结合盒(ABC)家族的ATP依赖性转运蛋白,可主动从细胞中排出生理化合物和异生素。它转运一系列在细胞通讯和信号传导中起关键作用的内源性分子,包括环核苷酸,例如环AMP(cAMP)和环GMP(cGMP)、胆汁酸、类固醇结合物、尿酸盐和前列腺素。它在多种组织中表达,包括肝细胞,在肾脏和脉络丛中表达最高(Maher JM,等,Drug Metab.Dispos.33(2005),pp.947-955)。人ABCC4由UniProtKB O15439标识。

[0102] ABCC4结构和功能描述于例如Russel等,药理学趋势,2008,29(4):200-7,其全部内容通过引用并入本文。ABCC4是人类和啮齿类动物接触有毒对乙酰氨基酚后肝脏中的一种诱导基因。在小鼠中,ABCC4缺乏与肝损伤风险增加、肠道上皮功能改变和药物处置改变有关,尽管据报道在患有脂肪变性、酒精性肝硬化和糖尿病性肝硬化的人类肝脏中蛋白质表达增加(More VR等,Drug Metab.Dispos.2013;41(5):1148-1155)。

[0103] 由人ABCC4基因转录的mRNA的可变剪接产生四种同种型:同种型1(UniProtKB:O15439-1,v3;SEQ ID NO:7161),同种型2(O15439-2,SEQ ID NO:7162),其中对应于SEQ ID NO:7161的第679-725位的氨基酸序列缺失,同种型3(O15439-3,SEQ ID NO:7163),其中对应于SEQ ID NO:7161的第846-859位的氨基酸序列被替换为序列'RWDLAVLSWLVSNS'和SEQ ID NO:7161的第860-1325位缺失,以及同种型4(O15439-4,SEQ ID NO:7164),其中对应于SEQ ID NO:7161的第103-177位的氨基酸序列缺失,对应于SEQ ID NO:7161的第846-859位的氨基酸序列被替换为序列'RWDLAVLSWLVSNS',对应于SEQ ID NO:7161的第860-1325位的氨基酸序列缺失。

[0104] 人ABCC4同种型1的1325个氨基酸序列包含:SEQ ID NO:7161的第92-377位的ABC跨膜1型1结构域,第410-633位的ABC转运蛋白1结构域,第714-1005位的ABC跨膜1型2结构域,第1041-1274位的ABC转运蛋白2结构域,以及第445-452位和第1075-1082位ATP结合区。

[0105] 在本说明书中,提及"ABCC4"包括:人ABCC4、人ABCC4的同种型、人ABCC4的同系物(即由非人动物的基因组编码)及其变体。在一些实施方案中,根据本公开的ABCC4包含或由与SEQ ID NO:7161的氨基酸序列具有至少70%或更高的氨基酸序列同一性,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列组成。

[0106] p21激活激酶3(PAK3;也称为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶PAK3、β-PAK或Oligophrenin-3)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在多种不同的信号通路中发挥作用,包括细胞骨架调节、细胞迁移或细胞周期调节。通过活性CDC42和RAC1的结合激活导致构象变化和随后在几个丝氨酸和/或苏氨酸残基上的自磷酸化。它磷酸化MAPK4和MAPK6并激活下游靶标MAPKAPK5,MAPKAPK5是F-肌动蛋白聚合和细胞迁移的调节剂。PAK3还是整合素β-1信号转导的核心介质(HSC激活和纤维化疾病进展的关键介质)。人PAK3由UniProtKB O75914标识。

[0107] PAK3结构和功能描述于例如Deleris P.等,生物化学杂志.286:6470-6478(2011)和Chong C.等人,生物化学杂志.276:17347-17353(2001),它们均通过引用整体并入本文。

[0108] 由人PAK3基因转录的mRNA的可变剪接产生四种同种型:同种型1(UniProtKB:O75914-1,v2;SEQ ID NO:7165),同种型2(O75914-2,SEQ ID NO:7166),其中对应于SEQ ID NO:7165的第93-107位的氨基酸序列缺失,同种型3(O75914-3,SEQ ID NO:7167),其中SEQ ID NO:7165的第92位的氨基酸被序列'TNSPFQTSRPVTVASSQSEGKM'替代,和同种型4(O75914-4,SEQ ID NO:7168),其中对应于SEQ ID NO:7165的第92-107位的氨基酸序列被序列'TNSPFQTSRPVTVASSQSEGKM'替代。

[0109] 人PAK3同种型1的559个氨基酸序列包含:位于SEQ ID NO:7165的第70-83位的CRIB结构域和第283-534位的蛋白激酶结构域。

[0110] 在本说明书中,提及"PAK3"包括:人PAK3、人PAK3的同种型、人PAK3的同系物(即由

非人动物的基因组编码)及其变体。在一些实施方案中,根据本公开的PAK3包含或由与SEQ ID NO:7165的氨基酸序列具有至少70%或更高的氨基酸序列同一性,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列组成。

[0111] TMF调节的核蛋白1(TRNP1)是一种DNA结合因子,可调节基因子集的表达,并在大脑新皮层的切向、径向和横向扩张中发挥关键作用。人TRNP1由UniProtKB Q6NT89标识。

[0112] TRNP1结构和功能描述于例如Stahl R.等,细胞,153:535-549(2013),其全部内容通过引用并入本文。

[0113] 人TRNP1的227个氨基酸序列如SEQ ID NO:7169(UniprotKB:Q6NT89-1,v2)所示。

[0114] 在本说明书中,提及'TRNP1'包括:人TRNP1、人TRNP1的同种型、人TRNP1的同系物(即由非人动物的基因组编码)及其变体。在一些实施方案中,根据本公开内容的TRNP1包含或由与SEQ ID NO:7169的氨基酸序列有70%或更高的氨基酸序列同一性,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列组成。

[0115] Apelin(APLN)是G蛋白偶联的Apelin受体(APLNR)的肽配体。APLN系统在许多器官的生理学和病理生理学中起着重要和多种作用,包括调节血压、心肌收缩力、血管生成、代谢平衡以及细胞增殖、细胞凋亡或炎症。Apelin在心脏、内皮、血管平滑肌细胞(VSMCs)、脑、肾、睾丸、卵巢、肝和脂肪组织中均有表达,其中肺和乳腺表达水平最高。人APLN由UniProtKB Q9ULZ1标识。

[0116] APLN结构和功能描述于例如Tatemoto K.等,生化和生物物理研究通讯,251:471-476(1998),和Lee D.K.等人,神经化学杂志74:34-41(2000),它们均通过引用整体并入本文。

[0117] 人APLN的77个氨基酸序列如SEQ ID NO:7170(UniprotKB:Q9ULZ1-1,v1)所示。SEQ ID NO:7170包含第1-22位的信号肽和第23-41位的前肽。SEQ ID NO:7170通过蛋白水解加工被切割成一种或多种活性肽:Apelin-36(SEQ ID NO:7171)位于SEQ ID NO:7170的第42-77位,Apelin-31(SEQ ID NO:7172)位于SEQ ID NO:7170的第47-77位,Apelin-28(SEQ ID NO:7173)位于SEQ ID NO:7170的第50-77位,或Apelin-13(SEQ ID NO:7174)位于SEQ ID NO:7170的第65-77位。

[0118] 在本说明书中,提及'APLN'包括:人APLN、人APLN的同种型、人APLN的同系物(即由非人动物的基因组编码)、源自人APLN的蛋白水解肽及其变体。在一些实施方案中,根据本公开的APLN包含或由与SEQ ID NO:7170的氨基酸序列具有至少70%或更高的氨基酸序列同一性,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列组成。

[0119] 驱动蛋白样蛋白KIF20A(也称为GG10_2、有丝分裂驱动蛋白样蛋白2(MKlp2)、Rab6相互作用驱动蛋白样蛋白(RAB6KIFL)、Rabkinesin-6)是染色体乘客复合体(CPC)介导的胞质分裂所需的有丝分裂驱动蛋白。KIF20A是polo样激酶1(Plk1)的靶标,磷酸化的KIF20A与Plk1的polo盒结构域结合。Plk1对KIF20A的磷酸化是Plk1在后期和末期空间限制到中央纺锤体所必需的,并且这两种蛋白质的复合物是胞质分裂所必需的。人KIF20A由UniProtKB 095235标识。

[0120] KIF20A结构和功能描述于例如Neef R.等,细胞生物学杂志.2003;162(5):863-75,其全部内容通过引用并入本文。

[0121] 由人KIF20A基因转录的mRNA的可变剪接产生两种同种型:同种型1(UniProtKB:O95235-1,v1;SEQ ID NO:7175)和同种型2(UniProtKB:O95235-2;SEQ ID NO:7176),其中对应于SEQ ID NO:7175的65-82位的氨基酸序列缺失。

[0122] 人KIF20A同种型1的890个氨基酸序列包含:SEQ ID NO:7175的第64-507位的驱动蛋白运动结构域和第611-762位的卷曲螺旋结构域。

[0123] 在本说明书中,提及的"KIF20A"包括:人KIF20A、人KIF20A的同种型、人KIF20A的同系物(即由非人动物的基因组编码)及其变体。在一些实施方案中,根据本公开的KIF20A包含或由与SEQ ID NO:7175的氨基酸序列具有70%或更高的氨基酸序列同一性,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列组成。

[0124] 淋巴毒素-β(LTB,也称为肿瘤坏死因子C(TNF-C),肿瘤坏死因子配体超家族成员3)是一种促炎细胞因子,属于TNF家族,与受体LTBR/TNFRSF3结合。它参与免疫和炎症反应的调节,并与其他LT相关细胞因子如LT-α、TNFα和LIGHT(TNFSF14)及其受体一起,在次级淋巴器官的发育和稳态中发挥作用。人LTB由UniProtKB Q06643标识。

[0125] LTB结构和功能描述于例如Sudhamsu J.,等,美国国家科学院院刊,110:19896-19901(2013);Browning J.L.等,细胞,72:847-856(1993),Neville M.J.&Campbell R.D.,免疫学杂志,162:4745-4754(1999);Crowe P.D.等,科学.1994;264(5159):707-10;和Bjordahl R.L.等人,免疫学的最新观点,2013,25(2):222-229,其全部内容通过引用并入本文。

[0126] 由人类LTB基因转录的mRNA的可变剪接产生两种同种型:同种型1(UniProtKB:Q06643-1,v1;SEQ ID NO:7177)和同种型2(UniProtKB:Q06643-2;SEQ ID NO:7178),其中对应于SEQ ID NO:7177的第53-77位的氨基酸序列被替换为序列'GLGFRSCQRRSQKQISAPGSQLPTS',并且SEQ ID NO:7177的第78-244位缺失。

[0127] 人LTB同种型1的244个氨基酸序列包含:SEQ ID NO:7177的第1-18位的细胞质结构域、第19-48位的跨膜结构域和第49-244位的细胞外结构域。

[0128] 在本说明书中,提及"LTB"包括:人LTB、人LTB的同种型、人LTB的同系物(即由非人类动物的基因组编码)及其变体。在一些实施方案中,根据本公开内容的LTB包含或由与SEQ ID NO:7177的氨基酸序列具有至少70%或更高的氨基酸序列同一性,优选75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性的氨基酸序列组成。

[0129] 如本文所用,蛋白质的"片段"、"变体"或"同系物"可任选地表征为与参照蛋白(例如参照同种型)的氨基酸序列具有至少60%、优选地70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性。在一些实施方案中,参照蛋白的片段、变体、同种型和同系物可以被表征为执行由参照蛋白执行的功能的能力。

[0130] "片段"通常是指参照蛋白质的一部分。"变体"通常是指一种蛋白质,其氨基酸序列包含一个或多个相对于参照蛋白质的氨基酸序列的氨基酸取代、插入、缺失或其他修饰,

但保留与参照蛋白的氨基酸序列相当程度的序列同一性(例如,至少60%)。“同种型”通常是指由与参照蛋白的物种相同的物种表达的参照蛋白的变体。“同系物”通常是指与参照蛋白质的物种相比由不同物种产生的参照蛋白质的变体。同系物包括直系同源物。

[0131] “片段”可以是任何长度(按氨基酸的数量),尽管可以任选地是参照蛋白质(即片段所来源的蛋白质)长度的至少20%,并且可以具有参照蛋白长度的50%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%之一的最大长度。

[0132] 在一些实施方案中,靶基因/蛋白质(即MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB)是来自哺乳动物(哺乳动物(Mammalia)纲中的任何物种,例如灵长类动物(恒河猴、食蟹猴、非人类灵长类动物或人类)和/或啮齿动物(例如大鼠或小鼠))的靶基因/蛋白质。

[0133] MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的同种型、片段、变体或同系物可任选地表征为与来自给定物种,例如人类的未成熟或成熟的MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB同种型的氨基酸序列具有至少70%,优选地80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性。

[0134] 本文所述的人类基因的同系物可以来自任何动物。在一些实施方案中,本文所述的人类基因的同系物可来自哺乳动物。在一些实施方案中,哺乳动物可以是非人类哺乳动物,例如灵长类动物(例如非人类灵长类动物,例如猕猴(Macaca)属动物(例如食蟹猴(Macaca fascicularis)、猕猴(Macaca mulatta)),例如非人类原始人(例如泛穴居人(Pan troglodytes)))。在一些实施方案中,哺乳动物可以是兔、豚鼠、大鼠、小鼠或啮齿(Rodentia)目动物、猫、狗、猪、绵羊、山羊、牛(Bos)目动物(例如牛)、马(Equidae)科动物(例如马)或驴。

[0135] 本文所述的人类蛋白质的同系物可任选地表征为与SEQ ID NO:7156至7178的氨基酸序列具有70%或更高的氨基酸序列同一性,优选地75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的氨基酸序列同一性。本文所述的人蛋白质的变体可任选地表征为与SEQ ID NO:7156至7178的氨基酸序列具有70%或更高的氨基酸序列同一性,优选地75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%之一或更高的氨基酸序列同一性。

[0136] 同种型、片段、变体或同系物可以任选地是功能同种型、片段、变体或同系物,例如具有参照MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的功能特性/活性,其通过功能特性/活性的合适测定分析所确定。

[0137] 对靶标的抑制

[0138] 本发明涉及MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB(即本文所述的靶基因/蛋白质)的抑制。也就是说,本发明涉及抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的表达和/或活性及其下游功能结果。

[0139] MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的抑制包括,相对于在没有抑制的情况下观察到的表达/活性水平,MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任何一种或多种的表达(基因和/或蛋白质表达)的减少/降低,和/或MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中任何一种或多种的

活性减少/降低。“抑制”在本文中也可称为“拮抗”。在根据本公开的方法中可以抑制所述基因/蛋白质中的任何一种、两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种或九种。

[0140] 在一些实施方案中，MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的抑制可以被表征为以下一项或多项(相对于未抑制状态)：

[0141] • 降低MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的表达(例如基因和/或蛋白质表达)；

[0142] • 降低编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的RNA水平；

[0143] • 减少/阻止编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的核酸转录；

[0144] • 增加编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的RNA(例如mRNA)的降解；

[0145] • 降低MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB蛋白的水平；

[0146] • 减少/防止编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的RNA的转录后加工(例如剪接、翻译、翻译后加工)；

[0147] • 促进/增加MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB蛋白的降解；

[0148] • 降低/阻止MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB功能的水平；和/或

[0149] • 减少/防止MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB，与MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的相互作用伴侣之间的相互作用。

[0150] 基因表达可以通过本领域技术人员熟知的方式来确定。编码一种或多种靶蛋白的RNA水平可以通过例如RT-qPCR、northern印迹等技术来确定。举例来说，qRT-PCR可用于确定编码靶蛋白的RNA水平。

[0151] 编码靶蛋白的RNA水平的降低可以是例如编码靶蛋白的核酸转录减少或编码靶蛋白的RNA降解增加的结果。

[0152] 编码靶蛋白的核酸转录减少可以是抑制编码靶蛋白的DNA转录所需因子的组装和/或活性的结果。编码靶蛋白的RNA降解增加可以是编码靶蛋白的RNA酶促降解增加的结果，例如作为RNA干扰(RNAi)的结果，和/或编码目标蛋白的RNA稳定性降低。

[0153] 蛋白质表达可以通过本领域技术人员熟知的方式来确定。编码靶蛋白的蛋白质水平可以通过例如基于抗体的方法，包括蛋白质印迹、免疫组织/细胞化学、流式细胞术、ELISA、ELISPOT，或通过基于报告子的方法来确定。

[0154] 靶蛋白水平的降低可以是例如编码靶蛋白的RNA水平降低、编码靶蛋白的RNA转录后加工减少、或靶蛋白降解增加的结果。

[0155] 靶蛋白的转录后加工减少可以是例如编码靶蛋白的前体mRNA到编码靶蛋白的成熟mRNA的剪接减少、编码靶蛋白的mRNA的翻译减少、或靶蛋白的翻译后加工减少。

[0156] 编码靶蛋白的前体mRNA到编码靶蛋白的成熟mRNA的剪接减少可以是剪接所需因

子的组装和/或活性受到抑制的结果。编码靶蛋白的mRNA的翻译减少可以是抑制翻译所需因子的组装和/或活性的结果。靶蛋白翻译后加工(例如酶促加工、折叠)减少可以是抑制组装和/或靶蛋白翻译后加工所需因子活性的结果。靶蛋白降解增加可以是靶蛋白酶促(例如蛋白酶介导的)降解增加的结果。

[0157] 在一些实施方案中,靶基因/蛋白质的抑制可以表征为靶蛋白质的功能水平降低。靶蛋白的功能可以是靶蛋白的任何功能特性。

[0158] 相互作用伴侣可以是任何核酸或蛋白质,其与MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种相互作用,或共同促成共享功能。

[0159] 在一些实施方案中,MFAP4的相互作用伴侣是整联蛋白αvβ3、弹性蛋白原、纤维蛋白原-1、纤维蛋白原-2、锁链蛋白、LOX、MFAP2、FBLN1、FBLN2、MFAP5、EFEMP2、EFEMP1、SFTPD或弹性蛋白。

[0160] 在一些实施方案中,GRHPR的相互作用伴侣是乙醛酸盐、羟基丙酮酸盐、D-甘油酸盐、AGXT、HYI、GLYCTK、PGP、GLO1、HAO1、HAO2、DAO、NADPH或NADH。

[0161] 在一些实施方案中,ITFG1的相互作用伴侣是RUVBL1、RUVBL2、α-微管蛋白、TIPIN、ATP9A、ASCC2、RFX7或TM7SF3。

[0162] 在一些实施例中,ABCC4的相互作用伴侣是ATP、ABCG4、SNX27、ABCA3、ABCE1、MRPS7、SLC22A8、SLCO1B1、NR1H4或SLC22A6。

[0163] 在一些实施例中,PAK3的相互作用伴侣是PAK1、CDC42、NCK1、MAPK14、RAC1、PXN、GIT1、GIT2、ARHGEF7、或ARHGEF6。

[0164] 在一些实施例中,TRNP1的相互作用伴侣是TMF1、FAM18A、CNIH3、SMARCC2、FAM19A3、TBC1D3A、TBC1D3D、ARHGAP11B或GPR56。

[0165] 在一些实施例中,APLN的相互作用伴侣是APLNR、AGTR1、AGT、CXCR4、CCR5、KNG1、NPY、PDYN、NMU或POMC。

[0166] 在一些实施方案中,KIF20A的相互作用伴侣是MAD2L1、AURKB、RACGAP1、KIF11、PLK1、CDCA8、KIF4A、CENPE、PRC1或INCENP。

[0167] 在一些实施方案中,LTB的相互作用伴侣是LTBR、LTA、TNF、TNFSF14、TNFRSF1B、TNFSF13B、TNFRSF11A、CD40LG、MAP3K14、TNFSF11。

[0168] MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的功能特性可以使用适当的测定法,例如体外试验进行分析。

[0169] 在一些实施方案中,MFAP4抑制增加Ptgs2、Areg、Dhrs9、Hmox1、Nqo1、P70S6k、p38、mTOR和/或ERK2中的一种或多种的表达和/或活化。在一些实施方案中,MFAP4抑制剂激活mTOR、p70S6K、ERK和p38信号通路。

[0170] 靶蛋白与靶蛋白的相互作用伴侣之间的相互作用的抑制可以例如通过检测靶蛋白和相互作用伴侣之间的相互作用水平相对于对照、未抑制条件的降低来测定。蛋白质相互作用的能力可以通过本领域技术人员熟知的方法来分析,例如免疫共沉淀和共振能量转移(RET)测定。

[0171] 还可以通过分析一种或多种靶蛋白功能相关物来评估靶蛋白功能的抑制。也就是说,可以通过分析靶蛋白功能的下游功能结果来评估靶蛋白功能。例如,靶蛋白功能的抑制可以通过检测一种或多种蛋白的表达(基因和/或蛋白表达)和/或活性的降低来测定,所述

蛋白的表达由于靶蛋白功能而直接/间接上调。靶蛋白功能的抑制也可以通过检测一种或多种蛋白的表达(基因和/或蛋白表达)和/或活性的增加来测定,这些蛋白的表达由于靶蛋白功能而直接/间接下调。

[0172] 抑制剂

[0173] 本文提供靶向选自下组的一种或多种基因/蛋白质的抑制剂:MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和LTB。

[0174] "MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的抑制剂"是指能够抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种的表达和/或功能的任何药剂。此类药剂可以是抑制(即可以直接或间接引起)MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中任一种或多种的效应物,如上文所述。

[0175] 能够抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种的药剂在本文中可称为MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB抑制剂。MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB抑制剂在本文中也可称为MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的拮抗剂,或MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB拮抗剂。

[0176] MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的"抑制剂"可以指能够抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A或LTB的任何药剂。此外,"MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的抑制剂"可以指能够抑制选自下组的两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、或九种靶基因/蛋白质的两种或多种药剂:MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和LTB。多种抑制剂可用于本公开的方法中以靶向两种或更多种靶基因/蛋白质。

[0177] 在一些实施方案中,MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB(即靶蛋白)的抑制剂可以:

[0178] • 减少/阻止MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的表达(例如基因和/或蛋白质表达);

[0179] • 降低编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的RNA水平;

[0180] • 减少/阻止编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的核酸转录;

[0181] • 增加编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的RNA(例如mRNA)的降解;

[0182] • 降低MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB蛋白的水平;

[0183] • 减少/阻止编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的RNA的转录后加工(例如剪接、翻译、翻译后加工);

[0184] • 促进/增加MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB蛋白的降解;

[0185] • 降低/阻止MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB功能

的水平;和/或

[0186] • 减少/阻止MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB,与MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的相互作用伴侣之间的相互作用。

[0187] 应当理解,给定的抑制剂可以显示多于一种的在前一段中列举的性质。可以使用合适的测定法评估给定抑制剂在前一段中所述的特性。测定可以是例如体外测定,可选择基于细胞的测定或无细胞测定。测定可以是例如体内测定,即在非人类动物中进行。

[0188] 当测定是基于细胞的测定时,它们可以包括用抑制剂(例如核酸)处理细胞以确定抑制剂是否显示一种或多种所述特性。测定可以使用标记有可检测实体的种类以促进它们的检测。测定可包括在用一定范围的量/浓度的给定抑制剂(例如稀释系列)分别处理细胞后评估所述特性。应当理解,细胞优选是表达待抑制的靶蛋白的细胞,例如肝细胞(例如HepG2细胞或HuH7细胞)。

[0189] 此类测定结果的分析可包括确定达到相关活性最大水平的50%时的浓度。达到相关活性最大水平的50%时的核酸浓度可称为抑制剂相对于相关活性的"半数最大有效浓度",也可称为'EC_{50}'。举例来说,用于增加编码靶蛋白的RNA降解的给定抑制剂(例如抑制性核酸)的EC_{50}可以是达到编码靶蛋白的RNA降解的最大水平的50%时的浓度。

[0190] 根据特性,EC_{50}也可称为"半数最大抑制浓度"或"IC_{50}",这是观察到给定特性最大抑制水平的50%时的抑制剂浓度。举例来说,用于降低编码靶蛋白的基因表达的给定抑制剂(例如抑制性核酸)的IC_{50}可以是达到基因表达抑制最大水平的50%时的浓度。

[0191] 能够减少/阻止MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的任一种或多种的基因表达的药剂(例如降低编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的RNA的水平;减少/阻止编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的核酸转录;和/或增加编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的RNA的降解)可以使用包括检测编码靶蛋白的RNA水平的方法来鉴定,例如通过RT-qPCR(本领域技术人员熟知的技术)。该方法可以使用引物和/或探针来检测和/或定量编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的RNA。

[0192] 此类测定法可包括向在体外培养物中表达靶蛋白的细胞中引入(例如通过转染)(i)推定的抑制剂(例如抑制性核酸),或(ii)对照剂(例如对照核酸,例如已知不影响编码靶蛋白的RNA水平的核酸),随后(例如在适当的时间段后,即足以观察到靶蛋白的基因表达/编码所述靶蛋白的核酸的转录水平/编码靶蛋白的RNA水平降低,或编码靶蛋白的RNA降解水平增加的时间段)测量根据(i)和(ii)的细胞中编码靶蛋白的RNA水平和,(iii)比较检测到的编码靶蛋白的RNA水平以确定推定的抑制剂是否减少/阻止靶蛋白的基因表达,减少/阻止编码靶蛋白的核酸的转录,降低编码靶蛋白的RNA水平,和/或增加编码靶蛋白的RNA的降解。

[0193] 能够降低MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的任一种或多种的蛋白质表达的药剂(例如降低MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB蛋白的水平,增加MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB蛋白的降解)可以使用包括检测靶蛋白水平的方法来鉴定,例如使用基于抗体/报

告子的方法(蛋白质印迹、ELISA、免疫组织/细胞化学等)。此类测定可包括用药剂处理细胞/组织,随后将此类细胞/组织中的靶蛋白水平与适当对照条件(例如未处理/溶媒处理的细胞/组织)的细胞/组织中的靶蛋白水平进行比较。

[0194] 该方法可以使用对靶蛋白特异的抗体。此类测定可包括向在体外培养物中的表达靶蛋白的细胞引入(例如通过转染)(i)推定的抑制剂(例如抑制性核酸),或(ii)对照剂(例如已知不影响靶蛋白的水平的核酸),随后(例如在适当的时间段后,即足以观察到靶蛋白水平降低的时间段)测量根据(i)和(ii)的细胞中靶蛋白的水平,以及(iii)比较检测到的靶蛋白的水平以确定推定的抑制剂是否降低靶蛋白的水平和/或减少/阻止编码靶蛋白的mRNA的翻译。

[0195] 能够降低MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的任一种或多种的功能水平(例如,如本文所述的靶蛋白的功能)的药剂可以使用包括检测相关功能水平的方法来鉴定。此类测定法可包括向在体外培养物中的表达靶蛋白的细胞引入(例如通过转染)(i)推定的抑制剂(例如抑制性核酸),或(ii)对照剂(例如已知不影响靶蛋白功能的核酸),随后(例如在适当的时间段后,即足以观察到靶蛋白功能水平降低的时间段)测量在根据(i)和(ii)的细胞中靶蛋白的功能水平,和(iii)比较检测到的靶蛋白的功能水平以确定推定的抑制剂是否降低靶蛋白的功能水平。

[0196] 本文提及“靶蛋白的功能”可以指MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB蛋白的任何功能特性和/或介导的活性。

[0197] 能够降低/阻止编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的任一种或多种的前体mRNA(pre-mRNA)正常剪接的药剂可以使用包括检测和/或量化编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的一种或多种亚型的RNA(例如成熟mRNA)水平来鉴定。此类测定可包括通过RT-qPCR定量编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的一种或多种同种型的RNA(例如成熟mRNA)。该方法可以使用引物和/或探针来检测和/或定量由编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的基因转录的前体mRNA的经典剪接产生的成熟mRNA,和/或使用引物和/或探针来检测和/或定量由编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的基因转录的前体mRNA的可变剪接产生的成熟mRNA。

[0198] 通过经典剪接从编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A、和/或LTB的基因转录的前体mRNA产生的成熟mRNA,可以是编码主要同种型的成熟mRNA,其通过表达编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A、和/或LTB的基因产生。主要同种型可以是最常产生/检测到的同种型。例如,由人MFAP4转录的前体mRNA的经典剪接产生的成熟mRNA可以是编码人MFAP4同种型1(即具有SEQ ID NO:7156所示的氨基酸序列)的成熟mRNA。通过可变剪接从编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的基因转录的前体mRNA产生的成熟mRNA可以是编码主要同种型之外的同种型的成熟mRNA,其通过所述基因的表达产生。例如,通过可变剪接从人MFAP4转录的前体mRNA产生的成熟mRNA可以是编码除同种型1之外的人MFAP4同种型的成熟mRNA(即具有不同于SEQ ID NO:7156的氨基酸序列);例如编码人MFAP4同种型2的成熟mRNA(即具有SEQ ID NO:7157所示的氨基酸序列)。

[0199] 此类测定法可包括,在体外培养中,将(i)推定的抑制剂(例如抑制性核酸),或

(ii)对照药剂(例如,已知不影响编码靶基因的前体mRNA剪接的核酸),引入(例如通过转染)表达MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的细胞中,随后(例如,在适当的时间段后,即足以观察到对编码靶基因的前体mRNA的剪接产生影响的时间段),测量根据(i)和(ii)的细胞中编码靶基因的一种或多种同种型的成熟mRNA的水平,和(iii)比较编码同种型的成熟mRNA的水平以确定推定的抑制剂是否减少/阻止编码靶基因的前体mRNA的正常剪接。

[0200] 能够减少本文所述的靶蛋白与所述靶蛋白的相互作用伴侣之间的相互作用的药剂可以使用包括检测靶蛋白与其相互作用伴侣之间的相互作用水平的方法(例如使用基于抗体/报告子的方法)来鉴定。可以例如使用共振能量转移技术(例如FRET、BRET),或分析目标蛋白与其相互作用伴侣之间相互作用相关性的方法,来分析靶蛋白与其相互作用伴侣之间的相互作用水平。所述方法可包括,用药剂处理细胞/组织,随后,将靶蛋白与其相互作用伴侣在此类细胞/组织中的相互作用水平,与靶蛋白与其相互作用伴侣在合适的对照条件(例如未经处理/溶媒处理的细胞/组织)的细胞/组织中的相互作用水平进行比较。还可以例如使用ELISA、表面等离子体共振或生物层干涉测量分析等技术分析靶蛋白与其相互作用伙伴之间的相互作用水平。所述方法可包括,将存在药剂时靶蛋白与其相互作用伴侣之间的相互作用水平,与合适的对照条件下(例如不存在药剂)靶蛋白与其相互作用伴侣之间的相互作用水平进行比较。

[0201] 在一些实施方案中,在给定的测定中,根据本公开的抑制剂可以将编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种的基因的表达降低至在不存在抑制剂,或存在已知不抑制相关基因表达的相同数量的对照试剂时观察到的表达水平1倍以下,例如≤0.99倍、≤0.95倍、≤0.9倍、≤0.85倍、≤0.8倍、≤0.75倍、≤0.7倍、≤0.65倍、≤0.6倍、≤0.55倍、≤0.5倍、≤0.45倍、≤0.4倍、≤0.35倍、≤0.3倍、≤0.25倍、≤0.2倍、≤0.15倍、≤0.1倍、≤0.05倍、或≤0.01倍之一。在一些实施方案中,在给定的测定中,根据本公开的抑制剂可以将编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种的基因的表达降低至在不存在抑制剂,或存在已知不抑制相关基因表达的相同数量的对照试剂时观察到的表达水平的100%以下,例如≤99%、≤95%、≤90%、≤85%、≤80%、≤75%、≤70%、≤65%、≤60%、≤55%、≤50%、≤45%、≤40%、≤35%、≤30%、≤25%、≤20%、≤15%、≤10%、≤5%、或≤1%之一。

[0202] 在一些实施方案中,在给定的测定中,根据本公开的抑制剂可以将编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种的RNA水平降低至在不存在抑制剂,或存在已知不降低编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的RNA水平的相同数量的对照试剂时观察到的水平的1倍以下,例如≤0.99倍、≤0.95倍、≤0.9倍、≤0.85倍、≤0.8倍、≤0.75倍、≤0.7倍、≤0.65倍、≤0.6倍、≤0.55倍、≤0.5倍、≤0.45倍、≤0.4倍、≤0.35倍、≤0.3倍、≤0.25倍、≤0.2倍、≤0.15倍、≤0.1倍、≤0.05倍、或≤0.01倍之一。在一些实施方案中,在给定的测定中,根据本公开的抑制剂可以将编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种的RNA水平降低至在不存在抑制剂,或存在已知不降低编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的RNA水平的相同数量的对照试剂时观察到的水平的100%以下,例如≤99%、≤95%、≤90%、≤85%、≤80%、≤75%、≤70%、≤65%、≤

60%、≤55%、≤50%、≤45%、≤40%、≤35%、≤30%、≤25%、≤20%、≤15%、≤10%、≤5%、或≤1%之一。

[0203] 在一些实施方案中，在给定的测定中，根据本公开的抑制剂可以将编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种的核酸转录水平降低至在不存在抑制剂，或存在已知不降低编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的核酸转录的相同数量的对照试剂时观察到的水平的1倍以下，例如≤0.99倍、≤0.95倍、≤0.9倍、≤0.85倍、≤0.8倍、≤0.75倍、≤0.7倍、≤0.65倍、≤0.6倍、≤0.55倍、≤0.5倍、≤0.45倍、≤0.4倍、≤0.35倍、≤0.3倍、≤0.25倍、≤0.2倍、≤0.15倍、≤0.1倍、≤0.05倍、或≤0.01倍之一。在一些实施方案中，在给定的测定中，根据本公开的抑制剂可以将编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种的核酸转录水平降低至在不存在抑制剂，或存在已知不降低编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的核酸转录的相同数量的对照试剂时观察到的水平的100%以下，例如≤99%、≤95%、≤90%、≤85%、≤80%、≤75%、≤70%、≤65%、≤60%、≤55%、≤50%、≤45%、≤40%、≤35%、≤30%、≤25%、≤20%、≤15%、≤10%、≤5%、或≤1%之一。

[0204] 在一些实施方案中，在给定的测定中，根据本公开的抑制剂可以将MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB蛋白中的任一种或多种的水平降低至在不存在抑制剂，或存在已知不降低MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB蛋白水平的相同数量的对照试剂时观察到的水平的1倍以下，例如≤0.99倍、≤0.95倍、≤0.9倍、≤0.85倍、≤0.8倍、≤0.75倍、≤0.7倍、≤0.65倍、≤0.6倍、≤0.55倍、≤0.5倍、≤0.45倍、≤0.4倍、≤0.35倍、≤0.3倍、≤0.25倍、≤0.2倍、≤0.15倍、≤0.1倍、≤0.05倍、或≤0.01倍之一。在一些实施方案中，在给定的测定中，根据本公开的抑制剂可以将MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB蛋白中的任一种或多种的水平降低至在不存在抑制剂，或存在已知不降低MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB蛋白水平的相同数量的对照试剂时观察到的水平的100%以下，例如≤99%、≤95%、≤90%、≤85%、≤80%、≤75%、≤70%、≤65%、≤60%、≤55%、≤50%、≤45%、≤40%、≤35%、≤30%、≤25%、≤20%、≤15%、≤10%、≤5%、或≤1%之一。

[0205] 在一些实施方案中，在给定的测定中，根据本公开的抑制剂可以将MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种的功能水平降低至在不存在抑制剂，或存在已知不降低MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB功能水平的相同数量的对照试剂时观察到的水平的1倍以下，例如≤0.99倍、≤0.95倍、≤0.9倍、≤0.85倍、≤0.8倍、≤0.75倍、≤0.7倍、≤0.65倍、≤0.6倍、≤0.55倍、≤0.5倍、≤0.45倍、≤0.4倍、≤0.35倍、≤0.3倍、≤0.25倍、≤0.2倍、≤0.15倍、≤0.1倍、≤0.05倍、或≤0.01倍之一。在一些实施方案中，在给定的测定中，根据本公开的抑制剂可以将MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种的功能水平降低至在不存在抑制剂，或存在已知不降低MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB功能水平的相同数量的对照试剂时观察到的水平100%以下，例如≤99%、≤95%、≤90%、≤85%、≤80%、≤75%、≤70%、≤65%、≤60%、≤55%、≤

50%、≤45%、≤40%、≤35%、≤30%、≤25%、≤20%、≤15%、≤10%、≤5%、或≤1%之一。

[0206] 在一些实施方案中，在给定的测定中，根据本公开的抑制剂可以将MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种与相互作用伴侣的结合水平降低至在不存在抑制剂，或存在已知不降低所述结合水平的相同数量的对照试剂时观察到的水平的1倍以下，例如≤0.99倍、≤0.95倍、≤0.9倍、≤0.85倍、≤0.8倍、≤0.75倍、≤0.7倍、≤0.65倍、≤0.6倍、≤0.55倍、≤0.5倍、≤0.45倍、≤0.4倍、≤0.35倍、≤0.3倍、≤0.25倍、≤0.2倍、≤0.15倍、≤0.1倍、≤0.05倍、或≤0.01倍之一。在一些实施方案中，在给定的测定中，根据本公开的抑制剂可以将MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种与相互作用伴侣的结合水平降低至在不存在抑制剂，或存在已知不降低所述相关结合水平的相同数量的对照试剂时观察到的水平的100%以下，例如≤99%、≤95%、≤90%、≤85%、≤80%、≤75%、≤70%、≤65%、≤60%、≤55%、≤50%、≤45%、≤40%、≤35%、≤30%、≤25%、≤20%、≤15%、≤10%、≤5%、或≤1%之一。

[0207] 在一些实施方案中，在给定的测定中，根据本公开的抑制剂可以将编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种的前体mRNA的正常剪接降低至在不存在抑制剂，或存在已知不降低编码所述相关靶蛋白的前体mRNA的正常剪接的相同数量的对照试剂时观察到的水平的1倍以下，例如≤0.99倍、≤0.95倍、≤0.9倍、≤0.85倍、≤0.8倍、≤0.75倍、≤0.7倍、≤0.65倍、≤0.6倍、≤0.55倍、≤0.5倍、≤0.45倍、≤0.4倍、≤0.35倍、≤0.3倍、≤0.25倍、≤0.2倍、≤0.15倍、≤0.1倍、≤0.05倍、或≤0.01倍之一。在一些实施方案中，在给定的测定中，根据本公开的抑制剂可以将编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种的前体mRNA的正常剪接降低至在不存在抑制剂，或存在已知不降低编码所述相关靶蛋白的前体mRNA的正常剪接的相同数量的对照试剂时观察到的水平的100%以下，例如≤99%、≤95%、≤90%、≤85%、≤80%、≤75%、≤70%、≤65%、≤60%、≤55%、≤50%、≤45%、≤40%、≤35%、≤30%、≤25%、≤20%、≤15%、≤10%、≤5%、或≤1%之一。

[0208] 在一些实施方案中，在给定的测定中，根据本公开的抑制剂可以将编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种的mRNA的翻译降低至在不存在所述抑制剂，或存在已知不降低编码所述相关靶蛋白的mRNA的翻译的相同数量的对照试剂时观察到的水平的1倍以下，例如≤0.99倍、≤0.95倍、≤0.9倍、≤0.85倍、≤0.8倍、≤0.75倍、≤0.7倍、≤0.65倍、≤0.6倍、≤0.55倍、≤0.5倍、≤0.45倍、≤0.4倍、≤0.35倍、≤0.3倍、≤0.25倍、≤0.2倍、≤0.15倍、≤0.1倍、≤0.05倍、或≤0.01倍之一。在一些实施方案中，在给定的测定中，根据本公开的抑制剂可以将编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种的mRNA的翻译降低至在不存在所述抑制剂，或存在已知不降低编码所述相关靶蛋白的mRNA的翻译的相同数量的对照试剂时观察到的水平的100%以下，例如≤99%、≤95%、≤90%、≤85%、≤80%、≤75%、≤70%、≤65%、≤60%、≤55%、≤50%、≤45%、≤40%、≤35%、≤30%、≤25%、≤20%、≤15%、≤10%、≤5%、或≤1%之一。

[0209] 依照前述八段的优选降低水平为降低至小于0.5倍/≤50%，例如小于0.4倍/≤

40%、小于0.3倍/≤30%、小于0.2倍/≤20%、小于0.15倍/≤15%、或小于0.1倍/≤10%之一。

[0210] 在一些实施方案中，在给定的测定中，根据本公开的抑制剂可以将编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种的RNA的降解增加至在不存在所述抑制剂，或存在已知不会增加编码所述相关靶蛋白的RNA降解的相同数量的对照试剂时观察到的水平1倍以上，例如≥1.01倍、≥1.02倍、≥1.03倍、≥1.04倍、≥1.05倍、≥1.1倍、≥1.2倍、≥1.3倍、≥1.4倍、≥1.5倍、≥1.6倍、≥1.7倍、≥1.8倍、≥1.9倍、≥2倍、≥3倍、≥4倍、≥5倍、≥6倍、≥7倍、≥8倍、≥9倍或≥10倍之一。

[0211] 在一些实施方案中，根据本公开的抑制剂阻止或沉默编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种基因的表达。在一些实施方案中，根据本公开的抑制剂在蛋白质水平上阻止或沉默MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种的表达。如本文所用，给定基因/蛋白质的表达可被认为是“被阻止的”或“沉默的”，其中，表达水平降低至在不存在所述抑制剂，或存在已知不是所述相关靶蛋白的表达的抑制剂的相同数量的对照试剂时观察到的水平的小于0.1倍/≤10%。

[0212] 在优选的实施方案中，在给定的测定中，根据本公开的抑制剂(例如抑制性核酸，例如siRNA或shRNA)抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种的基因和/或蛋白表达是在不存在所述抑制剂，或存在已知不抑制所述相关靶基因/蛋白的表达的相同数量的对照试剂时观察到的水平的大于50%，例如≥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100%之一。

[0213] 在优选的实施方案中，在给定的测定中，根据本公开的抑制剂(例如抑制性核酸，例如siRNA或shRNA)抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种的基因表达(例如，通过qRT-PCR测定)是在不存在所述抑制剂，或存在已知不抑制所述相关靶基因/蛋白的表达的相同数量的对照试剂时观察到的水平的大于50%，例如≥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100%之一。

[0214] 在优选的实施方案中，在给定的测定中，根据本公开的抑制剂(例如抑制性核酸，例如siRNA或shRNA)，抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种的蛋白表达(例如，通过ELISA测定)是在不存在所述抑制剂，或存在已知不抑制所述相关靶基因/蛋白的表达的相同数量的对照试剂时观察到的水平的大于50%，例如≥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100%之一。

[0215] 在一些实施方案中，根据本公开的抑制剂(例如抑制性核酸，例如siRNA或shRNA)可以以≤1μM，例如≤500nM、≤100nM、≤75nM、≤50nM、≤40nM、≤30nM、≤20nM、≤15nM、≤12.5nM、≤10nM、≤9nM、≤8nM、≤7nM、≤6nM、≤5nM、≤4nM≤3nM、≤2nM、≤1nM、≤900pM、≤800pM、≤700pM、≤600pM、≤500pM、≤400pM、≤300pM、≤200pM、≤100pM、≤50pM、≤40pM、≤30pM、≤20pM、≤10pM或≤1pM之一的IC_{50}抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种或多种的基因和/或蛋白质表达。

[0216] 在一些实施方案中，根据本公开的抑制剂可以以≤1nM、≤900pM、≤800pM、≤700pM、≤600pM、≤500pM、≤400pM、≤300pM、≤200pM、≤100pM、≤50pM、≤40pM、≤30pM、≤20pM、≤10pM或≤1pM的IC_{50}抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A、和/或LTB中的任一种或多种的基因表达(例如，通过qRT-PCR测定)。

[0217] 在一些实施方案中，根据本公开的抑制剂可以以≤1nM、≤900pM、≤800pM、≤700pM、≤600pM、≤500pM、≤400pM、≤300pM、≤200pM、≤100pM、≤50pM、≤40pM、≤30pM、≤20pM、≤10pM或≤1pM的IC_{50}抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A、和/或LTB中的任一种或多种的蛋白质表达(例如，通过ELISA测定)。

[0218] 抑制剂的种类

[0219] 根据本公开的抑制剂可以是具有适当抑制活性的任何种类的试剂。

[0220] 本文所用的术语“抑制剂”是指降低或抑制靶分子的至少一种功能或生物活性的试剂，例如本文所述的那些。

[0221] 根据本公开的抑制剂可以是能够结合MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB mRNA或蛋白质中的任一种或多种的分子，能够结合MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A、和/或LTB中的一种或多种的相互作用伴侣的分子，或能够降低MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的表达的分子。

[0222] 在一些实施方案中，抑制剂能够结合根据SEQ ID NO:7156至7178中任一项或多项的多肽，或根据SEQ ID NO:7179至7195中任一项的mRNA。

[0223] 在一些实施方案中，抑制剂靶向例如能够结合至SEQ ID NO:7156至7178的任一个或多个的功能结构域或区域。在一些实施方案中，抑制剂靶向包含SEQ ID NO:7156的第22-255、26-28或32-255位的区域。在一些实施方案中，抑制剂靶向包含SEQ ID NO:7158的第83-84、162-164、185-188、217、243、245、269和293-296位中的一个或多个位置的区域。在一些实施方案中，抑制剂靶向包含SEQ ID NO:7160第258-293位的区域。在一些实施方案中，抑制剂靶向包含SEQ ID NO:7161的第92-377、410-633、714-1005、1041-1274、445-452或1075-1082位的区域。在一些实施方案中，抑制剂靶向包含SEQ ID NO:7165的第70-83或283-534位的区域。在一些实施方案中，抑制剂靶向包含SEQ ID NO:7175的第64-507或611-762位的区域。在一些实施方案中，抑制剂靶向包含SEQ ID NO:7177的第1-18、19-48、或49-244位的区域。

[0224] 在一些实施方案中，抑制剂能够结合MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的相互作用伴侣，例如上文所述的那些。

[0225] 可以使用任何合适的方法检测分子与相关因子(即本文所述的靶基因/蛋白质，或所述蛋白质的相互作用伴侣)的结合来鉴定此类结合分子。这样的方法可以包括检测相关

因子和分子之间复合物的形成。

[0226] 在一些实施方案中，抑制剂是核酸、肽、抗体、抗原结合分子或小分子抑制剂。

[0227] 可通过筛选小分子文库来鉴定结合本文所述的靶mRNA/蛋白质或其结合伴侣的小分子抑制剂。如本文所用，“小分子”是指低分子量(<1000道尔顿，通常在～300-700道尔顿之间)的有机化合物。可以通过例如使用Horswill AR等，PNAS，2004，101(44)15591-15596中描述的方法来鉴定结合本文所述的靶mRNA/蛋白质的小分子抑制剂，其全部内容通过引用并入本文。

[0228] GRHPR的抑制剂可以是4-羟基-2-酮戊二酸。

[0229] ABCC4的抑制剂可以是甲氨蝶呤、巯基嘌呤、齐多夫定、双嘧达莫、丙磺舒、磺吡酮、氟尿嘧啶、卢卡帕尼(Rucaparib)、阿德福韦酯、头孢唑啉、酪氨酸磷酸化抑制剂AG1478、丹曲林、格拉芬宁、萘啶酸或哌唑嗪。

[0230] PAK3的抑制剂可以是FRAX597。

[0231] APLN的抑制剂可以是ML221，一种爱帕琳肽受体(APJ)拮抗剂。

[0232] KIF20A的抑制剂可以是BKS0349或Paprotrain。

[0233] 本文提供的抑制剂包括肽/多肽，例如肽适体、硫氧还蛋白、单体、anticalin、Kunitz结构域、高亲和性多聚体(avimers)、胱氨酸结(knottins)、fynomers、atrimers、DARPins、亲合体(affibodies)、纳米抗体(即单域抗体(sdAbs))、affilins、犰狳重复蛋白(ArmRPs)、OBodies和纤连蛋白——综述于Reverdatto等，Curr Top Med Chem.2015;15(12):1082-1101，其全部内容通过引用并入本文(另参见例如Boersma等，J Bioi Chem(2011)286:41273-85和Emanuel等，Mabs(2011)3:38-48)。抑制剂包括可以通过筛选相关肽/多肽库来鉴定的肽/多肽。肽/多肽抑制剂可称为抑制肽/多肽。

[0234] 抑制肽/多肽还可以包括，例如，感兴趣的目标基因/mRNA/蛋白质(即MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB)的肽/多肽相互作用伴侣。

[0235] 肽/多肽相互作用伴侣可以基于感兴趣的靶基因/mRNA/蛋白质的相互作用伴侣，并且可以例如包含所述靶标的相互作用伴侣的片段。肽/多肽相互作用伙伴可以基于MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种，并且可以例如包含与所述mRNA/蛋白质的相互作用伴侣结合的MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的片段。此类试剂可充当“诱饵”分子，并且优选地显示竞争性抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB与MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的相应相互作用伴侣之间的相互作用。

[0236] MFAP4的抑制剂可以是例如能阻断MFAP4与整联蛋白受体、整联蛋白αvβ3、弹性蛋白原、纤维蛋白原-1、纤维蛋白原-2、锁链素、LOX、MFAP2、FBLN1、FBLN2、MFAP5、EFEMP2、EFEMP1、SFTPD或弹性蛋白之间相互作用的肽/多肽。

[0237] GRHPR的抑制剂可以是例如能够阻断GRHPR与乙醛酸、羟基丙酮酸、D-甘油酸、AGXT、HYI、GLYCTK、PGP、GLO1、HAO1、HAO2、DAO、NADPH或NADH之间相互作用的肽/多肽。

[0238] ITFG1的抑制剂可以是例如能够阻断ITFG1和RUVBL1、RUVBL2、α-微管蛋白、TIPIN、ATP9A、ASCC2、RFX7或TM7SF3之间相互作用的肽/多肽。

[0239] ABCC4的抑制剂可以是例如能够阻断ABCC4和ATP、ABCG4、SNX27、ABCA3、ABCE1、MRPS7、SLC22A8、SLCO1B1、NR1H4或SLC22A6之间相互作用的肽/多肽。

[0240] PAK3抑制剂可以是例如能够阻断PAK3和PAK1、CDC42、NCK1、MAPK14、RAC1、PXN、GIT1、GIT2、ARHGEF7或ARHGEF6之间相互作用的肽/多肽。

[0241] TRNP1抑制剂可以是例如能够阻断TRNP1和TMF1、FAM18A、CNIH3、SMARCC2、FAM19A3、TBC1D3A、TBC1D3D、ARHGAP11B或GPR56之间相互作用的肽/多肽。

[0242] APLN抑制剂可以是例如能够阻断APLN和APLNR、AGTR1、AGT、CXCR4、CCR5、KNG1、NPY、PDYN、NMU或POMC之间相互作用的肽/多肽。

[0243] KIF20A抑制剂可以是例如能够阻断KIF20A和MAD2L1、AURKB、RACGAP1、KIF11、PLK1、CDCA8、KIF4A、CENPE、PRC1或INCENP之间相互作用的肽/多肽。

[0244] LTB抑制剂可以是例如能够阻断LTB与LTBR、LTA、TNF、TNFSF14、TNFRSF1B、TNFSF13B、TNFRSF11A、CD40LG、MAP3K14、TNFSF11之间相互作用的肽/多肽。

[0245] 在一些实施方案中，抑制肽/多肽可包含或由氨基酸序列组成，所述氨基酸序列与MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的一种或多种的相互作用伴侣的氨基酸序列，或其片段的氨基酸序列具有至少60％，例如至少65％、70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％之一的序列同一性。

[0246] 在一些实施方案中，抑制肽/多肽可包含或由氨基酸序列组成，所述氨基酸序列与MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的一种或多种的氨基酸序列，或其片段的氨基酸序列具有至少60％，例如至少65％、70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％之一的序列同一性。在这样的实施方案中，应当理解，与蛋白质的野生型形式相比，抑制性肽/多肽将缺乏正常活性和/或具有降低的活性。例如，在一些实施方案中，抑制肽/多肽可以是MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的变体(例如突变体)版本，其相对于野生型MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB具有降低的功能。

[0247] 抑制性肽/多肽包括适体。核酸适体已综述于例如Zhou和Rossi，Nat Rev Drug Discov.2017 16(3)：181-202，并且可以通过指数富集的配体系统进化(SELEX)方法或通过开发SOMAmers(慢解离率修饰的适体)来鉴定和/或生产(Gold L等.(2010)PLoS ONE 5(12)：e15004)。适体和SELEX在Tuerk和Gold，科学(1990)249(4968)：505-10和WO91/19813中有所描述。核酸适体可包含DNA和/或RNA，可以是单链或双链的。它们可以包含经化学修饰的核酸，例如其中糖和/或磷酸盐和/或碱基被化学修饰。这种修饰可以提高适体的稳定性或使适体更耐降解，并且可以包括核糖2'位的修饰。核酸适体可以化学合成，例如在固相上。固相合成可以使用亚磷酰胺化学。简而言之，将固相支持的核苷酸去三苯甲基化，然后与适当活化的核苷亚磷酰胺偶联以形成亚磷酸酯三酯键。然后可封端，然后用氧化剂(通常是碘)氧化亚磷酸三酯。之后可以重复该循环以组装适体(例如，参见Sinha，N.D.；Biernat，J.；McManus，J.；Köster，H.核酸研究.1984，12，4539；和Beaucage，S.L.；Lyer，R.P.(1992).四面体48(12)：2223)。Reverdatto等，Curr Top Med Chern.(2015)15(12)：1082-101，对肽适体及其生成和鉴定方法进行了综述，其全部内容通过引用并入本文。

[0248] 抑制性肽/多肽还包括抗体(免疫球蛋白)，例如单克隆抗体、多克隆抗体、单特异性抗体、多特异性抗体(例如双特异性抗体)及其片段和衍生物(例如Fv、scFv、Fab、scFab、F(ab')$_2$、Fab$_2$、双抗体、三抗体、scFv-Fc、微型抗体、单域抗体(如VhH)等)。

[0249] 在一些实施方案中，本文所述的抑制剂是能够结合MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、

PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的抗体。

[0250] MFAP4抑制剂可以是目录号为PA5-42013(ThermoFisher)或ab169757(abcam)的抗体。GRHPR抑制剂可以是目录号为PA5-54652(赛默飞世尔)或ab155604(艾博抗)的抗体。ITFG1抑制剂可以是目录号为PA5-54067(赛默飞世尔)或TA339563(傲锐基因)的抗体。ABCC4抑制剂可以是目录号为PA5-82019(赛默飞世尔)或ab15602(艾博抗)的抗体。PAK3抑制剂可以是目录号为PA5-79781(赛默飞世尔)或ab40808(艾博抗)的抗体。TRNP1抑制剂可以是目录号为PA5-71277(赛默飞世尔)或ab174303(艾博抗)的抗体。APLN抑制剂可以是APLN阻断抗体。APLN抑制剂可以是目录号为PA5-114860(赛默飞世尔)或ab125213(艾博抗)的抗体。KIF20A的抑制剂可以是目录号为PA5-38648(赛默飞世尔)的抗体。LTB抑制剂可以是抗体(例如重组小鼠抗LTA和LTB抗体(CBL543))。

[0251] 与MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种结合的抑制剂/抑制分子,或与其相互作用伴侣结合的抑制剂/抑制分子,可显示出与相关因子(即相关的mRNA/蛋白质,或所述mRNA/蛋白质的相互作用伴侣)的特异性结合。如本文所用,“特异性结合”是指选择性结合,其可区别于对非靶分子的非特异性结合。

[0252] 特异性结合MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中任一项的抑制剂或结合分子优选地与结合其他非目标分子相比,以更高的亲和力和/或更长的持续时间结合MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB。此类结合分子可被描述为“特异于”MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种。特异性结合MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中任一种的相互作用伴侣的抑制剂或结合分子优选地与结合其他非目标分子相比,以更高的亲和力和/或更长的持续时间结合MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB;此类结合分子可被描述为“特异于”MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中任一种的相互作用伴侣。

[0253] 在一些实施方案中,本文所述的抑制剂/结合分子抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中任一种结合其相应的相互作用伴侣(即,MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A或LTB各自的相互作用伴侣)。在一些实施方案中,抑制剂/结合分子表现为MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任一种与其相应的相互作用伴侣之间相互作用的竞争性抑制剂。结合分子可占据或以其他方式减少接近结合相应的相互作用伴侣所需的蛋白质区域,或可占据或以其他方式减少接近结合相应蛋白质所需的相互作用伴侣区域。

[0254] 抑制剂(例如结合分子)抑制感兴趣的蛋白质和相应的相互作用伴侣之间的相互作用的能力可以例如通过在抑制剂的存在下,或在一种或两种相互作用伴侣与抑制剂孵育后分析相互作用来评估。确定给定的结合剂是否能够抑制感兴趣的蛋白质和相应的相互作用伴侣之间的相互作用的合适方法的例子是竞争性ELISA。

[0255] 本文所述的抑制剂可以是能够降低MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中任一种的表达的分子。“能够降低MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中任一种的表达的分子”是指能够降低MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的任意一个的基因、mRNA和/或蛋白质表达的分子。在一些实施方案中,该分子降低或阻止根据SEQ ID NO:7156至7178的多肽的

表达。在一些实施方案中，该分子降低或阻止来自根据SEQ ID NO:7179至7195的序列的多肽的表达。

[0256] 抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A或LTB或其同种型的表达将优选地导致由细胞/组织/器官/器官系统/受试者表达的MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A或LTB的量降低。例如，在给定细胞中，通过施用合适的核酸抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A或LTB将导致相对于未处理细胞的表达水平降低。抑制可能是局部的。优选的抑制程度是至少50％，更优选地，至少60％、70％、80％、85％、或90％之一。90％到100％之间的抑制水平被认为是表达或功能的“沉默”。基因和蛋白质表达可如本文所述或通过本领域技术人员熟知的方法来确定。

[0257] 在一些实施方案中，MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的抑制可以包括修饰细胞以降低或阻止MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的表达。在一些实施方案中，MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的抑制包括修饰编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的核酸。与未修饰的细胞相比，修饰导致细胞具有降低水平的MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的基因和/或蛋白质表达。

[0258] 在一些实施方案中，MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的抑制可以包括修饰编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的基因。

[0259] 在一些实施方案中，MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的抑制包括向编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的核酸序列中引入插入、取代或缺失。

[0260] 在一些实施方案中，抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB包括引入减少或阻止来自修饰的核酸序列的根据SEQ ID NO:7156至7178中任一项的多肽表达的修饰。在一些实施方案中，抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB包括修饰细胞以包含不编码根据SEQ ID NO:7156至7178中任一项的氨基酸序列的MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的等位基因。在一些实施方案中，抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB包括修饰细胞以缺乏编码根据SEQ ID NO:7156至7178中任一项的多肽的核酸。

[0261] 在一些实施方案中，MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的抑制包括修饰相关基因以在从所述基因转录的序列中引入提前终止密码子。在一些实施方案中，MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的抑制包括修饰相关基因以编码截短的和/或非功能性多肽。在一些实施方案中，抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB包括修饰相关基因以编码错误折叠和/或降解的多肽。

[0262] 修饰编码感兴趣的蛋白质的核酸的方法，和实现该方法的试剂，是本领域众所周知的，并且包括例如包括通过同源重组修饰靶核酸，以及使用位点特异性核酸酶(SSN)编辑靶核酸。

[0263] 合适的方法可以采用同源重组靶向，综述于，例如Mortensen，Curr Protoc Neurosci.(2007)第4章:4.29节和Vasquez等，PNAS 2001，98(15):8403-8410，两者均通过

引用整体并入本文。同源重组靶向涉及通过同源序列引导的交叉事件交换核酸序列。

[0264] 在一些实施方案中，该方法采用使用SSN的靶核酸编辑。使用SSN进行基因编辑综述于例如Eid和Mahfouz，Exp Mol Med.2016年10月;48(10):e265，其全部内容通过引用并入本文。可以设计能够产生位点特异性双链断裂(DSB)的酶，以将DSB引入感兴趣的目标核酸序列。DSB可以通过容易出错的非同源末端连接(NHEJ)修复，其中，断裂的两端重新连接，通常伴有核苷酸的插入或删除。或者，DSB可以通过高度同源性定向修复(HDR)进行修复，其中，提供末端与断裂位点同源的DNA模板并将其引入DSB位点。

[0265] 能够被设计为产生目标核酸序列特异性DSB的SSN包括锌指核酸酶(ZFN)、转录激活因子样效应核酸酶(TALEN)和成簇的规则间隔回文重复序列/CRISPR相关9(CRISPR/Cas9)系统。

[0266] ZFN系统综述于例如Umov等，Nat Rev Genet.(2010)11(9):636-46，其全部内容通过引用并入本文。ZFN包含可编程的锌指DNA结合结构域和DNA切割结构域(例如FokI核酸内切酶结构域)。可以通过筛选能够结合靶核酸序列的锌指阵列来鉴定DNA结合结构域。

[0267] TALEN系统综述于例如在Mahfouz等，植物生物技术杂志(2014)12(8):1006-14中，其全部内容通过引用并入本文。TALEN包含可编程的DNA结合TALE结构域和DNA切割结构域(例如FokI核酸内切酶结构域)。TALE包含由33-39个氨基酸的重复组成的重复结构域，除了每个重复的第12和13位的两个残基是重复可变双残基(RVD)之外，它们是相同的。每个RVD根据以下关系确定所述重复与靶DNA序列中核苷酸的结合:“HD”与C结合，“NI”与A结合，“NG”与T结合，“NN”或“NK”与G结合(Moscou和Bogdanove，科学(2009)326(5959):1501.)。

[0268] CRISPR/Cas9和相关系统，例如CRISPR/Cpf1、CRISPR/C2c1、CRISPR/C2c2和CRISPR/C2c3，综述于例如Nakade等人，Bioengineered(2017)8(3):265-273中，其全部内容通过引用并入本文。这些系统包含核酸内切酶(例如Cas9、Cpf1等)和单向导RNA(sgRNA)分子。可以对sgRNA工程改造，以将核酸内切酶活性靶向感兴趣的核酸序列。

[0269] 在一些实施方案中，MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的抑制采用靶向相关核酸序列的位点特异性核酸酶(SSN)系统。因此，在一些实施方案中，抑制剂包含或由靶向编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种核酸的SSN系统组成。在一些实施方案中，MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的抑制采用编码靶向相关核酸序列的SSN系统的核酸。

[0270] 在一些实施方案中，SSN系统靶向，蛋白质功能所需的编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB蛋白质结构域的核酸区域，例如，如本文所述的结构域。

[0271] 在一些实施方案中，SSN系统是ZFN系统、TALEN系统、CRISPR/Cas9系统、CRISPR/Cpf1系统、CRISPR/C2c1系统、CRISPR/C2c2系统或CRISPR/C2c3系统。

[0272] 在一些实施方案中，SSN系统是CRISPR/Cas9系统。在这样的实施方案中，抑制可以使用编码CRISPR RNA(crRNA)的核酸，其靶向编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的一种或多种的核酸，和用于将crRNA加工成其成熟形式的反式激活crRNA(tracrRNA)。

[0273] 核酸抑制剂

[0274] 在一些实施方案中，抑制剂是核酸抑制剂。核酸抑制剂在本文中也可以描述为抑制性核酸。

[0275] 根据本公开的核酸抑制剂可以包含DNA和/或RNA或由其组成。核酸抑制剂可以是单链的(例如在反义寡核苷酸(例如gapmers)的情况下)。核酸抑制剂可以是双链的或可以包含双链区域(例如在siRNA、shRNA等的情况下)。抑制性核酸可包含双链和单链区域(例如，在shRNA和pre-miRNA分子的情况下，它们在发夹结构的茎区是双链的，而在发夹结构的环区是单链的)。

[0276] 在一些实施方案中，根据本公开的核酸抑制剂可以是如本文所述的反义核酸。在一些实施方案中，核酸抑制剂可包含如本文所述的反义核酸。在一些实施方案中，核酸抑制剂可以编码如本文所述的反义核酸。

[0277] 如本文所用，“反义核酸”是指与靶核苷酸序列(例如编码本文所述靶基因的RNA)的至少一部分互补的核酸(例如DNA或RNA)。根据本公开的反义核酸优选是单链核酸，并且通过互补的沃森-克里克碱基配对结合到靶核苷酸序列。互补碱基配对可能涉及互补碱基对之间的氢键。反义核酸可以作为单链分子提供，例如在反义寡核苷酸的情况下，或者可以包含在双链分子种类中，例如在siRNA、shRNA和pre-miRNA分子的情况下。

[0278] 反义核酸与其靶核苷酸序列之间的互补碱基配对可以是完整的。在此类实施方案中，所述反义核酸包含或由其靶核苷酸序列的反向互补序列组成，互补碱基配对发生在所述靶核苷酸序列的每个核苷酸与所述反义核酸中的互补核苷酸之间。或者，所述反义核酸与其靶核苷酸序列之间的互补碱基配对可以是不完整的/部分的。在此类实施方案中，互补碱基配对发生在所述靶核苷酸序列与所述反义核酸中的互补核苷酸的一些而非全部核苷酸之间。

[0279] 核酸之间通过互补碱基配对的这种结合可称为“杂交”。通过与其靶核苷酸序列结合，反义核酸可以形成包含(i)反义核酸和(ii)包含靶核苷酸序列的靶核酸的核酸复合物。

[0280] 反义核酸的核苷酸序列与其靶核苷酸序列充分互补，使得它与靶核苷酸序列结合或杂交。应当理解，反义核酸优选与其靶核苷酸序列的反向互补序列具有高度序列同一性。在一些实施方案中，反义核酸包含或由与其目标核苷酸序列的反向互补序列具有至少75％的序列同一性(例如至少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％或更高的序列同一性之一)的核苷酸序列组成。

[0281] 在一些实施方案中，根据本公开的反义核酸包含：与其靶核苷酸序列反向互补的核苷酸序列，或包含相对于其靶核苷酸序列的反向互补的1至10个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个中的一个)取代的核苷酸序列。

[0282] 在一些实施方案中，根据本公开的反义核酸的靶核苷酸序列包含或由5至100个核苷酸，例如10到80、12到50、或15到30个(例如20到27，例如～21到23)核苷酸之一组成。在一些实施方案中，根据本公开的反义核酸的靶核苷酸序列包含或由DNA和/或RNA组成。在一些实施方案中，根据本公开的反义核酸的靶核苷酸序列包含或由RNA组成。

[0283] 在一些实施方案中，反义核酸减少/阻止包含其靶核苷酸序列的核酸的转录。在一些实施方案中，反义核酸减少/阻止正常转录所需的因子(例如增强子、RNA聚合酶)与包含其靶核苷酸序列的核酸的结合。

[0284] 在一些实施方案中,所述反义核酸增加/加强包含其靶核苷酸序列的核酸的降解,例如通过RNA干扰。在一些实施方案中,所述反义核酸减少/阻止包含其靶核苷酸序列的核酸的翻译,例如通过RNA干扰或通过RNase H进行反义降解。

[0285] RNA干扰描述于例如Agrawal等,Microbial.Mol.Bio.Rev.(2003)67(4):657-685和Hu等,Sig.Transduc.Tar.Ther.(2020)5(101),两者均通过引用整体并入本文。简而言之,双链RNA分子被RNA诱导的沉默复合物(RISC)的argonaute成分识别。双链RNA被RISC加载复合体(RLC)分离成单链并整合到活性RISC中。RISC整合链通过互补碱基配对与其目标RNA结合,根据RISC整合RNA的识别和与目标RNA的互补程度,RISC切割目标RNA导致其降解,或者以其他方式阻断核糖体的进入,从而阻止其翻译。基于RNAi的疗法已被批准用于多种适应症(Kim,Chonnam Med J.(2020)56(2):87-93)。

[0286] 在一些实施方案中,所述反义核酸减少/阻止包含其靶核苷酸序列的核酸的正常转录后加工(例如剪接和/或翻译)。在一些实施方案中,所述反义核酸减少或改变包含其靶核苷酸序列的前体mRNA与成熟mRNA的剪接。在一些实施方案中,所述反义核酸减少包含其靶核苷酸序列的mRNA翻译为蛋白质。

[0287] 在一些实施方案中,所述反义核酸减少/防止正常转录后加工所需的因子(例如剪接体的组分)与包含其靶核苷酸序列的核酸的关联。在此类情况下,所述反义核酸可称为“剪接转换”核酸。

[0288] 剪接转换核酸综述于例如Haves和Hastings,核酸研究(2016)44(14):6549-6563,其全部内容通过引用并入本文。剪接转换核酸包括例如剪接转换寡核苷酸(SSO)。它们通过阻断发生在剪接机制的组件和pre-mRNA之间RNA:RNA碱基配对和/或蛋白质:RNA结合相互作用,来破坏目标RNA转录本的正常剪接。剪接转换核酸可用于改变编码本文所述蛋白质的成熟mRNA转录物的数量/比例。可以设计剪接转换核酸以靶向靶转录物的特定区域,例如影响感兴趣的外显子的跳跃,例如编码感兴趣的结构域/区域的外显子。SSO通常包含对寡核苷酸糖-磷酸主链的改变,以减少/防止RNAse H降解,例如硫代磷酸酯键、二氨基磷酸酯键例如二氨基磷酸酯吗啉代(PMO),并且可以包括例如肽核酸(PNA)、锁核酸(LNA)、甲氧基乙基核苷酸修饰,例如2'O-甲基(2'OMe)和2'-O-甲氧基乙基(MOE)核糖修饰和/或5'-甲基胞嘧啶修饰。

[0289] 在一些实施方案中,所述反义核酸抑制/减少包含其靶核苷酸序列的核酸的翻译。在一些实施方案中,所述反义核酸减少/阻止翻译所需的因子(例如核糖体)与包含其靶核苷酸序列的核酸的结合。

[0290] 如本文所用,“靶序列”是指在基因(例如与器官再生相关的基因)转录过程中形成的mRNA分子的核苷酸序列的连续部分,包括作为初级转录产物的RNA加工产物的mRNA。

[0291] 应当理解,反义核酸结合的靶核苷酸序列,是编码希望抑制其表达的蛋白质的核苷酸序列。因此,在本公开的方面和实施方案中,反义核酸的靶核苷酸序列是编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一个或多个的基因的核苷酸序列。

[0292] 在一些实施方案中,所述的靶标核苷酸序列是由编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A或LTB中任一项的基因编码的RNA的核苷酸序列。在一些实施方案中,所述的靶标核苷酸序列是编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A或

LTB中任一种的RNA的核苷酸序列。在一些实施方案中，所述的靶标核苷酸序列包含编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A或LTB中任一项的RNA外显子的一个或多个核苷酸。在一些实施方案中，所述的靶标核苷酸序列是编码MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A或LTB中任一项的RNA外显子的核苷酸序列。

[0293] 在一些实施方案中，所述靶标核苷酸序列是表14中提供的核苷酸序列。

[0294] 在一些实施方案中，所述的靶标核苷酸序列是NM_001198695.2(GI:1677501926，版本2)的核苷酸序列，它是人MFAP4转录本变体1mRNA(SEQ ID NO:7179)或其部分的NCBI参考序列。在一些实施方案中，所述靶标核苷酸序列是NM_002404.3(GI:1677501522，版本3)的核苷酸序列，它是人MFAP4转录本变体2mRNA(SEQ ID NO:7180)或一部分的NCBI参考序列。

[0295] 在一些实施方案中，所述的靶标核苷酸序列是NM_012203.2(GI:1519473711，版本2)的核苷酸序列，它是人GRHPR转录本变体1mRNA(SEQ ID NO:7181)或其部分的NCBI参考序列。

[0296] 在一些实施方案中，所述的靶标核苷酸序列是NM_030790.5(GI:1653961895，版本5)的核苷酸序列，它是人ITFG1转录本变体1mRNA(SEQ ID NO:7182)或其部分的NCBI参考序列。

[0297] 在一些实施方案中，所述的靶标核苷酸序列是NM_005845.5(GI:1813751621，版本5)的核苷酸序列，它是人ABCC4转录本变体1mRNA(SEQ ID NO:7183)或其部分的NCBI参考序列。在一些实施方案中，所述的靶标核苷酸序列是NM_001105515.3(GI:1677498821，版本3)的核苷酸序列，它是人ABCC4转录本变体2mRNA(SEQ ID NO:7184)或其部分的NCBI参考序列。在一些实施方案中，所述的靶标核苷酸序列是NM_001301829.2(GI:1677530022，版本2)的核苷酸序列，它是人ABCC4转录物变体3mRNA(SEQ ID NO:7185)或其部分的NCBI参考序列。在一些实施方案中，所述的靶标核苷酸序列是NM_001301830.2(GI:1677498275，版本2)的核苷酸序列，它是人ABCC4转录本变体4mRNA(SEQ ID NO:7186)或其部分的NCBI参考序列。

[0298] 在一些实施方案中，所述的靶标核苷酸序列是NM_001128166.3(GI:1889680926，版本3)的核苷酸序列，它是人PAK3转录本变体1mRNA(SEQ ID NO:7187)或其部分的NCBI参考序列。在一些实施方案中，所述的靶标核苷酸序列是NM_002578.5(GI:1519316149，版本5)的核苷酸序列，它是人PAK3转录本变体2mRNA(SEQ ID NO:7188)或其部分的NCBI参考序列。在一些实施方案中，所述的靶标核苷酸序列是NM_001128167.3(GI:1890283404，版本3)的核苷酸序列，它是人PAK3转录本变体3mRNA(SEQ ID NO:7189)或其部分的NCBI参考序列。在一些实施方案中，所述的靶标核苷酸序列是NM_001128168.3(GI:1676441496，版本3)的核苷酸序列，它是人PAK3转录本变体4mRNA(SEQ ID NO:7190)或其部分的NCBI参考序列。

[0299] 在一些实施方案中，所述的靶标核苷酸序列是NM_001013642.3(GI:1519242294，版本3)的核苷酸序列，它是人TRNP1 mRNA(SEQ ID NO:7191)或其部分的NCBI参考序列。

[0300] 在一些实施方案中，所述的靶标核苷酸序列是NM_017413.5(GI:1519315208，版本5)的核苷酸序列，它是人APLN mRNA(SEQ ID NO:7192)或其部分的NCBI参考序列。

[0301] 在一些实施方案中，所述的靶标核苷酸序列是NM_005733.3(GI:1519313609，版本3)的核苷酸序列，它是人KIF20A转录本变体1mRNA(SEQ ID NO:7193)或其部分的NCBI参考

序列。

[0302] 在一些实施方案中,所述的靶标核苷酸序列是NM_002341.2(GI:1720810086,版本2)的核苷酸序列,它是人LTB转录本变体1mRNA(SEQ ID NO:7194)或其部分的NCBI参考序列。在一些实施方案中,所述的靶标核苷酸序列是NM_009588.1(GI:6996015,版本1)的核苷酸序列,它是人LTB转录本变体2mRNA(SEQ ID NO:7195)或其部分的NCBI参考序列。

[0303] 在一些实施方案中,所述反义核酸包含或由与SEQ ID NO:7179至7195中任一个或其部分的反向互补序列具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的序列组成,例如在所述反义核酸的长度或参考序列部分的长度上计算。

[0304] 在一些实施方案中,所述反义核酸包含或由与SEQ ID NO:7179至7195中任一个或其部分具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的序列组成,例如在所述反义核酸的长度或参考序列部分的长度上计算。

[0305] 在一些实施方案中,所述反义核酸和/或参考序列的部分的长度为5至50、5至40、8至30、8至25、10至25、15至25、或19至22个核苷酸。本文所述的反义核酸可包含胸腺嘧啶或尿嘧啶残基。当本文描述的反义核酸,通过参考与参考序列的序列同一性来定义时,核酸可以包含尿嘧啶残基代替参考序列中的任何胸腺嘧啶残基,反之亦然。

[0306] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与表1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、和/或13的序列或其反向互补序列具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的序列组成,例如在所述反义核酸的长度或在来自表格中的参考序列的长度上计算。

[0307] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:1至7155中的任意一个或多个,或SEQ ID NO:1至7155中的任意一个或多个的反向互补具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高序列同一性)的序列组成,例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。

[0308] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:14至7114或7141至7155中的任意一个或多个,或与SEQ ID NO:14至7114或7141至7155中的任意一个或多个的反向互补具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的序列组成,例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。

[0309] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:1至13中的任一个,或与SEQ ID NO:1至13中任一个的反向互补序列具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的序列组

成,例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。

[0310] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NOs:7115至7140中的任一个,或与SEQ ID NOs:7115至7140中任一个的反向互补序列具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性),例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。

[0311] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:14至347中的任一个或多个,和/或与SEQ ID NO:14至347中的任一个或多个的反向互补具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的序列组成,例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够降低MFAP4的基因和/或蛋白质表达,例如人MFAP4。

[0312] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:1、2、15、19或25,和/或与SEQ ID NO:1、2、15、19或25的反向互补具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的序列组成,例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够降低MFAP4的基因和/或蛋白质表达,例如人MFAP4。

[0313] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:7092、7093、7141、7142、7146、7147、7151、7152和/或7097至7102,和/或与SEQ ID NO:7092、7093、7141、7142、7146、7147、7151、7152和/或7097至7102的反向互补具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的序列组成,例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够降低MFAP4的基因和/或蛋白质表达,例如人MFAP4。

[0314] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NOs:7097或7100,和/或与SEQ ID NOs:7097或7100的反向互补序列具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的序列组成,例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够降低MFAP4的基因和/或蛋白质表达,例如人MFAP4。

[0315] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:7115至7120中的任一个或多个,和/或与SEQ ID NO:7115至7120中的任一个或多个的反向互补具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的序列组成,例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够降低MFAP4的基因和/或蛋白质表达,例如小鼠MFAP4。

[0316] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:348至456中的任一个或多个,和/或与SEQ ID NO:348至456中的任一个或多个的反向互补具有至少75%的序列

同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的序列组成,例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够降低GRHPR的基因和/或蛋白质表达,例如人GRHPR。

[0317] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:3、4、5、349、350和/或351中的任一个或多个,和/或与SEQ ID NO:3、4、5、349、350和/或351中的任一个或多个的反向互补具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的序列组成,例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够降低GRHPR的基因和/或蛋白质表达,例如人GRHPR。

[0318] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:7094、7143、7148、7153和/或7103至7108中的任一个或多个,和/或与SEQ ID NO:7094、7143、7148、7153和/或7103至7108中的任一个或多个的反向互补,具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的序列组成,例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够降低GRHPR的基因和/或蛋白质表达,例如人GRHPR。

[0319] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:7121至7129中的任一个或多个,和/或与SEQ ID NO:7121至7129中的任一个或多个的反向互补,具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的序列组成,例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够降低GRHPR的基因和/或蛋白质表达,例如小鼠GRHPR。

[0320] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:457至1482中的任一个或多个,和/或与SEQ ID NO:457至1482中的任一个或多个的反向互补具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的序列组成,例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够降低ITFG1的基因和/或蛋白质表达,例如人ITFG1。

[0321] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:6、7、457、465、468、470和/或473中的任一个或多个,和/或与SEQ ID NO:6、7、457、465、468、470和/或473中的任一个或多个的反向互补具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的序列组成,例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够降低ITFG1的基因和/或蛋白质表达,例如人ITFG1。

[0322] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:7095、7096、7144、7145、7149、7150、7154、7155和/或7109至7114中的任一个或多个,和/或与SEQ ID NO:7095、7096、7144、7145、7149、7150、7154、7155和/或7109至7114任一个或多个的反向互补

具有至少75％的序列同一性(例如至少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％之一或更高的序列同一性)，例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够降低ITFG1的基因和/或蛋白质表达，例如人ITFG1。

[0323] 在一些实施方案中，所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:7130至7140中的任一个或多个，和/或与SEQ ID NO:7130至7140中的任一个或多个的反向互补具有至少75％的序列同一性(例如至少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％之一或更高的序列同一性)的序列组成，例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够降低ITFG1的基因和/或蛋白质表达，例如小鼠ITFG1。

[0324] 在一些实施方案中，所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:1483至2208中的任一个或多个，和/或与SEQ ID NO:1483至2208中的任一个或多个的反向互补具有至少75％的序列同一性(例如至少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％之一或更高的序列同一性)的序列组成，例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够降低ABCC4的基因和/或蛋白质表达，例如人ABCC4。

[0325] 在一些实施方案中，所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:1483、1485、1486、1488、1489和/或1490中的任一个或多个，和/或与SEQ ID NO:1483、1485、1486、1488、1489和/或1490中的任一个或多个的反向互补具有至少75％的序列同一性(例如至少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％之一或更高的序列同一性)的序列组成，例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够降低ABCC4的基因和/或蛋白质表达，例如人ABCC4。

[0326] 在一些实施方案中，所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:2209至5060中的任一个或多个，和/或与SEQ ID NO:2209至5060中的任一个或多个的反向互补具有至少75％的序列同一性(例如至少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％之一或更高的序列同一性)的序列组成，例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够降低PAK3的基因和/或蛋白质表达，例如人PAK3。

[0327] 在一些实施方案中，所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:2209、2225和/或2234中的任一个或多个，和/或与SEQ ID NO:2209、2225和/或2234中的任一个或多个的反向互补具有至少75％序列同一性(例如至少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％之一或更高的序列同一性)的序列组成，例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够降低PAK3的基因和/或蛋白质表达，例如人PAK3。

[0328] 在一些实施方案中，所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:5061至5389中的任一个或多个，和/或与SEQ ID NO:5061至5389中的任一个或多个的反向互补具有至少75％的序列同一性(例如至少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％之一或更

高的序列同一性)的序列组成,例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够降低TRNP1的基因和/或蛋白质表达,例如人TRNP1。

[0329] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:5061和/或5062中的任一个或多个,和/或与SEQ ID NO:5061和/或5062中的任一个或多个的反向互补具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的序列组成,例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够降低TRNP1的基因和/或蛋白质表达,例如人TRNP1。

[0330] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:5390至5966中的任一个或多个,和/或与SEQ ID NO:5390至5966中的任一个或多个的反向互补具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的序列组成。例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够减少APLN的基因和/或蛋白质表达,例如人APLN。

[0331] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:5390、5391、5392和/或5393中的任一个或多个,和/或与SEQ ID NO:5390、5391、5392和/或5393的任一个或多个的反向互补序列具有至少75%序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的序列组成,例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够减少APLN的基因和/或蛋白质表达,例如人APLN。

[0332] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:5967至6974中的任一个或多个,和/或与SEQ ID NO:5967至6974中的任一个或多个的反向互补具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的序列组成,例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够降低KIF20A的基因和/或蛋白质表达,例如人KIF20A。

[0333] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:5967、5970和/或5971中的任一个或多个,和/或与SEQ ID NO:5967、5970和/或5971中的任一个或多个的反向互补具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的序列组成,例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够降低KIF20A的基因和/或蛋白质表达,例如人KIF20A。

[0334] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:6975至7091中的任一个或多个,和/或与SEQ ID NO:6975至7091中的任一个或多个的反向互补具有至少75%序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的序列组成,例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够降低LTB的基因和/或蛋白质表达,例如人LTB。

[0335] 在一些实施方案中,所述的反义核酸包含或由与SEQ ID NO:6977、6978和/或6993

中的任一个或多个，和/或与SEQ ID NO:6977、6978和/或6993中的任一个或多个的反向互补具有至少75％的序列同一性(例如至少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％之一或更高的序列同一性)的序列组成，例如在反义核酸的长度或参考序列的长度上计算。反义核酸可以能够降低LTB的基因和/或蛋白质表达，例如人LTB。

[0336] 反义核酸可包含或由与表1至14的任一个所列序列杂交的序列，或与表1至14的任一个所列序列的互补序列杂交的序列组成。

[0337] 在一些实施方案中，核酸抑制剂是反义寡核苷酸(ASO)。ASO是单链核酸分子，包含或由靶标核苷酸序列的反义核酸组成。根据本公开的反义寡核苷酸可包含或由如本文所述的反义核酸组成。

[0338] ASO可以通过改变剪接或募集RNase H来降解包含靶标核苷酸序列的RNA来修饰包含其靶标核苷酸序列的RNA分子的表达。当ASO与包含其靶标核苷酸序列的RNA结合时，RNase H识别形成的核酸复合分子。根据本公开的ASO，可以包含或由根据本公开的反义核酸组成。ASO可包含10至40个(例如17至30、20至27、21至23个)核苷酸的长度。许多ASO被设计为嵌合体，包含具有不同化学性质的碱基的混合物，或设计为间隔体(gapmer)，包含被修饰核苷酸“翼”包围的中心DNA部分。ASO描述于例如Scoles等，神经遗传学2019年4月;5(2):e323。ASO有时包含对糖-磷酸主链的改变，以增加它们的稳定性和/或减少/阻止RNAse H降解，例如硫代磷酸酯键、二氨基磷酸酯键例如二氨基磷酸酯吗啉代(PMO)，并且可以包括例如肽核酸(PNA)、锁核酸(LNA)、甲氧基乙基核苷酸修饰，例如2’O-甲基(2’OMe)和2’-O-甲氧基乙基(MOE)核糖修饰和/或5’-甲基胞嘧啶修饰。

[0339] 在一些实施方案中，核酸抑制剂选自:siRNA、dsiRNA、miRNA、shRNA、pri-miRNA、pre-miRNA、saRNA、snoRNA或反义寡核苷酸(例如gapmer)，或编码它们的核酸。在一些实施方案中，核酸抑制剂选自:siRNA、dsiRNA、miRNA、shRNA。在一些实施方案中，核酸抑制剂是siRNA。在一些实施方案中，核酸抑制剂是shRNA。

[0340] 核酸抑制剂可以是RNAi试剂(例如用于CRISR/CAS9敲除的siRNA、shRNA或基于miRNA的shRNA或gRNA)或编码减少基因/mRNA(例如MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种)表达的RNAi试剂的核酸。

[0341] 在一些实施方案中，抑制性核酸可包含本文所述的反义核酸，例如作为更大核酸种类的一部分。例如，在一些实施方案中，抑制性核酸可以是包含本文所述的反义核酸的siRNA、dsiRNA、miRNA、shRNA、pri-miRNA、pre-miRNA、saRNA或snoRNA。

[0342] 在一些实施方案中，抑制性核酸是小干扰RNA(siRNA)。如本文所用，“siRNA”是指长度为17至30个(例如20至27个，例如～21至23个)碱基对的双链RNA分子，其能够参与RNA干扰(RNAi)通路以用于靶标RNA的靶向降解。双链siRNA分子可以形成具有高度互补性的RNA链的核酸复合物。与靶核苷酸序列(即反义核酸)具有互补性的双链siRNA分子链可称为“引导”链，而另一条链可称为“乘客”链。siRNA的结构和功能描述于例如Kim和Rossi，生物技术2008年4月;44(5):613-616。

[0343] RNAi试剂可以在一条或两条链的3’端、5’端或两端包含一个或多个悬垂区域和/或加帽基团，例如包含一个或两个或三个核苷酸(例如‘UU’3’悬垂、‘TT’3’悬垂或‘CCA’5’悬垂)。悬垂的长度可以是1-6个核苷酸，例如长度为2-6个核苷酸、长度为1-5个核苷酸、长

度为2-5个核苷酸、长度为1-4个核苷酸、长度为2-4个核苷酸、长度为1-3个核苷酸、长度为2-3个核苷酸、或长度为1-2个核苷酸。悬垂可以是一条链比另一条链长的结果，或者是两条相同长度的链交错的结果。悬垂可以与靶标mRNA形成错配，或者它可以与靶标基因序列互补，或者可以是另一个序列。第一链和第二链也可以连接，例如，通过额外的碱基形成发夹，或通过其他非碱基接头连接。

[0344] 在一些实施方案中，根据本公开的siRNA的乘客链可以在5'端包含“CCA”修饰，即添加核苷酸“CCA”。在一些实施方案中，根据本公开的siRNA的乘客链可以在3'端包含'TT'修饰，例如替换3'的两个核苷酸。

[0345] 在一些实施方案中，根据本公开的siRNA的引导链可包含或由根据本文描述的反义核酸的实施方案的反义核酸组成。

[0346] 在一些实施方案中，根据本公开的siRNA(例如在表1-11中)可以包含在经历加工以形成siRNA的更长的shRNA序列(例如在表12和13中)中。

[0347] 如本文可互换使用的术语“RNAi试剂”或“RNAi”，是指包含如本文所定义的该术语的RNA，且其经由RNA诱导的沉默复合物(RISC)通路介导RNA转录本的靶向切割的试剂。RNAi试剂通过称为RNA干扰(RNAi)的过程指导mRNA的序列特异性降解。RNAi试剂调节例如抑制细胞(例如受试者体内的细胞，所述受试者例如哺乳动物)中与器官再生相关的基因的表达。术语“RNAi试剂”包括shRNA(例如在表12或13中)或由RISC加工成siRNA的前体RNA(例如在表1至11中)，以及抑制内源性基因表达的siRNA本身。

[0348] 本发明提供了能够在体内抑制靶基因表达的双链RNAi试剂。RNAi试剂可包含有义链和反义链。RNAi试剂的每条链长度范围为12-30个核苷酸。例如，每条链可介于14-30个核苷酸的长度、17-30个核苷酸的长度、25-30个核苷酸的长度、27-30个核苷酸的长度、17-23个核苷酸的长度、17-21个核苷酸的长度、17-19个核苷酸的长度、19-25个核苷酸的长度、19-23个核苷酸的长度、19-21个核苷酸的长度、21-25个核苷酸的长度或21-23个核苷酸的长度。

[0349] 有义链和反义链通常形成双链体双链RNA(“dsRNA”)。RNAi试剂的双链体区长度可以是12-30个核苷酸对。例如，所述双链体区可介于14-30个核苷酸对的长度、17-30个核苷酸对的长度、27-30个核苷酸对的长度、17-23个核苷酸对的长度、17-21个核苷酸对的长度、17-19个核苷酸对的长度、19-25个核苷酸对的长度、19-23个核苷酸对的长度、19-21个核苷酸对的长度、21-25个核苷酸对的长度或21-23个核苷酸对的长度。在另一个实施例中，所述双链体区的长度选自15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26和27个核苷酸。

[0350] 在一些实施方案中，抑制性核酸是dicer小干扰RNA(dsiRNA)。如本文所用，“dsiRNA”是指长度为～27个碱基对的双链RNA分子，它被Dicer加工成siRNA，用于RNAi介导的靶标RNA降解。DsiRNA描述于例如Raja等，亚洲药学杂志(2019)14(5):497-510，其全部内容通过引用并入本文。DsiRNA针对Dicer加工进行了优化，与21-mer siRNA相比可能具有更高的效力(参见例如Kim等人，自然生物技术(2005)23(2):222-226)，这可能与Dicer介导的核酸酶活性和RISC装载之间的联系有关。

[0351] 在一些实施方案中，抑制性核酸是微小RNA(miRNA)或其前体(例如pri-miRNA或pre-miRNA)。miRNA分子具有与siRNA分子相似的结构，但是是内源编码的，并且来源于短发夹RNA分子的加工。它们最初表达为长初级转录本(pri-miRNA)，在细胞核内被加工成60至

70个核苷酸的发夹(pre-miRNA),这些发夹在细胞质中进一步加工成与RISC和靶标mRNA相互作用的更小的种类。miRNA包含对结合靶标mRNA必不可少的“种子序列”。种子序列通常包含6个核苷酸,位于miRNA 5’端的第2至7位。

[0352] 在一些实施方案中,抑制性核酸是短发夹RNA(shRNA),例如如表12和13中提供的(显示了有义-环-反义序列)。shRNA分子包含具有高度互补性的核苷酸序列,它们通过互补碱基配对彼此结合以形成发夹的茎区。具有高度互补性的核苷酸序列可以通过形成发夹环区域的一个或多个核苷酸连接。shRNA分子可以被加工(例如通过DICER的催化裂解)以形成siRNA或miRNA分子。shRNA分子的长度可介于35至100个(例如40至70个)核苷酸之间。发夹的茎区的长度可以介于17到30个(例如20到27个,例如～21-23个)碱基对之间。茎区可包含G-U配对以稳定发夹结构。本文所述的shRNA序列可包含随后将被加工成更短的siRNA链的序列,例如表1-11中呈现的引导/乘客链。

[0353] 可以根据原则和/或使用本领域技术人员熟知的工具来鉴定/设计用于靶向抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A或LTB中的一个或多个的基因和/或蛋白质表达的siRNA、dsiRNA、miRNA和shRNA。用于设计siRNA和shRNA分子的参数和工具描述于例如Fakhr等,癌症基因治疗(2016)23:73-82(在此通过引用整体并入)。技术人员可使用的用于设计此类分子的软件总结于Fakhr等,癌症基因治疗(2016)23:73-82的表1中,并且包括例如siRNA Wizard(InvivoGen)。制造此类分子的详细信息可在Ambion、Dharmacon、GenScript、Invitrogen、和OligoEngine等商业供应商的网站上找到。

[0354] 在一些实施方案中,根据本公开的抑制性核酸包含:(i)包含SEQ ID NO:1至7091中任一项或多项的核苷酸序列,或与SEQ ID NO:1至7091之一具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列的核酸;(ii)包含与(i)的核苷酸序列反向互补的核苷酸序列,或与(i)的核苷酸序列的反向互补序列具有至少75%序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列的核酸。SEQ ID NO:1至7091显示在本文提供的表1至10中。根据本公开内容的核酸可以能够降低根据显示了SEQ ID NO的表格的标题的MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A或LTB中任一项的基因和/或蛋白质表达。例如,表2中显示的SEQ ID NO可以能够降低MFAP4的基因和/或蛋白质表达。

[0355] 在一些实施方案中,根据本公开的抑制性核酸包含:(i)包含SEQ ID NO:7092至7096中的任一个或多个核苷酸序列,或与SEQ ID NO:7092至7096之一具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列的核酸;(ii)包含与(i)的核苷酸序列反向互补的核苷酸序列,或与(i)的核苷酸序列的反向互补序列具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列的核酸。

[0356] 在一些实施方案中,根据本公开的抑制性核酸包含:(i)包含SEQ ID NO:7092的核苷酸序列,或与SEQ ID NO:7092具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列的核酸;(ii)包含SEQ ID NO:7141的核苷酸序列,或与SEQ ID NO:7141具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列的核酸。

[0357] 在一些实施方案中,根据本公开的抑制性核酸包含:(i)包含SEQ ID NO:7093的核苷酸序列,或与SEQ ID NO:7093具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列的核酸;(ii)包含SEQ ID NO:7142的核苷酸序列,或与SEQ ID NO:7142具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列的核酸。

[0358] 在一些实施方案中,根据本公开的抑制性核酸包含:(i)包含SEQ ID NO:7094的核苷酸序列,或与SEQ ID NO:7094具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列的核酸;(ii)包含SEQ ID NO:7143的核苷酸序列,或与SEQ ID NO:7143具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列的核酸。

[0359] 在一些实施方案中,根据本公开的抑制性核酸包含:(i)包含SEQ ID NO:7095的核苷酸序列,或与SEQ ID NO:7095具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列的核酸;(ii)包含SEQ ID NO:7144的核苷酸序列,或与SEQ ID NO:7144具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列的核酸。

[0360] 在一些实施方案中,根据本公开的抑制性核酸包含:(i)包含SEQ ID NO:7096的核苷酸序列,或与SEQ ID NO:7096具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列的核酸;(ii)包含SEQ ID NO:7145的核苷酸序列,或与SEQ ID NO:7145具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同

一性)的核苷酸序列的核酸。

[0361] 在根据前述七段的一些实施方案中,(i)的核苷酸序列和(ii)的核苷酸序列可以在不同的核酸上提供(即,分开的寡核苷酸)。因此,(i)和(ii)的核酸可以是不同的核酸。在这样的实施方案中,所述抑制性核酸可包含或由核酸双链体组成,该核酸双链体通过包含(i)和(ii)的核苷酸序列的不同核酸之间的互补碱基配对形成。

[0362] 或者,在一些实施方案中,(i)的核苷酸序列和(ii)的核苷酸序列可以提供在同一核酸上(即单个寡核苷酸)。即,(i)和(ii)的核酸可以是相同的核酸。在这样的实施方案中,(i)的核苷酸序列和(ii)的核苷酸序列可以通过一个或多个接头核苷酸连接。所述抑制性核酸可包含由(i)和(ii)的核苷酸序列之间的互补碱基配对形成的核酸双链体区,并且接头区可形成单链环区。

[0363] 本文公开了一种核酸抑制剂,其包含或编码或由与表1至13中任一个(或表的任何组合)中列出的RNA序列具有至少70%、80%、90%或95%序列同一性的RNAi试剂,或在严格条件下与表1至13(或表的任何组合)中所列RNA序列的互补序列杂交的RNAi试剂组成。

[0364] 本文公开了一种核酸抑制剂,其包含或编码或由与表2-12中任一个(或表的任何组合)中列出的RNA序列具有至少70%、80%、90%或95%序列同一性的RNAi试剂,或在严格条件下与表2-12(或其表的任何组合)中列出的RNA序列的互补序列杂交的RNAi试剂组成。

[0365] 本文公开了一种核酸抑制剂,其包含或编码或由与表1或13中列出的RNA序列具有至少70%、80%、90%或95%序列同一性的RNAi试剂,或在严格条件下与表1或13中列出的RNA序列的互补序列杂交的RNAi试剂组成。

[0366] 在本文中可互换使用的术语“核酸”和“多核苷酸”是指任何长度的核苷酸的聚合形式,不论是核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸。因此,这些术语包括但不限于,单链、双链、或多链DNA或RNA、基因组DNA、cDNA、DNA-RNA杂交体,或包含嘌呤和嘧啶碱基或其他天然的、化学或生物化学修饰的、非天然的、或衍生的核苷酸碱基的聚合物。这些术语进一步包括但不限于,包含内含子序列的mRNA或cDNA。所述多核苷酸的主链可包含糖和磷酸基团(通常可见于RNA或DNA中),或修饰的或取代的糖或磷酸基团。或者,所述多核苷酸的主链可以包含合成亚基的聚合物,例如亚磷酰胺,因此可以是寡脱氧核苷氨基磷酸酯或混合的氨基磷酸酯-磷酸二酯低聚物。多核苷酸可包含修饰的核苷酸,例如甲基化核苷酸和核苷酸类似物、尿嘧啶、其他糖和连接基团,例如氟核糖和硫代酸酯、和核苷酸分支。核苷酸序列可以被非核苷酸成分打断。多核苷酸可在聚合后进一步修饰,例如通过与标记组分缀合。该定义中包括的其他类型的修饰是加帽、用类似物取代一个或多个天然存在的核苷酸,以及引入用于将多核苷酸连接至蛋白质、金属离子、标记成分、其他多核苷酸、或固体支持物的手段。术语“多核苷酸”还包括肽核酸、PNA和LNA。多核苷酸还可进一步包含基因组DNA、cDNA、或DNA-RNA杂交体。

[0367] 术语“RNA”或“RNA分子”或“核糖核酸分子”是指核糖核苷酸的聚合物。术语“DNA”或“DNA分子”或“脱氧核糖核酸分子”是指脱氧核糖核苷酸的聚合物。DNA和RNA可以天然合成(例如,分别通过DNA复制或DNA转录)。RNA可以进行转录后修饰。DNA和RNA也可以化学合成。DNA和RNA可以是单链的(即,分别为ssRNA和ssDNA)或多链的(例如,双链,即,分别为dsRNA和dsDNA)。“mRNA”或“信使RNA”是指定一条或多条多肽链的氨基酸序列的单链RNA。当核糖体与mRNA结合时,其信息在蛋白质合成过程中被翻译。

[0368] “严格条件”是指核酸可以与其靶标多核苷酸序列，而非其他序列杂交的条件。严格条件是序列依赖性的(例如，较长的序列在较高温度下特异性杂交)。通常，严格条件选为比特定序列在确定的离子强度和pH下的热熔点(Tm)低约5℃。Tm是温度(在规定的离子强度、pH和多核苷酸浓度下)，在该温度下，50％的与靶标序列互补的探针与处于平衡状态的靶标序列杂交。通常，严格条件将是对于较短的探针(例如，10到50个核苷酸)，其中盐浓度为至少约0.01至约1.0M钠离子浓度(或其他盐)在约pH 7.0至约pH 8.3且温度为至少约30℃的条件。

[0369] 如本文所用，术语“互补”在指代核酸序列时，是指由碱基配对指示的核酸序列的互补序列，但方向相反，以便在折叠成发夹结构时产生互补性。该术语包括部分互补性，其中只有一些碱基根据碱基配对规则和两个核酸序列之间的完全互补性匹配。

[0370] 修饰

[0371] 根据本公开的核酸抑制剂/抑制性核酸可包含化学修饰的核苷酸，例如核苷酸中磷酸和/或核糖和/或碱基被化学修饰。此类修饰可能影响核酸的活性、特异性和/或稳定性。核酸抑制剂的一个或多个(例如1、2、3、4、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之一或全部)核苷酸可包含此类化学修饰。

[0372] 根据本公开的核酸抑制剂考虑的修饰包括那些描述于Hu等，信号转导和靶向治疗(2020)5(101)(通过引用并入上文)的修饰，特别是那些示于Hu等，信号转导和靶向治疗(2020)5(101)的图2里的修饰。根据本公开的核酸抑制剂考虑的进一步修饰包括那些描述于Selvam等，化学生物学与药物设计(2017)90(5)：665-678的修饰，其全部内容通过引用并入本文)。

[0373] 在一些实施方案中，根据本公开的抑制性核酸包含一个或多个包含磷酸修饰的核苷酸。在一些实施方案中，所述磷酸修饰可以选自：硫代磷酸酯(例如Rp异构体、Sp异构体)、二硫代磷酸酯、甲基磷酸酯、甲氧基丙基磷酸酯、5’-(E)-乙烯基磷酸酯、5’-甲基磷酸酯、(S)-5’-C-甲基磷酸酯、5’-硫代磷酸酯和肽核酸。在一些实施方案中，核酸抑制剂包含一个或多个包含硫代磷酸酯修饰的核苷酸。

[0374] 在一些实施方案中，根据本公开的抑制性核酸包含一个或多个包含核糖修饰的核苷酸。在一些实施方案中，所述核糖修饰可选自：2’-O-甲基、2’-O-甲氧基乙基、2’-氟、2’-脱氧-2’-氟、2’-甲氧基乙基、2’-O-烷基、2’-O-烯丙基、2’-C-烯丙基、2’-脱氧、2’-羟基、2’-阿拉伯-氟、2’-O-苄基、2’-O-甲基-4-吡啶、锁核酸、(S)-cEt-BNA、三环-DNA、PMO、解锁核酸、己糖醇核酸和乙二醇核酸。在一些实施方案中，抑制性核酸包含一个或多个包含2’-O-甲基修饰的核苷酸。在一些实施方案中，抑制性核酸包含一个或多个包含2’-氟修饰的核苷酸。

[0375] 在一些实施方案中，根据本公开的抑制性核酸包含一个或多个包含碱基修饰的核苷酸。在一些实施方案中，所述碱基修饰可选自：假尿苷、2’-硫尿苷、N6’-甲基腺苷、5’-甲基胞苷、5’-氟-2’-脱氧尿苷、N-乙基哌啶7’-EAA三唑-修饰的腺嘌呤、N-乙基哌啶6’-三唑修饰的腺嘌呤、6’-苯基吡咯并胞嘧啶、2’,4’-二氟甲苯核糖核苷和5’-硝基吲哚。

[0376] 在一些实施方案中，根据本公开的抑制性核酸包含：一个或多个包含硫代磷酸酯修饰的核苷酸、一个或多个包含2’-O-甲基修饰的核苷酸，和一个或多个包含2’-氟修饰的核苷酸。

[0377] 在一些实施方案中，根据本公开的抑制性核酸包含一种或多种修饰的核苷酸，其选自：2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸、2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸、2'-O-甲基鸟苷-3'-磷酸、2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸、2'-O-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯、2'-O-甲基腺苷-3'-硫代磷酸酯、2'-O-甲基鸟苷-3'-硫代磷酸酯、2'-O-甲基胞苷-3'-硫代磷酸酯、2'-氟尿苷-3'-磷酸、2'-氟腺苷-3'-磷酸、2'-氟鸟苷-3'-磷酸、2'-氟胞苷-3'-磷酸、2'-氟胞苷-3'-硫代磷酸酯、2'-氟鸟苷-3'-硫代磷酸酯、2'-氟腺苷-3'-硫代磷酸酯、和2'-氟尿苷-3'-硫代磷酸酯。

[0378] 在一些实施方案中，根据本发明的抑制性核酸包含：包含3至10个(例如3、4、5、6、7、8、9或10之一)包含2'-氟修饰的核苷酸的核苷酸序列。在一些实施方案中，根据本公开的抑制性核酸包含：包含4至15个(例如4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15之一)包含2'-氟修饰的核苷酸。在一些实施方案中，根据本公开的抑制性核酸包含：包含2至6个(例如2、3、4、5或6个之一)包含硫代磷酸酯修饰的核苷酸的核苷酸序列。在一些实施方案中，根据本公开的抑制性核酸包含：包含5至20个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20之一)包含2'-O-甲基修饰的核苷酸。在一些实施方案中，根据本公开的抑制性核酸包含：包含2至6个(例如2、3、4、5或6之一)包含2'-O-甲基和硫代磷酸酯修饰的核苷酸的核苷酸序列。在一些实施方案中，根据本公开的抑制性核酸包含：包含1至4个(例如1、2、3或4之一)包含2'-氟和硫代磷酸酯修饰的核苷酸的核苷酸序列。

[0379] 在其中核酸抑制剂/抑制性核酸包含如本文所述的包含化学修饰的核苷酸的实施方案中，仍然为了根据本公开的序列比较的目的评估核苷酸序列，如同替代地存在等效的未修饰的核苷酸一样。

[0380] 为了核苷酸序列比较的目的，评估包含含有修饰的磷酸基团的核苷酸的核酸，如同包含修饰的磷酸基团的核苷酸代替包含等效的未修饰的磷酸基团一样。为了核苷酸序列比较的目的，评估包含含有修饰的核糖基团的核苷酸的核酸，如同包含修饰的核糖基团的核苷酸替代包含等效的未修饰核糖基团一样。为了核苷酸序列比较的目的，评估包含含有修饰碱基的核苷酸的核酸，如同包含修饰碱基的核苷酸替代包含等效的未修饰碱基一样。

[0381] 举例来说，为了核苷酸序列比较的目的，对包含含有假尿苷、2-硫尿苷和/或5'-氟-2'-脱氧尿苷的核苷酸的核酸进行评估，如同包含尿苷的核苷酸被替代存在于它们各自的位置上一样。举例来说，为了核苷酸序列比较的目的，对包含含有N6'-甲基腺苷、N-乙基哌啶7'-EAA三唑-修饰的腺嘌呤和/或N-乙基哌啶6'-三唑-修饰的腺嘌呤的核苷酸的核酸进行评估，如同包含腺嘌呤的核苷酸被替代存在于它们各自的位置一样。举例来说，为了核苷酸序列比较的目的，对包含含有5'-甲基胞苷和/或6'-苯基吡咯并胞嘧啶的核苷酸的核酸进行评估，如同包含胞嘧啶的核苷酸被替代存在于它们各自的位置上一样。

[0382] 在一些实施方案中，根据本公开的抑制性核酸包含含有表11中所示的核苷酸序列(包括对其的修饰)的核酸。

[0383] 在一些实施方案中，抑制性核酸包含含有表11的SEQ ID NO:7146至7155中的任一个或多个所示的核苷酸序列(包括对其的修饰)的核酸。以下六段是指在表11中展示的SEQ ID NO。

[0384] 在一些实施方案中，根据本公开的抑制性核酸包含：(i)包含SEQ ID NO:7146至7150中任一个的核苷酸序列(包括其修饰)，或与SEQ ID NO:7146至7150之一具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列(包括其修饰)的核酸;(ii)包含SEQ ID NO:7151至7155中任一个的核苷酸序列(包括其修饰),或与SEQ ID NO:7151至7155之一具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列(包括其修饰)的核酸。

[0385] 在一些实施方案中,根据本公开的抑制性核酸包含:(i)包含SEQ ID NO:7146的核苷酸序列(包括其修饰),或与SEQ ID NO:7146具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列(包括其修饰)的核酸;(ii)包含SEQ ID NO:7151的核苷酸序列(包括其修饰),或与SEQ ID NO:7151具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列(包括其修饰)的核酸。

[0386] 在一些实施方案中,根据本公开的抑制性核酸包含:(i)包含SEQ ID NO:7147的核苷酸序列(包括其修饰),或与SEQ ID NO:7147具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列(包括其修饰)的核酸;(ii)包含SEQ ID NO:7152的核苷酸序列(包括其修饰),或与SEQ ID NO:7152具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列(包括其修饰)的核酸。

[0387] 在一些实施方案中,根据本公开的抑制性核酸包含:(i)包含SEQ ID NO:7148的核苷酸序列(包括其修饰),或与SEQ ID NO:7148具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列(包括其修饰)的核酸;(ii)包含SEQ ID NO:7153的核苷酸序列(包括其修饰),或与SEQ ID NO:7153具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列(包括其修饰)的核酸。

[0388] 在一些实施方案中,根据本公开的抑制性核酸包含:(i)包含SEQ ID NO:7149的核苷酸序列(包括其修饰),或与SEQ ID NO:7149具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列(包括其修饰)的核酸;(ii)包含SEQ ID NO:7154的核苷酸序列(包括其修饰),或与SEQ ID NO:7154具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列(包括其修饰)的核酸。

[0389] 在一些实施方案中,根据本公开的抑制性核酸包含:(i)包含SEQ ID NO:7150的核

苷酸序列(包括其修饰),或与SEQ ID NO:7150具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列(包括其修饰)的核酸;(ii)包含SEQ ID NO:7155的核苷酸序列(包括其修饰),或与SEQ ID NO:7155具有至少75%的序列同一性(例如至少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%之一或更高的序列同一性)的核苷酸序列(包括其修饰)的核酸。

[0390] 通常,dsRNA分子的每条链的大多数核苷酸是核糖核苷酸,但如本文详细描述的,每条或两条链还可以包括一个或多个非核糖核苷酸,例如,脱氧核糖核苷酸和/或修饰的核苷酸。此外,"RNAi试剂"可包括具有化学修饰的核糖核苷酸;RNAi试剂可在多个核苷酸处包含实质性修饰。此类修饰可包括本文公开的或本领域已知的所有类型的修饰。出于本说明书和权利要求的目的,任何此类修饰,如在siRNA型分子中使用的,都包含在"RNAi试剂"中。

[0391] 在一个实施方案中,有义链和反义链的每个残基独立地用LNA、HNA、CeNA、2'-甲氧基乙基、2'-O-甲基、2'-O-烯丙基、2'-C-烯丙基、2'-脱氧、2'-羟基、或2'-氟修饰。所述链可以包含不止一种修饰。

[0392] 根据本公开内容的抑制性核酸可以根据本领域技术人员熟知的技术来生产。

[0393] 例如,抑制性核酸可通过编码抑制性核酸的核酸序列的转录重组产生。编码根据本公开的抑制性核酸的核酸可以例如是包含在用于表达抑制性核酸的表达载体中。

[0394] 转录可以在无细胞转录反应中进行,使用重组酶(例如RNA聚合酶)来转录抑制性核酸。或者,根据本公开的抑制性核酸的产生可以在包含编码抑制性核酸的核酸的细胞中进行,并且可以使用细胞酶(例如RNA聚合酶)进行转录。通过在细胞内表达产生根据本公开的抑制性核酸可包括从载体转录。可以以本领域已知的任何方式(例如转染、转导、电穿孔等)进行核酸/载体的引入,以产生根据本公开的抑制性核酸。可以使用细胞特异性启动子(例如肝细胞特异性启动子)来调节抑制性核酸的表达。

[0395] 例如,根据本公开的shRNA分子可以通过从编码shRNA的载体转录而在细胞内产生。shRNA可以通过在RNA聚合酶启动子的控制下,用编码shRNA序列的载体转染细胞而在细胞内产生。

[0396] 根据本公开的siRNA分子可以通过从编码shRNA的载体转录而在细胞内产生,所述shRNA编码/包含所述siRNA,随后通过细胞DICER加工shRNA分子以形成siRNA分子。根据本公开的shRNA分子(例如表12或13中的序列)可以嵌入并使用基于miR-30的系统表达,例如描述于Fellmann C等,细胞报导2013;5(6):1704-13,和Rio DC等人,冷泉港实验方案;2013;doi:10.1101/pdb.prot075853,其全部内容通过引用并入本文。

[0397] 也可以使用本领域熟知的标准固相或液相合成技术合成抑制性核酸。固相合成可以使用亚磷酰胺化学法。简而言之,固体支持的核苷酸可以去三苯甲基,然后与适当活化的核苷亚磷酰胺偶联以形成亚磷酸酯三酯键。然后可封端,然后用氧化剂(通常是碘)氧化亚磷酸三酯。之后可以重复该循环以产生多核苷酸。

[0398] 本公开提供了包含或编码根据本公开的抑制性核酸的核酸。在一些实施方案中,包含或编码抑制性核酸的核酸包含或由DNA和/或RNA组成。

[0399] 本公开还提供了包含核酸的载体,所述核酸包含或编码根据本公开的抑制性核

酸。

[0400] 根据本公开的核酸和载体可以以纯化或分离的形式提供,即来自其他核酸、或天然存在的生物材料。

[0401] 包含或编码根据本公开的抑制性核酸的核酸的核苷酸序列可以包含在载体中,例如表达载体。如本文所用,“载体”是用作将外源核酸转移到细胞中的运载体的核酸分子。载体可以是用于在细胞中表达核酸的载体。这样的载体可以包括可操作地连接到编码待表达序列的核苷酸序列的启动子序列。载体还可以包括终止密码子和表达增强子。本领域已知的任何合适的载体、启动子、增强子和终止密码子可用于从根据本公开的载体表达核酸。

[0402] 术语“可操作地连接”可以包括,选定的核酸序列和调控核酸序列(例如启动子和/或增强子)共价连接以将核酸序列的表达置于调节序列影响或控制之下(从而形成表达盒)的方式的情况。因此,如果调节序列能够影响核酸序列的转录,则该调节序列可操作地连接至所选核酸序列。

[0403] 合适的载体包括质粒、双元载体、DNA载体、mRNA载体、病毒载体(例如γ逆转录病毒载体(例如鼠白血病病毒(MLV)衍生载体)、慢病毒载体、腺病毒载体、腺相关病毒载体、牛痘病毒载体和疱疹病毒载体)、基于转座子的载体和人工染色体(例如酵母人工染色体)。

[0404] 在一些实施方案中,所述载体可以是真核载体,例如包含在真核细胞中从该载体表达核酸所必需的元件的载体。在一些实施方案中,所述载体可以是哺乳动物载体,例如包含巨细胞病毒(CMV)或SV40启动子以驱动表达。在一些实施方案中,所述载体包含细胞或组织特异性启动子。在一些实施方案中,所述载体包含肝细胞特异性启动子。

[0405] 本公开还提供了多种根据本公开的抑制性核酸。本公开还提供包含或编码根据本公开的多种抑制性核酸的核酸和载体。

[0406] 根据本公开的多个抑制性核酸中的单个抑制性核酸可以是相同的或不相同的。类似地,在包含或编码根据本公开的抑制性核酸的核酸/载体包含/编码多于一种根据本公开的抑制性核酸的实施方案中,由核酸/载体包含/编码的抑制性核酸可以相同或不相同。

[0407] 在一些实施方案中,核酸/载体可编码1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个之一根据本公开的抑制性核酸。在一些实施方案中,核酸/载体可以编码根据本公开的给定抑制性核酸的多个(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10等)拷贝。

[0408] 在一些实施方案中,根据本公开的多个抑制性核酸可以是多个不相同的抑制性核酸。在一些实施方案中,多个抑制性核酸可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个之一不同的抑制性核酸。在一些实施方案中,核酸/载体可包含/编码多个根据本公开的不相同的抑制性核酸。

[0409] 根据本公开的多个抑制性核酸的实施方案,以及根据包含/编码多个不同的抑制性核酸的核酸/载体的实施方案,以下两段进一步定义了根据本公开的多个不同的抑制性核酸。

[0410] 在一些实施方案中,不相同的抑制性核酸包含或编码不相同的反义核酸。在这样的实施方案中,不相同的反义核酸可以各自独立地符合上文描述的反义核酸的任何实施方案。

[0411] 在一些实施方案中,不相同的抑制性核酸可包含或编码靶向不相同的靶核苷酸序列的反义核酸。在此类实施方案中,不相同的靶核苷酸序列可各自独立地符合上文所述的

反义核酸的靶标核苷酸序列的任何实施方案。

[0412] 本公开还提供了一种细胞，其包含或表达(i)根据本公开的抑制性核酸，(ii)包含或编码根据本公开的抑制性核酸的核酸，和/或(iii)包含含有或编码根据本公开的抑制性核酸的核酸的载体。

[0413] 所述细胞可以是真核细胞，例如哺乳动物细胞。所述哺乳动物可以是灵长动物(恒河猴、食蟹猴、非人灵长动物或人)或非人哺乳动物(例如兔、豚鼠、大鼠、小鼠或其他啮齿动物(包括啮齿目动物)、猫、狗、猪、绵羊、山羊、牛(包括奶牛，例如乳牛或牛目中的任何动物)、马(包括马目动物中的任何动物)、驴、和非人灵长类动物)。在优选的实施方案中，所述细胞可以是人类细胞。在一些实施方案中，所述细胞可以是肝细胞。

[0414] 本公开还提供了一种用于产生包含根据本公开的核酸或载体的细胞的方法，包括将根据本公开的核酸或载体引入细胞中。在一些实施方案中，将根据本公开的核酸或载体引入细胞包括转化、转染、电穿孔或转导(例如逆转录病毒转导)。

[0415] 本公开还提供了一种用于产生根据本公开的抑制性核酸或包含或编码根据本公开的抑制性核酸的核酸的方法，包括在适合细胞表达核酸或载体的条件下培养包含核酸的细胞，所述核酸包含或编码根据本公开的抑制性核酸或根据本公开的载体。在一些实施例中，该方法在体外进行。

[0416] 本公开还提供了包含根据本公开的核酸(包括抑制性核酸、包含/编码抑制性核酸的核酸、包含/编码此类核酸的表达载体)或细胞的组合物。

[0417] 在治疗和预防应用中，本发明的抑制剂和组合物，优选配制成药物或药物组合物(适合临床使用)。此类组合物可包含抑制剂或细胞以及本领域技术人员熟知的一种或多种其他药学上可接受的成分。此类成分包括但不限于药学上可接受的载体、佐剂、赋形剂、稀释剂、填充剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、稳定剂、增溶剂、表面活性剂(例如润湿剂)、掩蔽剂、着色剂、调味剂、和甜味剂。

[0418] 本文提供了包含本文定义的抑制剂，和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0419] 根据本公开的组合物可以通过药学领域众所周知的任何方法来制备。这些方法包括使活性化合物与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。通常，通过将活性化合物与载体(例如，液体载体、细碎的固体载体等)均匀且紧密地结合，然后将产品成型(如果需要)来制备制剂。

[0420] 所述组合物可以制备成用于局部、肠胃外、全身、腔内、静脉内、动脉内、肌内、鞘内、眼内、玻璃体内、结膜内、视网膜下、脉络膜上、皮下、真皮内、鞘内、口服、鼻腔或经皮给药途径，其可以包括注射或输液。合适的制剂可包含在无菌或等渗介质中的所选试剂。可以根据待施用的药剂和待治疗/预防的疾病来选择制剂和施用方式。

[0421] 本发明的药物组合物可以以多种方式给药，这取决于需要局部治疗还是全身治疗以及待治疗的区域。给药可以是局部的(包括鼻内或肺内)、口服或肠胃外。肠胃外给药包括静脉内、皮下、腹膜内或肌内注射。

[0422] 本公开的组合物可以配制成流体形式，包括凝胶形式。可以配制流体制剂用于通过注射或输注(例如通过导管)施用至人体或动物体的选定器官或区域。本公开的另一方面涉及配制或生产根据本公开的药物或药物组合物的方法，该方法包括通过将试剂与药学上可接受的载体、佐剂、赋形剂或稀释剂混合来配制药物组合物或药物。

[0423] 抑制剂的递送

[0424] 根据本公开的抑制剂(包括例如小分子、抗体和核酸(包括抑制性核酸、表达载体))、细胞和组合物可以被修饰和/或配制以促进递送至和/或被感兴趣的细胞/组织(例如肝细胞(肝细胞)或肝组织)摄取。

[0425] 此类物种的靶向递送策略综述于例如Li等,Int.J.Mol.Sci.(2015)16:19518-19536和Fu等,Bioconjug Chem.(2014)25(9):1602-1608,其全部内容通过引用并入本文。特别地,根据本公开内容的核酸可以使用Hu等,信号转导和靶向治疗(2020)5(101)(通过引用并入上文)、或Tatiparti等,“siRNA传递策略:对近期发展的全面回顾”,纳米材料7.4(2017):77(由Thomas Nann编辑)、和Lehto T等,Adv Drug De/iv Rev.2016,106(Pt A):172-182所述的递送平台,其全部内容通过引用并入本文。

[0426] 在一些实施方案中,本公开的制品可以被封装在纳米颗粒或脂质体中。在一些实施方案中,本公开的制品可以(共价或非共价地)与细胞穿透肽(例如蛋白质转导结构域、特洛伊肽、富含精氨酸的肽、vectocell肽)、阳离子聚合物、阳离子脂质或病毒载体连接。

[0427] 纳米颗粒可以是有机的,例如胶束、脂质体、蛋白质、固体脂质颗粒、固体聚合物颗粒、树枝状聚合物、和聚合物治疗剂。纳米颗粒可以是无机的,例如,诸如纳米管或金属颗粒,可选地添加有机分子。在一些实施方案中,纳米颗粒是如Chen等,Mol Ther Methods Clin Dev.(2016)3:16023里所述的纳米粒子,其全部内容通过引用并入本文。在一些实施方案中,纳米颗粒是PLGA、多肽、聚(β-氨基酯)、DOPE、含β-环糊精的聚阳离子、线性PEI、PAMAM树枝状聚合物、支链PEI、壳聚糖或聚磷酸酯纳米颗粒。

[0428] 递送核酸抑制剂(例如RNAi试剂)到细胞(例如受试者如人类受试者体内的细胞)可以通过许多不同的方式实现。例如,可以通过在体外或体内将细胞与本发明的核酸接触来进行递送。还可以通过向受试者施用包含核酸抑制剂例如siRNA、shRNA、dsRNA的组合物来直接进行体内递送。或者,可通过施用一种或多种编码并指导核酸抑制剂表达的载体(例如一种或多种DNA载体)间接进行体内递送。在一个实施方案中,使用基于病毒或基于转座子的核酸构建体递送核酸抑制剂。在一个实施方案中,核酸抑制剂被封装在脂质体中。

[0429] 在一些实施方案中,根据本公开的抑制剂(例如小分子、肽、抗体、抑制性核酸、包含/编码抑制性核酸的核酸、或表达载体)包含修饰以掺入一个或更多个促进递送至和/或被感兴趣的细胞类型或组织摄取的部分。在一些实施方案中,根据本公开的抑制剂连接(例如化学缀合)至一个或多个促进递送至和/或被感兴趣的细胞类型或组织摄取的部分。

[0430] 抑制剂的修饰和配制以促进靶向递送至感兴趣的细胞类型和/或组织描述于例如Lorenzer等,控制释放杂志(2015)203:1-15中,其全部内容通过引用并入本文。促进递送至和/或被感兴趣的细胞类型或组织摄取的部分,可以选择性地结合感兴趣的靶细胞类型/组织。该部分可以促进靶标细胞类型的细胞膜和/或靶标组织的细胞的穿透。该部分可以结合在感兴趣的靶标细胞类型/组织的细胞表面表达的分子。该部分可以促进核酸被感兴趣的靶标细胞类型/组织内化(例如通过胞吞作用)。

[0431] 促进递送至感兴趣的细胞类型或组织和/或被其摄取的部分描述于例如Benizri等,Bioconjug Chem.(2019)30(2):366-383,其全部内容通过引用并入本文。这样的部分包括例如N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)、α-生育酚、细胞穿透肽、核酸适体、抗体及其抗原结合片段/衍生物、胆固醇、角鲨烯、聚乙二醇(PEG)、脂肪酸(例如棕榈酸)和核脂部分。

[0432] 在一些实施方案中，该部分可以例如是结合感兴趣的靶标细胞类型/组织的肽/多肽(例如抗体、其片段或衍生物、肽适体或细胞穿透肽)或核酸(例如核酸适体)，例如通过与在感兴趣的靶标细胞类型/组织的细胞表面表达的分子相互作用。

[0433] 在一些实施方案中，根据本公开的核酸包含促进递送至和/或被肝脏细胞(例如肝细胞)和/或肝组织摄取的部分。在这样的实施方案中，该部分可以促进肝细胞细胞膜的穿透。该部分可以结合在肝细胞的细胞表面表达的分子。在一些实施方案中，在肝细胞的细胞表面表达的分子是脱唾液酸糖蛋白受体，例如ASGR1或ASGR2。该部分可促进核酸被肝细胞内化(例如通过胞吞作用)。

[0434] 在一些实施方案中，该部分可以例如是与肝细胞和/或肝组织结合的肽/多肽(例如抗体、其片段或衍生物、肽适体或细胞穿透肽)或核酸(例如核酸适体)，例如通过与肝细胞细胞表面表达的分子相互作用(例如脱唾液酸糖蛋白受体，例如ASGR1或ASGR2)。

[0435] 在一些实施方案中，该部分是或包含GalNAc。在一些实施方案中，抑制剂(例如核酸)与GalNAc缀合。GalNAc与肝细胞表达的去唾液酸糖蛋白受体相互作用。在GalNAc与ASGPR结合后，与GalNAc结合的核酸通过受体介导的内吞作用被肝细胞有效内化(参见例如Nair等，美国化学学会杂志(2014)136(49)：16958-16961)。在一些实施方案中，抑制剂(例如核酸)与一个或多个(例如1、2、3、4或更多)GalNAc部分缀合。在一些实施方案中，一个或多个GalNAc部分可以与一条或多条核酸链的5'或3'端共价结合。在一些实施方案中，核酸与三天线GalNAc碳水化合物部分缀合(此类部分描述于例如Nair等，同上)。

[0436] 在一些实施方案中，根据本公开的抑制性核酸包含：(i)包含SEQ ID NO:1至7155之一的核苷酸序列，或与SEQ ID NO:1至7155之一具有至少75％的序列同一性的核苷酸序列(例如，至少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％之一或更高的序列同一性)的核酸；(ii)三天线GalNAc碳水化合物部分。

[0437] 在一些实施方案中，该部分是或包含α-生育酚(即维生素E)。在一些实施方案中，核酸与α-生育酚缀合。核酸-α-生育酚缀合物已用于将核酸靶向递送至肝脏(参见例如Nishina等，分子疗法(2008)16(4)：734-740)。在一些实施方案中，核酸缀合至一个或多个(例如，1、2、3、4或更多)α-生育酚部分。在一些实施方案中，一个或多个α-生育酚部分可以共价连接至一条或多条核酸链的5'或3'端。

[0438] 生物分子的缀合物可以利用“点击化学”来产生，如描述于例如Nwe和Brechbiel，癌症生物治疗和放射性药物(2009)24(3)：289-302中和Astakhova等，分子药理学(2018)15(8)：2892-2899，其全部内容均通过引用并入本文。在一些实施方案中，缀合可采用炔-叠氮化物或硫代-马来酰亚胺方法。在一些实施方案中，抑制剂(例如核酸)可以缀合到促进递送到和/或被感兴趣的细胞类型或组织摄取的部分，例如，在一条或多条核酸链的3'和/或5'端。

[0439] 抑制剂可以与一个或多个部分缀合，以促进通过接头递送至和/或被感兴趣的细胞类型或组织摄取。在一些实施方案中，接头可以是或包含核苷酸序列。接头的核苷酸序列可包含一个或多个如本文所述的经修饰的核苷酸。

[0440] 疾病的治疗/预防

[0441] 本文所述的抑制剂、核酸、表达载体、细胞和组合物可用于治疗和预防方法。

[0442] 本发明提供了通过抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB来治疗和/或预防疾病的方法和物品(药剂和组合物)。通过抑制例如细胞、组织/器官/器官系统/受试者的MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB来实现疾病的治疗/预防。

[0443] 本发明涉及治疗和/或预防由MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB(和/或相关下游因子)的一个或多个的表达/活性增加而引起和/或加剧的疾病,或由一个或多个被MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一个或多个下调的相关下游因子的表达/活性降低,而引起和/或加剧的疾病。

[0444] 在本文所述的任何方法中,可以使用任何合适的抑制剂实现对MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB(基因、mRNA和/或蛋白质)中的一个或多个的抑制。在一些实施方案中,抑制剂是核酸、肽、抗体、抗原结合分子或小分子抑制剂,例如如本文所述。多种抑制剂可用于靶向任何两个或多个基因/蛋白质。

[0445] 在本文提供的任何方法中,抑制剂可以是本文所述的核酸,例如抑制性核酸。

[0446] 本发明的用途扩展到治疗/预防任何将从MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的一个或更多个的表达和/或活性的降低获得治疗/预防益处的疾病。

[0447] 在一些实施方案中,待治疗/预防的疾病的特征可以是,例如与正常器官/组织/受试者相比(即在没有疾病的情况下),在受疾病影响的器官/组织/受试者中,MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB(或其相关物)中的一种或多种的表达/活性增加。

[0448] 治疗/预防可以是,在出现疾病症状的细胞/组织/器官中,与MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB(或其相关物)中的一种或多种的表达/活性上调相关的疾病。

[0449] 实验实例表明,MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和LTB的表达在纤维炎症性疾病中上调,例如肝脏疾病、炎症性肝病、脂肪变性、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD))、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、纤维化、肝硬化和肝细胞癌(HCC)。

[0450] 因此,本公开确立了对MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A或LTB的抑制可用于治疗/预防,例如肝脏或其他组织的,例如NAFLD、NASH、纤维化和/或炎症为特征的疾病。

[0451] 本发明的方面涉及肝脏疾病或病症的治疗/预防。

[0452] 因此,一方面,本发明提供了一种治疗或预防肝病或病症的方法,包括抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的至少一种。如上文所述,抑制可指抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的表达和/或活性及其下游功能的结果,并涵盖减少/降低基因和/或蛋白质表达或减少/降低任一所述基因/蛋白质的活性。

[0453] 还提供了治疗或预防肝病或病症的方法,包括向受试者施用治疗或预防有效量的MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A、和/或LTB中至少一种的抑制剂。该方法可包括施用两种或更多种(即2、3、4、5、6、7、8或9种)靶向MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的两个或更多个(即2、3、4、5、6、7、8或9)的抑制剂。

[0454] 还提供了MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中至少一种的抑制剂，用于治疗或预防肝病或病症的方法。

[0455] 还提供了MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中至少一种的抑制剂，在制备用于治疗或预防肝病或病症的药物中的用途。

[0456] 抑制剂可以是MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中至少一种的任何合适的抑制剂，例如本文所述的任何药剂，例如核酸、肽、抗体、抗原结合分子或小分子抑制剂。在一些实施方案中，所述抑制剂是抑制性核酸，例如本文所述的那些。

[0457] 在一些实施方案中，所述待治疗/预防的肝脏疾病或病症选自下组：急性肝病、慢性肝病、代谢性肝病、脂肪变性、肝纤维化、原发性硬化性胆管炎(PSC)、肝硬化、轻度肝病纤维化、晚期肝纤维化、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性脂肪性肝病(ALFD)、酒精相关性肝病(ARLD)、肝缺血再灌注损伤、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、肝炎、肝损伤、肝损伤、肝功能衰竭、代谢综合征、肥胖、糖尿病、终末期肝病、肝脏炎症、小叶炎症和/或肝细胞癌(HCC)。

[0458] 在一些实施方案中，所述肝纤维化是病毒诱导的肝纤维化。在一些实施方案中，所述肝炎是酒精诱发的肝炎。在一些实施方案中，所述肝损伤是药物或病毒引起的肝损伤。

[0459] 本公开的实验实施例将MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和LTB鉴定为纤维炎症过程的调节剂，而且它们在不同组织类型之间是保守的。

[0460] 本发明的方面涉及治疗/预防在病理学上涉及促纤维化过程的疾病。因此，在一些实施方案中，所述疾病是纤维化，或以纤维化为特征的疾病。

[0461] 如本文所用，“纤维化”是指由于细胞外基质成分例如胶原的过度沉积而形成过量纤维结缔组织。纤维结缔组织的特点是具有高胶原含量的细胞外基质(ECM)。所述胶原可以以股线或纤维的形式提供，它们可以不规则地排列或对齐。纤维结缔组织的ECM也可能包括糖胺聚糖。

[0462] 如本文所用，“过量纤维结缔组织”是指在给定位置(例如，给定组织或器官，或给定组织或器官的一部分)的结缔组织的量大于该位置没有纤维化存在(例如在正常、非病理条件下)的结缔组织的量。如本文所用，“ECM组分的过度沉积”是指一种或多种ECM组分的沉积水平高于不存在纤维化时(例如，在正常、非病理条件下)的沉积水平。

[0463] 纤维化的细胞和分子机制描述于Wynn，病理学杂志(2008)214(2)：199-210，以及Wynn和Ramalingam，自然药物(2012)18:1028-1040，其全部内容通过引用并入本文。

[0464] 组织损伤可能由各种刺激引起，包括感染、自身免疫反应、毒素、辐射和机械损伤。修复通常涉及用相同类型的细胞替换受损细胞，以及用结缔组织替换正常的实质组织。当修复过程没有得到适当控制时，它们就会变得致病，导致ECM成分大量沉积，其中正常组织被永久性疤痕组织取代。在特发性肺纤维化、肝硬化、心血管纤维化、系统性硬化症和肾炎等疾病中，广泛的组织重塑和纤维化最终会导致器官衰竭和死亡。

[0465] 纤维化的主要细胞效应物是肌成纤维细胞，它会产生富含胶原蛋白的ECM。响应组织损伤，受损细胞和白细胞产生促纤维化因子，如TGFβ、IL-13和PDGF，这些因子将成纤维细胞激活为表达αSMA的肌成纤维细胞，并将肌成纤维细胞募集到损伤部位。肌成纤维细胞产生大量ECM，并且是帮助挛缩和闭合伤口的重要介质。然而，在持续感染或慢性炎症期间，肌成纤维细胞可能会过度激活和募集，从而导致ECM成分过度产生，从而导致形成过多的纤维

结缔组织。

[0466] 炎症反应在引发许多不同器官系统的纤维化方面起着重要作用。炎症可导致受影响组织中ECM成分的过度沉积。低度但持续的炎症也被认为促进心血管疾病和高血压的纤维化进展。在许多纤维化疾病中，持续的炎症触发对于上调生长因子、蛋白水解酶、血管生成因子和纤维化细胞因子的产生至关重要，它们会刺激结缔组织成分的沉积，从而逐渐重塑和破坏正常组织结构。

[0467] 在一些实施方案中，纤维化可由病理状况触发，例如导致产生促纤维化因子，例如TGFβ1的病症、感染或疾病状态。在一些实施方案中，纤维化可能由物理损伤/刺激、化学损伤/刺激或环境损伤/刺激引起。手术过程中可能会发生物理损伤/刺激，例如医源性原因。化学损伤/刺激可能包括药物诱导的纤维化，例如在长期s施用博来霉素、环磷酰胺、胺碘酮、普鲁卡因胺、青霉胺、金和呋喃妥因等药物后(Daba等，Saudi Med J 2004年6月;25(6):700-6)。环境伤害/刺激可能包括接触石棉纤维或二氧化硅。

[0468] 纤维化可以是身体的任何组织/器官的。在一些实施方案中，纤维化是心脏、肾脏、肝脏、肺、骨骼肌、血管、眼睛、皮肤、胰腺、肠、小肠、大肠、结肠、脑或骨髓的纤维化。在一些实施方案中，纤维化是肝脏的纤维化。在一些实施方案中，纤维化是心脏、肺或肾脏的纤维化。纤维化也可能同时发生在多个组织/器官中。

[0469] 因此，本发明提供了通过抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB来治疗和/或预防以纤维化为特征的疾病的方法和制品(药剂和组合物)。

[0470] 因此，一方面，本发明提供了一种治疗或预防以纤维化为特征的疾病的方法，包括抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的至少一个。

[0471] 还提供了治疗或预防以纤维化为特征的疾病的方法，包括向对象施用治疗或预防有效量的MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的至少一种的抑制剂。该方法可包括施用两种或更多种(即2、3、4、5、6、7、8或9种)靶向MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的两种或更多种(即2、3、4、5、6、7、8或9)的抑制剂。

[0472] 还提供了MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中至少一种的抑制剂，用于治疗或预防以纤维化为特征的疾病的方法。

[0473] 还提供了MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中至少一种的抑制剂在制备用于治疗或预防以纤维化为特征的疾病的方法的药物中的用途。

[0474] “以纤维化为特征的疾病”是指在病理上涉及纤维化和/或促纤维化过程的疾病。“以纤维化为特征的疾病”可以是纤维化，例如任何细胞、组织或器官的纤维化。

[0475] 以纤维化为特征的疾病包括但不限于：呼吸系统疾病，例如肺纤维化、囊性纤维化、特发性肺纤维化、进行性大块纤维化、硬皮病、闭塞性细支气管炎、海-普(Hermansky-Pudlak)综合征、石棉肺、矽肺、慢性肺动脉高压、艾滋病相关肺动脉高压高血压、结节病、肺病中的肿瘤间质和哮喘；慢性肝病、肝硬化、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、血吸虫性肝病，肥厚性心肌病(HCM)、扩张型心肌病(DCM)等心血管疾病，心房纤维化、心房颤动、心室纤维化、心室颤动、心肌纤维化、布鲁加达(Brugada)综合征、心肌炎、心内膜心肌纤维化、心肌梗死、纤维化血管病、高血压性心脏病、致心律失常性右心室心肌病(ARVC)、小管间质和肾小球纤维化、动脉粥样硬化、静脉曲

张、脑梗塞;神经系统疾病,如神经胶质增生和阿尔茨海默病;肌营养不良症,例如杜氏肌营养不良症(DMD)或贝克氏(Becker's)肌营养不良症(BMD);胃肠道疾病,如克罗恩病、显微镜下结肠炎和原发性硬化性胆管炎(PSC);皮肤病,如硬皮病、肾源性系统性纤维化和皮肤瘢痕疙瘩;关节纤维化;Dupuytren挛缩;纵隔纤维化;腹膜后纤维化;骨髓纤维化;佩罗尼氏(Peyronie's)病;粘连性囊炎;肾脏疾病(例如,肾纤维化、肾炎综合征、Alport综合征、HIV相关肾病、多囊肾病、法布里(Fabry's)病、糖尿病肾病、慢性肾小球肾炎、与系统性狼疮相关的肾炎);进行性系统性硬化症(PSS);慢性移植物抗宿主病;眼睛疾病,如格雷夫氏(Grave's)眼病、视网膜前纤维化、视网膜纤维化、视网膜下纤维化(例如与黄斑变性相关(例如湿性年龄相关性黄斑变性(AMD))、糖尿病性视网膜病、青光眼、角膜纤维化、术后纤维化(例如白内障手术后的后囊膜,或青光眼小梁切除术后的大泡)、结膜纤维化、结膜下纤维化;关节炎;纤维化肿瘤前期和纤维化肿瘤疾病;化学或环境损害(例如癌症化学疗法、杀虫剂、辐射/癌症放疗)引起的纤维化。

[0476] 应当理解,前段中列举的许多疾病/病症是相互关联的。例如,心室纤维化可能发生在心肌梗塞后,并与扩张型心肌病、肥厚型心肌病和心肌炎有关。

[0477] 纤维化可直接或间接导致和/或增加疾病发展的易感性。例如,超过80%的肝细胞癌(HCC)发生在纤维化或肝硬化的肝脏中(Affo人,2016年,病理学年度回顾),表明肝纤维化在肝脏的癌前环境(PME)中发挥着重要作用。

[0478] 因此,本发明也可用于治疗和预防与纤维化相关的疾病和/或纤维化是其危险因素的疾病的方法。在一些实施方案中,纤维化相关或纤维化是其危险因素的疾病是癌症,例如肝癌(例如肝细胞癌)。

[0479] 在一些实施方式中,根据本发明要治疗/预防的纤维化可以是与MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB表达和/或活动上调有关的纤维化,例如在发生或可能发生纤维化的细胞/组织/器官中。

[0480] 该疗法可有效抑制纤维化的发展(延迟/预防)或纤维化的进展(例如恶化)。在一些实施方案中,治疗可导致疾病的改善,例如纤维化症状的减少。纤维化的预防可指预防病症恶化或纤维化发展的预防,例如防止早期纤维化(例如炎症、脂肪变性、NAFLD)发展到后期(例如纤维化、肝硬化、HCC)。

[0481] 本发明的方面涉及治疗/预防在病理上涉及促炎过程疾病。炎症综述于例如Chen等,肿瘤靶标(2018)9(6):7204-7218,其全部内容通过引用并入本文。炎症是指身体对细胞/组织损伤的反应,其特征是局部免疫、血管和炎症细胞对感染或损伤的反应导致水肿、红斑(发红)、发热、疼痛和功能丧失(僵硬和不动)。损伤可能是由于例如物理(例如机械)或化学损伤、外伤、感染、癌症或过度活跃/异常的免疫反应(例如自身免疫性疾病)。炎症形成先天免疫反应的一部分,在伤口愈合和感染控制中发挥重要的生理作用,并有助于恢复组织稳态。

[0482] 然而,许多疾病与过度活跃的炎症反应(即过度炎症和/或异常激活的炎症)和/或慢性(长期)炎症有关。在本文中,过度和/或慢性炎症可称为"病理性炎症"。病理性炎症可指牵涉(即积极促成)疾病的病理学的炎症。

[0483] 在一些实施方式中,根据本发明要治疗/预防的疾病是以慢性炎症为特征的疾病。在一些实施方案中,待治疗/预防的疾病是以过度活跃的炎症反应为特征的疾病。

[0484] 在一些实施方案中，考虑了与慢性感染、癌症、自身免疫性疾病、退行性疾病或变应性疾病相关的慢性炎症或过度活跃的炎症免疫反应的治疗/预防。

[0485] 与给定疾病(例如慢性感染、癌症、自身免疫性疾病、退行性疾病或过敏性疾病)“相关”的病理性炎症，可指由该疾病引起、引发和/或作为其结果的病理性炎症。与给定疾病相关的病理性炎症可能与该疾病并发。

[0486] 慢性炎症通常是指持续较长时间的炎症，例如从几个月到几年。慢性炎症可导致例如由于未能正确控制/消除引起炎症(即慢性感染)的传染源、长期/反复接触物理/化学损伤、长期/反复接触过敏原(过敏)、和自身免疫性疾病。

[0487] 所述慢性炎症、过度活跃的炎症免疫反应、慢性感染、癌症、自身免疫性疾病、退行性疾病或过敏性疾病，可影响身体的任何组织/器官，例如，心脏、肾脏、肝脏、肺、骨骼肌、血管、眼睛、皮肤、胰腺、肠、小肠、大肠、结肠、大脑或骨髓或同时影响多个组织/器官。

[0488] 过度活跃的炎症免疫反应通常是指，过度的和/或被不当激活的炎症免疫反应(即异常的炎症免疫反应)。过度的炎症免疫反应是指，炎症免疫反应大于组织损伤(例如，由于物理或化学损伤或感染)后恢复组织稳态所需的反应。异常的炎症免疫反应包括由自身免疫和变态反应引起的炎症免疫反应。

[0489] 慢性感染包括由任何感染源引起的持续/未解决的感染，例如慢性病毒、细菌、真菌和原虫感染。慢性病毒感染可由例如人类免疫缺陷病毒(HIV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、EB病毒(EBV)、麻疹病毒(MV)、巨细胞病毒(CMV)、人类T细胞白血病病毒(HTLVs)、人类疱疹病毒(HHVs)、单纯疱疹病毒(HSVs)、水痘-带状疱疹病毒(VZV)、人类乳头瘤病毒(例如JC病毒、BK病毒)、腺病毒(AdVs)、细小病毒或人类乳头瘤病毒(HPVs)的感染引起。慢性细菌感染可由例如结核分枝杆菌、幽门螺杆菌、伤寒沙门氏菌、梅毒螺旋体、铜绿假单胞菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌或麻风分枝杆菌的感染引起。慢性真菌感染可由念珠菌属或曲霉菌感染引起。慢性原虫感染可由例如疟原虫属、巴贝斯虫属、贾第鞭毛虫属、利什曼原虫属、锥虫属或弓形虫属感染引起。

[0490] 癌症可以是任何癌症。如本文所用，癌症包括任何不需要的细胞增殖(或任何通过不需要的细胞增殖表现出来的疾病)、赘生物或肿瘤。所述癌症可以是良性或恶性的，可以是原发性或继发性(转移性)的。赘生物或肿瘤可以是细胞的任何异常生长或增殖，并且可以位于任何组织中。所述癌症可以是来源于组织/细胞例如肾上腺、肾上腺髓质、肛门、阑尾、膀胱、血液、骨骼、骨髓、大脑、乳房、盲肠、中枢神经系统(包括或不包括大脑)、小脑、子宫颈、结肠、十二指肠、子宫内膜、上皮细胞(例如肾上皮)、胆囊、食道、神经胶质细胞、心脏、回肠、空肠、肾脏、泪腺、喉、肝、肺、淋巴、淋巴结、成淋巴细胞、上颌骨、纵隔、肠系膜、子宫肌层、鼻咽、大网膜、口腔、卵巢、胰腺、腮腺、周围神经系统、腹膜、胸膜、前列腺、唾液腺、乙状结肠、皮肤、小肠、软组织、脾脏、胃、睾丸、胸腺、甲状腺、舌头、扁桃体、气管、子宫、外阴和/或白细胞。

[0491] 自身免疫性疾病可选自：I型糖尿病、II型糖尿病、乳糜泻、格雷夫斯病、炎性肠病(例如克罗恩病)、多发性硬化症、牛皮癣、类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮。

[0492] 退行性疾病的特征是细胞/组织/器官状况或功能随时间恶化。促炎和促纤维化过程与许多退行性疾病的病理有关。

[0493] 退行性疾病包括例如阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化症、癌症、腓骨肌萎缩症

(Charcot-Marie-Tooth病)、慢性创伤性脑病、囊性纤维化、Leigh退行性综合征、埃勒斯-当洛(Ehlers-Danlos)综合征、进行性骨化性纤维发育不良、弗里德赖希(Friedreich's)共济失调、额颞痴呆、心血管疾病(例如动脉粥样硬化性心血管疾病(例如冠状动脉疾病、主动脉瓣狭窄)、心肌梗塞、肺动脉高压)、亨廷顿病、婴儿神经轴索营养不良、圆锥角膜、球角膜、脑白质营养不良、黄斑变性、马凡氏综合征、线粒体肌病、线粒体DNA耗竭综合征、多发性硬化症、多系统萎缩症、肌肉萎缩症、神经元蜡样脂褐质沉着症、尼曼匹克(Niemann-Pick)病、骨关节炎、骨质疏松症、帕金森病、肺动脉高压、所有朊病毒病(克雅氏病、致死性家族性失眠症等)、进行性核上性麻痹、色素性视网膜炎、类风湿性关节炎、Sandhoff病、脊髓性肌萎缩症、亚急性硬化性全脑炎、Tay-Sachs病和血管性痴呆。

[0494] 过敏性疾病可以选自过敏性哮喘、过敏性鼻炎、食物过敏和特应性皮炎。

[0495] 在一些实施方案中,所述慢性炎症、过度活跃的炎症免疫反应、慢性感染、癌症、自身免疫性疾病或过敏性疾病可以是:心血管系统的器官,例如心脏或血管;胃肠系统的器官,例如肝脏、肠、小肠、大肠、结肠或胰腺;呼吸系统的器官,例如肺;皮肤;神经系统的器官,例如大脑;泌尿系统的器官,例如肾;或肌肉骨骼系统的器官,例如肌肉组织。

[0496] 病理性炎症通常会导致纤维化——参见例如Mack,基质生物学(2018)68-69:106-121和Suthahar等,Curr Heart Fail Rep.(2017)14(4):235-250,这两篇文章均通过引用整体并入本文。

[0497] 本发明还发现用于治疗和预防与病理性炎症相关和/或病理性炎症是其危险因素的疾病的方法的用途。在一些实施方案中,与病理性炎症相关或病理性炎症是其危险因素的疾病是纤维化或以纤维化为特征的疾病。

[0498] 在一些实施方案中,根据本发明要治疗/预防的病理性炎症可以是与MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的表达和/或活性上调相关的病理性炎症,例如在发生或可能发生病理性炎症的细胞/组织/器官中。

[0499] 该疗法可有效抑制病理性炎症的发生(延迟/预防)或病理性炎症的进展(例如恶化)。在一些实施方案中,治疗可导致疾病的改善,例如减少病理性炎症的症状。预防病理性炎症可指预防病症恶化或预防病理性炎症的发展,例如防止早期病理性炎症发展到后期。

[0500] 根据本发明的治疗性/预防性干预可以在相关疾病的额外治疗的情况下使用。也就是说,MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的表达/活性可以在受试者中被抑制(例如通过用合适的抑制剂治疗,如本文所述的那些),所述受试者也接受/已经接受/将接受进一步的治疗/预防干预以治疗/预防所述疾病。

[0501] 实验实施例表明,可以通过抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种来实现肝和肺细胞/组织的增殖、扩增和再生。

[0502] 根据本发明的各个方面,根据本发明的治疗和/或预防疾病的方法可以包括以下一种或多种:

[0503] 降低MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的基因/蛋白质表达水平;

[0504] 降低MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的活性水平;

[0505] 降低纤维化相关物的水平(例如胶原蛋白、αSMA、骨膜蛋白、纤连蛋白、CTGF、波形

蛋白或基膜聚糖蛋白(lumican))；

[0506] 减少促纤维化因子(例如胶原蛋白、αSMA、骨膜蛋白、纤连蛋白、CTGF、波形蛋白或基膜聚糖蛋白(lumican))的基因/蛋白质表达；

[0507] 减少肌成纤维细胞的数量/比例；

[0508] 降低病理性炎症的相关水平；

[0509] 减少促炎因子的基因/蛋白质表达；

[0510] 减少肌成纤维细胞的数量/比例；

[0511] 增加受疾病影响的器官/组织的功能；

[0512] 刺激/增加受疾病影响的细胞的增殖；

[0513] 刺激/增加受疾病影响的细胞的扩张；

[0514] 刺激/增加受疾病影响的细胞的再生；

[0515] 刺激/增加成肌细胞的增殖；

[0516] 刺激/增加成肌细胞的扩张；

[0517] 刺激/增加成肌细胞的再生；

[0518] 增加健康成肌细胞的数量/比例；

[0519] 刺激/增加受疾病影响的器官/组织的再生；

[0520] 刺激/增加受疾病影响的器官/组织中细胞的增殖和/或扩张；

[0521] 刺激/增加肝细胞(例如受疾病影响的或在受疾病影响的器官/组织中)的增殖和/或扩增；

[0522] 刺激/增加肝组织的再生；

[0523] 刺激/增加肺组织的再生；

[0524] 刺激/增加肝脏再生；

[0525] 刺激/增加肺的再生；

[0526] 增加受疾病影响的器官/组织的功能；

[0527] 增加肝功能；

[0528] 增加肺功能；

[0529] 增加受疾病影响的器官/组织的伤口愈合；

[0530] 增加肝组织的伤口愈合；

[0531] 增加肺组织的伤口愈合；

[0532] 保护受疾病影响的器官/组织；

[0533] 保护受疾病影响的肝脏/肝脏组织；

[0534] 保护受疾病影响的肺/肺组织；

[0535] 提高患有疾病的对象的存活率；

[0536] 减少受疾病影响的器官/组织中巨噬细胞的数量/比例;和/或

[0537] 减少受疾病影响的器官/组织中单核细胞的数量/比例；

[0538] 本文提供了治疗受试者的方法。

[0539] 本公开内容教导了一种治疗受试者的病症或疾病的方法,该方法包括在治疗所述受试者的病症或疾病的条件下,向受试者施用与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂足够长的时间。

[0540] 本公开内容教导了一种治疗受试者的肝脏病症或疾病的方法，该方法包括在治疗所述受试者的肝脏的病症或疾病的条件下，向受试者施用与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂足够长的时间。

[0541] 如本文所用的“与器官再生相关的基因”可以指MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB基因中的一个或多个。如本文所用，“与器官再生相关的相应基因产物”可指由上述一种或多种基因编码的mRNA，或MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB蛋白。

[0542] 在一个实施方案中，本文的受试者患有如本文所述的肝脏病症或疾病。本文所述的方法可包括预防或治疗肝脏病症或疾病。

[0543] 在一个实施方案中，本文的受试者患有肺部病症或疾病。所述肺部病症或疾病可以是香烟或病毒引起的肺部病症或疾病。所述肺病症或疾病可以是肺损伤或纤维化。该方法可包括预防或治疗所述肺部病症或疾病。

[0544] 本文公开了一种保护受试者免受肝损伤或与纤维化相关的疾病的方法，该方法包括在保护受试者免受肝损伤的条件下，向受试者施用与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂足够的时间。所述抑制剂可以是本文所述的一种。与器官再生相关的基因/相应基因产物可以是MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种。

[0545] 本文公开了一种与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂，用于预防或治疗受试者的肝脏病症或疾病。在一个实施方案中，该抑制剂能够刺激或增加受试者中肝细胞的增殖。

[0546] 本文公开了与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂在制备用于预防或治疗所述受试者的肝脏病症或疾病的药物中的用途。

[0547] 本文公开了一种增强受试者细胞功能的方法，该方法包括在增强所述受试者的细胞功能的条件下，向所述受试者施用与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂。“增强细胞功能”是指提高细胞的内源性活性，例如信号传导、增殖、扩张。细胞的功能可以从健康状态开始或从患病/受损状态开始得到增强。

[0548] 该方法可以包括提高细胞在患病条件下的稳健性。术语稳健性是指能够在患病条件下生存。

[0549] 本文公开了一种增强受试者细胞活力的方法，该方法包括在增强所述受试者的细胞活力的条件下，向所述受试者施用与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂足够的时间，例如，在本文中所述的抑制剂。

[0550] 本公开内容教导了一种在受试者中刺激或增加细胞增殖和/或再生的方法，该方法包括在刺激或增加所述受试者中细胞增殖的条件下，向所述受试者施用与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂足够的时间。

[0551] 在一个实施方案中，该方法进一步增加了细胞在所述对象患病条件下的稳健性。

[0552] 在一个实施方案中，与器官再生相关的基因是通过敲除动物模型肝细胞中的基因，并检测所述动物模型中肝细胞的增殖和/或再生来鉴定的。

[0553] 与器官再生相关的基因选自下组：微原纤维相关蛋白4(Mfap4)、乙醛酸和羟基丙酮酸还原酶(Grhpr)、整合素αFG-GAP重复内含物1(Itfg1)、ATP结合盒亚家族C成员4

(ABCC4)、p21(RAC1)激活激酶3(PAK3)、TMF1调节核蛋白1(TRNP1)、Apelin(APLN)、Kindesin家族成员20A(KIF20A)和淋巴毒素β(LTB)。

[0554] “基因产物”是由基因表达或产生的生物聚合产物。基因产物可以是例如未剪接的RNA、mRNA、剪接变体mRNA、多肽、翻译后修饰的多肽、剪接变体多肽等。该术语还包括使用RNA基因产物作为模板(即RNA的cDNA)制备的生物多聚产物。基因产物可以通过酶促、重组、化学或在基因天然存在的细胞内产生。在许多实施方案中,如果基因产物是蛋白质的,则它表现出生物活性。在许多实施方案中,如果基因产物是核酸,它可以被翻译成表现出生物活性的蛋白质基因产物。

[0555] 本文公开了一种用于降低细胞中MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的基因和/或蛋白质表达的体外或体内方法,包括引入本文所述的抑制剂进入所述细胞。在一些实施方案中,所述抑制剂是本文所述的抑制性核酸。

[0556] 本文公开了一种体外或体内再生肝组织的方法,该方法包括抑制组织细胞中的MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的至少一种,例如使用本文所述的抑制剂。

[0557] 本文公开了一种用于预防肝细胞再生能力随年龄下降的方法,该方法包括抑制细胞中的MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的至少一种组织,例如使用本文所述的抑制剂。

[0558] 本文所用的术语“治疗”可指(1)预防或延迟一种或多种病症症状的出现;(2)抑制病症或病症的一种或多种症状的发展;(3)缓解病症,即引起病症或病症的至少一种或多种症状消退;和/或(4)引起病症一种或多种症状的严重程度降低。术语“治疗”可指有问题的组织/器官的再生,或防止疾病/病症发展到以后更严重的阶段。

[0559] 术语“施用”是指将本文所指的抑制剂接触、施用、注射、输注或提供给受试者。

[0560] 在整个说明书中使用的术语“受试者”应理解为是指人或可以是家养动物或伴侣动物。虽然特别考虑本发明的方法用于治疗人类,但它们也适用于兽医治疗,包括治疗伴侣动物如狗和猫,以及家养动物如马、牛和绵羊,或动物园动物例如灵长类动物、猫科动物、犬科动物、牛科动物、和有蹄类动物。“受试者”可以包括人、患者或个体,并且可以是任何年龄或性别。

[0561] 所述患者可患有本文所述的疾病。受试者可已经被诊断为患有需要治疗的疾病,可被怀疑患有这种疾病,或者可有患上疾病的风险。

[0562] 在根据本发明的实施方案中,所述对象优选是人类对象。在根据本发明的实施方案中,可以根据基于对本文描述的疾病的某些标志物的表征的方法来选择受试者用于治疗。

[0563] 在一些实施方案中,本文公开的任何方法包括将根据本公开的抑制剂施用到受试者、器官、组织或细胞中。所述器官、组织或细胞可以是在体内或体外。本文所述的任何方法都可以在体内或体外进行。

[0564] 本发明的方面和实施方案涉及检测MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的表达(基因和/或蛋白质表达)和/或受试者的细胞/组织/器官中的活性,例如通过分析受试者的细胞/组织/器官确定的,例如在从所述对象获得的样本中(例如体外细胞/组织/器官/样本)。

[0565] 本文公开了一种检测受试者肝脏病症或疾病的方法，该方法包括检测样品中与肝再生相关的一种或多种生物标志物的水平，其中与参照相比，一种或多种生物标志物水平的变化表明对象患有肝脏病症或疾病。所述一种或多种生物标志物可以是MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种。

[0566] MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的表达和/或活性上调，可将受试者鉴定为待用至少一种这些基因/蛋白质的根据本发明的抑制剂治疗。

[0567] MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的表达/活性上调，是指表达/活性水平高于给定类型的细胞/组织的预期水平。可以如本文所述分析基因或蛋白质表达和活性。

[0568] 可以通过测量细胞/组织中MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的表达/活性水平来确定上调。可以在来自受试者的细胞或组织样品中的表达/活性水平，与参考表达/活性水平之间进行比较，例如表示相同或相应细胞/组织类型的正常表达/活性水平的值/值的范围。在一些实施方案中，参考水平可通过检测对照样品中MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的表达/活性来确定，例如在来自健康受试者的相应细胞或组织，或来自同一受试者的健康组织。在一些实施方案中，参考水平可以从标准曲线或数据集中获得。

[0569] 从受试者获得的样品可以是任何种类的。生物样品可以取自任何组织或体液，例如血液样本、血液来源样本、血清样本、淋巴样本、精液样本、唾液样本、滑液样本。血液来源样本可以是患者血液的选定部分，例如选定的含细胞部分或血浆或血清部分。样品可包括组织样品或组织活检；或从受试者分离的细胞。样品可以通过已知技术收集，例如活检或针吸。可以储存和/或处理样品用于随后测定MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的表达/活性水平。

[0570] 在一些优选的实施方案中，样本可以是组织样本，例如取自受本文所述疾病影响的组织/器官的活检。样本可以包含细胞。

[0571] 可基于确定对象具有MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种表达/活性的上调水平来选择受试者用于根据本发明的治疗/预防。所述基因/蛋白质的上调的表达/活性可用作适合根据本发明治疗的疾病的标志物。

[0572] 选择后，可以治疗受试者以抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的表达和/或活性，例如通过施用MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中至少一种的抑制剂(例如具有上调的表达/活性水平)。

[0573] 检测MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的表达/活性的上调也可用于诊断本文所述疾病的方法，鉴定受试者处于发展为本文所述疾病的风险，以及预测受试者对抑制MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的反应的方法(例如，通过用抑制剂治疗针对一种或多种所述基因/蛋白质)。

[0574] 在一些实施方案中，受试者可能被怀疑患有或受害于疾病，例如基于指示受试者身体或受试者身体的选定细胞/组织中疾病的其他症状的存在，或被认为有发生疾病的风

险，例如由于遗传易感性或暴露于已知是该疾病的危险因素的环境条件。确定MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种表达/活性的上调可以确认诊断或疑似诊断，或者可以确认所述对象处于发展这种疾病的风险。该测定还可诊断适合用MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的抑制剂治疗的疾病或倾向。

[0575] 因此，可以提供为患有或疑似患有疾病的受试者提供预后的方法，该方法包括确定MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的表达/活性是否在获自受试者的样品中上调，并且基于该测定，提供用MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种抑制剂治疗受试者的预后。

[0576] 该方法还可以包括以下步骤：选择受试者以用MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB中的一种或多种的抑制剂治疗，和/或向所述受试者施用MFAP4、GRHPR、ITFG1、ABCC4、PAK3、TRNP1、APLN、KIF20A和/或LTB的一种或多种的抑制剂，从而为所述受试者提供本文所述疾病的治疗或预防本文所述疾病的发展或进展。

[0577] 诊断或预后的方法可以在从受试者获得的样品上在体外进行，或者在对从受试者获得的样品进行处理之后进行。一旦收集了所述样本，不需要所述患者在场，即可进行体外诊断或预后方法，因此该方法可以是一种不在人体或动物体上实施的方法。如上文所述，从受试者获得的样品可以是任何种类的。

[0578] 其他诊断或预后测试可与此处描述的那些结合使用，以提高诊断或预后的准确性，或确认使用此处描述的测试获得的结果。

[0579] 术语“治疗有效量”和“有效量”可互换使用，是指当给药于需要这种治疗的患者(例如人)时足以实现如下定义的治疗的化合物的量一剂或多剂。治疗有效量将根据患者、正在治疗的疾病、患者的体重和/或年龄、疾病的严重程度、药剂的性质、或由合格的处方者或护理人员确定的给药方式。上述技术和方案的例子可以在《雷明顿药学》，第20版，2000，利平科特，威廉姆斯和威尔金斯出版社找到。

[0580] 可以提供多剂量的所述试剂。一个或多个或每个剂量可伴有另一种治疗剂的同时或顺序给药。

[0581] 多个剂量可以由预定的时间间隔分开，该时间间隔可以选择为1、2、3、4、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或31天之一，或1、2、3、4、5或6个月。例如，可以每7、14、21或28天(正负3、2、或1天)给药一次。

[0582] 在治疗应用中，如本文所述使用的抑制剂，优选地与一种或多种本领域技术人员熟知的其他药学上可接受的成分一起配制为药剂或药物，所述其他药学上可接受的成分包括但不限于，药学上可接受的载体、佐剂、赋形剂、稀释剂、填充剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、稳定剂、增溶剂、表面活性剂(例如润湿剂)、掩蔽剂、着色剂、调味剂和甜味剂。

[0583] 如本文所用，“药学上可接受的载体”包括，对所公开的化合物或其用途无害的赋形剂或试剂，例如溶剂、稀释剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。使用此类载体和试剂制备药物活性物质的组合物，是本领域众所周知的(参见，例如，《雷明顿药学》，Mace出版公司，宾夕法尼亚州费城，第17版(1985)；和，《现代药学》，Marcel Dekker有限公司，第3版(G.S.Banker和C.T.Rhodes编辑)。每种载体、佐剂、赋形剂等在与配方的其他成分相容的意义上也必须是“可接受的”。

[0584] 合适的载体、佐剂、赋形剂等可以在标准药物教科书中找到，例如，《雷明顿药学》，第18版，Mack出版公司，宾夕法尼亚州伊斯顿，1990；和，《药用辅料手册》，第2版，1994。

[0585] 可以通过药学领域熟知的任何方法制备制剂。这些方法包括使活性化合物与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。通常，通过将活性化合物与载体(例如，液体载体、细碎的固体载体等)均匀且紧密地结合，如有需要，然后将产品成型来制备制剂。

[0586] 制剂可制备用于局部、肠胃外、全身、静脉内、动脉内、肌内、鞘内、眼内、结膜内、皮下、口服或透皮施用途径，其可包括注射。可注射制剂可包含在无菌或等渗介质中的所选药剂。可以根据要治疗/预防的药剂和疾病来选择制剂和给药方式。

[0587] 本文公开了一种筛选与器官再生相关的基因或相应基因产物抑制剂的方法：a)将所述基因或相应基因产物与化合物文库接触，和b)鉴定文库中与所述基因或相应基因产物结合，以抑制所述基因或相应基因产物的表达或功能的化合物。

[0588] 本文还提供了报告细胞系，用于筛选与细胞再生相关的基因或相应基因产物的小化合物抑制剂。

[0589] 编号段落

[0590] 1.一种刺激或增加受试者细胞增殖和/或再生的方法，所述方法包括，在刺激或增加所述受试者体内细胞增殖的条件下，向所述受试者施用与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂。

[0591] 2.如段落1所述的方法，其中所述方法增加了所述细胞在所述受试者患病条件下的稳健性。

[0592] 3.如段落1所述的方法，其中与器官再生相关的基因是通过敲除动物模型肝细胞中的所述基因，并检测动物模型中肝细胞的增殖和/或再生来鉴定的。

[0593] 4.如段落2所述的方法，其中与器官再生相关的基因选自下组：微纤维相关蛋白4(Mfap4)、乙醛酸和羟基丙酮酸还原酶(Grhpr)、整合素αFG-GAP重复内含物1(Itfg1)，ATP结合盒亚家族C成员4(ABCC4)、p21(RAC1)激活激酶3(PAK3)、TMF1调节核蛋白1(TRNP1)、Apelin(APLN)、Kindesin家族成员20A(KIF20A)和淋巴毒素β(LTB)。

[0594] 5.如段落1所述的方法，其中所述抑制剂是核酸、肽、抗体或小分子抑制剂。

[0595] 6.如段落5所述的方法，其中所述抑制剂是核酸抑制剂，其包含或编码与表1-14中任一项所列的RNA序列具有至少70％、80％、90％或95％序列同一性的RNAi试剂，或在严格条件下与表1-14中任一项所列RNA序列的互补序列杂交的RNAi试剂。

[0596] 7.如段落1所述的方法，其中所述对象患有肝脏病症或疾病。

[0597] 8.如段落7所述的方法，其中所述肝脏病症或疾病选自下组：急性肝病、慢性肝病、代谢性肝病、脂肪变性、肝纤维化、原发性硬化性胆管炎(PSC)、肝硬化、肝纤维化、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝缺血再灌注损伤、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、肝炎和肝损伤。

[0598] 9.如段落7所述的方法，其中所述方法包括预防或治疗所述肝脏病症或疾病。

[0599] 10.一种增强受试者细胞功能的方法，所述方法包括，在增强所述受试者细胞功能的条件下，向所述受试者施用与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂足够长的时间。

[0600] 11.如段落10所述的方法，其中所述方法包括提高所述细胞在患病条件下的稳健

性。

[0601] 12.一种增强受试者细胞活力的方法,所述方法包括在提高所述受试者细胞活力的条件下,向所述受试者施用与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂足够长的时间。

[0602] 13.一种治疗受试者肝脏病症或疾病的方法,所述方法包括,在治疗所述受试者的所述肝脏病症或疾病的条件下,向所述受试者施用与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂足够长的时间。

[0603] 14.一种保护受试者免于肝损伤的方法,所述方法包括,在保护所述受试者免于肝损伤的条件下,向所述受试者施用与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂足够长的时间。

[0604] 15.一种检测受试者肝脏病症或疾病的方法,所述方法包括,检测样品中与肝再生相关的一种或多种生物标志物的水平,其中,与参照相比,一种或多种生物标志物水平的变化表明所述受试者患有肝脏病症或疾病。

[0605] 16.一种与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂,用于预防或治疗所述对象的肝脏病症或疾病。

[0606] 17.如段落16所述的抑制剂,其中所述肝脏病症或疾病选自下组:急性肝病、慢性肝病、代谢性肝病、脂肪变性、肝纤维化、原发性硬化性胆管炎(PSC)、肝硬化、肝纤维化,非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝缺血再灌注损伤、原发性胆汁性肝硬化(PBC)肝炎或肝损伤。

[0607] 18.如段落17所述的抑制剂,其中所述抑制剂能够刺激或增加所述受试者中肝细胞的增殖。

[0608] 19.与器官再生相关的基因或相应基因产物的抑制剂,在制备用于预防或治疗所述受试者的肝脏病症或疾病的药物中的用途。

[0609] 20.如段落19所述的用途,其中所述肝脏病症或疾病选自下组:急性肝病、慢性肝病、代谢性肝病、脂肪变性、肝纤维化、原发性硬化性胆管炎(PSC)、肝硬化、肝纤维化,非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝缺血再灌注损伤、原发性胆汁性肝硬化(PBC)肝炎或肝损伤。

[0610] 21.如段落19所述的用途,其中所述抑制剂能够刺激或增加所述受试者肝细胞的增殖。

[0611] 22.一种核酸抑制剂,其包含或编码与表1-14中任一项所列的RNA序列具有至少70%、80%、90%或95%序列同一性的RNAi试剂,或在严格条件下,与表1-14中任一项所列RNA序列的互补序列杂交的RNAi试剂,或由其组成。

[0612] 23.一种筛选与器官再生相关的基因或相应基因产物抑制剂的方法:a)将所述基因或相应基因产物与化合物文库接触,和b)鉴定所述文库中与所述基因或相应基因产物结合,以抑制所述基因或相应基因产物的表达或功能的化合物。

[0613] ***

[0614] 在前面的描述中或在所附权利要求中或在附图中公开的特征,以其特定形式或以执行所公开功能的方式或获得所公开结果的方法或过程的形式表达,视情况而定,可以单独地或以这些特征的任何组合,用于以其各种形式实现本发明。

[0615] 本领域的技术人员将理解,除了具体描述的之外,这里描述的本发明易于进行变化和修改。应当理解,本发明包括落入精神和范围内的所有此类变化和修改。本发明还包括本说明书中单独或共同提及或指出的所有步骤、特征、组合物和化合物,以及任何两个或多个所述步骤或特征的任何和所有组合。

[0616] 为避免任何疑问,本文提供的任何理论解释都是为了提高读者的理解。发明人不希望受任何这些理论解释的约束。

[0617] 此处使用的任何章节标题仅用于组织目的,不应被解释为限制所描述的主题。

[0618] 如本申请中所用,单数形式“一个”、“一种”和“这个”包括复数指代,除非上下文另有明确规定。例如,术语“一种试剂”包括多种试剂,包括它们的混合物。范围在本文中可以表示为从“大约”一个特定值,和/或到“大约”另一个特定值。当表示这样的范围时,另一个实施方案包括从一个特定值和/或到另一个特定值。类似地,当通过使用先行词“约”将值表示为近似值时,应理解特定值形成另一个实施例。与数值相关的术语“约”是可选的,例如表示+/-10%。

[0619] 贯穿本说明书和随后的权利要求,除非上下文另有要求,否则词语“包含”以及诸如“含有”和“包括”的变体将被理解为暗示包括规定的整数或步骤或整数组或步骤,但不排除任何其他整数或步骤或一组整数或步骤。

[0620] 本说明书中对任何先前出版物(或从中得出的信息)或任何已知事项的引用不是,也不应被视为承认或认可或任何形式的暗示该先前出版物(或信息从中派生)或已知物质构成本说明书相关领域的公知常识的一部分。

[0621] 本发明的某些实施方案现在将参考以下附图和实施例进行描述,这些附图和实施例仅用于说明的目的并且不旨在限制上文描述的总体的范围。进一步的方面和实施方案对于本领域技术人员将是显而易见的。本文中提及的所有文件均通过引用并入本文。

[0622] 对于标准分子生物学技术,请参见Sambrook,J.、Russel,D.W.,分子克隆,实验室手册,第3版,2001,纽约冷泉港:冷泉港实验室出版社,其全部内容通过引用并入本文。

[0623] 附图简述

[0624] 现在将参考附图仅通过非限制性示例的方式讨论说明本发明原理的实施方案和实验,其中:

[0625] 图1.肝再生调节剂的功能遗传体内RNAi筛选A)筛选概要。通过基于转座子的构建体(上图)联合睡美人13(SB13)编码质粒的流体动力学尾静脉注射(5只独立小鼠),将靶向89个基因的250个shRNA文库递送至肝脏。在大约5%到10%的肝细胞中稳定整合后,硫代乙酰胺(TAA)处理(每周3次,持续8周)诱导与晚期肝纤维化相关的慢性肝损伤。通过深度测序检测shRNA丰度的变化。B)展示了每个shRNA的倍数变化。大多数shRNA已耗尽,但少数明显富集。C)ROMAampl库(250shRNA)分布。显示了潜在候选物的富集。每只动物的富集(深灰色)或消耗(浅灰色)的基于热图的表示。上图显示所有shRNA(每行代表一只动物)。下图代表高度显著富集、耗尽和中性shRNA的更高放大倍数(每列代表一只动物)。D)功能遗传筛选鉴定高置信度候选物(显示图B)的放大图)。至少有两个独立的shRNA以Mfap4、Grhpr和Itfg1为靶点被富集。此外,非靶向对照(shNC)shRNA(Renilla.713和Luciferase.1309)未显示显著富集或耗尽,并且已知重要的肝再生基因已耗尽,而靶向c-Met(肝再生的必要受体)的shRNA已耗尽。这些结果使筛选方法具有可信度。

[0626] 图2:靶向Mfap4增强再生的体外验证——shRNA介导的Mfap4敲低加速了胚胎肝细胞系的增殖率A)靶向Mfap4的得分最高的shRNA的敲低效率测试。上图,用于产生稳定细胞系的逆转录病毒骨架。下图,蛋白质印迹显示我们的shRNA对Mfap4的有效敲低(对照:aTub=α-微管蛋白)。B)基于稳定细胞系的测定的示意图。C)TIB73(BNLCL.2)细胞系中的伤口愈合试验。稳定的细胞系生长至完全汇合,然后去除硅垫片,留下限定的无细胞区域。监测这个“伤口”间隙的填充。在左图中显示了每组的代表性图像。进行了三个技术重复。右图显示了不同时间点的量化(数据通过ImageJ软件和GraphPad Prism软件的双向方差分析进行了分析)。shMfap4.1356(SEQ ID NO:1)、shMfap4.760(SEQ ID NO:2)和shNC之间的显著差异由‘*’显示。D)EdU掺入测定。通过EdU测定评估用shMfap4.1356(SEQ ID NO:2)和shNC转染的TIB73细胞(BNLCL.2)的DNA合成。量化显示实验和对照之间存在显著差异。进行了三个技术重复。E)细胞倍增。显示了倍增时间测定结果。以相同的接种密度接种细胞。倍增时间是根据生长曲线的指数期计算的。进行了三个技术重复。F)使用Guava Muse细胞分析仪通过流式细胞术进行细胞周期分析。显示的是指定细胞周期阶段的细胞百分比。与对照NC相比,在实验的情况下(通过shMfap4.1356和shMfap4.760稳定敲低Mfap4的细胞)表明G2期的细胞数量更多。G)使用成年肝小鼠细胞系AML12进行的伤口愈合试验。左图,观察到与图2C)相同的效果。右图,(A)的量化显示在14小时时间点时伤口闭合速度显著加快。

[0627] 图3:Mfap4敲低加速肝脏再增殖A)基于FAH基因敲除小鼠的肝脏再增殖试验。上图显示了用于表达酶FAH、标志物GFP和感兴趣的shRNA的基于转座子的载体的概要。下图显示了试验的概要和合理性。如果某种shRNA的敲低能够增强再生并加速肝细胞增殖,那么我们应该能够看到与从稳定整合的肝细胞开始的对照shRNA相比,克隆扩增更快。B)GFP成像器图像。外植小鼠肝脏的GFP成像显示稳定表达shMfap4.1356(SEQ ID NO:1)的肝细胞与表达shNC的肝细胞相比,克隆扩增(再增殖)增强(HDTV注射25μg所示质粒后第18天)。显示了每组的代表性照片(shMfap4.1356组中n=8,shMfap4.760组中n=6,shNC组中n=6)。浅色白点代表GFP阳性宏观可见克隆扩增。C)组织切片上的原生GFP。显示的是在体内递送表达shMfap4或对应于B)的对照shRNA的转座子构建体18天后,FAH-/-小鼠肝切片(200x)的代表性GFP荧光照片。D)稳定表达shMfap4.1356(SEQ ID NO:1)、shMfap4.760(SEQ ID NO:2)和shNC的小鼠肝脏的GFP阳性细胞的组织学分析(针对GFP的免疫染色)(显示的是代表性照片,shMfap4.1356组中n=8,shMfap4.760组中n=6,shNC组中n=6)。HDTV注射1.25μg所示质粒后第18天(放大200倍)。对于shMfap4可以看到增加的克隆扩增。E)GFP阳性细胞的定量(对应于图D)显示,与对照相比,在Mfap4敲低的情况下,GFP阳性肝细胞显著增加。每个点代表一只动物。F)注射了1:30(0.83μg质粒和0.17mgSB13)稀释的p/T-FAHIG-shMfap4.1356(n=5)或p/T-FAHIG-shNC(n=5)和SB13的FAH-/-小鼠的Kaplan-Meier存活曲线($p<0.05$)。NTBCoff表示NTBC药物去除的时间,诱导选择过程(注射后1天)。

[0628] 图4:“西方饮食”(WD)小鼠脂肪肝模型A)WD+果糖饮食事实。使用的饮食富含脂肪和碳水化合物。45%的能量来自脂肪,主要是饱和脂肪,含有0.2%的胆固醇。此外,动物获得60%果糖/水(重量/体积)。B)病理学评估。由经过认证的病理学家评估和评分暴露于“西方饮食”或正常食物指定时间的C56Bl6小鼠肝组织的组织学载玻片。显示的是脂肪变性和纤维化的评分结果。每个点代表一种动物。C)接受“西方饮食”的小鼠体重逐渐增加,与性别无关。D)WD模型显示与人类患者相似的进行性纤维化(参见图E))。E)基于人类患者和疾病

阶段的纤维化进行性增加,类似于小鼠模型(图D和B)。F).晚期肝纤维化在24周的WD后已经可以肉眼检测到(代表性图像)。G)在WD24周后小鼠肝脏显示出高水平的脂肪变性(H&E染色的肝组织,代表性图像)。H)胶原纤维的天狼星红染色表明在WD暴露24周后出现了晚期纤维化。

[0629] 图5:Mfap4敲低减弱NASH相关肝纤维化A)实验大纲。FAH-/-小鼠被注射了我们的构建体,然后,小鼠被饲养3个月以进行完全增殖,以使得肝脏中的每个肝细胞表达感兴趣的shRNA构建体。在达到完全再繁殖后,小鼠被暴露于"西方饮食"(高脂肪饮食和60%果糖)24周。肝脏被收获、处理和分析。B)显示了肝脏的代表性宏观照片。组间的宏观差异已经可见。C)对指定的再增殖小鼠的肝脏切片的天狼猩红染色(纤维化疤痕组织染色)和苏木精-伊红染色(每个实验组n=5,每个对照组n=7;显示代表性切片,放大50倍)。D)显示了每只动物的纤维化评分。评分由一位经过认证的病理学家给出,该病理学家对实验组不知情。与对照组相比,实验组的纤维化评分明显较低。E)显示了卵圆细胞增生的评分。评分由一位经过认证的病理学家给出,该病理学家对实验组不知情。与对照组相比,实验组的得分显著降低(=0)。如果通过肝细胞的再生不再充分,卵圆细胞增生被认为是一种代偿机制。F)显示了肝脏的代表性GFP扫描仪宏观照片。肝脏表面的强GFP信号表明完全再增殖。

[0630] 图6:Mfap4敲低减轻与慢性肝损伤相关的肝纤维化A)实验大纲。FAH-/-小鼠被注射了我们的构建体,然后,小鼠被饲养3个月以进行完全再增殖。之后,重复剂量的硫代乙酰胺每周3次腹膜内给药,持续8周,从而诱发慢性肝损伤。肝脏被收获、处理和分析。B)显示了肝脏的代表性宏观照片。组间的宏观差异已经可见。C)对指定的再增殖小鼠的肝脏切片的天狼猩红染色(纤维化疤痕组织染色)和苏木精-伊红染色(每个实验组n=6,每个对照组n=7;显示代表性切片,放大50倍)。D)显示了每只动物的纤维化评分。评分由一位经过认证的、对实验组不知情的病理学家给出。与对照组相比,实验组的纤维化评分明显较低。

[0631] 图7:Mfap4敲除加速部分肝切除术(PH)后的肝再生A)实验大纲。FRGN被注射了我们的构建体,然后,小鼠被饲养3个月以完全再增殖。FRGN小鼠在NOD背景下为FAH-/-、Rag2-/-、Il2rg-/-且免疫受损。在小鼠肝脏完全再增殖后,通过手术切除了2/3的肝脏。剩余的再生肝脏在手术后48小时收获。B)显示肝切除术后48小时Ki67免疫荧光染色(顶行)和DABKi67染色(底行)肝切片的代表性照片(放大200倍,每个实验/对照组n=5)。C)DAB染色肝切片的Ki67阳性细胞的量化(对应于图B))显示与shNC肝脏相比,表达shMfap4的肝脏在部分肝切除术后肝细胞增殖增加(各个点代表个体动物,数据显示平均值±SEM;每组n=5个)。D)细胞周期蛋白A的蛋白质印迹分析(在指定时间点从再增殖的小鼠肝脏中提取的核提取物)表明表达shMfap4的小鼠肝脏(n=2)的细胞周期进入更早,细胞周期进展更快。E)实验大纲。向具有免疫能力的FAH-/-小鼠注射我们的构建体,然后将小鼠饲养3个月以进行完全再增殖。之后,通过手术切除了2/3的肝脏。手术后42小时和48小时收获剩余的再生肝脏。F)显示了肝切除术后42小时(每个实验组n=5,每个对照组n=6)和48小时(每个实验组n=5,每个对照组n=10)的DAB Ki67染色肝切片的代表性照片(200x放大)。G)DAB染色肝切片的Ki67阳性细胞的定量(对应于图B))显示与shNC肝脏相比,表达shMfap4的肝脏在部分肝切除后肝细胞增殖增加和肝再生加速(各个点代表个体动物,数据显示平均值±SEM)。H)细胞周期蛋白E的蛋白质印迹分析(在指定时间点从再增殖的小鼠肝脏中提取的核提取物)表明表达shMfap4的小鼠肝脏(n=2)的细胞周期进入较早且细胞周期进展较快。I)在手术

部分切除2/3的肝脏后，对应于PHx不同时间点，完全再增殖的FAH-/-肝脏(HDTV注射后3个月)的GFP成像。肝脏表面的强GFP信号表明完全再增殖。J)DAB GFP染色的代表性图片显示FAH肝脏的完全再增殖约为90-95％。深棕色区域代表再增殖的肝细胞，浅棕色区域未再增殖。

[0632] 图8:Mfap4的体内敲低影响mTOR和p38信号转导A)实验示意图。从再增殖的小鼠肝脏中分离出全细胞蛋白质提取物，并通过蛋白质阵列进行分析。B)热图显示了磷酸化抗体MAPK通路蛋白阵列的结果。分析了稳定表达shMfap4或shNC的再增殖的小鼠肝脏的全细胞蛋白提取物(显示的是相对斑点强度)。C)根据STRING数据库，所有指示的蛋白质都在相互作用并与细胞生长和增殖有关。D)在进行广泛的蛋白质阵列聚焦后，进行了蛋白质印迹实验。此处显示了蛋白质印迹的结果。从完全再增殖的肝脏中分离出蛋白质。与对照相比，P-P70S6k、p-p38、p-mTOR、p-ERK2在Mfap4敲低的情况下表达更高，因此，与对照相比，在Mfap4敲低的情况下显示更强的激活。实验组中有3个生物学重复，对照中有3个生物学重复。E)mTOR介导调节的示意图。特定的mTOR磷酸化位于p70S6k激活的上游，并导致强制翻译。F双重敲低条件下的伤口愈合。基于通路分析，进行了双敲除实验。扩增我们的稳定细胞系，用相应的siRNA处理细胞，并去除了硅垫圈。监测伤口愈合。在双重敲低Mfap4和p70S6k以及Mfap4和p38的情况下，观察到生长和迁移速度较慢。G)从图F中的细胞中分离蛋白质的蛋白质印迹。有趣的是，p38敲低也会影响p70S6k。H)用Mfap4敲低制备用于转录组分析的稳定细胞系的示意图。I)显示了AML12-shMfap4.1356、AML12-shMfap4.760、AML12-shNC、(Rb88-RMA050和Ren_RMA061)和AML12(AML_RMA052)的主成分分析。我们观察到实验组和对照之间的集群分离。J)显示了以下样本的热图。与对照相比，Ptgs2、Areg、Dhrs9、Hmox1、Nqo1在实验样本中上调，并且根据文献已知这些基因参与肝再生。K)STRING数据库显示根据图D和J上调的蛋白质之间的联系。

[0633] 图9:Mfap4效应在人类细胞中是保守的A)shRNAs被鉴定为有效靶向人类Mfap4。使用全细胞裂解物通过蛋白质印迹分析敲低试验。通过逆转录病毒感染和选择产生稳定表达靶向人Mfap4的指定shRNA的HepG2细胞。微管蛋白用作上样对照。B)EdU掺入测定。通过EdU测定法评估用hushMfap4和shNC转染的HepG2细胞的DNA合成。量化显示实验组和对照之间存在显著差异。C)对约150名患者肝脏样本的转录组学分析显示，伴有肝硬化和纤维化的NAFLD患者Mfap4表达增加4分(表:方框表示疾病阶段有显著变化，但变化小于log2 2倍;灰色标记表示至少log2 2倍的显著性上调;*p<0.05,**p<0.01,***p,0.005)。D)对来自健康和肝硬化肝脏的人体组织样本进行Mfap4蛋白染色(Mfap4特异性抗体和DAB染色)。在左侧，健康肝组织在没有一抗的情况下被染色作为对照。在中间，健康肝脏的染色表明肝细胞对Mfap4呈轻微阳性。有趣的是，我们还看到了一些核染色。右图显示了肝硬化人肝脏的染色。人肝细胞在细胞质和核染色中表现出强染色。左侧肝硬化可见纤维化瘢痕组织，Mfap4呈高度阳性。E)人MFAP4 siRNA库的敲低测试。对用si huMFAP4或siNC处理的永生化人肝细胞(Creative Bioarray CSC-I9016L)的蛋白质提取物进行蛋白质印迹分析。α-微管蛋白用作上样对照(n＝3)。F)EdU掺入测定显示与对照相比，实验组中的EdU阳性细胞数量更多。G)EdU掺入测定(3个技术重复)。显示的是％EdU阳性细胞的值±SEM。永生化人肝细胞用靶向人MFAP4的siRNA处理，或用siNC处理作为对照(*p<0.05)。H)用于产生稳定细胞系的逆转录病毒骨架方案。I)稳定整合针对人Mfap4的shRNA的永生化人肝细胞(Creative Bioarray

CSC-I9016L)的代表性GFP图片。J)qPCR分析显示与非靶向对照相比,两种shRNA——hu shMfap4.1812(SEQ ID NO:7100)和hu shMfap4.1602(7097)对huMfap4的有效敲低。K)蛋白质印迹显示两个独立的shRNA在永生化人肝细胞-SV40中有效敲低人Mfap4。L)人类永生化肝细胞中的Mfap4敲低加速了伤口愈合。使用分别稳定表达shhuMFAP4.1602或shNC的永生化人肝细胞进行伤口愈合试验。细胞生长至完全汇合,然后去除硅垫片留下限定的无细胞区域(0h)。监测该"伤口"缺口的填充情况(48小时;每种情况下n=3)。M)L)的量化,伤口愈合区域(n=3;*p<0.05,ns=不显著)。

[0634] 图10:体外验证靶向Grhpr以增强再生A)用于生成稳定细胞系的逆转录病毒骨架的大纲。B)靶向Grhpr的得分最高的shRNA的敲低效率测试。蛋白质印迹显示我们的shRNA(α-微管蛋白(αTub)作为上样对照)有效抑制Grhpr。C)伤口愈合试验。稳定细胞系生长至完全汇合,然后去除硅垫片留下限定的无细胞区域。监测这个"伤口"间隙的填充。显示了每组的代表性图像。D)显示了伤口愈合测定的不同时间点的量化(数据通过ImageJ软件和GraphPadPrism软件的双向方差分析进行了分析。shGrhpr361(SEQ ID NO:3)和shNC之间的显著差异由'*'显示)。

[0635] 图11:Grhpr敲低加速肝脏再增殖A)大纲显示了用于表达酶FAH、标志物GFP和感兴趣的shRNA的转座子载体。B)基于FAH敲除小鼠的肝脏再增殖试验。大纲显示了试验的合理性。如果某种shRNA的敲低能够增强再生并加速肝细胞增殖,那么我们应该能够看到与从稳定整合的肝细胞开始的对照shRNA相比,更快的克隆扩增。C)GFP成像器图像。外植小鼠肝脏的GFP成像显示,与表达shNC的肝细胞相比,稳定表达shGrhpr.361(SEQ ID NO:3)的肝细胞的克隆扩增(再增殖)增强(HDTV注射25μg所示质粒后第18天)。显示了每组的代表性照片(n=5)。浅色白点代表GFP阳性宏观可见克隆扩增。D)组织切片上的原生GFP。显示的是在体内递送表达对应于C)的shGrhpr或对照shRNA的转座子构建体18天后FAH-/-小鼠肝切片(200x)的代表性GFP荧光照片。E)稳定表达shGrhpr.361(SEQ ID NO:3)和shNC的小鼠肝脏的GFP阳性细胞的组织学分析(针对GFP的免疫染色)(显示的是代表性照片,shGrhpr.361组中n=5,shNC组中n=5)。HDTV注射1.25μg所示质粒后第18天(放大200倍)。对于shMfap4可以看到增加的克隆扩增。F)GFP阳性细胞的定量(对应于E))显示与对照相比,在Mfap4敲低的情况下,GFP阳性肝细胞显著增加。每个点代表一只动物。G)构建体稀释(1:30)为0.83μg质粒和0.17mg SB13时的存活曲线。所有具有shGrhpr构建体的实验小鼠(n=5)都存活而对照小鼠死亡(n=5)。

[0636] 图12:Grhpr敲低加速部分肝切除术后的肝再生A)实验大纲。FAH-/-小鼠被注射了我们的构建体,然后,小鼠被饲养3个月以进行完全再增殖。之后,通过手术切除了2/3的肝脏。在手术后的不同时间点收获剩余的再生肝脏。B)在部分肝切除术后的24小时(每组n=5)、38小时(每组n=6)、48小时(每组n=9)的时间点的Ki67 DAB染色肝切片(放大200倍)的代表性照片。与shNC肝脏相比,在表达shGrhpr的肝脏中可以看到部分肝切除术后更早和增加的肝细胞增殖。C)与shNC肝脏相比,表达shGrhpr的肝脏在部分肝切除后,DAB染色的肝切片的Ki67阳性细胞的定量(对应于B))显示更早和增加的肝细胞增殖(各个点代表个体动物,数据显示平均值±SEM)。D)与对照shNC相比,在Grhpr敲低的情况下有丝分裂周期的峰值移动的示意图(对应于C))。

[0637] 图13:Grhpr敲低减轻与慢性肝损伤相关的肝纤维化A)实验大纲。FAH-/-小鼠被注

射了我们的构建体,然后,小鼠被饲养3个月以进行完全再增殖。之后,重复剂量的硫代乙酰胺每周3次腹膜内给药,持续8周,从而诱发慢性肝损伤。肝脏被收获、处理和分析。B)显示了肝脏的代表性宏观照片。组间的宏观差异已经可见。C)对指定的再增殖的小鼠肝脏切片的天狼猩红染色(纤维化疤痕组织染色)和苏木精-伊红染色(每组n=5,放大50倍)。D)显示了每只动物的纤维化评分。评分由一位经过认证的对实验组不知情的病理学家给出。

[0638] 图14:Grhpr敲低不能防止NASH相关肝纤维化A)实验大纲。FAH-/-小鼠被注射了我们的构建体,然后,小鼠被饲养3个月以进行完全再增殖。在达到完全再增殖后,小鼠暴露于"西方饮食"(高脂肪饮食和60%果糖)24周。肝脏被收获、处理和分析。B)显示了肝脏的代表性宏观照片。C)对指定的再增殖的小鼠肝脏切片的天狼猩红染色(纤维化疤痕组织染色)和苏木精伊红染色(每个实验组n=6,每个对照组n=7;显示代表性切片,放大50倍)。D)显示了每只动物的纤维化评分。评分由一位经过认证的病理学家给出,该病理学家对实验组不知情。

[0639] 图15:人类NAFLD中的Grhpr表达变化A)对约150名患者的肝脏样本进行的转录组学分析显示,在患有晚期纤维化和肝硬化的NASH患者中,Grhpr表达轻微但显著地降低。与此一致,我们检测到纤维化3和4评分患者显著减少(*p<0.05,**p<0.01,***p,0.005)。

[0640] 图16:Itfg1敲低加速伤口愈合和肝脏再增殖A)用于生成稳定细胞系的逆转录病毒骨架的概述。B)靶向Itfg1的得分最高的shRNA的敲低效率测试。qPCR分析和蛋白质印迹分析显示我们的shRNA可有效敲低Itfg1。C)Itfg1敲低加速体外伤口愈合。稳定细胞系生长至完全汇合,然后去除硅垫片留下限定的无细胞区域。监测这个"伤口"间隙的填充。代表性图像显示在上半部分。显示了伤口愈合测定的不同时间点的量化(下半部分,数据通过ImageJ软件和GraphPrizm软件的双向方差分析进行分析。shItfg1.698(SEQ ID NO:6)、shItfg1.680(SEQ ID NO:7)和shNC之间存在的显著差异显示为'*')。D)大纲显示了用于表达酶FAH、标志物GFP和感兴趣的shRNA的基于转座子的载体(上图)。下图显示了基于FAH敲除小鼠的肝脏再增殖试验。大纲显示了试验的合理性。如果某种shRNA的敲低能够增强再生并加速肝细胞增殖,那么我们应该能够看到与从稳定整合的肝细胞开始的对照shRNA相比,更快的克隆扩增。E)GFP成像器图像。外植小鼠肝脏的GFP成像显示,与表达shNC的肝细胞相比,稳定表达shItfg1的肝细胞的克隆扩增(再增殖)增强(在HDTV注射1.25μg指定质粒后第18天;显示了代表性照片;每个敲低shItfg1.698的实验组n=8,,每个敲低shItfg1.680的实验组n=6,每个对照组n=6)。浅色白点代表GFP阳性宏观可见克隆扩增。F)稳定表达shItfg1.698、shItfg1.680和shNC的小鼠肝脏GFP阳性细胞的组织学分析(针对GFP的免疫染色)(显示的是代表性照片)。HDTV注射1.25μg所示质粒后第18天(放大200倍)。对于shItfg1可以看到增加的克隆扩增。G)GFP阳性细胞的定量(对应于F))显示,与对照相比,在Itfg1敲低的情况下,GFP阳性肝细胞显著增加。每个点代表一只动物。H)再增殖存活测定。右图显示了实验的概要。我们进一步稀释了递送到肝脏的质粒量。在一定的稀释度下,具有稳定整合的肝细胞数量将不足以扩展和补偿FAH-/-肝细胞的损失。然而,如果我们的候选物的敲低加速了再增殖,它可能足以补偿并使其生存。左图显示1:30稀释后的生存曲线。所有注射了我们表达对照shRNA的构建体的动物都死亡了,而所有注射了我们表达shItfg1的构建体的小鼠都存活了下来。实验组与对照之间具有统计学意义。使用对数秩检验(每组n=5)计算统计显著性。

[0641] 图17:Itfg1敲低减轻与慢性肝损伤相关的肝纤维化A)实验概要。FAH-/-小鼠被注射了我们的构建体,然后,小鼠被饲养3个月以进行完全再增殖。之后,重复剂量的硫代乙酰胺每周3次腹膜内给药,持续8周,从而诱发慢性肝损伤。肝脏被收获、处理和分析。B)显示了肝脏的代表性宏观照片。组间的宏观差异已经可见。C)对指定的再增殖小鼠肝脏切片的天狼猩红染色(纤维化疤痕组织染色)和苏木精-伊红染色(shItfg1.698为n=6,对照组为n=7,放大50倍)。D)显示了每只动物的纤维化评分。评分由一位经过认证的对实验组不知情的病理学家给出。E)显示了具有GFP成像系统的肝脏的代表性宏观照片。肝脏都是绿色的,因此完全再增殖。

[0642] 图18:ITFG1在人肝组织中的表达;敲低防止NASH相关纤维化(也参见图35)。A)暴露于西方饮食的小鼠的宏观图片。shItfg1表示肝脏被再增殖,从而每个肝细胞都表达靶向Itfg1的shRNA,而shNC表示再增殖,从而每个肝细胞都表达非靶向对照shRNA。从宏观上看,Itfg1敲低的肝脏显示纤维化减少。B)来自约150名患者的肝脏样本的转录组学分析显示Itfg1没有显著的表达变化。C)ITFG1在健康肝组织和NASH肝硬化中表达。D)显示了ITFG1在人体组织中的表达。数据取自人类蛋白质图谱。E)ITFG1的低表达与肝癌患者的较长生存期相关。数据取自人类蛋白质图谱。F)用于产生稳定细胞系的逆转录病毒骨架的方案。G)鉴定了有效靶向人ITFG1的shRNA。使用全细胞裂解物通过蛋白质印迹分析进行敲低测试。稳定表达感兴趣的shRNA的HepG2细胞是通过逆转录病毒感染和选择产生的。GAPDH作为上样对照。

[0643] 图19:乳液+500体内功能遗传筛选A)筛选示意图。建立了一个针对467个基因的混合shRNA文库筛选,这些基因在人类NAFLD患者中失调。使用两种基于饮食的NAFLD模型在两种性别的小鼠中进行筛选。B)每种RNA的倍数变化,通过暴露于胆碱缺乏型L-氨基酸定义的高脂肪饮食8周的雄性小鼠的p值为0.1表示。大多数shRNA已耗尽,但少数明显富集。C)基于归一化shRNA丰度水平的主成分分析。我们可以看到基于饮食暴露的明显分离。D)基于热图每只动物的高富集和耗尽的shRNA的富集/耗尽。根据我们的分析,我们确定了6个高置信度靶标。

[0644] 图20:CDHFD小鼠脂肪肝模型A)胆碱缺乏型L-氨基酸定义的高脂肪饮食(CDHFD)导致小鼠快速和进行性脂肪肝疾病。在8周的饮食暴露后,小鼠已经显示出伴有晚期纤维化的NASH。B)病理学评估。经认证的病理学家对暴露于指定时间的CDHFD或正常食物的C56B16小鼠肝组织的组织学载玻片进行评估和评分。显示的是脂肪变性和纤维化的评分结果。每个点代表一种动物。

[0645] 图21:Abcc4是NAFLD的潜在治疗靶点A)显示的是针对每只动物靶向Abcc4的shRNA表达盒的相对读数(NC=正常食物,CD=CDHFD)。B)靶向Abcc4的shRNA表达盒的筛选结果总结。显示的是每组的平均相对读数、倍数变化和log2倍数变化,比较CDHFD小鼠和NC小鼠。C)来自约150名患者的肝脏样本的转录组学分析显示,在NASH晚期纤维化和肝硬化阶段,Abcc4基因表达显著增加。此外,可以根据气球样变和纤维化阶段检测表达增加(表:灰色标记表示显著上调至少log2 2倍;*p<0.05,**p<0.01,***p,0.005)。

[0646] 图22:Pak3是NAFLD的潜在治疗靶点A)显示的是每只动物靶向Pak3的shRNA表达盒的相对读数(NC=正常食物,CD=CDHFD)。B)靶向Pak3的shRNA表达盒的筛选结果总结。显示的是每组的平均相对读数、倍数变化和log2倍数变化,比较CDHFD小鼠和NC小鼠。C)来自约

150名患者的肝脏样本的转录组学分析显示，在NASH肝硬化阶段，Pak3基因表达显著增加。此外，可以根据纤维化阶段检测表达增加(表：灰色标记表示显著上调至少log2 2倍；*p<0.05，**p<0.01，***p，0.005)。

[0647] 图23：Trnp1是NAFLD的潜在治疗靶点A)显示的是针对每只动物靶向Trnp1的shRNA表达盒的相对读数(NC＝正常食物，CD＝CDHFD)。B)靶向Trnp1的shRNA表达盒的筛选结果总结。显示的是每组的平均相对读数、倍数变化和log2倍数变化，比较CDHFD小鼠和NC小鼠。C)来自约150名患者肝脏样本的转录组学分析显示，在NASH肝硬化阶段，Trnp1基因表达显著增加。有趣的是，随着脂肪变性和炎症表达的增加，其表达似乎被下调(表：灰色标记表示至少log2 2倍的显著上调；带框的灰色标记表示至少log2 2倍的显著下调；*p<0.05，**p<0.01，***p，0.005)。

[0648] 图24：Apln是NAFLD的潜在治疗靶标A)显示的是针对每只动物的靶向Apln的shRNA表达盒的相对读数(NC＝正常食物，CD＝CDHFD)。B)靶向Apln的shRNA表达盒的筛选结果总结。显示的是每组的平均相对读数、倍数变化和log2倍数变化，比较CDHFD小鼠和NC小鼠。C)来自约150名患者的肝脏样本的转录组学分析显示，在NASH肝硬化阶段，Apln基因表达显著增加。有趣的是，随着炎症表达的增加，其表达似乎被下调(表：灰色标记表示至少log2 2倍的显著上调；带框的灰色标记表示至少log2 2倍的显著下调；*p<0.05，**p<0.01，***p，0.005)。

[0649] 图25：Kif20a是NAFLD的潜在治疗靶标A)显示的是针对每只动物的靶向Kif20a的shRNA表达盒的相对读数(NC＝正常食物，CD＝CDHFD)。B)靶向Kif20a的shRNA表达盒的筛选结果总结。显示的是每组的平均相对读数、倍数变化和log2倍数变化，比较CDHFD小鼠和NC小鼠。C)来自约150名患者肝脏样本的转录组学分析显示Kif20a基因表达逐渐增加直至NASH晚期纤维化阶段(表：灰色标记表示显著上调至少log2 2倍；*p<0.05，**p<0.01，***p，0.005)。

[0650] 图26：Ltb是NAFLD的潜在治疗靶标A)显示的是针对每只动物的靶向Ltb的shRNA表达盒的相对读数(NC＝正常食物，CD＝CDHFD)。B)靶向Ltb的shRNA表达盒的筛选结果总结。显示的是每组的平均相对读数、倍数变化和log2倍数变化，比较CDHFD小鼠和NC小鼠。C)来自约150名患者的肝脏样本的转录组学分析显示Ltb基因表达逐渐增加直至NASH晚期纤维化阶段(表：灰色标记表示显著上调至少log2 2倍；*p<0.05，**p<0.01，***p，0.005)。

[0651] 图27：NASH疾病拦截体内功能遗传筛选的布局A)用于疾病拦截的全基因组体内功能遗传筛选。筛选了分成32个子池的近80000个shRNA。ShRNA表达是可诱导的，并且仅在肝脏显示脂肪变性之后但在NASH进展之前被激活。

[0652] 图28：Mfap4敲低1年不会导致肝癌A)实验示意图。FAH-/-小鼠通过HDTV注射p/T-FAHIG-shRNA&SB13表达构建体；然后，将小鼠饲养1年以观察任何肿瘤形成或肝脏组织学异常。B)明场。显示了代表性图片(肝脏的两个表面)(每个实验组n＝5只小鼠，每个对照组n＝5只小鼠)。C)GFP成像。显示了代表性图片(肝脏的两个表面)。未观察到GFP阳性肿瘤。肝脏完全再增殖(强GFP阳性信号)。D)苏木精-伊红染色。显示了代表性图片。实验组和对照组均未见恶性病变。病理学评估由经过认证的病理学家进行。病理学家没有发现肝脏有恶性病变。E)GFP(DAB)染色。显示了代表性图片。大约95％的肝细胞呈GFP阳性，这意味着肝脏已完全再增殖。

[0653] 图29:GalNAC与针对Mfap4的siRNA缀合(BNLCL.2细胞系;转染后72小时)A)研究中使用的GalNAC-siRNA缀合物的结构。确切的主链修饰可以在序列附录中找到(SEQ ID NO:7092和7093)。siRNA的目标序列基于shRNA指导序列。B)浓度为6μM的蛋白质印迹分析显示,与对照相比,两种不同缀合物GalNAC-si Mfap4.1356(SEQ ID NO:7092)和GalNAC-si Mfap4.760(SEQ ID NO:7093)对Mfap4的有效敲低。C)浓度为11μM的蛋白质印迹分析显示,与对照相比,两种不同的缀合物GalNAC-si Mfap4.1356和GalNAC-si Mfap4.760有效敲低Mfap4。

[0654] 图30:Grhpr敲低1年不会导致肝癌A)实验示意图。FAH-/-小鼠通过HDTV注射p/T-FAHIG-shRNA&SB13表达构建体;然后,将小鼠饲养1年以观察任何肿瘤形成或肝脏组织学异常。注射后1年收获肝脏。B)明场。显示了代表性图片(肝脏的两个表面)(每个实验组n=3只小鼠,每个对照组n=5只小鼠)。C)GFP成像。显示了代表性图片(肝脏的两个表面)。未观察到GFP阳性肿瘤。肝脏完全再增殖(强GFP阳性信号)。

[0655] 图31:人类肝细胞(HpG2细胞系)中的Grhpr表达A)用于产生稳定细胞系的逆转录病毒骨架示意图。B)鉴定了有效靶向人类Grhpr的shRNA。使用全细胞裂解物通过qPCR进行敲低测试。HepG2细胞与pMSCV载体共转染。C)使用全细胞裂解物通过蛋白质印迹进行敲低测试。通过逆转录病毒感染和选择产生稳定表达指定shRNA的HepG2细胞。微管蛋白用作上样对照。

[0656] 图32:GalNAC与针对Grhpr的siRNA缀合(BNLCL.2细胞系;转染后72小时)A)研究中使用的GalNAC-siRNA缀合物的结构。确切的主链修饰可以在序列附录(SEQ ID NO:7094)中找到。siRNA的目标序列基于shRNA指导序列。B)浓度为6μM的蛋白质印迹分析显示,与乱序对照相比,缀合物GalNAC-si Grhpr.361(SEQ ID NO:7094)对Grhpr有效敲低。浓度为11μM的蛋白质印迹分析显示,与乱序对照相比,偶联物GalNAC-si Grhpr.361有效敲低Grhpr。

[0657] 图33:Itfg1敲低加速部分肝切除术(PH)后的肝再生A)实验大纲。FAH-/-小鼠被注射了我们的构建体,然后,小鼠被饲养3个月以进行完全再增殖。之后,通过手术切除了2/3的肝脏。在手术后42小时和48小时收获剩余的再生肝脏。B)肝切除术后42小时(每个实验组n=4,每个对照组n=6)和48小时(每个实验组n=5,每个对照组n=10)的DABKi67染色肝切片的代表性照片(200x放大)。C)与shNC肝脏相比,DAB染色肝切片(对应于B)的Ki67阳性细胞的定量显示表达shItfg1的肝脏在部分肝切除后肝细胞增殖增加(各个点代表个体动物,数据显示平均值±SEM)。

[0658] 图34:Itfg1敲低1年不会导致肝癌A)实验示意图。FAH-/-小鼠通过HDTV注射p/T-FAHIG-shRNA&SB13表达构建体;然后,将小鼠饲养1年以观察任何肿瘤形成或肝脏组织学异常。注射后1年收获肝脏。B)明场。显示了代表性图片(肝脏的两个表面)。没有观察到肿瘤(每个实验组n=5只小鼠,每个对照组n=5只小鼠)。C)GFP成像。显示了代表性图片(肝脏的两个表面)。未观察到GFP阳性肿瘤。肝脏完全再繁殖(GFP阳性)。D)苏木精-伊红染色。显示了代表性图片。实验组和对照组均未见恶性病变。病理学评估由经过认证的病理学家进行。E)GFP(DAB)染色。显示了代表性图片。大约95%的肝细胞呈GFP阳性,这意味着肝脏已完全重新增殖。

[0659] 图35:Itfg1敲低减轻NASH模型中与慢性肝损伤相关的肝纤维化A)实验概要。FAH-/-小鼠被注射了我们的构建体,然后,小鼠被饲养3个月以进行完全再增殖。在达到完

全再增殖后,小鼠被暴露于“西方饮食”(高脂肪饮食和60%果糖)24周。肝脏被收获、处理和分析。B)显示了肝脏的代表性宏观照片。组间的宏观差异已经可见。C)对指定的再增殖小鼠肝脏切片的天狼猩红染色(纤维化疤痕组织染色)和苏木精-伊红染色(显示代表性图像;shItfg1.698为n=6,对照组为n=7,放大50倍)。D)显示了每只动物的纤维化评分。评分由一位经过认证的、对实验组不知情的病理学家给出。E)HistoIndex对脂肪变性进行的基于AI的客观分析。显示了代表性图片。F)定量分析显示,与对照组(每组n=7只小鼠)相比,实验组(每组n=7只小鼠)的脂肪变性评分显著降低。

[0660] 图36:Itfg1的敲低影响MKK6、JNK和RPS6信号转导A)从完全再增殖的肝脏中分离蛋白质以进行进一步广泛蛋白质阵列分析的示意图。B)在进行广泛的蛋白质阵列聚焦后,进行了蛋白质印迹实验。此处显示了蛋白质印迹的结果。从完全再增殖的肝脏中分离出蛋白质。与对照相比,尤其是P-MKK6/P-MKK3在Itfg1敲低的情况下被激活得更多。实验组中有3个生物学重复,对照中有3个生物学重复。C)根据STRING数据库,所有指示的蛋白质都在相互作用并与细胞生长和增殖有关。

[0661] 图37:GalNAC与针对Itfg1的siRNA缀合(BNL CL.2细胞系;转染后72小时)A)研究中使用的GalNAC-siRNA缀合物的结构。确切的主链修饰可以在序列附录中找到(SEQ ID NO:7095和7096)。siRNA的目标序列基于shRNA指导序列。B)浓度为6μM的蛋白质印迹分析显示,与对照相比,两种不同的缀合物GalNAC-si Itfg1.698(SEQ ID NO:7095)和GalNAC-si Itfg1.680(SEQ ID NO:7096)对Itfg1有效敲低。浓度为11μM的蛋白质印迹分析显示,与对照相比,两种不同的缀合物GalNAC-si Itfg1.698和GalNAC-si Itfg1.680可有效敲低Itfg1。

[0662] 图38:Mfap4和Itfg1敲低增强了肝脏以外的增殖和再生A)伤口愈合测定的概要。产生表达各shRNA的稳定细胞系。B)Mfap4的敲低以及Itfg1的敲低加速了小鼠肺细胞(细胞系CCL206)的伤口愈合。C)Mfap4的敲低以及Itfg1的敲低加速了小鼠成肌细胞(成肌细胞系CRL1772)的伤口愈合。

[0663] 图39:Pak3敲低加速体外伤口愈合AML12成体肝细胞系中Pak3的稳定敲低加速伤口愈合(显示代表性图像)。

[0664] 实施例

[0665] 实施例1体内功能遗传RNAi筛选

[0666] 进行了体内功能遗传筛选,以确定新的肝再生调节剂作为治疗靶点,以增加内源性再生和抗肝病。这种方法最初是利用FAH-/-小鼠开创的。在此基础上,进一步修改和改进了筛选设置,因此它可以应用于任何独立于遗传背景和修饰的小鼠(图1A)。通过水动力尾静脉注射,递送了一个重点shRNA文库到肝脏,其中包含250个针对89个基因的shRNA。通过与编码睡美人13转座酶的质粒结合,在大约5%到10%的肝细胞中获得稳定整合。因此,生成了嵌合小鼠肝脏,其中表达shRNA的肝细胞被“野生(wt)”肝细胞包围。为了模拟慢性肝损伤,发明人用硫代乙酰胺(TAA)(一种诱导肝损伤的化学物质)治疗小鼠,每周3次,持续8周(图1A)。肝损伤和代偿性再生的循环会引发竞争环境。如果某种shRNA的敲低对肝细胞有利,则细胞会扩增,并且可以检测到shRNA的富集。相反,如果shRNA的表达是有害的,则该shRNA应该耗尽。与起始池相比,没有变化表明在此环境中没有影响。shRNA的丰度可以通过基于Illumina的深度测序来确定。为了测序,从肝脏中分离出基因组DNA,用包括Illumina

接头序列的引物扩增shRNA表达盒,并直接对产物进行测序。

[0667] 此外,大多数shRNA在此筛选中被耗尽,子集在所有生物复制(5只独立小鼠)中始终被富集(图1B-C)。重要并给予筛选置信度的是,两个独立的非靶向对照shRNA(也称为shNC或shCTRL;一种靶向光素酶,一种靶向荧光素酶,两者均未在小鼠中表达)未被富集或耗尽。此外,三个独立的靶向c-Met肝细胞生长因子受体和肝再生所必需的shRNA被耗尽(图1D)。为了避免shRNA的脱靶效应,本发明人关注于至少两种独立的shRNA被富集的靶标(图1D)。四个独立的shRNA被发现富集靶向Mfap4,两个独立的shRNAs各自靶向Grhpr和Itfg1。

[0668] 实施例2鉴定的治疗靶标的验证

[0669] Mfap4-微纤维相关蛋白4

[0670] 为了验证,首先测试了的两个最高-富集的靶向Mfap4的shRNA的体外敲低效率(图2A)。两种shRNA都显示出有效的敲低。对于稳定表达每个shRNA的细胞系(图2B),以及表达非靶向对照shRNA的细胞系都制备了,并且测试了shRNA在伤口愈合测定中的作用。Mfap4的敲低(两个独立的shRNA测试)增加了TIB73(BNLCL.2)细胞和AML12细胞的伤口闭合,表明增殖增加(图2C和G)。此外,使用稳定细胞系,本发明人检查了通过EdU整合增强的细胞复制并确定细胞倍增时间(图2D-E)。清楚地检测到加速增殖。使用Guava Muse细胞分析仪通过流式细胞术进行的细胞周期分析显示,与非靶向对照(shNC)相比,对于通过shMfap4.1356(SEQ ID NO:1)和shMfap4.760(SEQ ID NO:2)稳定敲低Mfap4的细胞,在细胞周期的G2期细胞数量更多(以细胞数量的%显示),同样表明增殖增加(图2F)。

[0671] 本发明人随后利用了FAH(延胡索酰乙酰乙酸酯)敲除小鼠。酪氨酸代谢的缺陷导致肝细胞中毒副产物的积累,导致肝功能衰竭。通过水动力尾静脉注射向大约5-10%的肝细胞递送一种构建体,用于表达缺失的酶FAH和shRNA,测试再增殖效率。如果靶向Mfap4的shRNA的敲低增强了再生和增殖,则应该看到更快的克隆扩增(图3A)。正如预期的那样,Mfap4的敲低增强了再增殖,其通过全肝GFP成像的(图3B)、肝脏冷冻切片的原始GFP荧光(图3C)和石蜡切片中GFP的抗体染色(图3D-E)检测到。进一步稀释注射质粒的数量可以减少稳定表达FAH、GFP和感兴趣的shRNA的肝细胞数量,因此表达FAH的肝细胞不能足够快地扩张和补偿FAH-/-肝细胞损失。然而,依赖于shRNA的再生加速可能能允许存活。在1:30稀释时,所有shMfap4.1356(SEQ ID NO:1)注射小鼠仍然存活,而所有注射对照shNC小鼠死亡(图3F)。这进一步支持了Mfap4敲低介导的加速,因为仅在Mfap4的情况下,肝细胞扩张得足够快以补偿肝细胞损失。

[0672] “西方饮食”诱发进行性NAFLD,导致NASH和纤维化(图4)。发明人重新构建了FAH-/-小鼠肝脏,以便所有肝细胞表达靶向Mfap4的shRNA或非靶向对照shRNA。充分再增殖后,小鼠暴露于“西方饮食”(图5A)。Mfap4的敲低明显减弱了疾病进展,反映在减少的纤维化上(图5B-F)。

[0673] 还应用了慢性TAA暴露于shMfapp4和shCTRL再增殖的FAH小鼠(图6A)。与筛选结果一致,Mfap4敲低可防止TAA引起的肝损伤和纤维化(图6B-D)。作为急性损伤模型,对再增殖的小鼠(图7A和E)进行了2/3部分肝切除术(PH)。增强的Ki67染色(图7B-C和7F-G)以及细胞周期蛋白A(图7D)和细胞周期蛋白E(图7H)在PH后的早期激活分别表明再生更快。在2/3手术部分切除肝脏后,FAH-/-肝脏的GFP成像(图7I)和DAB GFP染色(图7J)表明小鼠已完全再增殖。

[0674] 在用shMfap4或非靶向对照shRNA完全再增殖后，发明人还通过蛋白质阵列(protein arrays)和蛋白质印迹检查了途径激活的差异。收集肝脏并分离用于蛋白质阵列和蛋白质印迹的蛋白质以及用于转录组学的RNA(图8A-H)。与增强的再生能力一致，Mfap4敲低诱导mTOR、p70S6K、ERK和p38的激活(图8B和D)。基于STRING分析(string-db.org)，已识别的途径全部相关联(图8C、E和K)并影响细胞生长和增殖。P70S6K是mTOR的主要底物(图8E)，有助于肝再生。此外，p70S6K和ERK信号传导的损伤与肝脏再生能力的年龄依赖性下降有关。使用体外伤口愈合试验，进行了稳定表达shMfap4或shCTRL细胞系与靶向p70s6k或p38的siRNA相结合的双敲除实验(图8F-G)。在这种情况下检测到伤口愈合减慢。这使得Mfap4的敲低与增强肝脏再生和恢复活力一致。AML12-shMfap4.1356、AML12-shMfap4.760和AML12-shNC的主要成分分析显示实验(shMfap4)和对照(shNC)之间的聚类分离。Mfap4和对照的热图比较表明，根据文献，已知参与肝再生的基因，如Ptgs2、Areg、Dhrs9、Hmox1和Nqo1，与对照相比在Mfap4敲低后上调(图8H-J)。此外，STRING分析表明，来自细胞系的转录组学途径以及来自重新填充的肝脏的蛋白质组学鉴定途径是相关联的(图8K)。

[0675] 本发明人随后鉴定了2个独立的靶向人Mfap4的shRNA:huMfap4.1812(SEQ ID NO:7100)和huMfap4.1602(SEQ ID NO:7097)。观察到人肝癌细胞系HepG2(图9A)中的有效敲低。此外，通过永生化人肝细胞-SV40中的qPCR分析(图9J)和(图9H-I)蛋白质印迹(图9K)确定，与非靶向对照相比，两种shRNA都显示出huMfap4的强靶向敲低。Edu掺入测定表明小鼠和人之间存在一种保守机制，因为在Mfap4敲低时，在人HepG2细胞中观测到更高的EdU掺入(图9B)，永生化人肝细胞中siRNA对Mfap4的瞬时敲低显示了更高的EdU掺入(图9F-G)，并且在永生化人肝细胞中Mfap4的稳定敲低可增强伤口愈合(图9L-M)。

[0676] 重要的是，根据当地患者队列，肝硬化NAFLD患者肝脏中Mfap4的表达增加(图9C)。这与之前的研究一致，表明肝和肺纤维化中Mfap4增加。有趣的是，Mfap4被建议作为无创评估丙型肝炎患者肝纤维化的潜在生物标志物。发明人对来自健康和肝硬化肝脏的人肝组织进行的Mfap4染色也显示在患病肝脏中的检出增加。有趣的是，除了纤维化疤痕区域的强染色外，还在肝细胞的细胞质和细胞核中检测到Mfap4(图9D)。Mfap4被认为是一种细胞外基质蛋白，但对其在肝细胞中的作用知之甚少。因此，它代表了具有新生物学特性的肝病治疗的新靶点。

[0677] 本发明人还研究了经Mfap4处理的小鼠中肝癌的发展。shMfap4构建体通过HDTV传递给FAH-/-小鼠。饲养小鼠1年后，收获肝脏以确定肝脏中的任何肿瘤形成(图28A)。没有观察到GFP阳性肿瘤，肝脏完全再增殖，如强GFP阳性信号所示(图28B-C和E)。大约95％的肝细胞呈GFP阳性。此外，在shMfap4和shNC治疗组中，苏木精和伊红染色均未显示任何恶性疾病。由经过认证的病理学家进行评估，未在肝脏中发现恶性病变(图28D)。实验表明，Mfap4敲低1年不会导致小鼠肝癌。

[0678] 产生了靶向Mfap4的修饰的siRNA-GalNAC缀合物(图29A;表11;SEQ ID NO:7092和7093)。人类永生化肝细胞用siRNA处理72小时，然后暴露于EdU4小时，然后固定和分析。蛋白质印迹分析显示，与乱序对照相比，两种不同的缀合物GalNAC-si Mfap4.1356和GalNAC-si Mfap4.760有效敲低Mfap4。

[0679] Grhpr-乙醛酸和羟基丙酮酸还原酶

[0680] 第二个确定的靶标是具有羟基丙酮酸还原酶、乙醛酸还原酶和D-甘油酸脱氢酶活

性的酶。两个以Grhpr为靶标的shRNAs在筛选中被大量富集(图1)。验证遵循与Mfap4所述相同的方式。首先,生成稳定的细胞系并确定shRNA的敲低效率(图10A-B)。两种shRNA都表现出很强的靶向敲低能力。伤口愈合试验支持在Grhpr敲低条件下更快的愈合和更快的增殖(图10C-D)。同样,利用FAH-/-小鼠,比较了Grhpr靶向和对照shRNA之间的再增殖。在这些条件下,Grhpr敲低加速了肝脏的再增殖,所有注射shGrhpr的小鼠在1:30稀释后仍然存活,而所有对照注射shNC小鼠均死亡(图11)。接下来,肝脏被完全再增殖,以便每个肝细胞表达shGrhpr或非靶向对照shRNA(图12A)。在2/3部分肝切除术的急性肝损伤模型中,Grhpr敲低加速了Ki67阳性细胞早期峰值所指示的再生(图12B-D)。此外,将慢性TAA治疗应用于表达shGrhpr的再增殖的FAH-/-小鼠肝脏,显示与对照相比肝损伤减少和纤维化减少(图13)。然而,在西方饮食小鼠模型中,Grhpr敲低似乎无法防止NAFLD相关疾病进展和纤维化发展(图14)。

[0681] 有趣的是,NAFLD患者队列显示在NASH晚期纤维化和肝硬化阶段,肝脏中Grhpr表达显著降低,但不是非常明显(图15A)。

[0682] 类似于靶向Mfap4的实验设置,在Grhpr敲低条件下研究了肝癌的发展(图30A)。FAH-/-小鼠注射了p/T-FAHIG-shGrhpr和SB13质粒的组合,用于肝脏再增殖。最初5%到10%的肝细胞会稳定整合。注射后NTBC停药后,肝脏将再增殖,因此几乎每个肝细胞都会表达靶向Grhpr的shRNA。注射后1年收获肝脏并评估肝肿瘤的发展。在FAH-/-小鼠中未观察到GFP阳性肿瘤,肝脏完全重新增殖(图30B-C),表明肝脏中Grhpr的长期敲低不会诱发肝癌并且是安全的

[0683] 此外,具有稳定表达shRNA的HepG2细胞是通过逆转录病毒转染和选择产生的(图31A)。通过qPCR和蛋白质印迹使用RNA或全细胞裂解物(微管蛋白用作上样对照)确定Grhpr敲低。鉴定了几种靶向人Grhpr的独立shRNA(图31B),它们导致人肝癌细胞系HepG2中有效的Grhpr敲低(图31C)。

[0684] 按照与靶向Mfap4所述相同的方式生成靶向Grhpr的修饰的siRNA-GalNAC缀合物(图32A,表11;SEQ ID NO:7094)。BNLCL.2细胞系;转染后72小时。分别使用6μM和11μM进行蛋白质印迹分析表明,与乱序对照相比,缀合物GalNAC-si Grhpr.361可有效抑制Grhpr。

[0685] Itfg1-包含整合素alphaFG-GAP重复蛋白1

[0686] 首先测试了顶部富集的shRNA和额外的独立shRNA的靶向敲低效率。通过qPCR和蛋白质印迹(图16A-B),两种shRNA都显示出良好的靶向敲低。利用稳定的细胞系,Itfg1敲低在体外强烈加速伤口愈合(图16C)。发明人随后利用FAH-/-小鼠并进行了再增殖测定(图16D)。与筛选结果一致,两种Itfg1敲低都会加速再增殖(图16E-G)。有趣的是,如果输入质粒被进一步稀释,在某些时候,具有稳定整合的肝细胞数量应该不足以补偿NTBC停用后的肝细胞损失(图16H右图)。在1:30稀释时,所有注射shItfg1的小鼠仍然存活,而所有注射shCTRL的小鼠死亡(图16H左图)。这进一步支持Itfg1敲低介导的加速,因为只有在shItfg1的情况下,肝细胞扩张得足够快以补偿肝细胞损失。与此一致,在肝完全再增殖后,观察到Itfg1敲低对慢性TAA诱导的肝损伤和纤维化的保护作用(图17)。

[0687] 在小鼠西方饮食NAFLD模型(图35A)中,Itfg1的敲低减弱了纤维化的发展(图35B-F),这已经可以在宏观上看到(图18A)。表达非靶向对照shRNA的小鼠肝脏表面粗糙提示存在晚期纤维化。相反,表达shItfg1的肝脏表面提示纤维化明显减少。此外,使用HistoIndex

专有AI病理学系统进行的客观分析进一步表明,通过Itfg1敲低可显著减少脂肪变性(图35E-F)。来自我们的NAFLD患者队列的表达数据表明,在疾病进展期间肝脏中没有主要的表达变化(图18B),表明存在转录后调节。Itfg1在健康肝组织和NASH、肝硬化和肝细胞癌中表达(图18C-D)。来自人类蛋白质图谱的数据显示,Itfg1的低表达与肝癌患者的存活率增加有关(图18F)。有趣的是,到目前为止,对Itfg1知之甚少,因此它代表了一个有趣的肝病新靶点。生成稳定的人HepG2细胞系并确定不同Itfg1 shRNA的敲低效率显示出对人Itfg1的强靶向敲低(图18F-G)。

[0688] 同样,利用FAH-/-小鼠,肝脏完全再增殖3个月,以便每个肝细胞表达shItfg1或非靶向对照shRNA(shNC)。之后,移除2/3的肝脏并监测肝脏再生(图33A)。在2/3部分肝切除术的急性肝损伤模型中,更早的峰值和更高数量的Ki67阳性细胞提示,部分肝切除术后Itfg1敲低加速再生(图33B-C)。在小鼠中Itfg1敲低1年后未观察到恶性疾病和GFP阳性肿瘤(图34)。约95%GFP阳性肝细胞提示shItfg1组和对照组的肝脏都完全再增殖。

[0689] 为了研究在用shItfg1或非靶向对照shRNA完全再增殖后通路激活的差异,分离来自完全再增殖的肝脏的蛋白质用于进一步的广泛蛋白质阵列分析(图36A)。在进行广泛的蛋白质阵列后,进行了聚焦蛋白质印迹实验。据观察,ITFG1的敲低会影响MKK6、JNK和RPS6信号。特别地,与对照相比,P-MKK6/P-MKK3在Itfg1敲低的情况下被激活得更多(图36B)。根据STRING数据库,所有提示的蛋白质都在相互作用并与细胞生长和增殖相关(图36C)。

[0690] 产生了修饰的siRNA-GalNAC缀合物以靶向Itfg1(图37A,表11;SEQ ID NO:7095和7096)。6μM和11μM的蛋白质印迹分析分别显示,与对照相比,两种不同的缀合物GalNAC-siItfg1.698和GalNAC-siItfg1.680可有效敲低Itfg1(图37B)。

[0691] 小鼠肺细胞系和小鼠成肌细胞系中的Mfap4或Itfg1敲低

[0692] 使用小鼠肺细胞系CCL206和小鼠成肌细胞系CRL1722生成稳定细胞系,各自表达shRNA-shMfap4、shItfg1或对照shNC(图38A)。Mfap4的敲低以及Itfg1的敲低加速了小鼠肺细胞和小鼠成肌细胞的伤口愈合。这些结果表明,Mfap4和Itfg1的敲低不仅增强了肝脏的增殖和再生,还增强了肺和成肌细胞的增殖和再生。

[0693] 实施例3-EMULSION+500筛选和靶标验证

[0694] 独立于TAA慢性损伤诱导筛选,还使用包含1780个靶向467个基因的shRNA的聚焦shRNA文库进行功能遗传筛选。这467个基因是,对应于我们的NAFLD患者队列中发现的差异上调基因的小鼠同源基因(图19A)。该筛选是在两种基于饮食的NAFLD小鼠模型中进行的,即"西方饮食"(WD)模型(图4)和胆碱缺乏型L-氨基酸定义的高脂肪饮食(CDHFD)模型(图20)。CDHFD是一种非常有侵略性且快速的模型,可在8周内导致NASH和晚期纤维化。相比之下,WD大约需要半年时间才能达到这个阶段。与TAA筛选类似,shRNA文库通过水动力尾静脉注射(HDTV)输送到肝脏。结合转座子的构建体与表达睡美人13转座酶的质粒,可在约5%至10%的肝细胞中实现稳定整合。注射后,开始相应的饮食暴露,直到达到具有晚期纤维化的NASH。收获肝脏后,分离基因组DNA,扩增部分shRNA表达盒,并通过NGS对丰度进行测序。鉴定出富集的shRNA,这表明这些shRNA在脂肪肝疾病的背景下具有优势。

[0695] 在CDHFD模型中,大多数shRNA被耗尽(图19B)。有趣的是,基于归一化的shRNA丰度水平的主成分分析,可以看到我们的CDHFD与正常饮食暴露组小鼠之间的明显分离(图19C)。然后进行深入差异丰度shRNA分析。六个用于验证的shRNA/靶标(图19D)是基于大多

数动物的可靠富集而确定的。重要的是，由于该库是根据相关的人类患者数据设计的，并且这是一个功能性基因筛选，因此筛选中的评分已经可以看作是第一个验证步骤。

[0696] ABCC4——ATP结合盒亚家族C成员4(MRP4)

[0697] 此靶标是介导胆汁成分流入到血液中的转运蛋白。有趣的是，在所有对照饮食暴露的小鼠中，仅检测到少量相对读数，而在5只CDHFD小鼠中有3只可见明显富集(图21A-B)。此外，该基因的表达在人类患者队列的疾病进展过程中增加(图21C)。与炎症、纤维化和气球样变评分相关的表达也显著增加。

[0698] PAK3——p21(RAC1)激活激酶3

[0699] 该靶标是丝氨酸-苏氨酸激酶。在5只小鼠中的4只中观察到靶向PAK3的shRNA富集(图22A-B;SEQ ID NO:9)。PAK3的表达在肝硬化和纤维化评分为4的NAFLD患者中显著上调(图22C)。由于肝脏和胰腺在发育过程中均来源于前肠内胚层，因此有趣的是，Pak3被描述为β细胞分化的调节剂。在这种情况下，Pak3促进细胞周期退出，因此具有抗增殖功能。因此，这也是肝病和再生的一个非常有趣的靶标，正如AML12成体肝细胞系中Pak3的稳定敲低所证实的那样，它加速了伤口愈合(图39)。

[0700] TRNP1——TMF1调节的核蛋白1

[0701] 该靶标是一种DNA结合因子，在大脑发育和加速细胞周期进程中起着至关重要的作用。到目前为止，没有描述与肝脏相关的功能。在对照喂养的小鼠中，检测到靶向shTrnp1表达细胞(低相对读数)的一致选择。然而，CDHFD的5只小鼠中有4只显示shTrnp1富集(图23A-B;SEQ ID NO:13)。我们的人类NAFLD患者队列显示肝脏中Trnp1的复杂基因表达模式。在早期疾病阶段，我们观测到下调，但在肝硬化阶段上调(图23C)。与脂肪变性期间的情况一致，我们观测到进行性下调。

[0702] APLN——爱帕琳肽(Apelin)

[0703] 该靶标编码一种肽，该肽可作为G蛋白偶联的爱帕琳肽受体的内源性配体。在5只CDHFD小鼠的3只中，观察到与对照相比靶向Apln的shRNA的强烈富集(图24A-B;SEQ ID NO:11)。基于NAFLD患者队列，观察到肝硬化阶段的显著上调并且与纤维化评分4分一致(图24C)。已有文献表明Apln通过ERK信号促进肝纤维化。此外，Apln被描述为在NAFLD患者和脂肪肝大鼠中有所不同，并建议作为诊断标志物。重要的是，编码的蛋白质被加工成活性肽片段，使其难以被经典药物方法靶向，并且是基于RNAi的治疗的理想选择。

[0704] KIF20A——驱动蛋白家族成员20A

[0705] 该靶标编码胞质分裂所需的有丝分裂驱动蛋白。在5只CDHFD小鼠中的3只中，观察到与对照相比靶向Kif20a的shRNA的强烈富集(图25A-B;SEQ ID NO:12)。基于NAFLD患者队列数据，Kif20a的表达在疾病进展期间增加(图25C)。此外，Kif20a的高表达与HCC患者的生存率低有关。有趣的是，Kif20a敲低会影响胞质分裂，从而导致更高的多倍性。在许多慢性肝病中也可以看到更高的多倍体。

[0706] LTB——淋巴毒素β

[0707] 该靶标编码TNF家族的II型膜蛋白。与对照相比，在5只CDHFD小鼠中的4只中可见靶向LTB的shRNA的强烈富集(图26A-B;SEQ ID NO:10)。基于NAFLD患者队列数据，除肝硬化阶段外，LTB的表达在疾病进展期间持续增加(图26C)。还观察到基于脂肪变性、炎症、气球样变和纤维化评分的显著表达增加。有趣的是，LTB被发现可以调节肝脏再生，与肥胖有关，

并且缺乏淋巴毒素途径的动物被证明可以抵抗饮食引起的肥胖。

[0708] 此外,一项基于NAFLD患者队列,靶向自上而下的调基因(top down-regulated)的功能性基因筛选也正在进行中。此外,功能基因组筛选也即将结束。在此设置中,本发明人在达到脂肪变性后进展为NASH之前仅通过诱导shRNA表达,为了特异性用于NAFLD疾病进展的调节剂筛选全基因组(小鼠中32个shRNA库,约2500至3000shRNA)(图27)。

[0709] siRNA引导链列表:

[0710] siRNA引导链与有义-环-反义RNA结构的反义链相同。该序列等于mRNA中靶向序列的反向互补序列。该列表显示了21bp的siRNA引导链。SEQ ID NO:15和19用于实施例中。浅灰色标记、粗体和下划线是具有最高-DSIR预测分数并通过全基因组传感器预测算法预测的siRNA引导链(SEQ ID NO:349-351、457、465、468、470、473、1483、1485、1486、1488-1490、2209、2225、2234、5061、5062、5390-5993、5967、5970、5971、6977、6978和6993)。

[0711] 序列同一性

[0712] 为了确定两个或多个氨基酸或核酸序列之间的同一性百分比,可以以本领域技术人员已知的各种方式实现成对和多重序列比对,例如,使用可公开获得的计算机软件,例如ClustalOmega(Söding,J.2005,生物信息学21,951-960),T-coffee(Noredame等2000,J.Mol.Biol.(2000)302,205-217),Kalign(Lassmann和Sonnhammer 2005,BMC生物信息学,6(298))和MAFFT(Katoh和Standley 2013,分子生物学与进化,30(4)772-780)软件。使用此类软件时,例如对于空位罚分和扩展罚分,优选使用默认参数。

[0713] 表格

[0714] 表1:小鼠(mus musculus):

[0715]

SEQ ID NO	siRNA_id	siRNA引导链/AS序列
1	Mfap4.1356	UUCAGAGUUGAGCAGUAGCCG
2	Mfap4.760	UUGAGGGAGUAAUAGAAGCCU

[0716]

3	Grhpr.361	UUCUGCAGUGGCAUCUGUCAG
4	Grhpr.1024	UACAGCUUGAGUUCGCUGGGC
5	Grhpr.1025	UUACAGCUUGAGUUCGCUGGG
6	Iftg1.698	UUAGAGGCAGUCAAUGUCGUG
7	Itfg1.680	UUGAAGUCCAUAAUCAGUGGU
8	Abcc4	UCGAAUUUGUUCACGUCGUUG
9	Pak3	UGUGUAAACAGUUCCUGAUGC
10	Ltb	UCUGGUGUAGAAUCCGCAGCU
11	Apln	UCAAGGAGAGCCAGAGCAGCA
12	Kif20a	UAAUUGACUUGUUUCAUCUAG
13	Trnp1	UGACUUAGUGGGGGUCGGAGU

[0717] 人(homo sapiens):

[0718] 表2.MFAP4的结果.分数阈值:70.设计:siRNA 21 nt.

[0719]

SEQ ID NO	siRNA_id	siRNA引导链/AS序列	SEQ ID NO	siRNA_id	siRNA引导链/AS序列
14	1	AUAGAUGUCGUCACAGUCCAG	181	168	UCUGCACAAAGAGGUCCUGGU
15	2	UAUUAUGUUAUUAUUACACUG	182	169	UGCCUCUCGGAAGAGGCCUGG
16	3	UUGUAGUCAUUCCAGCCGCGG	183	170	UGCUCAGCUUAGCACACUAGG
17	4	UUAUUGAGACCUUCAGUCCCU	184	171	ACUUCUGCUUCAGUGUCAGGA
18	5	UAGAACCAUGUGCCUCUCGGA	185	172	AUUAUUAUGUUAUUAUUACAC
19	6	UAUUGAGACCUUCAGUCCCUA	186	173	UCAUGUCACAGAAGACGGGCA
20	7	UCACACUGCACUGCUCAGCUU	187	174	AGAUGAGGUACACGCCGUCUG
21	8	UUCUGCACCUGACUCCAGGUG	188	175	GUUGUUCUCAAAGUCCUCCAA
22	9	UCGAAGGUAGAGAACUUCUGG	189	176	UCAACACCCAGAGGGUAUGGG
23	10	UCAGCUUAGCACACUAGGGUG	190	177	AUUCAGGUUCUGAAGGUUUAU
24	11	UAGGACACCAUCAGCAGGGGA	191	178	CUGAAGGUUUAUUGAGACCUU
25	12	UUUAUUGAGACCUUCAGUCCC	192	179	UGGAGAGAAGCAGCAGCAGCG
26	13	UUGGAGGCAACUCAUUCUCAU	193	180	UCAAAGUCCUCCAAGUCCACU
27	14	UAUGUUAUUAUUACACUGUCU	194	181	UUGAGAGCAGCCCAGAGGAGU
28	15	UCGCAGCUCAUACUUCUGCUU	195	182	UUGGUGGGAGGGAUGCUGAAG
29	16	UAGAUGUCGUCACAGUCCAGG	196	183	UAGUCAUUCCAGCCGCGGAAG
30	17	UUAUGUUAUUAUUACACUGUC	197	184	AUGGACCACAAAGGCCUGCAG
31	18	UUGGUGCUCGGGAAUCAGCAG	198	185	AAUACAAGGUUCCCUUCUGCA
32	19	UAAACCUCUCAACACCCAGAG	199	186	CAUGGUUUGAGAGCAGCCCAG
33	20	UAGUAGAAGCCCUUCCACUGG	200	187	UCAUUCAGGUUCUGAAGGUUU
34	21	UGUAAGGAGUUGGUGCUCGGG	201	188	UUAUUAUUAUGUUAUUAUUAC
35	22	AUCAGCAGAAGCAUGCAUCAG	202	189	AGGCAACUCAUUCUCAUGGAG
36	23	UGUUAUUAUUACACUGUCUUU	203	190	UGGAGAAGUCAGCGUACUUGG
37	24	UUCAUUCAGGUUCUGAAGGUU	204	191	AGUACUCUCCAUCAGCACGGC
38	25	UUCUGCACAAAGAGGUCCUGG	205	192	AUACAAGGUUCCCUUCUGCAC
39	26	UCUCCAGAGCAUCUCCUCGGA	206	193	ACUGCUCAGCUUAGCACACUA
40	27	UUUGAGAGCAGCCCAGAGGAG	207	194	CUAGAAUACACCAUGGGCCCU
41	28	UUGAGGGAGUAGUAGAAGCCC	208	195	UCAGCAGAAGCAUGCAUCAGG
42	29	UAUGAUAGUGAGGUGGGCUGG	209	196	UCCUGAGGAGAGAGCUGCGCA
43	30	UAGAAUACACCAUGGGCCCUG	210	197	AUCCUCCUCUGCGCUGACCGC
44	31	UGUAACUUCAGGUGUAGGGGA	211	198	CUCCAGAGCAUCUCCUCGGAU

[0720]

45	32	UUGUAAGGAGUUGGUGCUCGG	212	199	AGUGCCUUCAUGCUGUCAGUU
46	33	UUGUUCUCAAAGUCCUCCAAG	213	200	CACACUGCACUGCUCAGCUUA
47	34	UGAGGGAGUAGUAGAAGCCCU	214	201	CUCUCCAGAGCAUCUCCUCGG
48	35	UUCUGCUUCAGUGUCAGGAGG	215	202	AAAUACAAGGUUCCCUUCUGC
49	36	AUACUUCUGCUUCAGUGUCAG	216	203	UGGAGGCAACUCAUUCUCAUG
50	37	UUAUUAUUACACUGUCUUUUU	217	204	UUCAGGUUCUGAAGGUUUAUU
51	38	AUGUCGUCACAGUCCAGGGGU	218	205	CUGCUCAGCUUAGCACACUAG
52	39	AUGUUAUUAUUACACUGUCUU	219	206	CACAAAGAGGUCCUGGUCCCG
53	40	UCUGCGCUGACCGCGUUCGGG	220	207	UACACCAUGGGCCCUGUUCAC
54	41	UUCCACGGUACUCACCACAGG	221	208	UCAGGAGGUGCAUGUUCUGCA
55	42	AAGGUUUAUUGAGACCUUCAG	222	209	UGUCAGCUGUUGGGACAGGUU
56	43	UAAGGAGUUGGUGCUCGGGAA	223	210	AGCAGAGGGAGCACUCAUGGA
57	44	UGUCAGGAGGUGCAUGUUCUG	224	211	GAGACCUUCAGUCCCUACCCA
58	45	AUUAUGUUAUUAUUACACUGU	225	212	ACUCGCAGCUCAUACUUCUGC
59	46	UCCUCCUCUGCGCUGACCGCG	226	213	ACUCAUUCUCAUGGAGCCCAG
60	47	UGAAGGUUUAUUGAGACCUUC	227	214	UGGUCCCGGUCGAAGGUAGAG
61	48	AAGAUGGACCACAAAGGCCUG	228	215	CUGUGAAAUACAAGGUUCCCU
62	49	UUCAGUGUCAGGAGGUGCAUG	229	216	UACCCACUCCCAGCCCUGCAG
63	50	UAGAUGAGGUACACGCCGUCU	230	217	UUCUCAAAGUCCUCCAAGUCC
64	51	UCAUACUUCUGCUUCAGUGUC	231	218	AGCCGCGGAAGAAACUUACUG
65	52	UUAGGAAUGGAUGCCCUGGGU	232	219	AGAUGUCGUCACAGUCCAGGG
66	53	AUGGAGACCAUGGGUGUCCAG	233	220	AGCACUCAUGGAGACCAUGGG
67	54	UACUUCUGCUUCAGUGUCAGG	234	221	ACUCUCCAUCAGCACGGCCGA
68	55	UUCAUGCUGUCAGUUCUGCUC	235	222	CUUCAGUGUCAGGAGGUGCAU
69	56	AAGCAGGACAAGAUGGACCAC	236	223	GAAGCUGAGUAUGAUAGUGAG
70	57	AUUCUCAUGGAGCCCAGCCAG	237	224	CAGGAGGUGCAUGUUCUGCAG
71	58	UGCGGAACCAGAAGGCUCCUG	238	225	CAUCUCAGUGCGUUUGAGGGA
72	59	AGAGAUUGUCCUCUGCUCCCU	239	226	AGUGUAACUUCAGGUGUAGGG
73	60	AAGUCCUCCAAGUCCACUCGC	240	227	ACAAGGUUCCCUUCUGCACCU
74	61	UCCAAGUCCACUCGCAGCUCA	241	228	AGGUUUAUUGAGACCUUCAGU
75	62	UUCAGUCCCUACCCACUCCCA	242	229	CUCCUCUGCGCUGACCGCGUU
76	63	UGUUCACACUGCACUGCUCAG	243	230	AUUGUCCUCUGCUCCCUCAUG
77	64	UAGGAAUGGAUGCCCUGGGUG	244	231	CACUCGCAGCUCAUACUUCUG
78	65	AACCUCUCAACACCCAGAGGG	245	232	UCCACUUCCCGCCCUCGGUGG
79	66	UGGGCAUAGAUGUCGUCACAG	246	233	CAGGCUAGAACCAUGUGCCUC
80	67	UGGGACAUGGUUUGAGAGCAG	247	234	AAAGAGGUCCUGGUCCCGGUC
81	68	UCCACGGUACUCACCACAGGG	248	235	CUCGGGAAUCAGCAGAAGCAU
82	69	AAGACCUCAUAUGCAUGCCUA	249	236	ACGGGCACAGGCACACUGGGG
83	70	AGCUUGUAGUCAUUCCAGCCG	250	237	CUCUCCAUCAGCACGGCCGAA
84	71	UCAUGCUGUCAGUUCUGCUCA	251	238	UCAGGUUCUGAAGGUUUAUUG
85	72	UGUUGGGACAGGUUGGAGGCA	252	239	AGUUCUGCACAAAGAGGUCCU
86	73	AAGCUGAGUAUGAUAGUGAGG	253	240	UAGAAGCCCUUCCACUGGGCC
87	74	UGUUGUUCUCAAAGUCCUCCA	254	241	AGUAUGAUAGUGAGGUGGGCU
88	75	UCUGCUUCAGUGUCAGGAGGU	255	242	ACAGGUUGGAGGCAACUCAUU
89	76	UGUUUCAGGGUGGUGUGCGGU	256	243	ACCAUGUGCCUCUCGGAAGAG
90	77	UGUGCCUCUCGGAAGAGGCCU	257	244	AGCUGUUGGGACAGGUUGGAG

[0721]

91	78	UGUAGUCAUUCCAGCCGCGGA	258	245	ACCUCUCCAGAGCAUCUCCUC
92	79	UAUUAUUAUUAUGUUAUUAUU	259	246	UCCUCUGCGCUGACCGCGUUC
93	80	UAUUAUUAUGUUAUUAUUACA	260	247	GGUCAUGUCACAGAAGACGGG
94	81	UCAGUCCCUACCCACUCCCAG	261	248	AUGGUUUGAGAGCAGCCCAGA
95	82	UUAUUAUGUUAUUAUUACACU	262	249	UCAGGGUGGUGUGCGGUAGCU
96	83	UAGGACAGGGAGUCACCUGCC	263	250	UACAAGGUUCCCUUCUGCACC
97	84	UACUCUCCAUCAGCACGGCCG	264	251	AAGAGGUCCUGGUCCCGGUCG
98	85	UGAGUAUGAUAGUGAGGUGGG	265	252	UCCAGCCGCGGAAGAAACUUA
99	86	AUGGAGAAGUCAGCGUACUUG	266	253	CUCAUAUGCAUGCCUACCUUG
100	87	AUGAUAGUGAGGUGGGCUGGG	267	254	AAGGUUCCCUUCUGCACCUGA
101	88	UGGUAGGACAGGGAGUCACCU	268	255	UGCUGUCAGUUCUGCUCAGAG
102	89	UGUCAGUUCUGCUCAGAGUGG	269	256	AACACCCAGAGGGUAUGGGGA
103	90	UCUCAAAGUCCUCCAAGUCCA	270	257	GUAGAUGAGGUACACGCCGUC
104	91	UCUGAAGGUUUAUUGAGACCU	271	258	UAGGCCGUGUUGUUCUCAAAG
105	92	AUUAUUAUUAUGUUAUUAUUA	272	259	AGAUGGGACAUGGUUUGAGAG
106	93	UACACGCCGUCUGACUGGUAG	273	260	UUCCACUGGGCCCAGUUGAUG
107	94	UUGUCCUCUGCUCCCUCAUGU	274	261	CAGCUGUUGGGACAGGUUGGA
108	95	UGUGAAAUACAAGGUUCCCUU	275	262	AGCCCUGCAGAGAUUGUCCUC
109	96	UCCUGGUCCCGGUCGAAGGUA	276	263	CAUACUUCUGCUUCAGUGUCA
110	97	AGCAGAAGCAUGCAUCAGGGG	277	264	UUCUGAAGGUUUAUUGAGACC
111	98	GAUGUCGUCACAGUCCAGGGG	278	265	AGGACAGGGAGUCACCUGCCC
112	99	AUGAGGUACACGCCGUCUGAC	279	266	ACAAGAUGGACCACAAAGGCC
113	100	UUUCAGGGUGGUGUGCGGUAG	280	267	AGAGGUCCUGGUCCCGGUCGA
114	101	UCCACAGUGAGGAAGCAGGAC	281	268	AGCUGAGUAUGAUAGUGAGGU
115	102	UUUGAGGGAGUAGUAGAAGCC	282	269	UCCCUACCCACUCCCAGCCCU
116	103	UCGGAUCCCGGAGACCUGGGG	283	270	AGGCUCCUGAGGAGAGAGCUG
117	104	UUCCCUUCUGCACCUGACUCC	284	271	AGACCAUGGGUGUCCAGGGGA
118	105	UGCAGAGAUUGUCCUCUGCUC	285	272	GUCCACUCGCAGCUCAUACUU
119	106	AUCUCAGUGCGUUUGAGGGAG	286	273	AUUGAGACCUUCAGUCCCUAC
120	107	UCGGUGGUCAUGUCACAGAAG	287	274	AUGAGGCCUGUGAAAUACAAG
121	108	CUGAGUAUGAUAGUGAGGUGG	288	275	UCACAGAAGACGGGCACAGGC
122	109	UGAAAUACAAGGUUCCCUUCU	289	276	AGAUUGUCCUCUGCUCCCUCA
123	110	AGGUUCUGAAGGUUUAUUGAG	290	277	AGACCUUCAGUCCCUACCCAC
124	111	UGGUCAUGUCACAGAAGACGG	291	278	CUGUUCACACUGCACUGCUCA
125	112	UUCCAGCCGCGGAAGAAACUU	292	279	GUAGGACACCAUCAGCAGGGG
126	113	UGAUAGUGAGGUGGGCUGGGG	293	280	GUGUAACUUCAGGUGUAGGGG
127	114	CAUGCUGUCAGUUCUGCUCAG	294	281	GAGACCAUGGGUGUCCAGGGG
128	115	UCAGCUGUUGGGACAGGUUGG	295	282	CAACUCAUUCUCAUGGAGCCC
129	116	ACAUGGUUUGAGAGCAGCCCA	296	283	CUGACUGGUAGCCCUGGGCAU
130	117	UAAGUUGGUGGGAGGGAUGCU	297	284	GGAAGAAACUUACUGAGCCAU
131	118	CAAGGUUCCCUUCUGCACCUG	298	285	CGGAAGAAACUUACUGAGCCA
132	119	CUCAGCUUAGCACACUAGGGU	299	286	CUGUCAGUUCUGCUCAGAGUG
133	120	AGAGCAUCUCCUCGGAUCCCG	300	287	CCCAGCUUGUAGUCAUUCCAG
134	121	UCCUCGGAUCCCGGAGACCUG	301	288	AAGCCCUUCCACUGGGCCCAG
135	122	CAUAGAUGUCGUCACAGUCCA	302	289	GUACACGCCGUCUGACUGGUA
136	123	AACCAGAAGGCUCCUGAGGAG	303	290	GCUAAACCUCUCAACACCCAG

[0722]

137	124	CUUGUAGUCAUUCCAGCCGCG	304	291	AGAAGCAGCAGCAGCGGCAGG
138	125	AGGCCUGUGAAAUACAAGGUU	305	292	UCAGUGUCAGGAGGUGCAUGU
139	126	UCCCUUCUGCACCUGACUCCA	306	293	AGAGAAGCAGCAGCAGCGGCA
140	127	UGUGGUAGGACAGGGAGUCAC	307	294	UGACUGGUAGCCCUGGGCAUA
141	128	UGAGGAAGCAGGACAAGAUGG	308	295	CUGCUUCAGUGUCAGGAGGUG
142	129	AGCAUCUCCUCGGAUCCCGGA	309	296	CACGGUACUCACCACAGGGGA
143	130	AGAACCAUGUGCCUCUCGGAA	310	297	CUCGGUGGUCAUGUCACAGAA
144	131	UGGUGCUCGGGAAUCAGCAGA	311	298	AAGGAGUUGGUGCUCGGGAAU
145	132	GUUCUGCACAAAGAGGUCCUG	312	299	GAGUAUGAUAGUGAGGUGGGC
146	133	GUCGAAGGUAGAGAACUUCUG	313	300	GGAAUCAGCAGAAGCAUGCAU
147	134	AGGUACACGCCGUCUGACUGG	314	301	CUAGAACCAUGUGCCUCUCGG
148	135	AACUCAUUCUCAUGGAGCCCA	315	302	CUCGCAGCUCAUACUUCUGCU
149	136	AUGCUGAAGAUGGGACAUGGU	316	303	UGCUUCAGUGUCAGGAGGUGC
150	137	UGCUGAAGAUGGGACAUGGUU	317	304	UCCUCCAAGUCCACUCGCAGC
151	138	UGCGCAGUUCUGCACAAAGAG	318	305	AGGAGUGCCUUCAUGCUGUCA
152	139	UAGCCCUGGGCAUAGAUGUCG	319	306	GUCCUCCAAGUCCACUCGCAG
153	140	AAGACGGGCACAGGCACACUG	320	307	ACACUGCACUGCUCAGCUUAG
154	141	AUGCUGUCAGUUCUGCUCAGA	321	308	GAGUAGUAGAAGCCCUUCCAC
155	142	AAAGUCCUCCAAGUCCACUCG	322	309	GUAGUCAUUCCAGCCGCGGAA
156	143	AGUAGAAGCCCUUCCACUGGG	323	310	CUGCAGAGAUUGUCCUCUGCU
157	144	UGUCCUCUGCUCCCUCAUGUG	324	311	AUGGGCCCUGUUCACACUGCA
158	145	UCCACUCGCAGCUCAUACUUC	325	312	AUAGGCCGUGUUGUUCUCAAA
159	146	UCGGGAAUCAGCAGAAGCAUG	326	313	AUGGGACAUGGUUUGAGAGCA
160	147	AUCAGCACGGCCGAAGCCCAG	327	314	GAGGGAGUAGUAGAAGCCCUU
161	148	GUUAUUAUUACACUGUCUUUU	328	315	GACAGGUUGGAGGCAACUCAU
162	149	UGCGCUGACCGCGUUCGGGGA	329	316	CCUCAUAUGCAUGCCUACCUU
163	150	ACAAAGAGGUCCUGGUCCCGG	330	317	AAUCAGCAGAAGCAUGCAUCA
164	151	AAGUUGGUGGGAGGGAUGCUG	331	318	CCAGGCUAGAACCAUGUGCCU
165	152	UGCACCUGACUCCAGGUGUAA	332	319	UGCACAAAGAGGUCCUGGUCC
166	153	UGCACUGCUCAGCUUAGCACA	333	320	CGUGGAGAGAAGCAGCAGCAG
167	154	AGUCCUCCAAGUCCACUCGCA	334	321	CUGCACCUGACUCCAGGUGUA
168	155	UUCACACUGCACUGCUCAGCU	335	322	CUCCAAGUCCACUCGCAGCUC
169	156	UCAUAUGCAUGCCUACCUUGG	336	323	AGUAGUAGAAGCCCUUCCACU
170	157	UGAGGAGAGAGCUGCGCAGUU	337	324	UCAGUGCGUUUGAGGGAGUAG
171	158	CAGCUCAUACUUCUGCUUCAG	338	325	GGUAGGACAGGGAGUCACCUG
172	159	UGUCACAGAAGACGGGCACAG	339	326	CAGGGUGGUGUGCGGUAGCUG
173	160	AAACCUCUCAACACCCAGAGG	340	327	AGACGGGCACAGGCACACUGG
174	161	UCUGCACCUGACUCCAGGUGU	341	328	CACAGUGAGGAAGCAGGACAA
175	162	ACAGUGAGGAAGCAGGACAAG	342	329	CUUCAUGCUGUCAGUUCUGCU
176	163	UGGUUUGAGAGCAGCCCAGAG	343	330	GGAGAGAAGCAGCAGCAGCGG
177	164	UCUGACUGGUAGCCCUGGGCA	344	331	UGAGGUACACGCCGUCUGACU
178	165	UCAUCUCAGUGCGUUUGAGGG	345	332	CUCCUGAGGAGAGAGCUGCGC
179	166	UGAAGAUGGGACAUGGUUUGA	346	333	AUCUCCUCGGAUCCCGGAGAC
180	167	CAGCUUAGCACACUAGGGUGG	347	334	UGAGACCUUCAGUCCCUACCC

[0723] 表3.GRHPR的结果.分数阈值:70.设计:siRNA 21 nt.

[0724]

SEQ ID NO	siRNA_id	siRNA引导链/AS序列	SEQ ID NO	siRNA_id	siRNA引导链/AS序列
348	1	UUCUGGGCUCGUCACAUCCAG	402	55	GAUGUUGAUGAACACAGCUGU
349	2	**UGAUGUUGAUGAACACAGCUG**	403	56	AAAUCUCUGGACACCGAAUGG
350	3	**AUGUUGAUGAACACAGCUGUU**	404	57	UCAGGGUCAGGAGAGGGUGGU
351	4	**UAGACACAAACUCUGCCUGGA**	405	58	UUUCCUUCAUCUUCUGGAAGA
352	5	UUCUGGAAGAAGUCCUUGUUG	406	59	AAGAAGUCCUUGUUGCAGAGU
353	6	UUGUUGCAGAGUCCCUCGGUU	407	60	CUGCCUGGAAUUCUGCUGCUU
354	7	UCACAUCCAGUCCAGCAGCUG	408	61	UCGUCCUGGUUUACGACGUCG
355	8	AUCUUCUGGAAGAAGUCCUUG	409	62	UGAACACAGCUGUUUCCUUCA
356	9	UGGAAGAAGUCCUUGUUGCAG	410	63	GAACACAGCUGUUUCCUUCAU
357	10	UUUGUAGGCAGUGGUUCUGGG	411	64	CAGUCCAGCAGCUGCAAUCUU
358	11	UGUUGAUGAACACAGCUGUUU	412	65	ACAUCCAGUCCAGCAGCUGCA
359	12	AAUCUCUGGACACCGAAUGGU	413	66	UCCUUGUUGCAGAGUCCCUCG
360	13	UUCUGCUGCUUCCUCAGGCCU	414	67	AGACACAAACUCUGCCUGGAA
361	14	UACAGAAAUCUCUGGACACCG	415	68	AGUCCAGCAGCUGCAAUCUUA
362	15	UCGUCACAUCCAGUCCAGCAG	416	69	AAUUCUGCUGCUUCCUCAGGC
363	16	UUGAUGAACACAGCUGUUUCC	417	70	UGCUGCUUCCUCAGGCCUGGG
364	17	UUGCAGAGUCCCUCGGUUGCA	418	71	ACAGCUGUUUCCUUCAUCUUC
365	18	UGAUGAACACAGCUGUUUCCU	419	72	CUUCUGGAAGAAGUCCUUGUU
366	19	UCAUCUUCUGGAAGAAGUCCU	420	73	AAACUCUGCCUGGAAUUCUGC
367	20	UCUGCUGCUUCCUCAGGCCUG	421	74	CACAGCUGUUUCCUUCAUCUU
368	21	UCGGUUGCAGGUGUUAAGGAG	422	75	UCUGGGCUCGUCACAUCCAGU
369	22	UUGUAGGCAGUGGUUCUGGGC	423	76	AUCCAGUCCAGCAGCUGCAAU
370	23	UUCCUUCAUCUUCUGGAAGAA	424	77	AGCAGCUGCAAUCUUACCACU
371	24	UCUGCCUGGAAUUCUGCUGCU	425	78	UGCUUCCUCAGGCCUGGGCUG
372	25	UUCUUCAGGGUCAGGAGAGGG	426	79	UGUAGGCAGUGGUUCUGGGCU
373	26	UGGAAUUCUGCUGCUUCCUCA	427	80	UACAGGUCGUCCUGGUUUACG
374	27	AGCUGUUUCCUUCAUCUUCUG	428	81	CAUCCAGUCCAGCAGCUGCAA
375	28	UGUUUCCUUCAUCUUCUGGAA	429	82	AGAGUCCCUCGGUUGCAGGUG
376	29	UUCAUCUUCUGGAAGAAGUCC	430	83	UCUUCAGGGUCAGGAGAGGGU
377	30	AUGAACACAGCUGUUUCCUUC	431	84	UCCUUCAUCUUCUGGAAGAAG
378	31	ACAGAAAUCUCUGGACACCGA	432	85	CCUUGUUGCAGAGUCCCUCGG
379	32	UUGCAGGUGUUAAGGAGCAGG	433	86	AACACAGCUGUUUCCUUCAUC
380	33	UCUCUGGACACCGAAUGGUUU	434	87	AGUCCCUCGGUUGCAGGUGUU
381	34	UCUUCUGGAAGAAGUCCUUGU	435	88	GUUGCAGGUGUUAAGGAGCAG
382	35	UGGUACAGGUCGUCCUGGUUU	436	89	UCUGGAAGAAGUCCUUGUUGC
383	36	CUGAUGUUGAUGAACACAGCU	437	90	GAUGAACACAGCUGUUUCCUU
384	37	GUAGACACAAACUCUGCCUGG	438	91	CUGGUUUACGACGUCGCCCCU
385	38	AUGGUUUCAGACGCCGAGCAA	439	92	CUGGUACAGGUCGUCCUGGUU
386	39	AACUCUGCCUGGAAUUCUGCU	440	93	CUGUUUCCUUCAUCUUCUGGA
387	40	AUCUCUGGACACCGAAUGGUU	441	94	AGGCCUGGUACAGGUCGUCCU
388	41	UAGGCAGUGGUUCUGGGCUCG	442	95	ACGACGAUGAAAUCAGAUUGG
389	42	UGUACAGAAAUCUCUGGACAC	443	96	AUUCUGCUGCUUCCUCAGGCC
390	43	UGUUGCAGAGUCCCUCGGUUG	444	97	CAGCUGCAAUCUUACCACUGG
391	44	UGCUGAUGUUGAUGAACACAG	445	98	GCAGCUGCAAUCUUACCACUG

392	45	UUCAGGGUCAGGAGAGGGUGG	446	99	AGUUCUUCAGGGUCAGGAGAG
393	46	CUUGUUGCAGAGUCCCUCGGU	447	100	ACCGAAUGGUUUCAGACGCCG
394	47	ACUCUGCCUGGAAUUCUGCUG	448	101	ACAGUUCUUCAGGGUCAGGAG
395	48	CAGAAAUCUCUGGACACCGAA	449	102	GUCCUUGUUGCAGAGUCCCUC
396	49	UGAAAUCAGAUUGGGCAGCCA	450	103	GCUGUUUCCUUCAUCUUCUGG
397	50	CAUCUUCUGGAAGAAGUCCUU	451	104	AAUGGUUUCAGACGCCGAGCA
398	51	UGCAGAGUCCCUCGGUUGCAG	452	105	UCUGGACACCGAAUGGUUUCA
399	52	AGUCCUUGUUGCAGAGUCCCU	453	106	ACAAACUCUGCCUGGAAUUCU
400	53	AAGUCCUUGUUGCAGAGUCCC	454	107	UGGUUUGUAGGCAGUGGUUCU
401	54	UCCUGGUUUACGACGUCGCCC	455	108	CAAACUCUGCCUGGAAUUCUG
			456	109	CUGCUGAUGUUGAUGAACACA

[0725] 表4.ITFG1的结果.分数阈值:70.设计:siRNA 21 nt.

SEQ ID NO	siRNA_id	siRNA引导链/AS序列	SEQ ID NO	siRNA_id	siRNA引导链/AS序列
457	1	**UAUAAAUACACAAACACUGGA**	970	514	AUGAGCAAGUAAAUCUUUAUG
458	2	UAGAUCACCAUUGAAAUCCAU	971	515	UUUGUAAGUGGUUGAAUUAGG
459	3	UAGAAUAAGAAGCAAGACCAA	972	516	AACUACCACAUAUUGACCACU
460	4	UUGCAUUGAAGUCUGAAUGUA	973	517	UCAAACAAUGACUUUGUAAGU
461	5	UUGACCACUUACUCUGUGCUA	974	518	AAUUCUUGGAGAGUACUAUAA
462	6	UUAAUGUUUACAGUAACUCAA	975	519	CUUACUGUGCUACCAAGUCAG
463	7	UAUACAUGAUAUAAGGUCCAG	976	520	ACAAUUAGCUGGGAAUUUGGA
464	8	UUAUCUUACGAGGACAGUCAU	977	521	UGGAGUACAUGCAACACAUUC
465	9	**UUAUAAAUACACAAACACUGG**	978	522	AGAAAUGUGAUUGAAGAUUUG
466	10	UUUAGGUCUGUCAGCUCCCAG	979	523	UGCAUUCCCAGAUGCUGCCUA
467	11	UAUCAAUGCACUGUGAUUCUU	980	524	UAAAUUCCCUCCUAAUAGUAU
468	12	**UAUUGCUGAAAUCUUGUAGGA**	981	525	AUUCUUUGUAUAUCCUUUACU
469	13	AUAUUGACCACUUACUCUGUG	982	526	UUCCAAUAAUUACCAUGGGAU
470	14	**UACUUGUAGUGGUCAAUGCUG**	983	527	UUCUUGAAAGAUACCUUUACU
471	15	UUACUCUGUGCUAGGCACCAA	984	528	UGAGCAAGUAAAUCUUUAUGU
472	16	AUUUAUUUGAAUACUUUCCAA	985	529	CUGAAUGUAAAUUAUAGACUU
473	17	**UAUGGAAUGACAAUUAGCUGG**	986	530	UGUGAGGGUAUGGAAUGACAA
474	18	UAGGACUGGAACCCACUGCUU	987	531	AAUGUUCUUCAUUAUCACAUG
475	19	UAAUAUGAGCAAGUAAAUCUU	988	532	ACAGACACCGAUGAGAGCUAU
476	20	UAAGUCUAAUAAGAUCAUCUA	989	533	CCAACUUCGAGGGACAUUGUG
477	21	UUUACUUAGCACUACAAUGUC	990	534	UAGUACUGACAGAGAAGUUUC
478	22	UUAUAGACUUCUCCAAGUGUU	991	535	UUCACAGCUUGCAUUAUUACA
479	23	UGACCUGCUGUGAUGAAGCUG	992	536	CAUAUUGACCACUUACUCUGU
480	24	AUACUUUCCAAUAAUUACCAU	993	537	AGGGACUACACUUGUUAUCAA
481	25	UUGCGCUCCGACCUAAACCAA	994	538	UUAUCACAUGAUAAGGAUAAG
482	26	UAGACUUUAAACAUUCGACGC	995	539	AAUUACCAUGGGAUACAUCAU
483	27	UUAUUAGCAUUGAUAAACUUU	996	540	ACUACACUUGUUAUCAAUGCA
484	28	UAGAACACAGACCACUAAGAA	997	541	UACAAUGUCCAAGAUUCCAUC
485	29	UUCUUUAGUAUGACCAGAGCG	998	542	AUUUGCAUUGAAGUCUGAAUG
486	30	UAGCACUACAAUGUCCAAGAU	999	543	AUGAAGGGUAAUUGGAAUUGG
487	31	UUGAGUAUGGUCAUAUUGUUA	1000	544	ACUACAGAAUAGAGAACCCAA

[0726]

[0727]

488	32	UAUAGCAGUAAGCAGAACAAU	1001	545	GAGAGCUAUAGCAGUAAGCAG
489	33	UGACUGUCCAACCACCAUCAU	1002	546	AGAAUGUGGAAUUCGCAUUUU
490	34	AAUCUUUAUGUCAAUCACCAA	1003	547	UCCAGGUUGAUUCACUCCAAA
491	35	AUUAUUAGCAUUGAUAAACUU	1004	548	UUUCAAGAAAUCAAAUGUUCU
492	36	UAUUGUAGUCUCCAAUAUGAA	1005	549	ACCUAAACCAAGCACGUUGUA
493	37	UUAGUAUGACCAGAGCGUCUG	1006	550	AAUAUAGUACUGACAGAGAAG
494	38	AUAAAUACACAAACACUGGAG	1007	551	GAUCUCACUAAGUAGAUGGUA
495	39	UUGAAUUAGGAGUUUAAGGCA	1008	552	UGUACAGCACUACAGAAUAGA
496	40	UUGUAGGACUGGAACCCACUG	1009	553	UGUAAUAUUAAAGGCAAGUCA
497	41	UAGGAGUUUAAGGCAAGUCUG	1010	554	UUCCUUUCAAGAAAUCAAAUG
498	42	UAUCAGGAAUUAGAUCACCAU	1011	555	AUCCAUUUGAGAAUCUCCAUC
499	43	UCGUCAGGAAUAAAUCUGCUG	1012	556	UAUCACAUGAUAAGGAUAAGU
500	44	UUGAUUUAGGUCUGUCAGCUC	1013	557	CAAUGCACUGUGAUUCUUGAA
501	45	UAUUUAUUUGAAUACUUUCCA	1014	558	UGGAGAGCUAAAUGUGCGGAU
502	46	UAUUUCUAUAAUUAGAUGUAU	1015	559	UAAGAUUAUAAAUACACAAAC
503	47	UUGUAGUGGUCAAUGCUGGAU	1016	560	AUAAGAUUAUAAAUACACAAA
504	48	UGGAAUGACAAUUAGCUGGGA	1017	561	UCUUGGAGAGUACUAUAAUUU
505	49	UUGUAUAUCCUUUACUUAGCA	1018	562	AACAAUAUUACUUGGUGUAAG
506	50	AUUAUAAAUACACAAACACUG	1019	563	UCAAGAAAUCAAAUGUUCUUC
507	51	UAUAGUACUGACAGAGAAGUU	1020	564	UGUCGUCAGGAAUAAAUCUGC
508	52	UAAACAUUCGACGCGCCUCUU	1021	565	GAGUACAUGCAACACAUUCCA
509	53	AUUAAUAAUGACAACUACCAC	1022	566	UAUGACCAGAGCGUCUGGAUA
510	54	UUGUUAUCAAUGCACUGUGAU	1023	567	UCCAACCACCAUCAUAUUUUG
511	55	UAUCAAGUCUAUGUAUUUCUA	1024	568	CUGCAAAUGCUGACUGUCCAA
512	56	UUGGAGAGCUAAAUGUGCGGA	1025	569	UCCGACCUAAACCAAGCACGU
513	57	UUUCCAAUAAUUACCAUGGGA	1026	570	UGUCAGCUCCCAGUAGACUUU
514	58	UAUUGUUAGGAUCUAAUGUUU	1027	571	AUUCUAUCAAGUCUAUGUAUU
515	59	UAGUAUGACCAGAGCGUCUGG	1028	572	CUUAGCACUACAAUGUCCAAG
516	60	UUAAUAAUGACAACUACCACA	1029	573	UGAGAAUAGAAAUGUGAUUGA
517	61	UAAGGCAAGUCUGUCUUACUG	1030	574	AAGCACGUUGUAUGGUAGUUG
518	62	AAGUCUAAUAAGAUCAUCUAA	1031	575	UAGGGUGCAUUCUGGUCUGCC
519	63	UAAGCAGAACAAUAUUACUUG	1032	576	UCAAUGCACUGUGAUUCUUGA
520	64	UUGAAAGAUACCUUUACUUUG	1033	577	UCCAAGUGUUUGAGAAUAGAA
521	65	UACUGUGCUACCAAGUCAGAG	1034	578	UCCAAUAUGAAGGGUAAUUGG
522	66	UAAGCACUUCACAUACAUCAU	1035	579	CUUUCCAAUAAUUACCAUGGG
523	67	UUUGGAAUGAUUGCAGUCCAC	1036	580	UUAAUAUGAGCAAGUAAAUCU
524	68	UAUAAUUAGAUGUAUAAGUCU	1037	581	UUUCCUUUCAAGAAAUCAAAU
525	69	UAAUUAGAUGUAUAAGUCUAA	1038	582	UGACUUUGUAAGUGGUUGAAU
526	70	UAAAUUAUAGACUUCUCCAAG	1039	583	GUAAGCAGAACAAUAUUACUU
527	71	AUAUGUCAGAAGGACAUCCAU	1040	584	AUUCCAUCUUCGUAAAUGUCA
528	72	UCUUUGUAUAUCCUUUACUUA	1041	585	UCUUACGAGGACAGUCAUUAG
529	73	UUGGAGAGUACUAUAAUUUUU	1042	586	AAAUGUGAUUGAAGAUUUGCA
530	74	UUAAUUCUUGGAGAGUACUAU	1043	587	ACAUAUUCAAACCAUAUUUAU
531	75	AUAAUUAGAUGUAUAAGUCUA	1044	588	UGUGACAUAUUCAAACCAUAU
532	76	UAAGAAGCAAGACCAAGUCAA	1045	589	UUUGAAUACUUUCCAAUAAUU
533	77	UAGGGCACAUUAAUUCUUGGA	1046	590	AAUGCCUAAUGACUCCGUGAU

[0728]

534	78	UCUGUCUUACUGUGCUACCAA	1047	591	AUUUGAUUUAGGUCUGUCAGC
535	79	UUCUUUGUAUAUCCUUUACUU	1048	592	AUAGGCAUCACAUGUCCAUUU
536	80	UUAUAAAUAAUAUUUAAUCUC	1049	593	UCAUGAUGCAAAUAAGAUUAU
537	81	UACAUCAUCCCAUUUAAUGUU	1050	594	AGUUGGUUGCUGUUCAUCCAC
538	82	UUGCAUUAUUACAAGGGACGU	1051	595	AAGUCUAUGUAUUUCUAUAAU
539	83	UAAUAAUGACAACUACCACAU	1052	596	UGCACUGUGAUUCUUGAAAGA
540	84	UUUGAUUUAGGUCUGUCAGCU	1053	597	UGACAAUUAGCUGGGAAUUUG
541	85	UUUCAGUUGGUUGCUGUUCAU	1054	598	UGUCCAUUUGCAUACUAGAAA
542	86	UGAUUCUUGAAAGAUACCUUU	1055	599	AUAGAAAUGUGAUUGAAGAUU
543	87	UUGGUUGCUGUUCAUCCACAA	1056	600	UCCAACUUCGAGGGACAUUGU
544	88	UUGCAUUCCCAGAUGCUGCCU	1057	601	UUGAGAAUCUCCAUCAUAAUC
545	89	UAUAUCCUUUACUUAGCACUA	1058	602	GAUCACUAUAUUGUAUGCCAU
546	90	AAUGAUUGCAGUCCACUCUUG	1059	603	UUCAUCCCAGAUCUCACUAAG
547	91	UUGUAUACAUGAUAUAAGGUC	1060	604	UGAGUAUGGUCAUAUUGUUAG
548	92	UUCAACUAAUCAAGUGAACAG	1061	605	UGUGCUACCAAGUCAGAGUAC
549	93	UUAAAGGCAAGUCACAUAGCA	1062	606	CAAACUGGAAGGUACUAGUGG
550	94	UUACAGUAACUCAAGUAUUAG	1063	607	ACACAAACACUGGAGUACAUG
551	95	AAUAUGAGCAAGUAAAUCUUU	1064	608	AUAUCAGGAAUUAGAUCACCA
552	96	AAUAAUGACAACUACCACAUA	1065	609	AAUGUUUACAGUAACUCAAGU
553	97	AUGUCGUCAGGAAUAAAUCUG	1066	610	UGUUUACAGUAACUCAAGUAU
554	98	UAUCUUACGAGGACAGUCAUU	1067	611	ACAUGCUUAGAUACAAAGUAA
555	99	UUACUUAGCACUACAAUGUCC	1068	612	AUCACCAUUGAAAUCCAUAAU
556	100	AUUUAGGUCUGUCAGCUCCCA	1069	613	UAUUUCUUCAUGCCUGAAAAU
557	101	UUUAUUUGAAUACUUUCCAAU	1070	614	UCAAGUCUAUGUAUUUCUAUA
558	102	UCGAGGGACAUUGUGAGGGUA	1071	615	CAGAACAAUAUUACUUGGUGU
559	103	UUCCAUCUUCGUAAAUGUCAA	1072	616	UAGUUAAUAUGAGCAAGUAAA
560	104	AAGAAUAUUUCUUCAUGCCUG	1073	617	CUGAAAUCUUGUAGGACUGGA
561	105	AUCUUGUAGGACUGGAACCCA	1074	618	AAACAUUCGACGCGCCUCUUC
562	106	UACUUAGCACUACAAUGUCCA	1075	619	UUCCUGCUCAUUUAAUUAUUU
563	107	UAAUUGGAAUUGGUAUUUCAG	1076	620	UGGGAAGAUAUGUCAGAAGGA
564	108	UUUAAUGUUUACAGUAACUCA	1077	621	UUUCAAUAAGGAAUAUUUAUU
565	109	UUGCUGUUCAUCCACAAAUGG	1078	622	AUGACUCCGUGAUAUAUUCAC
566	110	UGAAUGCCUAAUGACUCCGUG	1079	623	CAAACACUGGAGUACAUGCAA
567	111	UCAAACUGGAAGGUACUAGUG	1080	624	AAUGACUUUGUAAGUGGUUGA
568	112	AACAGCUCCUAAUUCACUCUU	1081	625	AAUGUCGUCAGGAAUAAAUCU
569	113	UCCAAUAUAGUACUGACAGAG	1082	626	UUCCAUUAUGUAAUAUUAAAG
570	114	UUCAAGAAAUCAAAUGUUCUU	1083	627	UUUGCAUUCCCAGAUGCUGCC
571	115	UUAAGAAGACAUGUUAACAUG	1084	628	UCAUAUUGUUAGGAUCUAAUG
572	116	UAAAGGCAAGUCACAUAGCAU	1085	629	AAGUGUUUGAGAAUAGAAAUG
573	117	UACACAAACACUGGAGUACAU	1086	630	AAGAUAACAGCUCCUAAUUCA
574	118	UGAAUUAGGAGUUUAAGGCAA	1087	631	AUUCUUGAAAGAUACCUUUAC
575	119	AAUUUGAUUUAGGUCUGUCAG	1088	632	AGUUUAAGGCAAGUCUGUCUU
576	120	UUUACAGAGGUUAAACAAGAG	1089	633	ACUACCACAUAUUGACCACUU
577	121	AAGAACAAUAACUUUAACAAA	1090	634	AGGAGUUUAAGGCAAGUCUGU
578	122	UAAAUAAUAUUUAAUCUCCCC	1091	635	UUCAGUUGGUUGCUGUUCAUC
579	123	AUAUUGUUAGGAUCUAAUGUU	1092	636	AUUUAAUGUUUACAGUAACUC

[0729]

580	124	UAUUUAUUAAGAAGACAUGUU	1093	637	UCACAUGUCCAUUUGCAUACU
581	125	UAGAUGUAUAAGUCUAAUAAG	1094	638	UGCCCUUAUUGCUGAAAUCUU
582	126	UAAGUAGAUGGUACUCUUUUG	1095	639	UGUAUAAGUCUAAUAAGAUCA
583	127	AACUAAUCAAGUGAACAGCCA	1096	640	UACAGAGGUUAAACAAGAGCC
584	128	UACAUGCAACACAUUCCACAA	1097	641	AAUUAGAUGUAUAAGUCUAAU
585	129	UUUGCAUUGAAGUCUGAAUGU	1098	642	GAGAAUAGAAAUGUGAUUGAA
586	130	UUUGAGAAUAGAAAUGUGAUU	1099	643	UGUCCAUCUCCAUCAAAGUCU
587	131	UAAGUGGUUGAAUUAGGAGUU	1100	644	UUCAAACAAUGACUUUGUAAG
588	132	UUUAUUAAGAAGACAUGUUAA	1101	645	AAUGUAAAUUAUAGACUUCUC
589	133	UUGGAAUUGGUAUUUCAGUUG	1102	646	GUAUACAUGAUAUAAGGUCCA
590	134	AUCAAGUCUAUGUAUUUCUAU	1103	647	AGACUUCUCCAAGUGUUUGAG
591	135	UUCAUUAUCACAUGAUAAGGA	1104	648	UACAGAAUAGAGAACCCAAAU
592	136	AACAAUGACUUUGUAAGUGGU	1105	649	CUUGUAGUGGUCAAUGCUGGA
593	137	AUUGAGUAUGGUCAUAUUGUU	1106	650	UUUGUAUAUCCUUUACUUAGC
594	138	UACAGUUGUAUACAUGAUAUA	1107	651	UUCUCCAAGUGUUUGAGAAUA
595	139	UACCAAGUCAGAGUACCCGAU	1108	652	UCAAACCAUAUUUAUUUGAAU
596	140	UAUAAGUCUAAUAAGAUCAUC	1109	653	AAUGACUCCGUGAUAUAUUCA
597	141	UGGUAUUUCAGUUGGUUGCUG	1110	654	AUUCUUGGAGAGUACUAUAAU
598	142	AAGCAGAACAAUAUUACUUGG	1111	655	CAUCAAAGUCUGCAAAUGCUG
599	143	AAAUACACAAACACUGGAGUA	1112	656	AGACAUGUUAACAUGCUUAGA
600	144	UGCAUUAUUACAAGGGACGUU	1113	657	UGUGAUUGAAGAUUUGCAUUC
601	145	UUGUAAGUGGUUGAAUUAGGA	1114	658	AAGAUACCUUUACUUUGGGUU
602	146	UACUUGGUGUAAGAUACAGUU	1115	659	AGAAUAUUUCUUCAUGCCUGA
603	147	UUAAUUUGAUUUAGGUCUGUC	1116	660	AUUUGCAUCUACAGUUGUAUA
604	148	AAUAAGAUUAUAAAUACACAA	1117	661	UCCAUUUGAGAAUCUCCAUCA
605	149	UUGGAUUCAUUUGUGAUACCA	1118	662	UCCAAAGAAUAUUUCUUCAUG
606	150	UAAGCAUCUGCUUCAAAGUUA	1119	663	AAUAAUUACCAUGGGAUACAU
607	151	AGACUUUAAACAUUCGACGCG	1120	664	UGGAAAUGUGAAGUUCACAAU
608	152	ACAUAUUGACCACUUACUCUG	1121	665	ACACCGAUGAGAGCUAUAGCA
609	153	UGACAGAGAAGUUUCCAUCCA	1122	666	ACUGGAGUACAUGCAACACAU
610	154	UAGGUCUGUCAGCUCCCAGUA	1123	667	AGGUCUGUCAGCUCCCAGUAG
611	155	AUCUACAGUUGUAUACAUGAU	1124	668	UUAGGAGUUUAAGGCAAGUCU
612	156	UAUGUAUUUCUAUAAUUAGAU	1125	669	AUAUAGUACUGACAGAGAAGU
613	157	ACCACUAAGAACAAUAACUUU	1126	670	CCAUUUGAGAAUCUCCAUCAU
614	158	UGUGAUGAAGCUGAAUGCCUA	1127	671	UGUCUUACUGUGCUACCAAGU
615	159	UCAGAUACCCAUUUGCAUCUA	1128	672	ACAGCUUGCAUUAUUACAAGG
616	160	AUUAGCAUUGAUAAACUUUUU	1129	673	AGUAGACUUUAAACAUUCGAC
617	161	UAACAGCUCCUAAUUCACUCU	1130	674	UACAGUAACUCAAGUAUUAGC
618	162	AUAAUGACAACUACCACAUAU	1131	675	UGAGAGCUAUAGCAGUAAGCA
619	163	UAUUAAUAAUGACAACUACCA	1132	676	ACCAUUGAAAUCCAUAAUUAG
620	164	UAUUUGAAUACUUUCCAAUAA	1133	677	AGCUUGCAUUAUUACAAGGGA
621	165	UAAAUGCAUGAGAAUGUGGAA	1134	678	CAUAUUUCAAACUGGAAGGUA
622	166	UAAUGUUUACAGUAACUCAAG	1135	679	AACCAAGCACGUUGUAUGGUA
623	167	UACAGCACUACAGAAUAGAGA	1136	680	UCUGAAUGUAAAUUAUAGACU
624	168	UUGGUGUAAGAUACAGUUUGG	1137	681	ACCAUAUUUAUUUGAAUACUU
625	169	AAUGUGAUUGAAGAUUUGCAU	1138	682	CUUGUUAUCAAUGCACUGUGA

[0730]

626	170	UGUAAGUGGUUGAAUUAGGAG	1139	683	AAAUCAAAUGUUCUUCAUUAU
627	171	AUUACUUGGUGUAAGAUACAG	1140	684	UAUGGUCAUAUUGUUAGGAUC
628	172	UUUACAGUAACUCAAGUAUUA	1141	685	AUCUUCAGUCAGAUCAAUAAA
629	173	UCGUAAAUGUCAAAGAAGGUG	1142	686	UAUGGUAGUUGGAGAGCUAAA
630	174	UUGGUAUUUCAGUUGGUUGCU	1143	687	UCCUUAAUUUGAUUUAGGUCU
631	175	ACACUUGUUAUCAAUGCACUG	1144	688	AUCCCAGAUCUCACUAAGUAG
632	176	UUCACAUACAUCAUCCCAUUU	1145	689	AAUAAGAAGCAAGACCAAGUC
633	177	AACUGGAAGGUACUAGUGGUG	1146	690	AAACCGGUGGGCUUCUUGUCG
634	178	UAGGAUCUAAUGUUUGAUUUU	1147	691	AGAUCUCACUAAGUAGAUGGU
635	179	UCUUUAGUAUGACCAGAGCGU	1148	692	AUUUCUAUAAUUAGAUGUAUA
636	180	UUAUGUAAUAUUAAAGGCAAG	1149	693	UGGAAUGAUUGCAGUCCACUC
637	181	UACUGACAGAGAAGUUUCCAU	1150	694	UUCAGUCAGAUCAAUAAAUGC
638	182	AUGACUUUGUAAGUGGUUGAA	1151	695	CACAUGUCCAUUUGCAUACUA
639	183	AUUACAAGGGACGUUCUCCAG	1152	696	GUCAGGAAUAAAUCUGCUGUA
640	184	UCUGUGCUAGGCACCAAGCUA	1153	697	ACCCAUUUGCAUCUACAGUUG
641	185	UACCCAUUUGCAUCUACAGUU	1154	698	AGGAUCUAAUGUUUGAUUUUG
642	186	UGCAUCUACAGUUGUAUACAU	1155	699	AUAUUCAAACCAUAUUUAUUU
643	187	UCAUUCUUUGUAUAUCCUUUA	1156	700	AGGUUGAUUCACUCCAAAGGG
644	188	UUAGAUCACCAUUGAAAUCCA	1157	701	GAAUGAUUGCAGUCCACUCUU
645	189	UUGAGAAUAGAAAUGUGAUUG	1158	702	UCGACGCGCCUCUUCACAGCU
646	190	UAUGUCAGAAGGACAUCCAUU	1159	703	AUGACAAUUAGCUGGGAAUUU
647	191	UAAGAACAAUAACUUUAACAA	1160	704	AGAAUAAGAAGCAAGACCAAG
648	192	UUGUGACAUAUUCAAACCAUA	1161	705	AGCUAAGCACUUCACAUACAU
649	193	UUUAGUAUGACCAGAGCGUCU	1162	706	UCCAUUUGCAUACUAGAAAAU
650	194	UUGUAUGGUAGUUGGAGAGCU	1163	707	CACAUAUUGACCACUUACUCU
651	195	UUGCAGUCCACUCUUGUUUUC	1164	708	AUAUUUAUUUGAAUACUUUCC
652	196	UAUUAGCAUUGAUAAACUUUU	1165	709	AAUUGGUAUUUCAGUUGGUUG
653	197	UAGUCUCCAAUAUGAAGGGUA	1166	710	AGCACUACAAUGUCCAAGAUU
654	198	UUUCAAACUGGAAGGUACUAG	1167	711	AUGCCUAAUGACUCCGUGAUA
655	199	AAUUAUAGACUUCUCCAAGUG	1168	712	UCAUCAUGAUGCAAAUAAGAU
656	200	AUAAGCAUCUGCUUCAAAGUU	1169	713	ACCUGCUGUGAUGAAGCUGAA
657	201	AAACUGGAAGGUACUAGUGGU	1170	714	AAACACUGGAGUACAUGCAAC
658	202	AUGACAACUACCACAUAUUGA	1171	715	UGCAUGAGAAUGUGGAAUUCG
659	203	UGUAUUUCUAUAAUUAGAUGU	1172	716	GUCCAAGAUUCCAUCUUCGUA
660	204	AAGUCUGCAAAUGCUGACUGU	1173	717	CUACCACAUAUUGACCACUUA
661	205	UCUCUAUCAUCUGCUUUCUUU	1174	718	UCCAUCAUCAUGAUGCAAAUA
662	206	ACAACUACCACAUAUUGACCA	1175	719	CAAUGUCCAAGAUUCCAUCUU
663	207	UAUUCAAACCAUAUUUAUUUG	1176	720	UUAUUAAGAAGACAUGUUAAC
664	208	UUCGUAAAUGUCAAAGAAGGU	1177	721	AGAAGGACAUCCAUUUGAGAA
665	209	AUUGCUGAAAUCUUGUAGGAC	1178	722	UCAGAGUACCCGAUCACUAUA
666	210	UUCGAGGGACAUUGUGAGGGU	1179	723	AAUACACAAACACUGGAGUAC
667	211	AGUCAUUAGAACACAGACCAC	1180	724	CUGAAUGCCUAAUGACUCCGU
668	212	UAGACUUCUCCAAGUGUUUGA	1181	725	AUGUGAAGUUCACAAUACAAA
669	213	UUAUUGCUGAAAUCUUGUAGG	1182	726	AGCAAGUAAAUCUUUAUGUCA
670	214	ACUAAUCAAGUGAACAGCCAU	1183	727	AAUUGGAAUUGGUAUUUCAGU
671	215	UUGAAGUCUGAAUGUAAAUUA	1184	728	AAUAUUACUUGGUGUAAGAUA

[0731]

672	216	AUGAGAAUGUGGAAUUCGCAU	1185	729	CUUGGUGUAAGAUACAGUUUG
673	217	UGUAAAUUAUAGACUUCUCCA	1186	730	GUGAUUCUUGAAAGAUACCUU
674	218	UAUAGACUUCUCCAAGUGUUU	1187	731	UCACCAUUGAAAUCCAUAAUU
675	219	UUAGGAUCUAAUGUUUGAUUU	1188	732	UGUAGUGGUCAAUGCUGGAUG
676	220	UCUUGUAGGACUGGAACCCAC	1189	733	UCUUCAUUAUCACAUGAUAAG
677	221	UGCUGACUGUCCAACCACCAU	1190	734	AAGUUCAAACAAUGACUUUGU
678	222	UUAGAAUAAGAAGCAAGACCA	1191	735	UAUUUCAAACUGGAAGGUACU
679	223	UGUUAGGAUCUAAUGUUUGAU	1192	736	AAGUCUGAAUGUAAAUUAUAG
680	224	UGGUCAUAUUGUUAGGAUCUA	1193	737	AAUGUCCAAGAUUCCAUCUUC
681	225	UUGAAUACUUUCCAAUAAUUA	1194	738	UGUUAUCUUACGAGGACAGUC
682	226	UGAUUGCAGUCCACUCUUGUU	1195	739	GUGUUUGAGAAUAGAAAUGUG
683	227	UUAAACAUUCGACGCGCCUCU	1196	740	AGACCUUGUGACAUAUUCAAA
684	228	AUGUUUACAGUAACUCAAGUA	1197	741	AGAGCUAUAGCAGUAAGCAGA
685	229	UUACUGUGCUACCAAGUCAGA	1198	742	AAGGGUAAUUGGAAUUGGUAU
686	230	UUCUUCAUUAUCACAUGAUAA	1199	743	UCCUGCUCAUUUAAUUAUUUU
687	231	UGAAUGUAAAUUAUAGACUUC	1200	744	CUGGAGUACAUGCAACACAUU
688	232	UAGCUGGGAAUUUGGAAUGAU	1201	745	ACACAGACACCGAUGAGAGCU
689	233	UAGGCAUCACAUGUCCAUUUG	1202	746	AUCAUGAUGCAAAUAAGAUUA
690	234	UGAUAUAAGGUCCAGGUUGAU	1203	747	AUUUGAAUACUUUCCAAUAAU
691	235	UCUAUGUAUUUCUAUAAUUAG	1204	748	AGAUUAUAAAUACACAAACAC
692	236	UGCAACACAUUCCACAAAGGA	1205	749	GUAGUUGGAGAGCUAAAUGUG
693	237	UUUAAACAUUCGACGCGCCUC	1206	750	AGUCAGAUCAAUAAAUGCAUG
694	238	UUGAAGAUUUGCAUUCCCAGA	1207	751	UUUCAACUAAUCAAGUGAACA
695	239	UGUGAUUCUUGAAAGAUACCU	1208	752	ACUUCGAGGGACAUUGUGAGG
696	240	GUAAAUUAUAGACUUCUCCAA	1209	753	UUAUUACAAGGGACGUUCUCC
697	241	AAAUGCUGACUGUCCAACCAC	1210	754	UGGUUGCUGUUCAUCCACAAA
698	242	UCUUGAAAGAUACCUUUACUU	1211	755	ACAUGUCCAUUUGCAUACUAG
699	243	UACUUUCCAAUAAUUACCAUG	1212	756	ACAGUUGUAUACAUGAUAUAA
700	244	AUUGAAGAUUUGCAUUCCCAG	1213	757	UGCUGCCUACAGCAGUUUCCU
701	245	UGCUGAAAUCUUGUAGGACUG	1214	758	AUUAGAUGUAUAAGUCUAAUA
702	246	AUUCCCUCCUAAUAGUAUCUG	1215	759	UUCGACGCGCCUCUUCACAGC
703	247	UGUAGUCUCCAAUAUGAAGGG	1216	760	AAAUGCAUGAGAAUGUGGAAU
704	248	UGUUUCAACUAAUCAAGUGAA	1217	761	UCUAUAAUUAGAUGUAUAAGU
705	249	UAUAAUUUGCAUCAUUAGAAU	1218	762	GACAGAGAAGUUUCCAUCCAA
706	250	AUUGUUAGGAUCUAAUGUUUG	1219	763	UACAGCAGUUUCCUUUCAAGA
707	251	AUAUCCUUUACUUAGCACUAC	1220	764	CUAUUGAGUAUGGUCAUAUUG
708	252	UGUAUGGUAGUUGGAGAGCUA	1221	765	GUAUAAGUCUAAUAAGAUCAU
709	253	AACAUGCUUAGAUACAAAGUA	1222	766	CAGUCAUUAGAACACAGACCA
710	254	AUGUUCUUCAUUAUCACAUGA	1223	767	AUUCAAUGUCGUCAGGAAUAA
711	255	UACCCGAUCACUAUAUUGUAU	1224	768	AUGAUAUAAGGUCCAGGUUGA
712	256	UGUUCUUCAUUAUCACAUGAU	1225	769	AUUAUCACAUGAUAAGGAUAA
713	257	UUAGCUGGGAAUUUGGAAUGA	1226	770	GUGUUCUUUAGUAUGACCAGA
714	258	UAAAUACACAAACACUGGAGU	1227	771	CAGAGUGUGCCCUUAUUGCUG
715	259	AGGAAUUAGAUCACCAUUGAA	1228	772	AAGCUAAGCACUUCACAUACA
716	260	UUCCCUCCUAAUAGUAUCUGU	1229	773	CUUUAGUAUGACCAGAGCGUC
717	261	UUACUUGGUGUAAGAUACAGU	1230	774	UACGAGGACAGUCAUUAGAAC

[0732]

718	262	AAAGAUACCUUUACUUUGGGU	1231	775	AUGUAUAAGUCUAAUAAGAUC
719	263	UUAGAUGUAUAAGUCUAAUAA	1232	776	CAUAUUGUUAGGAUCUAAUGU
720	264	ACACAUUCCACAAAGGAACAA	1233	777	AUGUCAGAAGGACAUCCAUUU
721	265	UCUACAGUUGUAUACAUGAUA	1234	778	UGUGCUAGGCACCAAGCUAAG
722	266	UGUAUAUCCUUUACUUAGCAC	1235	779	AUUUGCAUCAUUAGAAUAAGA
723	267	UUGUUAGGAUCUAAUGUUUGA	1236	780	CAAAGGGUGUUAUCUUACGAG
724	268	UCUGCAAAUGCUGACUGUCCA	1237	781	AGCAGUAAGCAGAACAAUAUU
725	269	UACCAACGUAGAGAUGGUCAA	1238	782	AGAACAAUAACUUUAACAAAA
726	270	UAAACCAAGCACGUUGUAUGG	1239	783	CAUUUGAGAAUCUCCAUCAUA
727	271	AAGAAAUCAAAUGUUCUUCAU	1240	784	AUGCACUGUGAUUCUUGAAAG
728	272	UCACAUGAUAAGGAUAAGUUU	1241	785	ACACUGGAGUACAUGCAACAC
729	273	UGAAAUCUUGUAGGACUGGAA	1242	786	CCUUAUUGCUGAAAUCUUGUA
730	274	UGUCAGAAGGACAUCCAUUUG	1243	787	AUGACCAGAGCGUCUGGAUAG
731	275	ACUUAGCACUACAAUGUCCAA	1244	788	AGGCCUGCUGGUUGCUUCCAG
732	276	AACUUCGAGGGACAUUGUGAG	1245	789	AGGUUUACAGAGGUUAAACAA
733	277	AUGGAAUGACAAUUAGCUGGG	1246	790	AAAUUAUAGACUUCUCCAAGU
734	278	AUAUUUAUUAAGAAGACAUGU	1247	791	AGAUGCUGCCUACAGCAGUUU
735	279	UACCAUGGGAUACAUCAUUUA	1248	792	UGGUUGGAUUCAUUUGUGAUA
736	280	AUCUUCGUAAAUGUCAAAGAA	1249	793	CAUGAGAAUGUGGAAUUCGCA
737	281	UCUUACUGUGCUACCAAGUCA	1250	794	GUACUGACAGAGAAGUUUCCA
738	282	UCAUUAUCACAUGAUAAGGAU	1251	795	GUCCAGGUUGAUUCACUCCAA
739	283	UAAUUUGAUUUAGGUCUGUCA	1252	796	CCGACCUAAACCAAGCACGUU
740	284	AGUACAUGCAACACAUUCCAC	1253	797	AGUUGGAGAGCUAAAUGUGCG
741	285	AUCAUUCUUUGUAUAUCCUUU	1254	798	CAUAUUGUAGUCUCCAAUAUG
742	286	AAAUAAUAUUUAAUCUCCCCU	1255	799	CAUUAUGUAAUAUUAAAGGCA
743	287	CAAGUCUGUCUUACUGUGCUA	1256	800	CUACACUUGUUAUCAAUGCAC
744	288	AAAGUCUGCAAAUGCUGACUG	1257	801	AACCAUAUUUAUUUGAAUACU
745	289	AUGAUUGCAGUCCACUCUUGU	1258	802	AUAUUAAAGGCAAGUCACAUA
746	290	AAACCAAGCACGUUGUAUGGU	1259	803	ACCAAGCUAAGCACUUCACAU
747	291	AUAAAUAAUAUUUAAUCUCCC	1260	804	GAAAGAUACCUUUACUUUGGG
748	292	UUUGCAUCAUUAGAAUAAGAA	1261	805	UUAAGGCAAGUCUGUCUUACU
749	293	AACACAGACCACUAAGAACAA	1262	806	AAUUUGCAUCAUUAGAAUAAG
750	294	ACAAUGACUUUGUAAGUGGUU	1263	807	CAUGAUAUAAGGUCCAGGUUG
751	295	UUCUAUAAUUAGAUGUAUAAG	1264	808	AUAGCAGUAAGCAGAACAAUA
752	296	AUUUAUUAAGAAGACAUGUUA	1265	809	CAAUAAAUGCAUGAGAAUGUG
753	297	AUUGAAAUCCAUAAUUAGUGG	1266	810	AGAAGUUUCCAUCCAAAUUUU
754	298	AUUAUAGACUUCUCCAAGUGU	1267	811	AAGCAUCUGCUUCAAAGUUAU
755	299	AAUGACAACUACCACAUAUUG	1268	812	CACUUGUUAUCAAUGCACUGU
756	300	AAGUGGUUGAAUUAGGAGUUU	1269	813	AUUCGACGCGCCUCUUCACAG
757	301	AUAGUACUGACAGAGAAGUUU	1270	814	AAGCUGAAUGCCUAAUGACUC
758	302	AAAGAAUAUUUCUUCAUGCCU	1271	815	UCCAUAUUGUAGUCUCCAAUA
759	303	UCCAUCUCCAUCAAAGUCUGC	1272	816	AUAUUAAUAAUGACAACUACC
760	304	UGACAUAUUCAAACCAUAUUU	1273	817	CUUUAAACAUUCGACGCGCCU
761	305	UAGCAGUAAGCAGAACAAUAU	1274	818	CUUCGAGGGACAUUGUGAGGG
762	306	UGACCACUUACUCUGUGCUAG	1275	819	AUGAAGCUGAAUGCCUAAUGA
763	307	AUAAGGUCCAGGUUGAUUCAC	1276	820	GAACCCACUGCUUCAUCCCAG

[0733]

764	308	UAUAGGCAUCACAUGUCCAUU	1277	821	AAAUGUGAAGUUCACAAUACA
765	309	UGUUUGAGAAUAGAAAUGUGA	1278	822	ACCGAUGAGAGCUAUAGCAGU
766	310	AUAGACUUCUCCAAGUGUUUG	1279	823	CUUUGUAUAUCCUUUACUUAG
767	311	UGUCCAAGAUUCCAUCUUCGU	1280	824	GUCGUCAGGAAUAAAUCUGCU
768	312	UUCUAUCAAGUCUAUGUAUUU	1281	825	AGUCUGCAAAUGCUGACUGUC
769	313	AGAAGACAUGUUAACAUGCUU	1282	826	UGUUAUCAAUGCACUGUGAUU
770	314	AUGUACAGCACUACAGAAUAG	1283	827	AUACACAAACACUGGAGUACA
771	315	UAGGCACCAAGCUAAGCACUU	1284	828	GUUGGAGAGCUAAAUGUGCGG
772	316	UCAUUAGAACACAGACCACUA	1285	829	AUUGAAGUCUGAAUGUAAAUU
773	317	UCAUUUAUAAAUAAUAUUUAA	1286	830	CCUUGUGACAUAUUCAAACCA
774	318	AGAAUCUCCAUCAUAAUCCCC	1287	831	UCAGCUCCCAGUAGACUUUAA
775	319	UAAUUCUUGGAGAGUACUAUA	1288	832	ACAGCACUACAGAAUAGAGAA
776	320	AUCUCAGUGAACUAUAAAGAA	1289	833	CUACAAUGUCCAAGAUUCCAU
777	321	AUCCUUUACUUAGCACUACAA	1290	834	ACUGCUUCAUCCCAGAUCUCA
778	322	AUGUCCAUUUGCAUACUAGAA	1291	835	ACCACUUACUCUGUGCUAGGC
779	323	UAAAUCUUUAUGUCAAUCACC	1292	836	AGAAUAGAGAACCCAAAUUUU
780	324	UCCAUCUUCGUAAAUGUCAAA	1293	837	ACUAAGAACAAUAACUUUAAC
781	325	UUUAAGGCAAGUCUGUCUUAC	1294	838	AUUGUGAGGGUAUGGAAUGAC
782	326	ACUAAGUAGAUGGUACUCUUU	1295	839	ACAUCAUUUAUAAAUAAUAUU
783	327	AUGCUGACUGUCCAACCACCA	1296	840	UUCAAACUGGAAGGUACUAGU
784	328	UCAACUAAUCAAGUGAACAGC	1297	841	ACUCCAAAGGGUGUUAUCUUA
785	329	UAUUACAAGGGACGUUCUCCA	1298	842	UGAGGGUAUGGAAUGACAAUU
786	330	UGAAGGGUAAUUGGAAUUGGU	1299	843	ACAAUGUCCAAGAUUCCAUCU
787	331	UGAUUCACUCCAAAGGGUGUU	1300	844	CUAAGUAGAUGGUACUCUUUU
788	332	AUUAAUUCUUGGAGAGUACUA	1301	845	CCAUUUGCAUCUACAGUUGUA
789	333	AUUUGGAAUGAUUGCAGUCCA	1302	846	AAGAAGCAAGACCAAGUCAAG
790	334	UUAACAUGCUUAGAUACAAAG	1303	847	AGUGGUUGAAUUAGGAGUUUA
791	335	AUAAGGAAUAUUUAUUAAGAA	1304	848	UAUGUAAUAUUAAAGGCAAGU
792	336	UAAUUUGCAUCAUUAGAAUAA	1305	849	AAGAUUAUAAAUACACAAACA
793	337	AGCAGAACAAUAUUACUUGGU	1306	850	AAUCUCAGUGAACUAUAAAGA
794	338	CUUAAUUUGAUUUAGGUCUGU	1307	851	CAACUACCACAUAUUGACCAC
795	339	AAUAGAAAUGUGAUUGAAGAU	1308	852	ACAAGGGACGUUCUCCAGUAA
796	340	UAUGAGCAAGUAAAUCUUUAU	1309	853	UGACUCCGUGAUAUAUUCACA
797	341	UUUGAGAAUCUCCAUCAUAAU	1310	854	CUACCAAGUCAGAGUACCCGA
798	342	AGUUCAAACAAUGACUUUGUA	1311	855	AUGAAACCGGUGGGCUUCUUG
799	343	UAGUUGGAGAGCUAAAUGUGC	1312	856	UGUGAAGUUCACAAUACAAAA
800	344	AUAGGGUGCAUUCUGGUCUGC	1313	857	ACUGGAAGGUACUAGUGGUGG
801	345	UUGUAGUCUCCAAUAUGAAGG	1314	858	UAUUAAGAAGACAUGUUAACA
802	346	AUAAGAAGCAAGACCAAGUCA	1315	859	UCUUCACAGCUUGCAUUAUUA
803	347	AUUAUGUAAUAUUAAAGGCAA	1316	860	ACAUGUUAACAUGCUUAGAUA
804	348	UUCUUGGAGAGUACUAUAAUU	1317	861	AAGAUAUGUCAGAAGGACAUC
805	349	UACACUUGUUAUCAAUGCACU	1318	862	GUUUAAGGCAAGUCUGUCUUA
806	350	AAGAAGACAUGUUAACAUGCU	1319	863	AUUCCUGCUCAUUUAAUUAUU
807	351	UUACAAGGGACGUUCUCCAGU	1320	864	GAAGACAUGUUAACAUGCUUA
808	352	CAUCAUUAGAAUAAGAAGCAA	1321	865	AAUAUGAAGGGUAAUUGGAAU
809	353	UUCAAUAAGGAAUAUUUAUUA	1322	866	CAAAUGCUGACUGUCCAACCA

[0734]

810	354	UACAUGAUAUAAGGUCCAGGU	1323	867	UAUAUACAAAGUGCUUUAAAA
811	355	AUUAGAACACAGACCACUAAG	1324	868	UAAUGACUCCGUGAUAUAUUC
812	356	AUUAUUACAAGGGACGUUCUC	1325	869	GUCAUUAGAACACAGACCACU
813	357	UAGUGGUCAAUGCUGGAUGCC	1326	870	AUCCCAUUUAAUGUUUACAGU
814	358	AUCCAUAUUGUAGUCUCCAAU	1327	871	ACAUCAUCCCAUUUAAUGUUU
815	359	AUAUGAGCAAGUAAAUCUUUA	1328	872	AUACCUUUACUUUGGGUUUAA
816	360	UUUGCAUCUACAGUUGUAUAC	1329	873	GAAUAUUUCUUCAUGCCUGAA
817	361	AGUAUGACCAGAGCGUCUGGA	1330	874	GUCUGUCUUACUGUGCUACCA
818	362	UACAAGGGACGUUCUCCAGUA	1331	875	AGUGUUUGAGAAUAGAAAUGU
819	363	UUACGAGGACAGUCAUUAGAA	1332	876	AUCAUCAUGAUGCAAAUAAGA
820	364	AUUAAGAAGACAUGUUAACAU	1333	877	GUAACUCAAGUAUUAGCCCCA
821	365	UGAAGUCUGAAUGUAAAUUAU	1334	878	GUUGUAUACAUGAUAUAAGGU
822	366	ACACAGACCACUAAGAACAAU	1335	879	UCUCACUAAGUAGAUGGUACU
823	367	CACUACAGAAUAGAGAACCCA	1336	880	UGAUGAAGCUGAAUGCCUAAU
824	368	UUCAAACCAUAUUUAUUUGAA	1337	881	UGCGCUCCGACCUAAACCAAG
825	369	UCAAAUGUUCUUCAUUAUCAC	1338	882	CAGCUUGCAUUAUUACAAGGG
826	370	UCAGGAAUAAAUCUGCUGUAA	1339	883	UGGAACCCACUGCUUCAUCCC
827	371	UAUAAGGUCCAGGUUGAUUCA	1340	884	AUAAGUCUAAUAAGAUCAUCU
828	372	ACAAACACUGGAGUACAUGCA	1341	885	AAAGGGUGUUAUCUUACGAGG
829	373	UUUAUAAAUAAUAUUUAAUCU	1342	886	AACGUAGAGAUGGUCAAGAAA
830	374	ACAGAGGUUAAACAAGAGCCA	1343	887	AGGGUAUGGAAUGACAAUUAG
831	375	UGUAGGACUGGAACCCACUGC	1344	888	AUUAGCUGGGAAUUUGGAAUG
832	376	UGUCCAACCACCAUCAUAUUU	1345	889	ACUUCUCCAAGUGUUUGAGAA
833	377	CAGUAGACUUUAAACAUUCGA	1346	890	UCAGUGAACUAUAAAGAAAAA
834	378	ACAUGCAACACAUUCCACAAA	1347	891	UCUUCAGUCAGAUCAAUAAAU
835	379	UCAGAAGGACAUCCAUUUGAG	1348	892	UGGUUGAAUUAGGAGUUUAAG
836	380	UCUAUCAUCUGCUUUCUUUUC	1349	893	AUGGGAUACAUCAUUUAUAAA
837	381	AUCAAUGCACUGUGAUUCUUG	1350	894	CCUUAAUUUGAUUUAGGUCUG
838	382	UUGCAUCAUUAGAAUAAGAAG	1351	895	AUCAAUAAAUGCAUGAGAAUG
839	383	UCAAAGUCUGCAAAUGCUGAC	1352	896	AUUUGAGAAUCUCCAUCAUAA
840	384	AGUCCUAUUGAGUAUGGUCAU	1353	897	UUAGCACUACAAUGUCCAAGA
841	385	UACCACAUAUUGACCACUUAC	1354	898	AGAGUGUGCCCUUAUUGCUGA
842	386	AGUAACUCAAGUAUUAGCCCC	1355	899	UCCCAUAUUUCAAACUGGAAG
843	387	UAACAUGCUUAGAUACAAAGU	1356	900	GACUUUAAACAUUCGACGCGC
844	388	UCACAUACAUCAUCCCAUUUA	1357	901	GAUUGCAGUCCACUCUUGUUU
845	389	AUCAUUUAUAAAUAAUAUUUA	1358	902	GUCCAUCUCCAUCAAAGUCUG
846	390	CUUGUGACAUAUUCAAACCAU	1359	903	ACUUUAAACAUUCGACGCGCC
847	391	UGAUUGAAGAUUUGCAUUCCC	1360	904	CUGUGCUACCAAGUCAGAGUA
848	392	ACUUGUUAUCAAUGCACUGUG	1361	905	UCCUAUUGAGUAUGGUCAUAU
849	393	AGGCAAGUCACAUAGCAUCAA	1362	906	AGUAUAAUUUGCAUCAUUAGA
850	394	UUGAUUCACUCCAAAGGGUGU	1363	907	ACCAACGUAGAGAUGGUCAAG
851	395	AAUGUGAAGUUCACAAUACAA	1364	908	ACAUUCGACGCGCCUCUUCAC
852	396	AGGACAGUCAUUAGAACACAG	1365	909	CAGUUGGUUGCUGUUCAUCCA
853	397	UGUUCUUUAGUAUGACCAGAG	1366	910	CUGUCUUACUGUGCUACCAAG
854	398	UAUUGAGUAUGGUCAUAUUGU	1367	911	AUGCAACACAUUCCACAAAGG
855	399	GUAGUCUCCAAUAUGAAGGGU	1368	912	AGGACUGGAACCCACUGCUUC

[0735]

856	400	AUGUAUUUCUAUAAUUAGAUG	1369	913	UCUCCAAGUGUUUGAGAAUAG
857	401	UACUCUGUGCUAGGCACCAAG	1370	914	UGCUUCAUCCCAGAUCUCACU
858	402	UGUUAACAUGCUUAGAUACAA	1371	915	AAUAUUUCUUCAUGCCUGAAA
859	403	AUAAAUGCAUGAGAAUGUGGA	1372	916	AGAAAUCAAAUGUUCUUCAUU
860	404	AUUUCAAACUGGAAGGUACUA	1373	917	UCUCCAUCAAAGUCUGCAAAU
861	405	UCCAAGAUUCCAUCUUCGUAA	1374	918	UCAAUAAAUGCAUGAGAAUGU
862	406	UCCUUUACUUAGCACUACAAU	1375	919	AUCACAUGAUAAGGAUAAGUU
863	407	AAUACCAACGUAGAGAUGGUC	1376	920	ACAGUCAUUAGAACACAGACC
864	408	ACAUGAUAUAAGGUCCAGGUU	1377	921	UCUGUCAGCUCCCAGUAGACU
865	409	AUCUUUAUGUCAAUCACCAAA	1378	922	CAUUGAAAUCCAUAAUUAGUG
866	410	UGAAAGAUACCUUUACUUUGG	1379	923	CUUUGUAAGUGGUUGAAUUAG
867	411	AAGGCAAGUCUGUCUUACUGU	1380	924	AAGGCAAGUCACAUAGCAUCA
868	412	UGGAAUUGGUAUUUCAGUUGG	1381	925	ACUUUGUAAGUGGUUGAAUUA
869	413	UAUAAAUAAUAUUUAAUCUCC	1382	926	AAAUAAGAUUAUAAAUACACA
870	414	AUAAAUUCCCUCCUAAUAGUA	1383	927	AUACAUCAUCCCAUUUAAUGU
871	415	AUAAUUUGCAUCAUUAGAAUA	1384	928	UAAGGUCCAGGUUGAUUCACU
872	416	ACUUGUAGUGGUCAAUGCUGG	1385	929	GACCACUAAGAACAAUAACUU
873	417	AUCUGCUUCAAAGUUAUUUUU	1386	930	CUGUGAUGAAGCUGAAUGCCU
874	418	UAAGAAGACAUGUUAACAUGC	1387	931	UGCUAGGCACCAAGCUAAGCA
875	419	AAGCACUUCACAUACAUCAUC	1388	932	GUACCCGAUCACUAUAUUGUA
876	420	UACAUCAUUUAUAAAUAAUAU	1389	933	CACCGAUGAGAGCUAUAGCAG
877	421	AUUGACCACUUACUCUGUGCU	1390	934	UCCCAGAUGCUGCCUACAGCA
878	422	UUCAAUGUCGUCAGGAAUAAA	1391	935	CAGUCAGAUCAAUAAAUGCAU
879	423	AUACAUGAUAUAAGGUCCAGG	1392	936	AUGCAUGAGAAUGUGGAAUUC
880	424	AAAUGUUCUUCAUUAUCACAU	1393	937	UGUAUACAUGAUAUAAGGUCC
881	425	AUUCAAACCAUAUUUAUUUGA	1394	938	UCCAAUAAUUACCAUGGGAUA
882	426	CAUUAGAACACAGACCACUAA	1395	939	CAAUAUUACUUGGUGUAAGAU
883	427	UGCUGGUUGCUUCCAGAUGUG	1396	940	AAAGGCAAGUCACAUAGCAUC
884	428	AUUGGAAUUGGUAUUUCAGUU	1397	941	AUUGGUAUUUCAGUUGGUUGC
885	429	UAAUAUUAAAGGCAAGUCACA	1398	942	UCCUUUCAAGAAAUCAAAUGU
886	430	CACUUCACAUACAUCAUCCCA	1399	943	GUAUUUCUAUAAUUAGAUGUA
887	431	UAUCCUUUACUUAGCACUACA	1400	944	UCCAUUAUGUAAUAUUAAAGG
888	432	AAUACUUUCCAAUAAUUACCA	1401	945	AACACUGGAGUACAUGCAACA
889	433	UCCCUCCUAAUAGUAUCUGUG	1402	946	AAGAUUUGCAUUCCCAGAUGC
890	434	AUGUGAUUGAAGAUUUGCAUU	1403	947	GUAGACUUUAAACAUUCGACG
891	435	AGAACAAUAUUACUUGGUGUA	1404	948	CCACUAAGAACAAUAACUUUA
892	436	AAUAUUUAUUAAGAAGACAUG	1405	949	GAUUCUUGAAAGAUACCUUUA
893	437	UCUAUCAAGUCUAUGUAUUUC	1406	950	CAAUUAGCUGGGAAUUUGGAA
894	438	AAUAUUAAAGGCAAGUCACAU	1407	951	AGUCUAUGUAUUUCUAUAAUU
895	439	UAUUUCAGUUGGUUGCUGUUC	1408	952	CACGUUGUAUGGUAGUUGGAG
896	440	GUAUGGAAUGACAAUUAGCUG	1409	953	UGCCUAAUGACUCCGUGAUAU
897	441	UCACAGCUUGCAUUAUUACAA	1410	954	UGAAACCGGUGGGCUUCUUGU
898	442	AAGUCUGUCUUACUGUGCUAC	1411	955	GUUGAUUCACUCCAAAGGGUG
899	443	AGUAUGGUCAUAUUGUUAGGA	1412	956	AAUUAGAUCACCAUUGAAAUC
900	444	UCAAUAAGGAAUAUUUAUUAA	1413	957	UGAUAAAUUCCCUCCUAAUAG
901	445	AAACAAUGACUUUGUAAGUGG	1414	958	AUUCACUCCAAAGGGUGUUAU

[0736]

902	446	UGGAUUCAUUUGUGAUACCAA	1415	959	UGAAUACUUUCCAAUAAUUAC
903	447	UAUUAAAGGCAAGUCACAUAG	1416	960	AAUGCUGACUGUCCAACCACC
904	448	UGGGAAUUUGGAAUGAUUGCA	1417	961	AAUGCACUGUGAUUCUUGAAA
905	449	AAUCUUGUAGGACUGGAACCC	1418	962	GAAUUGGUAUUUCAGUUGGUU
906	450	AUCUCCAUCAAAGUCUGCAAA	1419	963	AUAAUUACCAUGGGAUACAUC
907	451	UUAGAACACAGACCACUAAGA	1420	964	AGAUCAAUAAAUGCAUGAGAA
908	452	UCACUAAGUAGAUGGUACUCU	1421	965	GCUGAAAUCUUGUAGGACUGG
909	453	UUUCUAUAAUUAGAUGUAUAA	1422	966	AUUCAUUUGUGAUACCAAAAA
910	454	UGCAUUGAAGUCUGAAUGUAA	1423	967	GUUCAAACAAUGACUUUGUAA
911	455	UUUGCGCUCCGACCUAAACCA	1424	968	AUUCCAUUAUGUAAUAUUAAA
912	456	UGAUUUAGGUCUGUCAGCUCC	1425	969	GUACAUGCAACACAUUCCACA
913	457	AACCGGUGGGCUUCUUGUCGU	1426	970	AUUCCCAGAUGCUGCCUACAG
914	458	UGAAGAUUUGCAUUCCCAGAU	1427	971	AGUCUGAAUGUAAAUUAUAGA
915	459	UUAUUUGAAUACUUUCCAAUA	1428	972	CACAGCUUGCAUUAUUACAAG
916	460	UCCCAGUAGACUUUAAACAUU	1429	973	CAAUAUGAAGGGUAAUUGGAA
917	461	UCAGUCAGAUCAAUAAAUGCA	1430	974	CAUCUCCAUCAAAGUCUGCAA
918	462	CAUCCAUUUGAGAAUCUCCAU	1431	975	AGUCUAAUAAGAUCAUCUAAA
919	463	UAGAAAUGUGAUUGAAGAUUU	1432	976	UGCUGUGAUGAAGCUGAAUGC
920	464	ACAGCUCCUAAUUCACUCUUG	1433	977	CUUUACUUAGCACUACAAUGU
921	465	UUAGGUCUGUCAGCUCCCAGU	1434	978	AUGUUAACAUGCUUAGAUACA
922	466	AAGACAUGUUAACAUGCUUAG	1435	979	UGCUUAGAUACAAAGUAAAAA
923	467	AUACCCAUUUGCAUCUACAGU	1436	980	AUGGUCAUAUUGUUAGGAUCU
924	468	AAAUCUUUAUGUCAAUCACCA	1437	981	AACAUUCGACGCGCCUCUUCA
925	469	CAGAGGUUAAACAAGAGCCAA	1438	982	UACCUUUACUUUGGGUUUAAA
926	470	AUCAGGAAUUAGAUCACCAUU	1439	983	GUGAUGAAGCUGAAUGCCUAA
927	471	UCCCAUUUAAUGUUUACAGUA	1440	984	AGGGCACAUUAAUUCUUGGAG
928	472	AGGCAAGUCUGUCUUACUGUG	1441	985	ACAGCAGUUUCCUUUCAAGAA
929	473	UCUCAGUGAACUAUAAAGAAA	1442	986	AUGCUUAGAUACAAAGUAAAA
930	474	UAUUGACCACUUACUCUGUGC	1443	987	ACUCCGUGAUAUAUUCACAAA
931	475	AUGUAAAUUAUAGACUUCUCC	1444	988	UCUUUAUGUCAAUCACCAAAA
932	476	UCAGAUCAAUAAAUGCAUGAG	1445	989	GAUUGAAGAUUUGCAUUCCCA
933	477	UGAGAAUGUGGAAUUCGCAUU	1446	990	AUUAGGAGUUUAAGGCAAGUC
934	478	UUGCAUCUACAGUUGUAUACA	1447	991	AAUUUGGAAUGAUUGCAGUCC
935	479	CUUAUUGCUGAAAUCUUGUAG	1448	992	UCCCAGAUCUCACUAAGUAGA
936	480	ACUUGGUGUAAGAUACAGUUU	1449	993	CACUAAGUAGAUGGUACUCUU
937	481	AUAUUGUAGUCUCCAAUAUGA	1450	994	UGCAUCAUUAGAAUAAGAAGC
938	482	ACAUCCAUUUGAGAAUCUCCA	1451	995	AGAUGUAUAAGUCUAAUAAGA
939	483	UUAUCAAUGCACUGUGAUUCU	1452	996	UUGUGAGGGUAUGGAAUGACA
940	484	AUUACCAUGGGAUACAUCAUU	1453	997	AGUCAGAGUACCCGAUCACUA
941	485	ACUUCACAUACAUCAUCCCAU	1454	998	CUGUGCUAGGCACCAAGCUAA
942	486	AUCAAAGUCUGCAAAUGCUGA	1455	999	GUAUAAUUUGCAUCAUUAGAA
943	487	AUCCUUAAUUUGAUUUAGGUC	1456	1000	UAAUUACCAUGGGAUACAUCA
944	488	UGAAGCUGAAUGCCUAAUGAC	1457	1001	CACAUUAAUUCUUGGAGAGUA
945	489	AGCAAGACCAAGUCAAGUGGA	1458	1002	CUUGAAAGAUACCUUUACUUU
946	490	AUUGCAGUCCACUCUUGUUUU	1459	1003	CUGCCUACAGCAGUUUCCUUU
947	491	CAAACAAUGACUUUGUAAGUG	1460	1004	AAGACCAAGUCAAGUGGACAC

[0737]

948	492	UCUAAUAAGAUCAUCUAAAAU	1461	1005	GGAAUUGGUAUUUCAGUUGGU
949	493	AUAACAGCUCCUAAUUCACUC	1462	1006	CCAUAUUUCAAACUGGAAGGU
950	494	UAAGGAAUAUUUAUUAAGAAG	1463	1007	GAACAAUAUUACUUGGUGUAA
951	495	AAGGGUGUUAUCUUACGAGGA	1464	1008	CAAGUCUAUGUAUUUCUAUAA
952	496	UAAUGACAACUACCACAUAUU	1465	1009	AAGAUUCCAUCUUCGUAAAUG
953	497	UAUUACUUGGUGUAAGAUACA	1466	1010	ACAUGAUAAGGAUAAGUUUUU
954	498	AUCAUUAGAAUAAGAAGCAAG	1467	1011	ACAUACAUCAUCCCAUUUAAU
955	499	CAAUAUAGUACUGACAGAGAA	1468	1012	GACAUGUUAACAUGCUUAGAU
956	500	AUUGUAGUCUCCAAUAUGAAG	1469	1013	UGGUAGUUGGAGAGCUAAAUG
957	501	UGACAACUACCACAUAUUGAC	1470	1014	CUAUAGCAGUAAGCAGAACAA
958	502	ACUACAAUGUCCAAGAUUCCA	1471	1015	CUUCAUCCCAGAUCUCACUAA
959	503	UCAGGAAUUAGAUCACCAUUG	1472	1016	CUCUGUGCUAGGCACCAAGCU
960	504	ACCGGUGGGCUUCUUGUCGUU	1473	1017	AAGGUCCAGGUUGAUUCACUC
961	505	AUGUCCAAGAUUCCAUCUUCG	1474	1018	GACUGGAACCCACUGCUUCAU
962	506	AAUAAAUGCAUGAGAAUGUGG	1475	1019	AUCACAUGUCCAUUUGCAUAC
963	507	AAGCAAGACCAAGUCAAGUGG	1476	1020	CUACAGAAUAGAGAACCCAAA
964	508	UCUUCGUAAAUGUCAAAGAAG	1477	1021	AAUGACAAUUAGCUGGGAAUU
965	509	UUACCAUGGGAUACAUCAUUU	1478	1022	GUAAAUCUUUAUGUCAAUCAC
966	510	UUACAGAGGUUAAACAAGAGC	1479	1023	GUAUGGUAGUUGGAGAGCUAA
967	511	UUGCUGAAAUCUUGUAGGACU	1480	1024	CAUCCUUAAUUUGAUUUAGGU
968	512	UUGGAAUGAUUGCAGUCCACU	1481	1025	AUCUUACGAGGACAGUCAUUA
969	513	UAUGAAGGGUAAUUGGAAUUG	1482	1026	CACAUGAUAAGGAUAAGUUUU

[0738] 表5.ABCC4的结果.分数阈值:70.设计:siRNA 21 nt.

[0739]

SEQ ID NO	siRNA_id	siRNA引导链/AS序列	SEQ ID NO	siRNA_id	siRNA引导链/AS序列
1483	1	**UUAACAGUGAUGACUUCCCUG**	1846	364	AGCUUCUCGGUUACAUUUCCU
1484	2	UUGACAAAUACACAGUUCGAA	1847	365	AACAAGUGUCUGCUAACUUCC
1485	3	**UUAAGAUCUAGCUUCUCGGUU**	1848	366	GUGUAAGAACACUGUCACCUG
1486	4	**UAACACUUUAUGAUUGCUCUU**	1849	367	CUUUGAGGUACUGCAACUGAU
1487	5	UUCACUUUCCUCAUUAUCCUU	1850	368	UGAAGCACAUAGGCAACAUCU
1488	6	**UUCAAUAUCAGAAUCUGACUU**	1851	369	UUCUUCCAUGCACGCUGACCA
1489	7	**UUAAACCUGAAUAAAUUCCUA**	1852	370	AAUAAUACCGGAGCUUUCAGA
1490	8	**UAGAAUACCAAUAGAGAUCUU**	1853	371	CAGAUCACCAUCCUCCAACAG
1491	9	UGCACUGAGAGGAUCGUCCAG	1854	372	UUGAGACCAAACCGAAGACUC
1492	10	UCAUCUUCCUCUAAUCUCCGU	1855	373	AAGAUCUAGCUUCUCGGUUAC
1493	11	UAUAACUUCAUUCAUGGUCCU	1856	374	AGGAACUUCUCAGAAUCUUGG
1494	12	UUUGACAAAUACACAGUUCGA	1857	375	UCAUCCAAGUGUCCAAUGUCU
1495	13	AUAACUUCAUUCAUGGUCCUG	1858	376	AUGUCUUUGGAGAAACGAUUU
1496	14	UUAAAGAAGGCUUCUGUGCGU	1859	377	AGGAACUCAGUGUAAGUCCCC
1497	15	UGUAAGAACACUGUCACCUGA	1860	378	CAAAGAAUAAUACCGGAGCUU
1498	16	UAAGAUUUCCAGUAACACUUU	1861	379	UGGAACUGGAGGUUGUUCACU
1499	17	UCAUUCAUGGUCCUGAUCCUG	1862	380	AGCACAUAGGCAACAUCUUGG
1500	18	UCAGAAUCUGACUUGCAGCUU	1863	381	ACGAUUGCCUCUGACACCCUC
1501	19	UACACGGGCAGCAUCUUGCCG	1864	382	UGAUGAGAACAACUUCCCAAA

[0740]

1502	20	AUACAUAUCAUCUUCCUCUAA	1865	383	UUGGUAAUAAGAUUUGAAAAU
1503	21	UGAAGAGUUAACAAGGACGUA	1866	384	UAAUACCGGAGCUUUCAGAAU
1504	22	UUUGUGAAGAGUUAACAAGGA	1867	385	CAAUCGCCUGCAGUGGUCCUG
1505	23	UCUAUCAAAGAAUAAUACCGG	1868	386	UGCAAAGUUUGUGAAGAGUUA
1506	24	UGAUAUCUCAUCAAGUAGCAA	1869	387	AAGAACACGCGUGAGCAGAGG
1507	25	UGACAUUUAGCAUACUUUGUU	1870	388	UCCUAUCUCCAUCCAGAGUAG
1508	26	AAACUUGUUCACAUCAUUGGA	1871	389	AACUUCCGCAUCUACUGCACU
1509	27	UUUACAGUGACAUUUAGCAUA	1872	390	AGAAGGUACGAUUCCUUAGUG
1510	28	AUUUACAGUGACAUUUAGCAU	1873	391	UGCAACUGAUGAGUCACUAAA
1511	29	AAGCACAUAGGCAACAUCUUG	1874	392	UGUCUGCUAACUUCCGCAUCU
1512	30	UUCUCGGUUACAUUUCCUCCU	1875	393	UCACACUGCCGAGGAGCACGU
1513	31	UAAACCUGAAUAAAUUCCUAA	1876	394	AUGCUGACGAUUGCCUCUGAC
1514	32	AAUCUUGGAAAUCUCCUUCUU	1877	395	GUCUGCUAACUUCCGCAUCUA
1515	33	UAUUACUCCUCAGAGUUCCCG	1878	396	CAUACUUUGUUUGUUUGCCCA
1516	34	UUCCUAUUGGAUUUCUAUCAA	1879	397	AGUAACACUUUAUGAUUGCUC
1517	35	AUACCAAUAGAGAUCUUGCUA	1880	398	GAAUAAAUUCCUAAGUACCAG
1518	36	UUUCCAGUAACACUUUAUGAU	1881	399	UCUGGAUUCUUCGGAUGCUGA
1519	37	UUGCUCUUGUUAAAGAAGGCU	1882	400	GACAGCAGAUUGACUAUCUGG
1520	38	UAUCAAAGAAUAAUACCGGAG	1883	401	CUCCAGAGCACCAUCUUUCAA
1521	39	UGAGGUACUGCAACUGAUGAG	1884	402	CAGAAGAACACGCGUGAGCAG
1522	40	UUCCGCAUCUACUGCACUGAG	1885	403	GUUCACAUCAUUGGACAGCAG
1523	41	UGAAUACAUAUCAUCUUCCUC	1886	404	UCUCAAAUUGGUAAUAAGAUU
1524	42	AUCACCAUCCUCCAACAGCUG	1887	405	UCUGACGGCAGCUGACGGUUG
1525	43	UUGCAACUCCUCUCCAAGGUG	1888	406	UUGUUCACUUUCCUCAUUAUC
1526	44	UUGUUAAAGAAGGCUUCUGUG	1889	407	AGCACGGCACUUAACAGUGAU
1527	45	UCUUGAUACACUGCUCUUGCA	1890	408	GUAGCUACAGUUAAACCUGAA
1528	46	UUUCAGAAUUGACUCAAACAU	1891	409	UUUGCCCAGUAUGAAAGCCAC
1529	47	AGUGAUGAGAACAACUUCCCA	1892	410	UGGUCCUGCCCACAGGAAGUG
1530	48	UCAAUAUCAGAAUCUGACUUG	1893	411	AGUUUGUGAAGAGUUAACAAG
1531	49	AAUCUUGAAGCACAUAGGCAA	1894	412	GAUUGUUGAGACCAAACCGAA
1532	50	UCUUCCAUGCACGCUGACCAG	1895	413	CCACAGCUAACAAUUCGCCAG
1533	51	AAGAUUUCCAGUAACACUUUA	1896	414	AUCCCUCUGAGGCAGGAACUU
1534	52	UACUGCACUGAGAGGAUCGUC	1897	415	CACAGUCAGAUCACCAUCCUC
1535	53	UAAGAUCUAGCUUCUCGGUUA	1898	416	AACUCCUCUCCAAGGUGCUGU
1536	54	UUAGUGUGGGAGUUCCUGGAA	1899	417	UCGAACAAGUGUCUGCUAACU
1537	55	AACACUUUAUGAUUGCUCUUG	1900	418	UCUGACAGUAAAGGAAAGGCC
1538	56	UACACUGCUCUUGCAAGGUUU	1901	419	UUGGGCUUCACCUCCUGGUAC
1539	57	AUAUCAGAAUCUGACUUGCAG	1902	420	AUUCUUCGGAUGCUGACGAUU
1540	58	AUAGAGAUCUUGCUAUGCCAA	1903	421	GCACUGAAUACAUAUCAUCUU
1541	59	AAUACAUAUCAUCUUCCUCUA	1904	422	UAAGACGAAGUGCCUCAAUUA
1542	60	UACACAGUUCGAACAAGUGUC	1905	423	AAUGUCUUUGGAGAAACGAUU
1543	61	UAUUGGAUUUCUAUCAAAGAA	1906	424	CUUGUUCACAUCAUUGGACAG
1544	62	AUCAUCUUCCUCUAAUCUCCG	1907	425	AUCAUCCAAGUGUCCAAUGUC
1545	63	UAGAAGAUUGUUGAGACCAAA	1908	426	UAAGAACACUGUCACCUGAUC
1546	64	UACCAAUAGAGAUCUUGCUAU	1909	427	AUCUGACGGCAGCUGACGGUU
1547	65	UUGUGAAGAGUUAACAAGGAC	1910	428	AGGAUCGUCCAGGAGAUAGAU

[0741]

1548	66	UGCUCUUGCAAGGUUUACCCG	1911	429	CAGAAUCUGACUUGCAGCUUU
1549	67	AUACUUUGUUUGUUUGCCCAG	1912	430	AGCACAAGCCUUUAUGACUUU
1550	68	UUAUACCAGUUAUAACUUCAU	1913	431	GAGCUUUCAGAAUUGACUCAA
1551	69	UAAAUUCCUAAGUACCAGUUA	1914	432	AUCCGUGAAAGUUGCAGUUUU
1552	70	UUGCCUCUGACACCCUCUCAA	1915	433	UCCAGGAGAUAGAUGUCAGCA
1553	71	UAACUUCCGCAUCUACUGCAC	1916	434	ACACUUUAUGAUUGCUCUUGU
1554	72	UAUUCCUAUCUCCAUCCAGAG	1917	435	UGCAAGGUUUACCCGUGCUUU
1555	73	AUACACAGUUCGAACAAGUGU	1918	436	UGGACCUCAAGCAGGGAUGCU
1556	74	UUACUCCUCAGAGUUCCCGAG	1919	437	AAAUUCCUAAGUACCAGUUAA
1557	75	AACAAGGACGUAGAAUACCAA	1920	438	GAGACCAAACCGAAGACUCUG
1558	76	UUUAGCAUACUUUGUUUGUUU	1921	439	ACUUUAUGAUUGCUCUUGUUA
1559	77	UCAGCAUCUUGAUACACUGCU	1922	440	UCCUCUCCAAGGUGCUGUGAG
1560	78	UGCAGCUUUGAGGUACUGCAA	1923	441	AGGUUCGCGUCCUGCAGCGGG
1561	79	AGAUUGUUGAGACCAAACCGA	1924	442	UACAGUUAAACCUGAAUAAAU
1562	80	UUGAGGUACUGCAACUGAUGA	1925	443	CAGAGCACCAUCUUUCAAGGA
1563	81	UAUACCAGUUAUAACUUCAUU	1926	444	ACGGUAGCUACAGUUAAACCU
1564	82	UUAGCAUACUUUGUUUGUUUG	1927	445	AAGGUACGAUUCCUUAGUGUG
1565	83	UUCUUUAUCCCAGAACCCUUG	1928	446	AACUUCUCAGAAUCUUGGAAA
1566	84	AAUACCAAUAGAGAUCUUGCU	1929	447	CUCAGUGAUGAGAACAACUUC
1567	85	UUCAGAAUUGACUCAAACAUU	1930	448	CACACUGCCGAGGAGCACGUA
1568	86	UCUGAGGCAGGAACUUCUCAG	1931	449	AUCUGACUUGCAGCUUUGAGG
1569	87	UGUCACCUGAUCAAACUUGUU	1932	450	GAUUCUUCGGAUGCUGACGAU
1570	88	UCUUUCAAUAUCAGAAUCUGA	1933	451	ACUGCAAUCGCCUGCAGUGGU
1571	89	UUGGAAAUCUCCUUCUUUCUC	1934	452	UCCUCCAUUUACAGUGACAUU
1572	90	UUACAUUUCCUCCUCCAUUUA	1935	453	CAACUCCUCUCCAAGGUGCUG
1573	91	AUCUUGGAAAUCUCCUUCUUU	1936	454	UUCUUCGGAUGCUGACGAUUG
1574	92	UUCUAUCAAAGAAUAAUACCG	1937	455	AAACCGAAGACUCUGAGAAGG
1575	93	UGCGCUGUGAUAUCUCAUCAA	1938	456	CAGCAUCUUGAUACACUGCUC
1576	94	AAGAUUGUUGAGACCAAACCG	1939	457	UCUCCAGAGCACCAUCUUUCA
1577	95	UUGCAAGGUUUACCCGUGCUU	1940	458	CAAACUUGUUCACAUCAUUGG
1578	96	UCCAUUUACAGUGACAUUUAG	1941	459	AGAGUAGGGCAGUCACUGCAA
1579	97	UGAGACACAUAGGCAAUUCUU	1942	460	UCUUGGAAAUCUCCUUCUUUC
1580	98	UAAGUACCAGUUAAGAUCUAG	1943	461	UUUCUAUCAAAGAAUAAUACC
1581	99	AUUUAGCAUACUUUGUUUGUU	1944	462	UCACCUCCUGGUACACGGGCA
1582	100	UCUUGUUAAAGAAGGCUUCUG	1945	463	AUCUACUGCACUGAGAGGAUC
1583	101	AAUAGAGAUCUUGCUAUGCCA	1946	464	UCCGCUCGGCUGGAGCCUGUG
1584	102	UGUCAGCAUCUUGAUACACUG	1947	465	AUCUUGAUACACUGCUCUUGC
1585	103	UACAGUGACAUUUAGCAUACU	1948	466	GUUCGAACAAGUGUCUGCUAA
1586	104	UGAGCAGAGGUUCGCGUCCUG	1949	467	AUUUCCUCCUCCAUUUACAGU
1587	105	UGACAGUAAAGGAAAGGCCUU	1950	468	UCUUGAAGCACAUAGGCAACA
1588	106	ACAAGUGUCUGCUAACUUCCG	1951	469	UCCGUGAAAGUUGCAGUUUUA
1589	107	AUACACUGCUCUUGCAAGGUU	1952	470	UGACGGCAGCUGACGGUUGCG
1590	108	UCACAGUCAGAUCACCAUCCU	1953	471	UCCUGGACCUCAAGCAGGGAU
1591	109	UUUGAGGUACUGCAACUGAUG	1954	472	CAUCUGACGGCAGCUGACGGU
1592	110	ACACAUAGGCAAUUCUUCCAU	1955	473	AAGGAGGGUCUAGAAGAUUGU
1593	111	AUAGAUGUCAGCAUCUUGAUA	1956	474	CUUCUUUAUCCCAGAACCCUU

[0742]

1594	112	UUUACCCGUGCUUUCUGCCCU	1957	475	UCCAGAGCACCAUCUUUCAAG
1595	113	UUCCUGGAACUGGAGGUUGUU	1958	476	ACCGAAGACUCUGAGAAGGUA
1596	114	AGUCAGAUCACCAUCCUCCAA	1959	477	AAUCAUCCAAGUGUCCAAUGU
1597	115	UUUAUCCCAGAACCCUUGCAA	1960	478	AAUAAGAUUUCCAGUAACACU
1598	116	UUCCUAUCUCCAUCCAGAGUA	1961	479	CUAGAAGAUUGUUGAGACCAA
1599	117	UUCCUCAUUAUCCUUCUUUAA	1962	480	AAGGACGUAGAAUACCAAUAG
1600	118	AAUCUGACUUGCAGCUUUGAG	1963	481	UCUUUCUCAAAUUGGUAAUAA
1601	119	CACAGUUCGAACAAGUGUCUG	1964	482	UCUCUGAUGCCUUAUCCCAAA
1602	120	UACCAGUUAAGAUCUAGCUUC	1965	483	UCCAUGCACGCUGACCAGCCC
1603	121	AGUUCGAACAAGUGUCUGCUA	1966	484	AUUGCUCUUGUUAAAGAAGGC
1604	122	AAGUGUCUGCUAACUUCCGCA	1967	485	GGAACUUCUCAGAAUCUUGGA
1605	123	UCUGACUUGCAGCUUUGAGGU	1968	486	UGCGUCAUUCUCAGCUCUUAA
1606	124	UCUCGGUUACAUUUCCUCCUC	1969	487	UUUCUCAAAUUGGUAAUAAGA
1607	125	UUCAUUCAUGGUCCUGAUCCU	1970	488	AUCGUCCAGGAGAUAGAUGUC
1608	126	UACGAUUCCUUAGUGUGGGAG	1971	489	UGCAGUGGUCCUGCCCACAGG
1609	127	UCCAACAGCUGUAAAUCCUUU	1972	490	GUCUGGAUUCUUCGGAUGCUG
1610	128	UUGUGCAAAGUUUGUGAAGAG	1973	491	UGACGAUUGCCUCUGACACCC
1611	129	AAUAUCAGAAUCUGACUUGCA	1974	492	AAUAAAUUCCUAAGUACCAGU
1612	130	UCUUCCUCUAAUCUCCGUUUA	1975	493	AGCACCAUCUUUCAAGGAGGG
1613	131	AUAAGAUUUCCAGUAACACUU	1976	494	GUAAGAACACUGUCACCUGAU
1614	132	AUCCUGCACAUGCACCAUCUU	1977	495	UCUUGCAAGGUUUACCCGUGC
1615	133	AUCUUUCAAUAUCAGAAUCUG	1978	496	AGGUUGUUCACUUUCCUCAUU
1616	134	UCCUGCACAUGCACCAUCUUU	1979	497	GCAUCUUGAUACACUGCUCUU
1617	135	AACCCUUGCAACUCCUCUCCA	1980	498	ACAGUUCGAACAAGUGUCUGC
1618	136	UCCUUCUUUCUCAAAUUGGUA	1981	499	AGCAAAUCAUCCAAGUGUCCA
1619	137	UACUAAGACGAAGUGCCUCAA	1982	500	UAGGUGGUGAAGGUCACAAAC
1620	138	UCACCAUCCUCCAACAGCUGU	1983	501	CAGAGUUCCCGAGAACACCCA
1621	139	UGUCUUUGGAGAAACGAUUUA	1984	502	UGUUGAGACCAAACCGAAGAC
1622	140	UGUGAUCACACUGCCGAGGAG	1985	503	ACCAAUAGAGAUCUUGCUAUG
1623	141	ACCACAGCUAACAAUUCGCCA	1986	504	CAGUUCGAACAAGUGUCUGCU
1624	142	UUCACAUCAUUGGACAGCAGA	1987	505	AAAGAAUAAUACCGGAGCUUU
1625	143	UUCUGCCCUCCACUCAGCGUG	1988	506	UGGAUUCUUCGGAUGCUGACG
1626	144	UUUAUGAUUGCUCUUGUUAAA	1989	507	AUCUAGCUUCUCGGUUACAUU
1627	145	ACCAGUUAUAACUUCAUUCAU	1990	508	AUAAUACCGGAGCUUUCAGAA
1628	146	UCUCCAUCCAGAGUAGGGCAG	1991	509	GUGACAUUUAGCAUACUUUGU
1629	147	CAUCUUGAUACACUGCUCUUG	1992	510	UCAUUGGACAGCAGAUUGACU
1630	148	UUCAAGGAGGGUCUAGAAGAU	1993	511	CUGCACUGAGAGGAUCGUCCA
1631	149	UAAAGAAGGCUUCUGUGCGUC	1994	512	UAUGAUUGCUCUUGUUAAAGA
1632	150	UUGAUACACUGCUCUUGCAAG	1995	513	AUCUUGAAGCACAUAGGCAAC
1633	151	UUUCCUCCUCCAUUUACAGUG	1996	514	UCUACUGCACUGAGAGGAUCG
1634	152	AAGUGUCCAAUGUCUUUGGAG	1997	515	UGUCCAAUGUCUUUGGAGAAA
1635	153	UCUGAGAAGGUACGAUUCCUU	1998	516	AGUACCAGUUAAGAUCUAGCU
1636	154	ACAAAUACACAGUUCGAACAA	1999	517	CUUAGUGUGGGAGUUCCUGGA
1637	155	UCAGAAUCUUGGAAAUCUCCU	2000	518	UGAUUGCUCUUGUUAAAGAAG
1638	156	UUUCUGCCCUCCACUCAGCGU	2001	519	CAAAUUGGUAAUAAGAUUUGA
1639	157	AGUGUCUGCUAACUUCCGCAU	2002	520	GAUAGAUGUCAGCAUCUUGAU

[0743]

1640	158	UAAAGGAAAGGCCUUGUAGAG	2003	521	UACUCCUCAGAGUUCCCGAGA
1641	159	UUCUGUGCGUCAUUCUCAGCU	2004	522	UCUUCGGAUGCUGACGAUUGC
1642	160	UCCUUAGUGUGGGAGUUCCUG	2005	523	GAAGCACAUAGGCAACAUCUU
1643	161	CUGACUUGCAGCUUUGAGGUA	2006	524	GAAGACUCUGAGAAGGUACGA
1644	162	AACAGUGAUGACUUCCCUGCU	2007	525	CUGUGCGUCAUUCUCAGCUCU
1645	163	UCUAGCUUCUCGGUUACAUUU	2008	526	AGAGCACCAUCUUUCAAGGAG
1646	164	UCUAGAAGAUUGUUGAGACCA	2009	527	GACAUUUAGCAUACUUUGUUU
1647	165	UAACCGUCAGCCGCACAGCCC	2010	528	CUGCCGAGGAGCACGUAGGUG
1648	166	UUGGACAGCAGAUUGACUAUC	2011	529	CUCCAACAGCUGUAAAUCCUU
1649	167	UAGGAACUCAGUGUAAGUCCC	2012	530	AUUGGUAAUAAGAUUUGAAAA
1650	168	AUGCACGCUGACCAGCCCGUG	2013	531	CAGAAUUGACUCAAACAUUUU
1651	169	AUAUCAUCUUCCUCUAAUCUC	2014	532	CUAUCACAGUCAGAUCACCAU
1652	170	UUCCAGUAACACUUUAUGAUU	2015	533	CUGUGAUAUCUCAUCAAGUAG
1653	171	ACUGAGAGGAUCGUCCAGGAG	2016	534	AGAUAGAUGUCAGCAUCUUGA
1654	172	UUACCCGUGCUUUCUGCCCUC	2017	535	AUUAUCCUUAUACCAGUUAUA
1655	173	UAUCAUCUUCCUCUAAUCUCC	2018	536	AGAACCCUUGCAACUCCUCUC
1656	174	CUUAACAGUGAUGACUUCCCU	2019	537	AUACCGGAGCUUUCAGAAUUG
1657	175	AAAUUCAUCCCUCUGAGGCAG	2020	538	ACGCGUGAGCAGAGGUUCGCG
1658	176	UCCAAGUGUCCAAUGUCUUUG	2021	539	ACAAGGACGUAGAAUACCAAU
1659	177	AUGAUUGCUCUUGUUAAAGAA	2022	540	GUGAAGGUCACAAACACGAUG
1660	178	UGUGCGUCAUUCUCAGCUCUU	2023	541	AAGGCCUUGUAGAGUUGGGGU
1661	179	UGAGGCAGGAACUUCUCAGAA	2024	542	AACCGUCAGCCGCACAGCCCC
1662	180	UUCACCUCCUGGUACACGGGC	2025	543	GAGAUAGAUGUCAGCAUCUUG
1663	181	UCCAGUAACACUUUAUGAUUG	2026	544	AAACCUGAAUAAAUUCCUAAG
1664	182	UCAAACUUGUUCACAUCAUUG	2027	545	ACGAAGUGCCUCAAUUAACGU
1665	183	UAACAGUGAUGACUUCCCUGC	2028	546	UCGUAUUUCUUCCCAAAUAAA
1666	184	UAUCACAGUCAGAUCACCAUC	2029	547	UCGCGCUGAUCAGGCGGCGGU
1667	185	UAGCAUACUUUGUUUGUUUGC	2030	548	UGCUGAGACACAUAGGCAAUU
1668	186	AAGACUCUGAGAAGGUACGAU	2031	549	AGAGGGUAACCGUCAGCCGCA
1669	187	AACUUGUUCACAUCAUUGGAC	2032	550	GAUCAAACUUGUUCACAUCAU
1670	188	AGCAUCUUGAUACACUGCUCU	2033	551	UGUGCAAAGUUUGUGAAGAGU
1671	189	UUGCGCUGUGAUAUCUCAUCA	2034	552	CAGCAAGGCACGAUAUUCCUA
1672	190	UGGAGGUUGUUCACUUUCCUC	2035	553	UUAUAACUUCAUUCAUGGUCC
1673	191	UAUCUCAUCAAGUAGCAAAAA	2036	554	UUCGAACAAGUGUCUGCUAAC
1674	192	UGGUGAAGGUCACAAACACGA	2037	555	UUUCAAGGAGGGUCUAGAAGA
1675	193	AAGAGGGUAACCGUCAGCCGC	2038	556	ACAGCUUUGCAAGGGCAGGAG
1676	194	UAUCAGAAUCUGACUUGCAGC	2039	557	GUGAUGACUUCCCUGCUCCCA
1677	195	ACAUUUAGCAUACUUUGUUUG	2040	558	UAGUGUGGGAGUUCCUGGAAC
1678	196	UAACAAGGACGUAGAAUACCA	2041	559	UGUGAAGAGUUAACAAGGACG
1679	197	UUGCAGCUUUGAGGUACUGCA	2042	560	CAAAUACACAGUUCGAACAAG
1680	198	GUUAAGAUCUAGCUUCUCGGU	2043	561	AUACCAGUUAUAACUUCAUUC
1681	199	AGGGUCUAGAAGAUUGUUGAG	2044	562	AUAUUCCUAUCUCCAUCCAGA
1682	200	UAACUUCAUUCAUGGUCCUGA	2045	563	AAGAAGAGGGUAACCGUCAGC
1683	201	AUAAAUUCCUAAGUACCAGUU	2046	564	UGCAACUCCUCUCCAAGGUGC
1684	202	UUCCUUAGUGUGGGAGUUCCU	2047	565	GUUACUAAGACGAAGUGCCUC
1685	203	AGAAUUGACUCAAACAUUUUG	2048	566	ACGCCUGUCCGCUCGGCUGGA

[0744]

1686	204	UGUUACUAAGACGAAGUGCCU	2049	567	CAUCCAAGUGUCCAAUGUCUU
1687	205	AGUCACUGCAAUCGCCUGCAG	2050	568	ACCGUCAGCCGCACAGCCCCA
1688	206	AGGAAGUGUAAGAACACUGUC	2051	569	CAUUGGACAGCAGAUUGACUA
1689	207	CUUGAUACACUGCUCUUGCAA	2052	570	UGUUCACAUCAUUGGACAGCA
1690	208	UCGGUUACAUUUCCUCCUCCA	2053	571	ACCUGAAUAAAUUCCUAAGUA
1691	209	UAGGGCAGUCACUGCAAUCGC	2054	572	AUUGGAUUUCUAUCAAAGAAU
1692	210	UCAAAGAAUAAUACCGGAGCU	2055	573	UUUGUUUGCCCAGUAUGAAAG
1693	211	UUCUUCCUAUUGGAUUUCUAU	2056	574	CAAGGUGCUGUGAGCGGUCUU
1694	212	UCAGAAUUGACUCAAACAUUU	2057	575	AACUGGAGGUUGUUCACUUUC
1695	213	UUGUUCACAUCAUUGGACAGC	2058	576	GUGCUGUGAGCGGUCUUCUGG
1696	214	UAUUAUCCUUAUACCAGUUAU	2059	577	CUACUGCACUGAGAGGAUCGU
1697	215	UUGAAGCACAUAGGCAACAUC	2060	578	UCCCGAGAACACCCAGGGCUG
1698	216	UGCUAACUUCCGCAUCUACUG	2061	579	AACCGAAGACUCUGAGAAGGU
1699	217	GUGAUGAGAACAACUUCCCAA	2062	580	AAAUACACAGUUCGAACAAGU
1700	218	UCUCCAAGGUGCUGUGAGCGG	2063	581	UUCUCAGAAUCUUGGAAAUCU
1701	219	UAUCUCCAUCCAGAGUAGGGC	2064	582	AUUCAUCCCUCUGAGGCAGGA
1702	220	UACCAUCUUUCAAUAUCAGAA	2065	583	ACCUCAAGCAGGGAUGCUGGG
1703	221	UCGUCCAGGAGAUAGAUGUCA	2066	584	GACACAUAGGCAAUUCUUCCA
1704	222	AUCCAAGUGUCCAAUGUCUUU	2067	585	UCAGAGCACAAGCCUUUAUGA
1705	223	AGCUUUGAGGUACUGCAACUG	2068	586	ACUAAAUAAGAUUUCCAGUAA
1706	224	AUUGCCUCUGACACCCUCUCA	2069	587	AGUUCCUGGAACUGGAGGUUG
1707	225	CAGAAUCUUGGAAAUCUCCUU	2070	588	CAGAGUAGGGCAGUCACUGCA
1708	226	UCUCCUUCUUUCUCAAAUUGG	2071	589	GUCUCUGAUGCCUUAUCCCAA
1709	227	ACUUCUUUAUCCCAGAACCCU	2072	590	CAUCUUUCAAGGAGGGUCUAG
1710	228	ACUUUCCUCAUUAUCCUUCUU	2073	591	CCAUCUUUCAAGGAGGGUCUA
1711	229	UACAUAUCAUCUUCCUCUAAU	2074	592	UACUCCUCAGUGAUGAGAACA
1712	230	CUAACUUCCGCAUCUACUGCA	2075	593	AACCUGAAUAAAUUCCUAAGU
1713	231	UCGGAUGCUGACGAUUGCCUC	2076	594	AUUUCUAUCAAAGAAUAAUAC
1714	232	AAUACACAGUUCGAACAAGUG	2077	595	CGGUAGCUACAGUUAAACCUG
1715	233	AAGUUUGUGAAGAGUUAACAA	2078	596	GAAGAAGAGGGUAACCGUCAG
1716	234	UCAAAUUGGUAAUAAGAUUUG	2079	597	UCCAAGGUGCUGUGAGCGGUC
1717	235	ACUUGCAGCUUUGAGGUACUG	2080	598	UGUUAAAGAAGGCUUCUGUGC
1718	236	UUGCAAGGGCAGGAGAAUGAU	2081	599	ACGCUGACCAGCCCGUGACUU
1719	237	GAUAUUCCUAUCUCCAUCCAG	2082	600	AAGACGAAGUGCCUCAAUUAA
1720	238	UCCUAUUGGAUUUCUAUCAAA	2083	601	AGGACGUAGAAUACCAAUAGA
1721	239	UGGUACACGGGCAGCAUCUUG	2084	602	UAUCCUUAUACCAGUUAUAAC
1722	240	ACUGUCACCUGAUCAAACUUG	2085	603	GCUGCUGAGACACAUAGGCAA
1723	241	UGGAAAUCUCCUUCUUUCUCA	2086	604	CACCUGAUCAAACUUGUUCAC
1724	242	AGUUAAGAUCUAGCUUCUCGG	2087	605	GAGGUUCGCGUCCUGCAGCGG
1725	243	AUUUCCAGUAACACUUUAUGA	2088	606	UGUGAUAUCUCAUCAAGUAGC
1726	244	AUCAGAAUCUGACUUGCAGCU	2089	607	CACUGUCACCUGAUCAAACUU
1727	245	AAGAAGGCUUCUGUGCGUCAU	2090	608	CUUUCCUCAUUAUCCUUCUUU
1728	246	ACCCUUGCAACUCCUCUCCAA	2091	609	UCCACUCAGCGUGGUUCCCCG
1729	247	UGACCAGCCCGUGACUUGGGG	2092	610	AGAGGUUCGCGUCCUGCAGCG
1730	248	CUAAGUACCAGUUAAGAUCUA	2093	611	CUUCCGCAUCUACUGCACUGA
1731	249	UUCCCGAGAACACCCAGGGCU	2094	612	GUCACAAACACGAUGAUUUUG

[0745]

1732	250	UACUUUGUUUGUUUGCCCAGU	2095	613	CCAAUCUUGAAGCACAUAGGC
1733	251	AAUUCUUCCAUGCACGCUGAC	2096	614	CACUGAAUACAUAUCAUCUUC
1734	252	UCAGUGAUGAGAACAACUUCC	2097	615	ACCAGUUAAGAUCUAGCUUCU
1735	253	AUGACUUCCCUGCUCCCACGG	2098	616	AGGGCAGUCACUGCAAUCGCC
1736	254	AUUCUUCCUAUUGGAUUUCUA	2099	617	AAAUAAGAUUUCCAGUAACAC
1737	255	UUUCCUCAUUAUCCUUCUUUA	2100	618	AGCACGUAGGUGGUGAAGGUC
1738	256	UACCGGAGCUUUCAGAAUUGA	2101	619	GAAUCUGACUUGCAGCUUUGA
1739	257	AUAGGCAAUUCUUCCAUGCAC	2102	620	GUCAGCAUCUUGAUACACUGC
1740	258	UUUCAAUAUCAGAAUCUGACU	2103	621	AAGAAUAAUACCGGAGCUUUC
1741	259	AGUUAUAACUUCAUUCAUGGU	2104	622	AGAUUUCCAGUAACACUUUAU
1742	260	UUCGGAUGCUGACGAUUGCCU	2105	623	ACAUCAUUGGACAGCAGAUUG
1743	261	CAAGUGUCUGCUAACUUCCGC	2106	624	UCCUCUAAUCUCCGUUUAUGG
1744	262	UCUGCUAACUUCCGCAUCUAC	2107	625	AGACCAAACCGAAGACUCUGA
1745	263	UGGGAGUUCCUGGAACUGGAG	2108	626	CUUCACCUCCUGGUACACGGG
1746	264	CUAUCAAAGAAUAAUACCGGA	2109	627	UUUGGAGAAACGAUUUAAAAU
1747	265	ACUUCCGCAUCUACUGCACUG	2110	628	UCGCGUCCUGCAGCGGGUUGG
1748	266	UUCUCAAAUUGGUAAUAAGAU	2111	629	ACUGCCGAGGAGCACGUAGGU
1749	267	AUUGUUGAGACCAAACCGAAG	2112	630	AGGUACGAUUCCUUAGUGUGG
1750	268	CAAUCUUGAAGCACAUAGGCA	2113	631	CUUGCAACUCCUCUCCAAGGU
1751	269	UGUCCGCUCGGCUGGAGCCUG	2114	632	UCUUUAUCCCAGAACCCUUGC
1752	270	AGGAGGGUCUAGAAGAUUGUU	2115	633	GAAGUGUAAGAACACUGUCAC
1753	271	UGCUCUUGUUAAAGAAGGCUU	2116	634	CUGGAGGUUGUUCACUUUCCU
1754	272	UUUGUUUGUUUGCCCAGUAUG	2117	635	UAUCCCAGAACCCUUGCAACU
1755	273	UUCCUAAGUACCAGUUAAGAU	2118	636	GGUAGCUACAGUUAAACCUGA
1756	274	UCUCCUAUCACAGUCAGAUCA	2119	637	AUGUCAGCAUCUUGAUACACU
1757	275	UCACAUCAUUGGACAGCAGAU	2120	638	CCAGUUAAGAUCUAGCUUCUC
1758	276	UACCAGUUAUAACUUCAUUCA	2121	639	CUCCAAGGUGCUGUGAGCGGU
1759	277	UUACAGUGACAUUUAGCAUAC	2122	640	CAGUAACACUUUAUGAUUGCU
1760	278	UGACUUCCCUGCUCCCACGGG	2123	641	AUCCAGAGUAGGGCAGUCACU
1761	279	UAGCUUCUCGGUUACAUUUCC	2124	642	GUGAAGAGUUAACAAGGACGU
1762	280	AAAUUGGUAAUAAGAUUUGAA	2125	643	GGACAGCAGAUUGACUAUCUG
1763	281	ACAGUGACAUUUAGCAUACUU	2126	644	GUGAGCAGAGGUUCGCGUCCU
1764	282	CAAGUGUCCAAUGUCUUUGGA	2127	645	CUCUGAGGCAGGAACUUCUCA
1765	283	AGAGUUAACAAGGACGUAGAA	2128	646	CAAUUCUUCCAUGCACGCUGA
1766	284	GUACCAGUUAAGAUCUAGCUU	2129	647	GAAGGUCACAAACACGAUGAU
1767	285	AUUGGACAGCAGAUUGACUAU	2130	648	AGGAGAAUGAUUAGAACUGCC
1768	286	AGAAUCUGACUUGCAGCUUUG	2131	649	CAGGAAGUGUAAGAACACUGU
1769	287	UGGAUUUCUAUCAAAGAAUAA	2132	650	AGAAGAACACGCGUGAGCAGA
1770	288	AGAAUACCAAUAGAGAUCUUG	2133	651	GAACUGGAGGUUGUUCACUUU
1771	289	UGAAUAAAUUCCUAAGUACCA	2134	652	CGAAGUGCCUCAAUUAACGUA
1772	290	AUCAAACUUGUUCACAUCAUU	2135	653	ACCAUCCUCCAACAGCUGUAA
1773	291	AUCAUUGGACAGCAGAUUGAC	2136	654	CAUCCGUGAAAGUUGCAGUUU
1774	292	UCAGCGGCAGCAAAUCAUCCA	2137	655	AUCGCCUGCAGUGGUCCUGCC
1775	293	AGUGACAUUUAGCAUACUUUG	2138	656	CCGAGGAGCACGUAGGUGGUG
1776	294	CACUUUAUGAUUGCUCUUGUU	2139	657	CUGCACAUGCACCAUCUUUUU
1777	295	UAGAUGUCAGCAUCUUGAUAC	2140	658	ACUUUGUUUGUUUGCCCAGUA

[0746]

1778	296	CAUCUUCCUCUAAUCUCCGUU	2141	659	GAUGUCAGCAUCUUGAUACAC
1779	297	CUGAAUACAUAUCAUCUUCCU	2142	660	GAGGUUGUUCACUUUCCUCAU
1780	298	ACAGUGAUGACUUCCCUGCUC	2143	661	UUAUCCCAGAACCCUUGCAAC
1781	299	UUAUCCUUAUACCAGUUAUAA	2144	662	AAUUGGUAAUAAGAUUUGAAA
1782	300	UCCUUAUACCAGUUAUAACUU	2145	663	UCCUAUCACAGUCAGAUCACC
1783	301	UGUUGUGCAAAGUUUGUGAAG	2146	664	CUGACAGUAAAGGAAAGGCCU
1784	302	UGACUUGCAGCUUUGAGGUAC	2147	665	CAUCAUUGGACAGCAGAUUGA
1785	303	ACUGCAACUGAUGAGUCACUA	2148	666	ACCAAUCUUGAAGCACAUAGG
1786	304	ACACGGGCAGCAUCUUGCCGG	2149	667	AGAUCUAGCUUCUCGGUUACA
1787	305	UGUUUGUUUGCCCAGUAUGAA	2150	668	UACCCGUGCUUUCUGCCCUCC
1788	306	AUUUGACAAAUACACAGUUCG	2151	669	CUGUCCGCUCGGCUGGAGCCU
1789	307	UUCGCGUCCUGCAGCGGGUUG	2152	670	AAGGUGCUGUGAGCGGUCUUC
1790	308	UUAUGAUUGCUCUUGUUAAAG	2153	671	AAUUCCUAAGUACCAGUUAAG
1791	309	UCUGUGCGUCAUUCUCAGCUC	2154	672	ACUGAAUACAUAUCAUCUUCC
1792	310	AAGGUCACAAACACGAUGAUU	2155	673	GCUCUUGCAAGGUUUACCCGU
1793	311	UUCCUCCUCCAUUUACAGUGA	2156	674	GAAUACAUAUCAUCUUCCUCU
1794	312	UCUCAGAAUCUUGGAAAUCUC	2157	675	UCUGCCCUCCACUCAGCGUGG
1795	313	UGAUACACUGCUCUUGCAAGG	2158	676	UCUUCCUAUUGGAUUUCUAUC
1796	314	UUGUUGAGACCAAACCGAAGA	2159	677	UGGACAGCAGAUUGACUAUCU
1797	315	AUUGUGAUCUUCUCAUGCAAA	2160	678	CAAUGUCUUUGGAGAAACGAU
1798	316	AGAGUUCCCGAGAACACCCAG	2161	679	UUCCAUGCACGCUGACCAGCC
1799	317	ACAGGAAGUGUAAGAACACUG	2162	680	AGAACACCCAGGGCUGCUGAG
1800	318	AAGAACACUGUCACCUGAUCA	2163	681	UGUGAUCUUCUCAUGCAAAAU
1801	319	UUACUAAGACGAAGUGCCUCA	2164	682	ACGGGCAGCAUCUUGCCGGGC
1802	320	AUCUCCUUCUUUCUCAAAUUG	2165	683	GAACAAGUGUCUGCUAACUUC
1803	321	ACACAGUUCGAACAAGUGUCU	2166	684	UGCCUCUGACACCCUCUCAAU
1804	322	AUCUUCCUCUAAUCUCCGUUU	2167	685	CCAUGCACGCUGACCAGCCCG
1805	323	UCACCUGAUCAAACUUGUUCA	2168	686	AAGGAAAGGCCUUGUAGAGUU
1806	324	UACUGCAACUGAUGAGUCACU	2169	687	CACCAUCCUCCAACAGCUGUA
1807	325	UCAAGGAGGGUCUAGAAGAUU	2170	688	CGAACAAGUGUCUGCUAACUU
1808	326	UGAGAGGAUCGUCCAGGAGAU	2171	689	GAAGAGGGUAACCGUCAGCCG
1809	327	AGUGUAAGAACACUGUCACCU	2172	690	ACUCCUCUCCAAGGUGCUGUG
1810	328	UCCUCCUCCAUUUACAGUGAC	2173	691	GAAUCUUGGAAAUCUCCUUCU
1811	329	UAGCUACAGUUAAACCUGAAU	2174	692	CAGCGGCAGCAAAUCAUCCAA
1812	330	UGAGAAGGUACGAUUCCUUAG	2175	693	AAGGGCAGGAGAAUGAUUAGA
1813	331	UUCUUUCUCAAAUUGGUAAUA	2176	694	AUAUCUCAUCAAGUAGCAAAA
1814	332	UCCAGAGUAGGGCAGUCACUG	2177	695	UUUGCAAGGGCAGGAGAAUGA
1815	333	AAAGGCCUUGUAGAGUUGGGG	2178	696	AAAUCAUCCAAGUGUCCAAUG
1816	334	UUAACAAGGACGUAGAAUACC	2179	697	CGAUAUUCCUAUCUCCAUCCA
1817	335	UUGGAUUUCUAUCAAAGAAUA	2180	698	UAAAUAAGAUUUCCAGUAACA
1818	336	UGCUUUCUGCCCUCCACUCAG	2181	699	CUUGAAGCACAUAGGCAACAU
1819	337	UUGUUUGUUUGCCCAGUAUGA	2182	700	AGGAAAGGCCUUGUAGAGUUG
1820	338	UUCAUCCCUCUGAGGCAGGAA	2183	701	UGCACGCUGACCAGCCCGUGA
1821	339	AGAAUCUUGGAAAUCUCCUUC	2184	702	UCCCUCUGAGGCAGGAACUUC
1822	340	UACCAUCUGACGGCAGCUGAC	2185	703	ACACUGCUCUUGCAAGGUUUA
1823	341	AUUACUCCUCAGAGUUCCCGA	2186	704	CAGGAGAAUGAUUAGAACUGC

1824	342	GAGAAUGAUUAGAACUGCCAU	2187	705	CACAUAGGCAAUUCUUCCAUG
1825	343	ACGUAGAAUACCAAUAGAGAU	2188	706	GCAUCUACUGCACUGAGAGGA
1826	344	UUGUGAUCUUCUCAUGCAAAA	2189	707	CACUGCAAUCGCCUGCAGUGG
1827	345	UACAUUUCCUCCUCCAUUUAC	2190	708	GAACACUGUCACCUGAUCAAA
1828	346	UGAUCAAACUUGUUCACAUCA	2191	709	AAGGCUUCUGUGCGUCAUUCU
1829	347	GAACUUCUCAGAAUCUUGGAA	2192	710	GUGUCCAAUGUCUUUGGAGAA
1830	348	UUCCUCUAAUCUCCGUUUAUG	2193	711	AUCCCAGAACCCUUGCAACUC
1831	349	UAGGCAAUUCUUCCAUGCACG	2194	712	UCAGAGUUCCCGAGAACACCC
1832	350	UGUGGGAGUUCCUGGAACUGG	2195	713	CCAAUGUCUUUGGAGAAACGA
1833	351	AUCUCCAUCCAGAGUAGGGCA	2196	714	ACGUCAGCGGCAGCAAAUCAU
1834	352	AUUCCUAUCUCCAUCCAGAGU	2197	715	AGAACGGUAGCUACAGUUAAA
1835	353	UGAAGGUCACAAACACGAUGA	2198	716	GACCAAACCGAAGACUCUGAG
1836	354	UCACUUUCCUCAUUAUCCUUC	2199	717	GAACACGCGUGAGCAGAGGUU
1837	355	AAGUGUAAGAACACUGUCACC	2200	718	CUCUUGCAAGGUUUACCCGUG
1838	356	AGAACACUGUCACCUGAUCAA	2201	719	CAGUGAUGAGAACAACUUCCC
1839	357	AACUUCAUUCAUGGUCCUGAU	2202	720	AACACGCGUGAGCAGAGGUUC
1840	358	AAGGUUUACCCGUGCUUUCUG	2203	721	GUGAUAUCUCAUCAAGUAGCA
1841	359	UCACUGCAAUCGCCUGCAGUG	2204	722	GCAGGAACUUCUCAGAAUCUU
1842	360	UCGCCUGCAGUGGUCCUGCCC	2205	723	CUUUAUCCCAGAACCCUUGCA
1843	361	UCCGCAUCUACUGCACUGAGA	2206	724	ACCAUCUUUCAAUAUCAGAAU
1844	362	UGAGACCAAACCGAAGACUCU	2207	725	ACCUGAUCAAACUUGUUCACA
1845	363	UCUUUCAAGGAGGGUCUAGAA	2208	726	AAUACCGGAGCUUUCAGAAUU

[0747]

[0748] 表6.PAK3的结果.分数阈值:70.设计:siRNA 21 nt.

SEQ ID NO	siRNA_id	siRNA引导链/AS序列	SEQ ID NO	siRNA_id	siRNA引导链/AS序列
2209	1	**UAUAUCUCUAUGGAUCACCUG**	3635	1427	UGGAGUUCUAAUAGUGACAUC
2210	2	UUAUCUUGCAAGUUCAACCCA	3636	1428	UAUUUAUUGUAAAGCAAUAUU
2211	3	UUAGGUAUCAUUAUCUUUGUU	3637	1429	CAAAUGUGAAUCCUUCAGCAU
2212	4	UAAUGUAUCUAUUUCCUCCUG	3638	1430	AUUGCUCUGGAAUUCCAGUGA
2213	5	UAAUUUGUCAACAUUUCUCAA	3639	1431	AUUUCUGGUUGUUGACUGUUU
2214	6	UUUACAAUGACACACACACGA	3640	1432	GUAUUUAUCCCACUACAUCUG
2215	7	UUCUGUAUUGAGAAUGACCAA	3641	1433	UUCCCAGUCUUUGUCCAUAUG
2216	8	AUUAAGGAGAUUAACAACCUG	3642	1434	CUAAUAGUGACAUCUCCCUAG
2217	9	UCUAAUAGUGACAUCUCCCUA	3643	1435	UGUUUAAAUGUGGUUUCUCCU
2218	10	UUAAUAUUAAACACAUUCCCA	3644	1436	UUCCUCUUGGGUACUAAAUCU
2219	11	UUACAAUGACACACACACGAG	3645	1437	AGCAGUGUACUCAUCAUACAA
2220	12	UAAAUAAUCUCUACUGUGCUU	3646	1438	UCGUUAUCUCAGGGCACACUA
2221	13	UUAACUGAAUAUUAACUGCAA	3647	1439	CUCUACUGUGCUUCUCACCCU
2222	14	UUCAUUAAUAAUUAAUUCCUU	3648	1440	GUAACUAGCAAAUAUCUCUGC
2223	15	UUCUCUACUAUCGCUGUUGAU	3649	1441	UGGUGAGUUAGAAGGAAGUUA
2224	16	ACAACUACUGCAAACAACCUA	3650	1442	CAAUGCUUCUUAGCUUCUCUA
2225	17	**UUGAGUGCUGAAGAAUCCCGG**	3651	1443	AUAAAUAAUUUGUAUCAUAAG
2226	18	UAAUAUUAAACACAUUCCCAA	3652	1444	AAGUUCUGUUUAGAUUCUUUU
2227	19	AUGAUAUACAGUAAUAUCCUG	3653	1445	CAACGCACUGGAUCCUUGCUA

[0749]

[0750]

2228	20	UAUCUUGCAAGUUCAACCCAA	3654	1446	UGAUUUCAAAGUCAGCUUUUA
2229	21	UCAUUCUCUACUAUCGCUGUU	3655	1447	UAAAGCACACCACACACAAGC
2230	22	UUCAGAACCUGAACUCACCUA	3656	1448	UUGCGGGUCCAUAAAGCACAC
2231	23	UUCCUGAACACACAUAUUCCU	3657	1449	UUUGAGCUUUAUUUAGAUAUA
2232	24	UAUACAGACAACAGGAAGCAA	3658	1450	AUGGAAUAAUUGUAACUAGCA
2233	25	UUAUGGGAUAGCAUUUGCCUG	3659	1451	UUGCUUAACUGAAUAUUAACU
2234	26	**UUGCUGUUGAAGGUUCAUCUG**	3660	1452	CACAGUUUCAGUUUCAGUGUG
2235	27	UUUACAGAUAACACAUUCUGA	3661	1453	AUCGUGCCCAUUGCUCUGGAA
2236	28	UAUAGAAUCUCUCAGAACUGG	3662	1454	UCACGGUGGAAGUGACCACUU
2237	29	UUAGAGAAACAACUUUCUGUA	3663	1455	CUAAAUCUGUUGAACAUGUUG
2238	30	UAAGUGUUUAGGUUCACUCUU	3664	1456	AGCAAUUUAGUAAUAAAGCUC
2239	31	UGAUAUUAUAGAAUCUCUCAG	3665	1457	UGGGAUAUGAUUGUAAGUUAA
2240	32	UUAAUAAUUAAUUCCUUCUUG	3666	1458	UAGCAGGCUGAAUUUGCAAGG
2241	33	UAUUAUUAUCAAAUCUUGGUA	3667	1459	UACAGUGCAUAUGUUUCAUAA
2242	34	UACUAUAUCACCUUUCUCUAG	3668	1460	UUCAAAUCCCAGGCCCAUCAA
2243	35	UUGAGUUAAAUCUUCUUACAU	3669	1461	UUCUCCCACCUCAGCCUCCCA
2244	36	UAGAAUACUCGUACACACAGG	3670	1462	UUAAAGGAGUGUGGAUCAGAA
2245	37	UUUACAUACAGACUGUAUGGA	3671	1463	UAGAUAAAGACCAAGAGAUUC
2246	38	UAUUAUGAACUUCAUUUGCUU	3672	1464	UCAACAUUGCUGCCCUGUUUG
2247	39	UUUGGUUAGAUGGUCUCCCUU	3673	1465	UCCAUAAAGCACACCACACAC
2248	40	UUUGCAAUACUUUAGGUCCAA	3674	1466	UGCAACUCUAUUAGGGCAUGG
2249	41	UUCUAAUAGUGACAUCUCCCU	3675	1467	AUGUUUACUAUAUCACCUUUC
2250	42	UUAUAGAAUCUCUCAGAACUG	3676	1468	UGAAGGUUCAUCUGCUUUAUG
2251	43	UUUCUUACAGAGUUGAAUGUU	3677	1469	UAGUUGUAAUCCCUGUUUAUG
2252	44	UAAGGCUUGCAGUCUUAGCGG	3678	1470	GAUCUUAUCAUCAAUAAUGAA
2253	45	UAUAGUUUGCUGAAACUCUAA	3679	1471	AUGGAGAGGUUAAGUGACUUG
2254	46	UUGCCUAGCGUCACAUAGCAA	3680	1472	UAUGGAAUAAUUGUAACUAGC
2255	47	UAACUUAUAGAUAAUAGUCUC	3681	1473	AUGCAUGGGCUCUGCUAUCUU
2256	48	UUAUAGAUAAUAGUCUCCUAA	3682	1474	UCGAUUGUACCAAAUGUGAAU
2257	49	AUUAACAGAACUAUAACUGAA	3683	1475	CAUAUCUGAGGUGACUACCUC
2258	50	UAAAUAAAUAAUCUCUACUGU	3684	1476	AAGAACUAAGCAUGAACACAC
2259	51	UAAAUUACAUAAUCUGAGGGA	3685	1477	UUUAUCCCACUACAUCUGACU
2260	52	AAGUUGUAUAGAAUACUCGUA	3686	1478	AUUCCAUGACUACCCAUAGUU
2261	53	UUUAAUAUUAAACACAUUCCC	3687	1479	UAAACACAUUCCCAAUGCAUG
2262	54	UAGAGAAACAACUUUCUGUAA	3688	1480	AUUCAUUUGAAAGGUAAAGAA
2263	55	UAUAAUUAUUUACACGAUCUU	3689	1481	AUAGGAGAAAUAUUCCAUUAU
2264	56	UGUAACUAGCAAAUAUCUCUG	3690	1482	UCUUAGCGGCUGCUGUUCUUA
2265	57	UAGACAAAUAUCUCAAACUAU	3691	1483	UAUGCUUCAAAUUAAUAUUAC
2266	58	AUUUACACGAUCUUUGAGCUG	3692	1484	UGGAUGGUUAGAUGGAUGGAU
2267	59	AUAAUUAACAAUAUUAGGGUU	3693	1485	AAAGAACUAAGCAUGAACACA
2268	60	UUGUUGACUGUUUCUUUGGAA	3694	1486	AAGGAGGUUUGAAUGCAAGAG
2269	61	UUGGGUACUAAAUCUGUUGAA	3695	1487	UCUAUGGAUCACCUGGUUUGA
2270	62	UUAAUUUGUCAACAUUUCUCA	3696	1488	AUGGAUGGUUAGAUGGAUGGA

[0751]

2271	63	UCUACUGUGCUUCUCACCCUU	3697	1489	ACACACCAUAUUCCGAAACAG
2272	64	UAUAUUAUUAUCAAAUCUUGG	3698	1490	AUGGUUAGAUGGAUGGAUGUA
2273	65	UAAUUUAGGUAUCAUUAUCUU	3699	1491	AGAUACAAUUCUGAUAAACAA
2274	66	UUACUAUUCAUCCUCAGUGGA	3700	1492	AGUAGCUAUCUAAAUAAUUAA
2275	67	UUAAGGAGAUUAACAACCUGG	3701	1493	UCCACAUGCAAAUACACGUUC
2276	68	UUUGAGAACAUCUAGAACAGC	3702	1494	AGUUACAGAAGAAUUUCACUA
2277	69	UACAGAUGAGGAAACAGCCAU	3703	1495	UUGAAUGCAAGAGGGACUACU
2278	70	UUAAUGUAUCUAUUUCCUCCU	3704	1496	CAGGAUUCUGUGAAGAUCUUA
2279	71	UGGAAUAAUUGUAACUAGCAA	3705	1497	CUGAACACACAUAUUCCUCUC
2280	72	UUCUAUAACACAAAUUGUUAG	3706	1498	ACUCAAGACACAGUCAUGCAC
2281	73	UAACUGAAUAUUAACUGCAAG	3707	1499	AUUAUAACAAUAUCAAAUAAA
2282	74	AAGACCAAGAGAUUCAACCGG	3708	1500	UCUUUCAGGUAUUAAGGAGAU
2283	75	UUAACAACCUGGUUUACUCAA	3709	1501	UCCCAUCUUUGUUUAAAUGUG
2284	76	UUCUCUAUGUUGGUCAGGCUG	3710	1502	AAUUGUAACUAGCAAAUAUCU
2285	77	UAUUUCUGGUUGUUGACUGUU	3711	1503	AACUAAGCAGCAUAUCUGAGG
2286	78	AAUAUUAACUGCAAGUAGCUU	3712	1504	AGAUGUAAGGAUCAGGUGGUU
2287	79	UAUUGCUUCAACCACAAUUUA	3713	1505	AAUUAGUGGGACUUGCCCUAU
2288	80	UUUAUUUAGAUAUACAGUUUU	3714	1506	AGUUUGGAGUAAUCGUGCCCA
2289	81	UUAACUGCAAGUAGCUUAGAU	3715	1507	CAAAUCUUGGUACAAAGUGGU
2290	82	AUAGAAUUUGAGAACAUCUAG	3716	1508	ACUUUGCUCAGGAGUGAUCUG
2291	83	UUUCAUAGGAGAAAUAUUCCA	3717	1509	UCUUCAAAGUGAAUGCACAAA
2292	84	UUGUUUAAUAUUAAACACAUU	3718	1510	AUUAUUUCCAAGUUCCCAUUU
2293	85	UUAACUUAUAGAUAAUAGUCU	3719	1511	UCAACAUUUCUCAAUGCUAAU
2294	86	UAUCGCUGUUGAUUUCCUCUU	3720	1512	AGGAGGUCAAGCCUCUCCCAA
2295	87	UUACUAUAUCACCUUUCUCUA	3721	1513	AGUAGACAUCACUACCCUGUG
2296	88	UAGUGCUUCGUUUACUUUGCU	3722	1514	UGACAGGAUUUCACCGUUUGA
2297	89	UAUAGCAGGCUGAAUUUGCAA	3723	1515	UCUUCCUAGGCUAGUAUUUAU
2298	90	UUUGGAAUCAUAGAAUUUGAG	3724	1516	UCAACAUGUAAGGGAUGCUAA
2299	91	UACUUGAGUUAAAUCUUCUUA	3725	1517	CAUCUUCUUCUUCUUCUUCCU
2300	92	UACAUAGUUGUAAUCCCUGUU	3726	1518	UAAUAGUGACAUCUCCCUAGC
2301	93	UACACUAUAUAGUUUGCUGAA	3727	1519	GCUUAGAGAAACAACUUUCUG
2302	94	AAUCUGUUGAACAUGUUGCCA	3728	1520	CAUCUAGAACAGCUUGUGGGU
2303	95	UUGUCCUGUUGCAAUGUCUAG	3729	1521	UCUUCAUCUUCUUCUUCAGAC
2304	96	UAUCUCAGGGCACACUAGCAA	3730	1522	AAAUGCUACAAGUUGUAUAGA
2305	97	UCUAGCAAGUGUGACAGUGUG	3731	1523	UUUGGUUCCCAACAAAUUAAU
2306	98	UAAAGCUCAUAUUAGACUCCG	3732	1524	UAUCAACUUUCGGACCAUAAG
2307	99	UUAUAUUCUAGCAAGUGUGAC	3733	1525	AAGCUUGCAGGCACUCUCUGC
2308	100	UUACCCAACAUGGUGACUGAU	3734	1526	CUAUGUAUCCAUGUGCACUUU
2309	101	UAUUUCAGUCUUACUCAUGAG	3735	1527	AUGGGAUAGCAUUUGCCUGAU
2310	102	UCUCCUGAACAUAAACACGUA	3736	1528	UAAAGCCUAUGGAAUAAUUGU
2311	103	UUAGAUGGAUGGAUGUACCUU	3737	1529	UAGCUGGGAUUACAGGCGCCC
2312	104	UUCCUUUGCAGCGAUAAUCAG	3738	1530	UCAGGAGUGAUCUGGGCACAG
2313	105	UAUGACAACGCACUGGAUCCU	3739	1531	AGUGCUUCGUUUACUUUGCUC
2314	106	UUACUUAAUGUCCAACAAGGA	3740	1532	UCGUUUACUUUGCUCAGGAGU
2315	107	UCUCUCUGCAACUUGUAAGUG	3741	1533	UCACUCUUAGCAGUCUCAGCC

[0752]

2316	108	UAUGCUCUGGUCUUGGUGCGA	3742	1534	UAUGAGGAUUUCCUAGGUUCA
2317	109	UUGUAUAGAAUACUCGUACAC	3743	1535	UAAUUUGUAUCAUAAGUAAAU
2318	110	UUGCUCUGGAAUUCCAGUGAA	3744	1536	AUUAAUGUAUCUAUUUCCUCC
2319	111	UAGAAUUUGAGAACAUCUAGA	3745	1537	ACACAACACUAUGAAGAGGGA
2320	112	UUAUUUGGUACUGCUGGUGAA	3746	1538	AAAUGAAUUGGAAGGCUGCCA
2321	113	AUUAUUUACACGAUCUUUGAG	3747	1539	AAGUAGCUGGGAUUACAGGCG
2322	114	UAAUUGCUUCCUUUGCAGCGA	3748	1540	CAUCUAAUGACAAUGCAAGUG
2323	115	AUAAAUUACAUAAUCUGAGGG	3749	1541	UCUAUGUUGGUCAGGCUGGUC
2324	116	UUAAACACAUUCCCAAUGCAU	3750	1542	CUGAGUUCACUUCAAAUCCCA
2325	117	UUUCUUAUUCUUCUCUUCAGG	3751	1543	UCAGAGAAAGUCCCAUCUUUG
2326	118	AUUUCCUAGGUUCAGAACCUG	3752	1544	AUCCUCAGUGGAGGAGCCGGG
2327	119	AUGAGAAACAGCUUCUUUCUA	3753	1545	AAGCAAUUUCGUGUUUCUUUU
2328	120	UUCUCCUAUGAGGAUUUCCUA	3754	1546	AUGAGAUACAAUUCUGAUAAA
2329	121	UUCUCCUUCUUCUUAUUGGUU	3755	1547	UACAUAAUCUGAGGGAGUAGG
2330	122	UAUCCCACUACAUCUGACUCA	3756	1548	UCUUUGGUUCCCAACAAAUUA
2331	123	UUAGCUUCUCUAAGAUCUCCU	3757	1549	UGAAGAUCUUAUCAUCAAUAA
2332	124	UGGAAGUUUGGAGUAAUCGUG	3758	1550	AUAUUGUCACUCUUUAUAUCU
2333	125	UAUAGUUCCCUUUCUGCUGUU	3759	1551	UGGUUUACAGAUAACACAUUC
2334	126	UUACAGAUAACACAUUCUGAC	3760	1552	UCUUCUUCUUCCUCUUCAUCU
2335	127	UUACUCAUGAGGGAGAUGGUG	3761	1553	CUGUCGGACUGACAUUUCUUG
2336	128	UCAUCUAGUCCAAUACACUUA	3762	1554	CUCCUCAUUGUUAAUAUGCUG
2337	129	UUGUCACUCUUUAUAUCUCUA	3763	1555	AAAGAAAUCUGAAUAACAUAA
2338	130	UUCAGUCUUACUCAUGAGGGA	3764	1556	GACACAGUCACUAAUGUACUG
2339	131	UAUCUGAGGUGACUACCUCAU	3765	1557	UGGGUUCAAGCGAUUCUCCCA
2340	132	UAGAACAGCUUGUGGGUUCUU	3766	1558	AACCAUACCAUCAGCAGGUCU
2341	133	UAUUUAUCCCACUACAUCUGA	3767	1559	GUAUAACAUAGUAUGCUUCAA
2342	134	UAAGAUCUCCUCAUCUGUCAU	3768	1560	AUACUUUAGGUCCAAGUUUCA
2343	135	UAGUCCAAUACACUUAUUUUA	3769	1561	ACAUGGUGACUGAUUUGAGGG
2344	136	UUACAUACAGACUGUAUGGAA	3770	1562	UGUUUAGGUUCACUCUUAGCA
2345	137	UGAGAACAUCUAGAACAGCUU	3771	1563	AGAAGGAAGUUAUCCUUUGGU
2346	138	AUAAGUUCUGUUUAGAUUCUU	3772	1564	ACUAAUGAAUAGGGCUUCCUA
2347	139	UACUCGAUUGUACCAAAUGUG	3773	1565	UCCAUGACUACCCAUAGUUCA
2348	140	UAACAUAAAGAAUAAAUACUU	3774	1566	AAGGAAGAGAGAUCUCUGGGC
2349	141	UUGUACCAAAUGUGAAUCCUU	3775	1567	UCUAAAGAAAGUGCUUUCAUU
2350	142	UCUUAUUCUUCUCUUCAGGGG	3776	1568	CUGAAUGUACAUAAGUUCUGU
2351	143	UUCUCUGCCUACAGUGAUCUG	3777	1569	UGUACAAAGUACUGGAAUUGG
2352	144	UAUAACACAAAUUGUUAGUUU	3778	1570	GUGUACUCAUCAUACAACUGG
2353	145	UUAAGUGACUUGCCUAGCGUC	3779	1571	UCCAGAAAGGCAAUAUCUGCA
2354	146	UUUAGGUUCACUCUUAGCAGU	3780	1572	AAUAUGGUAUUUGCGGGUCCA
2355	147	UAUUAUUAUGAACUUCAUUUG	3781	1573	AAUAGAUAUAUGGUGAAAUAG
2356	148	AUAGGUACACAAACCAAGCCA	3782	1574	AUUUCCUUCCCAGUCCACAUG
2357	149	AAGAAUUUCACUACACAUGGU	3783	1575	CAGACUUUACAUACAGACUGU
2358	150	UACAAUGACACACACACGAGA	3784	1576	CUUACUGCUGGUAUUAUGGGA
2359	151	AAGUAUUCCAUGACUACCCAU	3785	1577	UCAUAAGUAAAUGAUGAUUAA
2360	152	UAUCUCUAUGGAUCACCUGGU	3786	1578	UCUGUCCUUCAUCCAUACAGG

[0753]

2361	153	UAAGGAAUUCUGUCGGACUGA	3787	1579	UGACUUGCCUAGCGUCACAUA
2362	154	AUAUAGUUUGCUGAAACUCUA	3788	1580	CAUCUGACUCAUUCUCUACUA
2363	155	AUCUAGAACAGCUUGUGGGUU	3789	1581	AUGAGGGAGAUGGUGAGGUGU
2364	156	UACUUAAUGUCCAACAAGGAU	3790	1582	GUACACUAUAUAGUUUGCUGA
2365	157	UUCCUCUUCAUCUUCUUCUUC	3791	1583	UUUCACUCUUGUUGCCGAGGC
2366	158	AACAUCUAGAACAGCUUGUGG	3792	1584	UACUGCAAACAACCUAUAAAU
2367	159	UCAUAUAAGGAAUUCUGUCGG	3793	1585	CAACUGAUUUCAAUUAUCUGU
2368	160	UUAGGUCCAAGUUUCAAACUG	3794	1586	ACAUUGUUUAAUAUUAAACAC
2369	161	UUUCUCCUUCUUCUUAUUGGU	3795	1587	CAGUUAUACAGACAACAGGAA
2370	162	UUCCUGUACAAAGUACUGGAA	3796	1588	UUUGCAUCCCAGGAUUUCAUU
2371	163	AUUAGUAGCUACAGGAUUCUG	3797	1589	UAUCAUUUAUAGACAAAUAUC
2372	164	UAAUGAAUAUGGUAUUUGCGG	3798	1590	UCCCACUACAUCUGACUCAUU
2373	165	UUGAGAACAUCUAGAACAGCU	3799	1591	UACAGGCCCAGAUUCGUUUUU
2374	166	AUCUUCUUCUUCUUCUUCCUC	3800	1592	UCUACUCUCAGAAGAUUCAGG
2375	167	UAUUCUACAUUUAUCUGGUUU	3801	1593	AUUUCAGUCUUACUCAUGAGG
2376	168	UGAAACUAAGCAGCAUAUCUG	3802	1594	GAAACUAAGCAGCAUAUCUGA
2377	169	UUCAUAGGAGAAAUAUUCCAU	3803	1595	AAGGAAGUUAUCCUUUGGUUA
2378	170	AAGACAUUUAUGAAUAUGCUU	3804	1596	CUUCUUCAGACACAGGAGGGG
2379	171	UCUAGUGCUGUAUAAACAGUA	3805	1597	UUAGCGGCUGCUGUUCUUAAU
2380	172	UAGCCUUCACUGACCUCCCAU	3806	1598	UUUCACUACACAUGGUUUACA
2381	173	UAUUUAACUGCAACAUAAGAG	3807	1599	UGGAACAUGGACACACAAAUA
2382	174	UUUCUAUUCAUUUGAAAGGUA	3808	1600	AUGUCACAGUUUCAGUUUCAG
2383	175	UAGCUUCUCUAAGAUCUCCUC	3809	1601	UUAAUCCAAAGUUACAGAAGA
2384	176	UUAUUAUGAACUUCAUUUGCU	3810	1602	UCUCCCACCUCAGCCUCCCAA
2385	177	UUUACAAAUGCUGAAUUUCAG	3811	1603	AAUAGGGCUUCCUAACCAGGU
2386	178	UUAUAAGAAGUUUCUAUUCAU	3812	1604	AGCACAUGGAGACCAUCCCAA
2387	179	UCAGUAUUCUACAUUUAUCUG	3813	1605	UGCAACUUGUAAGUGUUUAGG
2388	180	UUUAUGGUCACUUCAACAUUG	3814	1606	AAGAGACUCAGGCUUAAACGU
2389	181	AUUGUUAAUAUGCUGAACUGA	3815	1607	AAUAAAGCUCAUAUUAGACUC
2390	182	UUGCAGUCUUAGCGGCUGCUG	3816	1608	UAGCUAUCUAAAUAAUUAACA
2391	183	AUACAGCUGACAGUCUCUCAG	3817	1609	AUGCUGAACUGAAAGCAUAAG
2392	184	UAAAUACUUGAGUUAAAUCUU	3818	1610	AUGAGUAUAAUCCCAGUAGAC
2393	185	UAGUAGCUACAGGAUUCUGUG	3819	1611	ACUAAGCAUGAACACACCAUA
2394	186	CUUGCUAACAACAUUAACGUU	3820	1612	AGUGCAGGAAAUCCAAAGCUU
2395	187	AUGGUCACUUCAACAUUGCUG	3821	1613	UGAUAUCUCAGUUCCCGCAUU
2396	188	UUCGUUUACUUUGCUCAGGAG	3822	1614	AAUAUUAUAACAAUAUCAAAU
2397	189	UCACAUAAUUCCACCACCCUA	3823	1615	AGUAAUAUCCUGUUGGACAAG
2398	190	AUAUACAGUAAUAUCCUGUUG	3824	1616	AAUGCUGAAUUUCAGUCCUCU
2399	191	UAUCACCUUUCUCUAGAUCUU	3825	1617	UCCUCAUUGUUAAUAUGCUGA
2400	192	UAUGAACUUCAUUUGCUUGAG	3826	1618	UGCAAAGUAUAACAUAGUAUG
2401	193	UUAGAAAUAUACAUAACUCUC	3827	1619	CAGACAGCUGCUAUCUGUCCU
2402	194	UAUUAUAACAAUAUCAAAUAA	3828	1620	AUAGUUCCCUUUCUGCUGUUU
2403	195	UAACUUCUAUUGAAAUUAGUG	3829	1621	CAGGACACAGUCACUAAUGUA
2404	196	UUCUUCUUCCUCUUCAUCUUC	3830	1622	ACAUAACUCUCCAAUACAGGG
2405	197	UUGUCAACAUUUCUCAAUGCU	3831	1623	UAUUCAUUUGGUCACUUAAAG
2406	198	UUCUGCUGUUUAUUUAUUGUA	3832	1624	UAUCUGCAACAGAUGUUAUCA

[0754]

2407	199	UAGAUGGUCUCCCUUGCUCUU	3833	1625	AGAAAUAUUCCAUUAUUUCCA
2408	200	AUACUCGUACACACAGGUGUG	3834	1626	UGAGGUGUAAGGCUUGCAGUC
2409	201	UUCUUCUUCUUCUUCCUCUUC	3835	1627	UGCCCUAUUCCUAACUCAGGA
2410	202	AUACUUGAGUUAAAUCUUCUU	3836	1628	UUUCCAGCAGUGUACUCAUCA
2411	203	UUGUAACUAGCAAAUAUCUCU	3837	1629	AAAGAAAGUGCUUUCAUUUUA
2412	204	UUCACAUAAUUCCACCACCCU	3838	1630	AUCUAAUGACAAUGCAAGUGA
2413	205	UAAAGCUCAUGUAUUUCUGGU	3839	1631	AACUAAUGAAUAGGGCUUCCU
2414	206	UAACUAGCAAAUAUCUCUGCC	3840	1632	CCUUCUAUAACACAAAUUGUU
2415	207	UAUUGAUUGGGAUGUAGCCUU	3841	1633	UCCAUCUCAAGACAGCGAUUU
2416	208	AUAAUCUCUACUGUGCUUCUC	3842	1634	AUAUUCCAUUAUUUCCAAGUU
2417	209	UAAUCGUGCCCAUUGCUCUGG	3843	1635	UCACAUUGGGUAAGGAGUUUU
2418	210	UUAGUAGCUACAGGAUUCUGU	3844	1636	ACCAUAAAUACCUUUAAUCCA
2419	211	AAGGAGAUUAACAACCUGGUU	3845	1637	GUGAUCUGGGCACAGAACCCA
2420	212	UAAAGAAUAAAUACUUGAGUU	3846	1638	AAAGUGCUGGGAUUACAGGUA
2421	213	UUUAACUGCAACAUAAGAGAC	3847	1639	AAGAAAUCUGAAUAACAUAAA
2422	214	UCUAGGUAUAGGGUCUGCUUU	3848	1640	AUUGAUUGGGAUGUAGCCUUC
2423	215	AUGAACACACCAUAUUCCGAA	3849	1641	ACUCGUACACACAGGUGUGCA
2424	216	UUGGAGUUCUAAUAGUGACAU	3850	1642	AUGUGGUUUCUCCUAUGAGGA
2425	217	AUAGUGACAUCUCCCUAGCUU	3851	1643	UACAUACAGACUGUAUGGAAA
2426	218	UCACACAGUACUUGCUCUGGU	3852	1644	UAUUUCCUUCCCAGUCCACAU
2427	219	UUUAGGUAUCAUUAUCUUUGU	3853	1645	AACUGUCAGUUUACAAAUGCU
2428	220	UAUUUCUGUAUUGAGAAUGAC	3854	1646	AGGUGUAAGGCUUGCAGUCUU
2429	221	UCUAAUGACAAUGCAAGUGAA	3855	1647	GACACAGUCAUGCACAAUCCA
2430	222	UUCACACAGUACUUGCUCUGG	3856	1648	AGGAGAUUAACAACCUGGUUU
2431	223	UUCUUCUUCAGACACAGGAGG	3857	1649	AGAAACAACUUUCUGUAAUUU
2432	224	UCUGUCGGACUGACAUUUCUU	3858	1650	UGCUGUAGGCAGGGCAUUGGG
2433	225	UUCUUAUUCUUCUCUUCAGGG	3859	1651	UGUGCCCUCGUUAUCUCAGGG
2434	226	AAGGCUUAGAGAAACAACUUU	3860	1652	ACAUAGUUGUAAUCCCUGUUU
2435	227	UAAUAUGCUGAACUGAAAGCA	3861	1653	UCAGCAAGAACGAAGUCAUUA
2436	228	UUAAUUGCUUCCUUUGCAGCG	3862	1654	AGACAUUUAUGAAUAUGCUUU
2437	229	UUGUUCAGAGCUCAGAGACUG	3863	1655	UCCAACAAGGAUUUCAGUAUU
2438	230	ACAUCUAGAACAGCUUGUGGG	3864	1656	AGCAAUUUCGUGUUUCUUUUU
2439	231	AUCUGUUGAACAUGUUGCCAG	3865	1657	UUCCAUCUUUCCUGCAGCAGA
2440	232	AAAUAAAUAAUCUCUACUGUG	3866	1658	AAUUUCAAGACAUUUAUGAAU
2441	233	UUACAACUAAUUUCACAGCUC	3867	1659	UUCUAAUACUUAUUAGAAAUA
2442	234	AUAGAAUACUCGUACACACAG	3868	1660	CUUCUUCCUCUUCAUCUUCUU
2443	235	UUACACGAUCUUUGAGCUGAG	3869	1661	UCACUACACAUGGUUUACAGA
2444	236	UAUGGUCACUUCAACAUUGCU	3870	1662	UCAACCUGAGAGUCUGUUAAA
2445	237	UAUUCUAGCAAGUGUGACAGU	3871	1663	UUCCAUGACUACCCAUAGUUC
2446	238	UAAUAGUCUCCUAAGAAAGCG	3872	1664	UGGAUGCUGAGGUCAGAAGGA
2447	239	AACUAAGCAUGAACACACCAU	3873	1665	ACACAGUACUUGCUCUGGUAU
2448	240	UUUCAUAAGCACAAGAGAGGA	3874	1666	UUAUCAAAUCUUGGUACAAAG
2449	241	UACUUUAGGUCCAAGUUUCAA	3875	1667	AUAAAUAGAUAUAUGGUGAAA
2450	242	UAUUAUCAAAUCUUGGUACAA	3876	1668	CUUCUUCUUCCUCUUCAUCUU
2451	243	UUUCGCUUCACGGUGGAAGUG	3877	1669	UGCUUCAAAUUAAUAUUACCG
2452	244	UUAUACAGACAACAGGAAGCA	3878	1670	AUAUACAUAACUCUCCAAUAC

[0755]

2453	245	UCGGACUGACAUUUCUUGGGA	3879	1671	UAAUUCCACCACCCUAACACA
2454	246	UCUUCUUCUUCAGACACAGGA	3880	1672	AAGGCAAUAUCUGCAACAGAU
2455	247	UAUAUGGUGAAAUAGUAGUCA	3881	1673	UGUUUAAUGAUUUCAAAGUCA
2456	248	UUUCUCAAUGCUAAUAGCAUG	3882	1674	UGAUGUAAAGCUCAUGUAUUU
2457	249	UUUGUCCAUAUGCAUUUCUUU	3883	1675	AUACCAUCAGCAGGUCUACAA
2458	250	UUGCUAACAACAUUAACGUUC	3884	1676	UGACACACACACGAGAUCAGC
2459	251	UCUAUAGUUCCCUUUCUGCUG	3885	1677	CUUCUUUCUAAUACUUAUUAG
2460	252	UAGGUUCAGAACCUGAACUCA	3886	1678	AAUUUGAGAACAUCUAGAACA
2461	253	UCAUCUUACAUAGUUCUUUUA	3887	1679	AGCAGGAUGUCACAGUUUCAG
2462	254	UUUAUAGACAAAUAUCUCAAA	3888	1680	CACGAGAUCAGCAAGAACGAA
2463	255	AAACUAAGCAGCAUAUCUGAG	3889	1681	UCUUGUUCAGAGCUCAGAGAC
2464	256	ACUCUUAGCAGUCUCAGCCAU	3890	1682	UUCUCACCCUUCCCUGACUUU
2465	257	AAAGCUUGCAGGCACUCUCUG	3891	1683	CUGAAUAUUAACUGCAAGUAG
2466	258	UUAUGUUGGAAGUUUGGAGUA	3892	1684	AAUGUACAUAAGUUCUGUUUA
2467	259	AUACUUAUUAGAAAUAUACAU	3893	1685	UACUUUGCUCAGGAGUGAUCU
2468	260	UCUUUGGUGAGUUAGAAGGAA	3894	1686	UGGGCGCUCUUUCUCCUUCUU
2469	261	UAGAUAAUAGUCUCCUAAGAA	3895	1687	UCCCAGUUUACCCUCUUUCCA
2470	262	AUCACCUUUCUCUAGAUCUUU	3896	1688	CACAACUACUGCAAACAACCU
2471	263	UGAAGGAAGAGAGAUCUCUGG	3897	1689	UGCAGUCUUAGCGGCUGCUGU
2472	264	UCAUCCAUACAGGUCUCUGUG	3898	1690	ACUGAAUAUUAACUGCAAGUA
2473	265	UACCAAAUGUGAAUCCUUCAG	3899	1691	UCACUUCAAAUCCCAGGCCCA
2474	266	AUUCUGUGAAGAUCUUAUCAU	3900	1692	AGGGAUAGAUGUAAGGAUCAG
2475	267	UUCUUAAUUGCUUCCUUUGCA	3901	1693	UUGGAGUAAUCGUGCCCAUUG
2476	268	UAAGGAGAUUAACAACCUGGU	3902	1694	UCUGAAUAACAUAAAGAAUAA
2477	269	UGAAUGUACAUAAGUUCUGUU	3903	1695	UGAGCAAAGGAAUAUAAUUAU
2478	270	UUUACUAUAUCACCUUUCUCU	3904	1696	UGAGGUGACUACCUCAUUAUU
2479	271	AUAAUUAUUUACACGAUCUUU	3905	1697	AGAGACAGUCCUACAUAUUUG
2480	272	UCAUCUGUCAUCUUGGAUUUU	3906	1698	UUUCUCCUAUGAGGAUUUCCU
2481	273	AUCAUCUAGUCCAAUACACUU	3907	1699	UGUUCAGAGCUCAGAGACUGG
2482	274	AUAGUCUCCUAAGAAAGCGUG	3908	1700	UGUAUAAACAGUACCUGAUGC
2483	275	AUCUCCUGAACAUAAACACGU	3909	1701	UGUUAUGAGUAUAAUCCCAGU
2484	276	UAAGGGAUGCUAACUAAUGAA	3910	1702	UGACUACCCAUAGUUCAUCAC
2485	277	ACAACAGGAAGCAAUUUCGUG	3911	1703	UCUCAGCUCACCACAACCUCC
2486	278	UGAAAUAGUAGUCAAAUUUUG	3912	1704	UUUAGGUCCAAGUUUCAAACU
2487	279	UAUGUAACUGAUCUCUUUCCC	3913	1705	AGAGAAAGUCCCAUCUUUGUU
2488	280	AUUAACAAUAUUAGGGUUCUU	3914	1706	AAAGUUACAGAAGAAUUUCAC
2489	281	UUUACUUUGCUCAGGAGUGAU	3915	1707	UCCUCAGUGGAGGAGCCGGGG
2490	282	UUGGUCACUUAAAGGAGUGUG	3916	1708	AUAAAGCUCAUAUUAGACUCC
2491	283	UAUACAGUAAUAUCCUGUUGG	3917	1709	UAUCAAAUCUUGGUACAAAGU
2492	284	UACAGUAAUAUCCUGUUGGAC	3918	1710	UUAUUAAAGUUCUCACCUAAA
2493	285	AAGCACACCACACACAAGCAC	3919	1711	UCAGUCCUCUUGUUCAGAGCU
2494	286	AUUAUGAACUUCAUUUGCUUG	3920	1712	UCACCUGGUUUGAGUGCAGGA
2495	287	UAAUUAAUUCCUUCUUGGGUU	3921	1713	CAUCUUCUUCUUCAGACACAG
2496	288	UAAAUAAUUAACAAUAUUAGG	3922	1714	UUCCCUGACUUUCCCACUGCC
2497	289	UUCUACAUUUAUCUGGUUUUG	3923	1715	GAAUCGUAUGCUCAAAGUCUG

[0756]

2498	290	UUGCAAUGUCUAGUGCUGUAU	3924	1716	UCAAGCGAUUCUCCCACCUCA
2499	291	UGUGCAUCUUUGAGAAACCUU	3925	1717	ACAGUCACUAAUGUACUGAUU
2500	292	UACAGCUGACAGUCUCUCAGG	3926	1718	UAACCAACAGAAAGAUUAUAU
2501	293	UGUAACUGAUCUCUUUCCCCU	3927	1719	GUUCACUCUUAGCAGUCUCAG
2502	294	UCAAGUACAGUUAUAUUCUAG	3928	1720	AACAUAGUAUGCUUCAAAUUA
2503	295	UGGACAUCUAAUGACAAUGCA	3929	1721	AAGCCUUCUAUAACACAAAUU
2504	296	ACUCAUUCUCUACUAUCGCUG	3930	1722	AUGUUGGGUUAUAUUCAUUUG
2505	297	UUGAGAAUUAAACUCUAGAAA	3931	1723	AAAGGAGAAGCUCAAGUACAG
2506	298	UGAAUAGGGCUUCCUAACCAG	3932	1724	CUUCUUCUUCAGACACAGGAG
2507	299	AUUCUAGCAAGUGUGACAGUG	3933	1725	CUUCCUCUUCAUCUUCUUCUU
2508	300	UAAUGAUUUCAAAGUCAGCUU	3934	1726	AACAGAAAUAGGUGAUACAUA
2509	301	UAGCAAUUUAGUAAUAAAGCU	3935	1727	UCACAGGAAAGGAGAAGCUCA
2510	302	UGACAGUCUCUCAGGAUUCUG	3936	1728	UAACUAAUGAAUAGGGCUUCC
2511	303	AUCGCUGUUGAUUUCCUCUUG	3937	1729	AUCCUUUGGUUAGAUGGUCUC
2512	304	UGUUCCUGUACAAAGUACUGG	3938	1730	UCCCAUUUCUUACAGAGUUGA
2513	305	UACAAUUCUGAUAAACAAUGA	3939	1731	AGUGGUAGUAAAGAAGUACCU
2514	306	AUAAUUAAUUCCUUCUUGGGU	3940	1732	AUUUCAGUCCUCUUGUUCAGA
2515	307	AUUAAUAAUUAAUUCCUUCUU	3941	1733	UGGGAUGUAGCCUUCACUGAC
2516	308	UUCUUCUUCUGUUCCAAUUUU	3942	1734	AUACCUUUGCUUAACUGAAUA
2517	309	AAGCAGAGGGCAGACAACCUG	3943	1735	CACUCUUAGCAGUCUCAGCCA
2518	310	UUCUCUUCAUUAUCCAGACCG	3944	1736	CUUCAUUAUCCAGACCGUCAG
2519	311	UUCUUUGGUGAGUUAGAAGGA	3945	1737	AUAUUAAACACAUUCCCAAUG
2520	312	UACAUCUGACUCAUUCUCUAC	3946	1738	ACUCUUGUUGCCGAGGCUGGA
2521	313	AAACACAACACUAUGAAGAGG	3947	1739	GACUCAUUCUCUACUAUCGCU
2522	314	UCUUAAUUGCUUCCUUUGCAG	3948	1740	CUAUGGAAUAAUUGUAACUAG
2523	315	AUUUGAGAACAUCUAGAACAG	3949	1741	UCGUAUGCUCAAAGUCUGAAG
2524	316	UCGAACUCCUGACCUCAGGUG	3950	1742	AUCUUUCCUGCAGCAGAGUUU
2525	317	UAUGCUCAAAGUCUGAAGGAA	3951	1743	AUGCAAGAGGGACUACUCUCU
2526	318	UAGUUCAUCACCCACCAAGUA	3952	1744	CUUCUUCUUCUUCCUCUUCAU
2527	319	AUUUAUAGACAAAUAUCUCAA	3953	1745	UAAUAAAGCUCAUAUUAGACU
2528	320	UAGAAAUAUACAUAACUCUCC	3954	1746	UGAGAAUUAAACUCUAGAAAG
2529	321	UAGAUGUAAGGAUCAGGUGGU	3955	1747	AAGAGGGAGUGUGCAUCUUUG
2530	322	AAUUUAGGUAUCAUUAUCUUU	3956	1748	AUGAUUAAUGUAUCUAUUUCC
2531	323	AUAUAUUAUUAUCAAAUCUUG	3957	1749	UAUUUGCGGGUCCAUAAAGCA
2532	324	UCUGCAGACAGCUGCUAUCUG	3958	1750	AACUUGUAAGUGUUUAGGUUC
2533	325	UAUCUUUGUUUACUUAAUGUC	3959	1751	UUGUAAGUGUUUAGGUUCACU
2534	326	UAUUCCGAAACAGAAAUAGGU	3960	1752	CUCUUGGGUACUAAAUCUGUU
2535	327	UAUCAUUAUCUUUGUUUACUU	3961	1753	GUUAAGUGACUUGCCUAGCGU
2536	328	UGAACAUAAACACGUACACUA	3962	1754	AAGGAGAAGCUCAAGUACAGU
2537	329	UUGAUUUCCUCUUGGGUACUA	3963	1755	AUACAAUUCUGAUAAACAAUG
2538	330	UAAACAGUACCUGAUGCCCCU	3964	1756	AAAGCACACCACACACAAGCA
2539	331	UAGAAGGAAGUUAUCCUUUGG	3965	1757	ACCACUUUAUGGUCACUUCAA
2540	332	AAUAAUUAACAAUAUUAGGGU	3966	1758	AGUCUCCUAAGAAAGCGUGUG
2541	333	UCUUUGUUUACUUAAUGUCCA	3967	1759	AAGUGCUGGGAUUACAGGUAU
2542	334	UGAACUGAAAGCAUAAGAGAG	3968	1760	CAGUCAAUUUAACAGAGCCAU
2543	335	UAGAUAUAUGGUGAAAUAGUA	3969	1761	UAUCCACAUCCAUCUCAAGAC

[0757]

2544	336	UAGACAUCACUACCCUGUGAU	3970	1762	AGUCAUAUAAGGAAUUCUGUC
2545	337	AUAAAUAAUCUCUACUGUGCU	3971	1763	ACAAGCCUGAAAGAAAUCUGA
2546	338	UGCUAUCUGUCCUUCAUCCAU	3972	1764	ACAUAUUCCUCUCCACUUUUG
2547	339	UUAGACAUUGUUUAAUAUUAA	3973	1765	ACUGCUGGUGAAGCAAUGGAU
2548	340	UUAUGAACUUCAUUUGCUUGA	3974	1766	GUGUCUAUAGUUCCCUUUCUG
2549	341	UUUCAUUAAUAAUUAAUUCCU	3975	1767	UUCUUGGGAUAUGAUUGUAAG
2550	342	UAACACAACUGAUUUCAAUUA	3976	1768	ACUAAGCAGCAUAUCUGAGGU
2551	343	AUUAGAAAUAUACAUAACUCU	3977	1769	AAUGCAAGAGGGACUACUCUC
2552	344	UUCAUCUUCUUCUUCAGACAC	3978	1770	UUCUUUCAUAGGAGAAAUAUU
2553	345	UUAAUGUCCAACAAGGAUUUC	3979	1771	GACAACAGGAAGCAAUUUCGU
2554	346	UCUUGGUACAAAGUGGUAGUA	3980	1772	UUUCAGUAUUCUACAUUUAUC
2555	347	UACAGUGAUCUGAAGGGUCAC	3981	1773	UUUGCAAGGCAACCUAUAAUG
2556	348	AUGACAACGCACUGGAUCCUU	3982	1774	UCAGGCUUAAACGUGAUAUUU
2557	349	UUUAACUUAUAGAUAAUAGUC	3983	1775	GUAAUCGUGCCCAUUGCUCUG
2558	350	UUGGUACUGCUGGUGAAGCAA	3984	1776	AGUUAUACAGACAACAGGAAG
2559	351	UGUUUAUUUAUUGUAAAGCAA	3985	1777	ACAGAACCCAAAGUCAGUCAA
2560	352	UUGCAAGUCAUAACUUCUAUU	3986	1778	GAAACUCUAAAGAAAGUGCUU
2561	353	AACACGUACACUAUAUAGUUU	3987	1779	UCCUGUACAAAGUACUGGAAU
2562	354	UUCAUAAGCACAAGAGAGGAU	3988	1780	UCAUAGAAUUUGAGAACAUCU
2563	355	AACAACUGUAAAUGAAUUGGA	3989	1781	AUUAUCAAAUCUUGGUACAAA
2564	356	UUCCCAUUUAUUUCCUUCCCA	3990	1782	UUACAAAUAAAUUACAUAAUC
2565	357	UUGGUGAGUUAGAAGGAAGUU	3991	1783	UGAAUAUGGUAUUUGCGGGUC
2566	358	UUUAUUGUAAAGCAAUAUUAU	3992	1784	ACUUAUUAGAAAUAUACAUAA
2567	359	UAAGUAUUUCUGUAUUGAGAA	3993	1785	CAUUUAUAGACAAAUAUCUCA
2568	360	UCUGGUUGUUGACUGUUUCUU	3994	1786	AAUAUUGUCACUCUUUAUAUC
2569	361	AAUUGCAAGUCAUAACUUCUA	3995	1787	UGGACUUCCACAUGUUCACAC
2570	362	AGACUUUACAUACAGACUGUA	3996	1788	ACAUAAAGAAUAAAUACUUGA
2571	363	UAACACAAAUUGUUAGUUUUU	3997	1789	AGCUAUCUAAAUAAUUAACAA
2572	364	UGGUUAAACUCAAACAUUGGG	3998	1790	ACAAAUAUUUACAAUGACACA
2573	365	UUUCUCUCUGCAACUUGUAAG	3999	1791	GUUGUUGACUGUUUCUUUGGA
2574	366	UAAUAAUUAAUUCCUUCUUGG	4000	1792	AGGCUGGUCUCGAACUCCUGA
2575	367	UACUCGUACACACAGGUGUGC	4001	1793	CUGUUGCAAUGUCUAGUGCUG
2576	368	UGAUAUACAGUAAUAUCCUGU	4002	1794	UUGCUUCAACCACAAUUUAAA
2577	369	UCCUCGCCUAUCCACAUCCAU	4003	1795	AUUCACAUAAUUCCACCACCC
2578	370	AUUUGCAAUACUUUAGGUCCA	4004	1796	UUGGGACCAUCCACUAACUCC
2579	371	AUAAUCAGAGGAGUCAGGCUG	4005	1797	UCCUCUUGUUCAGAGCUCAGA
2580	372	UGUAUCUAUUUCCUCCUGGUA	4006	1798	AGACGAAGUUUCACUCUUGUU
2581	373	UAUAUGGAUGGUUAGAUGGAU	4007	1799	CAAUACUUUAGGUCCAAGUUU
2582	374	UACUAUUCAUCCUCAGUGGAG	4008	1800	UGCUCAGGAGUGAUCUGGGCA
2583	375	AUAAGGAAUUCUGUCGGACUG	4009	1801	CAAGAGACCAGAUAUCAACUU
2584	376	AGAACUAUAACUGAAUGCCAA	4010	1802	CUGUCCUUCAUCCAUACAGGU
2585	377	ACAAGCACACACAUUGAACUU	4011	1803	UAAUACUUAUUAGAAAUAUAC
2586	378	UCACCUAGCAGGAUGUCACAG	4012	1804	UAAUUCCAAGAGACCAGAUAU
2587	379	UUUGCAGCGAUAAUCAGAGGA	4013	1805	UUUCCUUCCCAGUCCACAUGC
2588	380	UAACAGAACUAUAACUGAAUG	4014	1806	UAAUCUGAGGGAGUAGGAAAA

[0758]

2589	381	UUGCUCAGGAGUGAUCUGGGC	4015	1807	UUGGGUUGCUGUUGAAGGUUC
2590	382	UUGGGAUGUAGCCUUCACUGA	4016	1808	AGAUAUAUGGUGAAAUAGUAG
2591	383	AUAUUGAUUGGGAUGUAGCCU	4017	1809	AGGAUUUCAGUAUUCUACAUU
2592	384	UUAUUUAGAUAUACAGUUUUU	4018	1810	CAAUAUUAUAACAAUAUCAAA
2593	385	UGUUGCAAUGUCUAGUGCUGU	4019	1811	GUUUAGGUUCACUCUUAGCAG
2594	386	AACAGCUUCUUUCUAAUACUU	4020	1812	UCUAGAACAGCUUGUGGGUUC
2595	387	UAGGUAUCAUUAUCUUUGUUU	4021	1813	UAUAAGGAAUUCUGUCGGACU
2596	388	AUUGUAACUAGCAAAUAUCUC	4022	1814	AUGGAGGUGAUAUCUCAGUUC
2597	389	UUAGAAGGAAGUUAUCCUUUG	4023	1815	ACUAUGAAGAGGGAGUGUGCA
2598	390	AUUUCUUGGGAUAUGAUUGUA	4024	1816	UGUGGUUGAGUGCUGAAGAAU
2599	391	UUGAAGGUUCAUCUGCUUUAU	4025	1817	AAACACAUUCCCAAUGCAUGU
2600	392	UUAUCCUUUGGUUAGAUGGUC	4026	1818	UAUCUUUGGUUCCCAACAAAU
2601	393	UCUUUAUUUGGUACUGCUGGU	4027	1819	AAGCCUAUGGAAUAAUUGUAA
2602	394	UCAUCAAUAAUGAAUAUGGUA	4028	1820	AAUGACACACACACGAGAUCA
2603	395	UUUCAGUCUUACUCAUGAGGG	4029	1821	CUUCCAUCUUUCCUGCAGCAG
2604	396	UUAGAAGCUGUUCUCAUUUGA	4030	1822	AUAAAUACUUGAGUUAAAUCU
2605	397	UCUUCUUCUUCUUCUUCCUCU	4031	1823	UCCUUCUUCCUAGGCUAGUAU
2606	398	UUAACAGAACUAUAACUGAAU	4032	1824	UCAUUAUCCAGACCGUCAGAC
2607	399	UAAUAGCAUGUAAUUACUUUU	4033	1825	UGGGAUAGCAUUUGCCUGAUG
2608	400	AUAGACAAAUAUCUCAAACUA	4034	1826	UCCUUUGCAGCGAUAAUCAGA
2609	401	ACUCUCUGCAGACAGCUGCUA	4035	1827	UUUAUAUCUCUAUGGAUCACC
2610	402	UUAUAUUCAUUUGGUCACUUA	4036	1828	GAAGUUUCACUCUUGUUGCCG
2611	403	UCAGUCAAUUUAACAGAGCCA	4037	1829	CAUCUUUGUUUAAAUGUGGUU
2612	404	UUACAUAAUCUGAGGGAGUAG	4038	1830	ACACUAUGAAGAGGGAGUGUG
2613	405	UUUAGAAGCUGUUCUCAUUUG	4039	1831	AUGCACAAUCCAUAUUUCAAU
2614	406	ACUUCUAUUGAAAUUAGUGGG	4040	1832	CUGUUCUUAAUUGCUUCCUUU
2615	407	UUAACUGCAACAUAAGAGACU	4041	1833	CUUUGCUCAGGAGUGAUCUGG
2616	408	UUUGUAUCAUAAGUAAAUGAU	4042	1834	UACAGGAUUCUGUGAAGAUCU
2617	409	UCUUCUUCAGACACAGGAGGG	4043	1835	AAAUACCUUUAAUCCAAAGUU
2618	410	UUCACUGACCUCCCAUUUCUU	4044	1836	AGCUCAUAUUAGACUCCGGGG
2619	411	UCCUCUUGGGUACUAAAUCUG	4045	1837	AACUGCAAGUAGCUUAGAUAA
2620	412	AUCUCCUCAUCUGUCAUCUUG	4046	1838	AACAACUUUCUGUAAUUUACA
2621	413	AAUAAUUAAUUCCUUCUUGGG	4047	1839	UAACAACAUUAACGUUCUUUC
2622	414	AUUGUCACUCUUUAUAUCUCU	4048	1840	CAUGGUGACUGAUUUGAGGGG
2623	415	UGUCGGACUGACAUUUCUUGG	4049	1841	UUUGCGGGUCCAUAAAGCACA
2624	416	UGAAUUUGCAAGGCAACCUAU	4050	1842	AGUGCUGUAUAAACAGUACCU
2625	417	UUUACAUGAAUACAAAUUUAU	4051	1843	UGAAGGAGGUUUGAAUGCAAG
2626	418	UAUUAGGGCAUGGACUUCCAC	4052	1844	UUGCUUCCUUUGCAGCGAUAA
2627	419	UUUCCCGGCACUAUGAGUGAA	4053	1845	UCUCUACUAUCGCUGUUGAUU
2628	420	UACAUAACUCUCCAAUACAGG	4054	1846	AUAGGUGAUACAUAGGAAAAA
2629	421	ACAAAUAUCUCAAACUAUCAA	4055	1847	AUUCAACCUGAGAGUCUGUUA
2630	422	UAGGUACACAAACCAAGCCAC	4056	1848	AUUCUGUCGGACUGACAUUUC
2631	423	UUCUGUCGGACUGACAUUUCU	4057	1849	GUAGACAUCACUACCCUGUGA
2632	424	UUCAACAUUGCUGCCCUGUUU	4058	1850	AGAUGGUCUCCCUUGCUCUUU

[0759]

2633	425	UGAAGAGGGAGUGUGCAUCUU	4059	1851	UCCCACCAUAGUGCUUCGUUU
2634	426	UGAAACUCUAAAGAAAGUGCU	4060	1852	UGUACCAAAUGUGAAUCCUUC
2635	427	UGUCACUCUUUAUAUCUCUAU	4061	1853	UGGUAUUAUGGGAUAGCAUU U
2636	428	UUCAUUUGGUCACUUAAAGGA	4062	1854	AAUAUUAGGGUUCUUAUUUUC
2637	429	AAGCUCAUAUUAGACUCCGGG	4063	1855	UCAGGCUGGAGAGAGGCUUGG
2638	430	AUACAUAACUCUCCAAUACAG	4064	1856	GUAGCUACAGGAUUCUGUGAA
2639	431	UGUCUAGUGCUGUAUAAACAG	4065	1857	UCUCCUAAGAAAGCGUGUGCC
2640	432	UAGUGACAUCUCCCUAGCUUU	4066	1858	CACUCUUUAUAUCUCUAUGGA
2641	433	UUCUAUUGAAAUUAGUGGGAC	4067	1859	ACAACCUCCGCCUCCUGGGUU
2642	434	UUAUUUAUUGUAAAGCAAUAU	4068	1860	UGACCUCCCAUUUCUUACAGA
2643	435	AUAUGGUGAAAUAGUAGUCAA	4069	1861	ACAACGCACUGGAUCCUUGCU
2644	436	UGAAGCAAUGGAUUCAACCAC	4070	1862	UAUGGUAUUUGCGGGUCCAUA
2645	437	UUGUCCAUAUGCAUUUCUUUU	4071	1863	CUUGGUGCGAUAACUGGUGGU
2646	438	UUCCGAAACAGAAAUAGGUGA	4072	1864	CUCUUCAUUAUCCAGACCGUC
2647	439	AUUAGAAAUAAACCCAUUGAG	4073	1865	CUCCUCAUCUGUCAUCUUGGA
2648	440	UAAUUCCUUCUUGGGUUGCUG	4074	1866	UCUUUCCUGCAGCAGAGUUUU
2649	441	UGGGAUUAUGACAACGCACUG	4075	1867	UAUCAUCAAUAAUGAAUAUGG
2650	442	UUCAUUAUCCAGACCGUCAGA	4076	1868	ACACUAGCAACAUCAAAGAUU
2651	443	UCUCUUCAUUAUCCAGACCGU	4077	1869	CACACAGUACUUGCUCUGGUA
2652	444	UUCUUUGGAAUCAUAGAAUUU	4078	1870	AUUCCUAACUCAGGACAUUUU
2653	445	AUAUUCUAGCAAGUGUGACAG	4079	1871	UCCUGACCUCAGGUGAUCCGC
2654	446	UACUGCAAAUUAAGAAGCCUU	4080	1872	UCAACCACAGAACGAGUAUAG
2655	447	AAAUAAAUUACAUAAUCUGAG	4081	1873	ACAAACACAACACUAUGAAGA
2656	448	AAAGUAUAACAUAGUAUGCUU	4082	1874	AGAUUCAGUUAGACAUUGUUU
2657	449	UGACUCAUUCUCUACUAUCGC	4083	1875	UCCACUGGAGAGAAUUUCAAG
2658	450	AGUACAGUUAUAUUCUAGCAA	4084	1876	ACUAACUCCCAGUUUACCCUC
2659	451	AACAUUAACGUUCUUUCCUUU	4085	1877	CACACAGGUGUGCACAUGGAG
2660	452	UUAUCAUCAAUAAUGAAUAUG	4086	1878	CCAGACUUUACAUACAGACUG
2661	453	UUUAUUUCCUUCCCAGUCCAC	4087	1879	AUCACCUGGUUUGAGUGCAGG
2662	454	UAGCGUCACAUAGCAAUUUAG	4088	1880	AAAGACCAAGAGAUUCAACCG
2663	455	UACAGGUCUCUGUGACCACAU	4089	1881	CUGCAGACAGCUGCUAUCUGU
2664	456	UUUCCCACUGCCCUAUUCCUA	4090	1882	AUUUCCUCCUGGUAUGCCUAU
2665	457	UAUGUAUCCAUGUGCACUUUU	4091	1883	AUGUUUCAUAAGCACAAGAGA
2666	458	UCAGUCUUACUCAUGAGGGAG	4092	1884	UUCCCAAUGCAUGUUGGGUUA
2667	459	AUAGGAAAUACACCAGUGGGG	4093	1885	ACAUGGACACACAAAUAUUUA
2668	460	AAACAACCUAUAAAUAGGCAG	4094	1886	GAACACACAUAUUCCUCUCCA
2669	461	AUCAUUAUCUUUGUUUACUUA	4095	1887	UCUUUGAGCUGAGAAAUAUCA
2670	462	UAUAGAAUACUCGUACACACA	4096	1888	AGAAGAAUUUCACUACACAUG
2671	463	AAUAGUGACAUCUCCCUAGCU	4097	1889	UAUCCUGUUGGACAAGAAAAU
2672	464	AUCUCUAUGGAUCACCUGGUU	4098	1890	AGGAAGAGAGAUCUCUGGGCG
2673	465	UUAACAAUAUUAGGGUUCUUA	4099	1891	CAGCUGACAGUCUCUCAGGAU
2674	466	UCUCUAAGAUCUCCUCAUCUG	4100	1892	CCUAAGGAUCAUCUAGUCCAA
2675	467	UCCUCAUCUGUCAUCUUGGAU	4101	1893	UGUUAAUAUGCUGAACUGAAA
2676	468	UUCAUCCAUACAGGUCUCUGU	4102	1894	UCACCCACCAAGUAGCUAUCU
2677	469	UGAAUGUUUACUAUAUCACCU	4103	1895	UCCCAGUAGACAUCACUACCC
2678	470	ACAGAUAACACAUUCUGACAA	4104	1896	AUAAGAAGUUUCUAUUCAUUU

[0760]

2679	471	UUUACACGAUCUUUGAGCUGA	4105	1897	ACAGAACGAGUAUAGAUUGAU
2680	472	AAUACUCGUACACACAGGUGU	4106	1898	AUGGGCUCUGCUAUCUUGUGC
2681	473	AAAUCUUGGUACAAAGUGGUA	4107	1899	CUAAGGAUCAUCUAGUCCAAU
2682	474	AUAUCUGAGGUGACUACCUCA	4108	1900	UAUUUCCAAGUUCCCAUUUAU
2683	475	UCUCUCAUUAGAGCAGUGUGG	4109	1901	AUCCAGACCGUCAGACAUUUU
2684	476	UUGGAAGUUUGGAGUAAUCGU	4110	1902	CAUCCAUCUCAAGACAGCGAU
2685	477	UUGGUUAGAUGGUCUCCCUUG	4111	1903	AUUUGCAUCCCAGGAUUUCAU
2686	478	UUUGAGCUGAGAAAUAUCAUU	4112	1904	AUCAAUAAUGAAUAUGGUAU U
2687	479	UUGAUUGGGAUGUAGCCUUCA	4113	1905	UUCAUUUGAAAGGUAAAGAAC
2688	480	UGACCUCAGGUGAUCCGCCUG	4114	1906	AUCAGAGGAGUCAGGCUGGAG
2689	481	AAUAUUUACAAUGACACACAC	4115	1907	AUGGUCUCCCUUGCUCUUUAA
2690	482	UGGAUUCAACCACAGAACGAG	4116	1908	UGGUGCGAUAACUGGUGGUGG
2691	483	UUUCUGUAUUGAGAAUGACCA	4117	1909	ACAAUGCUUCUUAGCUUCUCU
2692	484	UUGUUAAUAUGCUGAACUGAA	4118	1910	AAGCAUGAACACACCAUAUUC
2693	485	ACAACUGAUUUCAAUUAUCUG	4119	1911	UAAGGCCUCUCUCUCUCAUUA
2694	486	UGCUUAACUGAAUAUUAACUG	4120	1912	UGCAAGGCAACCUAUAAUGCC
2695	487	AUUGCAAGUCAUAACUUCUAU	4121	1913	UUCAUUGAAUUUCCCGGCACU
2696	488	AAUGUUUACUAUAUCACCUUU	4122	1914	AGGCUUGCAGUCUUAGCGGCU
2697	489	UGCUUCGUUUACUUUGCUCAG	4123	1915	AGGAAUAUAAUUAUUUACACG
2698	490	AAAGCUCAUAUUAGACUCCGG	4124	1916	AUUCAACCACAGAACGAGUAU
2699	491	UGUCAGUUUACAAAUGCUGAA	4125	1917	ACAGCUUGUGGGUUCUUCUUC
2700	492	UGAACUUCAUUUGCUUGAGUU	4126	1918	CUGCUAUCUGUCCUUCAUCCA
2701	493	UCCACCACCCUAACACAACUG	4127	1919	CUGAACAUAAACACGUACACU
2702	494	UAUGGUGAAAUAGUAGUCAAA	4128	1920	AAUUCCUUCUUGGGUUGCUGU
2703	495	AAUGAUUUCAAAGUCAGCUUU	4129	1921	UGAACACACCAUAUUCCGAAA
2704	496	UCACUCUUGUUGCCGAGGCUG	4130	1922	AAGUCAUAACUUCUAUUGAAA
2705	497	AAGAACGAAGUCAUUACCCAA	4131	1923	AUCAACAUUGAAAGAUGUGCC
2706	498	UUUAAAUGUGGUUUCUCCUAU	4132	1924	AUCAUAGAAUUUGAGAACAUC
2707	499	AACAUAAAGAAUAAAUACUUG	4133	1925	GAACAUAAACACGUACACUAU
2708	500	AUGCAUUAGUAGCUACAGGAU	4134	1926	UACUGCUGGUAUUAUGGGAUA
2709	501	UCGCCUAUCCACAUCCAUCUC	4135	1927	UGGUGAGGUGUAAGGCUUGCA
2710	502	AAUGUAUCUAUUUCCUCCUGG	4136	1928	GAAUAUAAUUAUUUACACGAU
2711	503	UAUUGUCACUCUUUAUAUCUC	4137	1929	AUAGCAGGCUGAAUUUGCAAG
2712	504	UAUUCAUCCUCAGUGGAGGAG	4138	1930	GUCGGACUGACAUUUCUUGGG
2713	505	UGAGUGCUGAAGAAUCCCGGU	4139	1931	CUUGAGAAUUAAACUCUAGAA
2714	506	UGACUUCUCUAGGUAUAGGGU	4140	1932	AGAUGGUGAGGUGUAAGGCU U
2715	507	UCAUUUGGUCACUUAAAGGAG	4141	1933	AUAACAUAAAGAAUAAAUACU
2716	508	UUAUCUUUGUUUACUUAAUGU	4142	1934	CACAUGGAGGUGAUAUCUCAG
2717	509	AUAUUAUUAUCAAAUCUUGGU	4143	1935	CCAUAGUUCAUCACCCACCAA
2718	510	UAAGCAUGAACACACCAUAUU	4144	1936	AAGAUGUGGAUAUAUGGAUG G
2719	511	AUGAAUAUGGUAUUUGCGGGU	4145	1937	UUAGAAAUAAACCCAUUGAGC
2720	512	UUAUUGUAAAGCAAUAUUAUA	4146	1938	CAGUCUCUCAGGAUUCUGGAG
2721	513	UGUUUCUUUGGAAUCAUAGAA	4147	1939	CAUAGUGCUUCGUUUACUUUG
2722	514	UACUCUCAGAAGAUUCAGGAA	4148	1940	ACACUAUAUAGUUUGCUGAAA
2723	515	UCCUGAACACACAUAUUCCUC	4149	1941	UUUCAGGUAUUAAGGAGAUU

[0761]

					A
2724	516	AUGGAUUCAACCACAGAACGA	4150	1942	AAUGAGAUACAAUUCUGAUAA
2725	517	UGCAAGAGGGACUACUCUCUA	4151	1943	GUGACUUCUCUAGGUAUAGGG
2726	518	UUCCUAACUCAGGACAUUUUG	4152	1944	CUGGUCUCGAACUCCUGACCU
2727	519	UAUAACAUAGUAUGCUUCAAA	4153	1945	AGUUCUGUUUAGAUUCUUUUA
2728	520	AAUUUCAGUCCUCUUGUUCAG	4154	1946	UGCACAUGGAGGUGAUAUCUC
2729	521	UUAGUAAUAAAGCUCAUAUUA	4155	1947	UGCUUCUUAGCUUCUCUAAGA
2730	522	UCACUCUUUAUAUCUCUAUGG	4156	1948	UUCAGGUAUUAAGGAGAUUA A
2731	523	UUUCUCUAUGUUGGUCAGGCU	4157	1949	UCUCCCUAGCUUUAACUUAUA
2732	524	UAUUAAGGAGAUUAACAACCU	4158	1950	AUUCUACAUUUAUCUGGUUUU
2733	525	UCGCUGUUGAUUUCCUCUUGG	4159	1951	GUCCACAUGCAAAUACACGUU
2734	526	UAUGUUGGAAGUUUGGAGUAA	4160	1952	AACAUUUCUCAAUGCUAAUAG
2735	527	UACCUGAAUGAUAUACAGUAA	4161	1953	AUCCACAUCCAUCUCAAGACA
2736	528	UACACUCAAGACACAGUCAUG	4162	1954	UGAUUUCCUCUUGGGUACUAA
2737	529	UCUCUGCCUACAGUGAUCUGA	4163	1955	AUAAUCCCAGUAGACAUCACU
2738	530	UUGGGUUAUAUUCAUUUGGUC	4164	1956	AUAUGUUUCAUAAGCACAAGA
2739	531	UAGGUAUAGGGUCUGCUUUUA	4165	1957	AGUGUUUAGGUUCACUCUUAG
2740	532	UUCAAAUUAAUAUUACCGUUU	4166	1958	UAUUAAACACAUUCCCAAUGC
2741	533	UAUAUAGUUUGCUGAAACUCU	4167	1959	GAUUAUGACAACGCACUGGAU
2742	534	UAGUCUCCUAAGAAAGCGUGU	4168	1960	UCUGGACAUCUAAUGACAAUG
2743	535	AAUCGUAUGCUCAAAGUCUGA	4169	1961	CUAUAACACAAAUUGUUAGUU
2744	536	AUCAGAAAUGCUAUCUUUGGU	4170	1962	UGGAGCUCUGGAGUUCCAUUA
2745	537	UAGAAGCUGUUCUCAUUUGAA	4171	1963	UGAACUCACCUAGCAGGAUGU
2746	538	UUUAGUAAUAAAGCUCAUAUU	4172	1964	AUGGACUUCCACAUGUUCACA
2747	539	AAACACGUACACUAUAUAGUU	4173	1965	UGCCUACAGUGAUCUGAAGGG
2748	540	AAUGCUUCUUAGCUUCUCUAA	4174	1966	UGUACAUAAGUUCUGUUUAGA
2749	541	UAUUGAAAUUAGUGGGACUUG	4175	1967	AAAUAUUUACAAUGACACACA
2750	542	AUUUGGAUAGACUCACCUGUG	4176	1968	AGCAAUAUUAUAACAAUAUCA
2751	543	UAUCUAAAUAAUUAACAAUAU	4177	1969	CACUACAUCUGACUCAUUCUC
2752	544	UUUCCUAGGUUCAGAACCUGA	4178	1970	UUCAAAGUGAAUGCACAAAAU
2753	545	AUAAUGAAUAUGGUAUUUGCG	4179	1971	UCUAUUGAAAUUAGUGGGACU
2754	546	UAAGAAGUUUCUAUUCAUUUG	4180	1972	ACAUCUCCCUAGCUUUAACUU
2755	547	UAAAGCAAUAUUAUAACAAUA	4181	1973	AUUAAUUUAGGUAUCAUUAUC
2756	548	AACAGGAAGCAAUUUCGUGUU	4182	1974	CUCUCUCUCUCAUUAGAGCAG
2757	549	UUCACUCUUGUUGCCGAGGCU	4183	1975	UCAGUUCCCGCAUUUGCAGAU
2758	550	UUAAUGAUUUCAAAGUCAGCU	4184	1976	UGCAAUGUCUAGUGCUGUAUA
2759	551	UAAGCAGCAUAUCUGAGGUGA	4185	1977	CUUUGAGCUGAGAAAUAUCAU
2760	552	UAUGGGAUAGCAUUUGCCUGA	4186	1978	AAUAAAUAAUCUCUACUGUGC
2761	553	UCUCAGAGAAAGUCCCAUCUU	4187	1979	AGUAGCUGGGAUUACAGGCGC
2762	554	UUGCAGAUUCAGUUAGACAUU	4188	1980	AAUGUCCAACAAGGAUUUCAG
2763	555	UAGCAAUGGAAUGUGCUUCAC	4189	1981	AUUUCUUUGGUGAGUUAGAA G
2764	556	UCCAUUAUUUCCAAGUUCCCA	4190	1982	UCUUUAUAUCUCUAUGGAUCA
2765	557	UUCACAGGAAAGGAGAAGCUC	4191	1983	UAUUUGCAAUACUUUAGGUCC
2766	558	UGACUGUUUCUUUGGAAUCAU	4192	1984	AGAUACAAUGCCCUGAGUGGA
2767	559	UAUGUUUCAUAAGCACAAGAG	4193	1985	AUUUGCGGGUCCAUAAAGCAC

[0762]

2768	560	AGUAGCUUAGAUAAAGACCAA	4194	1986	CAAAUAAAUUACAUAAUCUGA
2769	561	UGUGCUUCUCACCCUUCCCUG	4195	1987	UUGCAAGGCAACCUAUAAUGC
2770	562	UUUAUCUUGCAAGUUCAACCC	4196	1988	CUGUGAAGAUCUUAUCAUCAA
2771	563	AAAUAAUUAACAAUAUUAGGG	4197	1989	UCCCUUUCUGCUGUUUAUUUA
2772	564	UCCACAUCCAUCUCAAGACAG	4198	1990	AGAGACUGGGAGAUACUUGCA
2773	565	ACACAGUCAUGCACAAUCCAU	4199	1991	UGGGCUGCUAUGUAUCCAUGU
2774	566	AUUAAUUUGUCAACAUUUCUC	4200	1992	UCAUGUAUUUCUGGUUGUUGA
2775	567	UCUGAAGGGUCACUGCUCCAA	4201	1993	AAGUGACUUGCCUAGCGUCAC
2776	568	AACAGCUUGUGGGUUCUUCUU	4202	1994	GAAAGCAUAAGAGAGAAGCCA
2777	569	UAGGAAAUACACCAGUGGGGU	4203	1995	GAAAUUAGUGGGACUUGCCCU
2778	570	AUAUUAUAGAAUCUCUCAGAA	4204	1996	GAGAGGUUAAGUGACUUGCCU
2779	571	UGAGAAACAGCUUCUUUCUAA	4205	1997	CUAAUAGCAUGUAAUUACUUU
2780	572	UGGGAUUACAGGUAUGAGCCA	4206	1998	UCUUGGGAUAUGAUUGUAAGU
2781	573	UUAGGUUCACUCUUAGCAGUC	4207	1999	UGUCUAUAGUUCCCUUUCUGC
2782	574	UGCUGUAUAAACAGUACCUGA	4208	2000	UCAAACUGUCAGUUUACAAAU
2783	575	UAGAUGGAUGGAUGUACCUUG	4209	2001	AUAAUUCCAAGAGACCAGAUA
2784	576	UCUUCUUCUGUUCCAAUUUUG	4210	2002	AGGUUCACUCUUAGCAGUCUC
2785	577	UGGUCUCGAACUCCUGACCUC	4211	2003	CUACCCAUAGUUCAUCACCCA
2786	578	UAAUCCAAAGUUACAGAAGAA	4212	2004	CUUGGGUUGCUGUUGAAGGUU
2787	579	AUAUUAACUGCAAGUAGCUUA	4213	2005	GACCAGAUAUCAACUUUCGGA
2788	580	AAGGAUUUCAGUAUUCUACAU	4214	2006	AAUAAUCUCUACUGUGCUUCU
2789	581	UUGAGCUGAGAAAUAUCAUUU	4215	2007	GUUACAACUAAUUUCACAGCU
2790	582	UGGAGCUGUGGUUGAGUGCUG	4216	2008	GUCACUUCAACAUUGCUGCCC
2791	583	UUCCUAACCAGGUAUUGGGCU	4217	2009	CUCAUUCUCUACUAUCGCUGU
2792	584	AUCAUCAAUAAUGAAUAUGGU	4218	2010	AGUGACAUCUCCCUAGCUUUA
2793	585	AGAACAUCUAGAACAGCUUGU	4219	2011	UUUGGUGAGUUAGAAGGAAGU
2794	586	UACCUCAUUAUUAAAGUUCUC	4220	2012	CUUUAUUUAGAUAUACAGUUU
2795	587	UCAUUUAUAGACAAAUAUCUC	4221	2013	UACUGUGCUUCUCACCCUUCC
2796	588	AAUAAACUGUUAACAAUCUGG	4222	2014	UAAGGAUCAUCUAGUCCAAUA
2797	589	UACUGCUGGUGAAGCAAUGGA	4223	2015	CAUUCUCUACUAUCGCUGUUG
2798	590	UCUCCUAUGAGGAUUUCCUAG	4224	2016	UGCAGACAGCUGCUAUCUGUC
2799	591	UAACUCUCCAAUACAGGGAAG	4225	2017	CAUCACUACCCUGUGAUCUGG
2800	592	ACAAUUCUGAUAAACAAUGAA	4226	2018	CUCUUUAUUUGGUACUGCUGG
2801	593	UAUUAGAAAUAUACAUAACUC	4227	2019	ACAUUCCCAAUGCAUGUUGGG
2802	594	AUAGAUGUAAGGAUCAGGUGG	4228	2020	UGCUGGGAUUACAGGUAUGAG
2803	595	UGUAUUUCUGGUUGUUGACUG	4229	2021	ACAUGGUUUACAGAUAACACA
2804	596	AUGGUGACUGAUUUGAGGGGA	4230	2022	UUAAUAUGCUGAACUGAAAGC
2805	597	AAUGAAUAUGGUAUUUGCGGG	4231	2023	GUACUAAAUCUGUUGAACAUG
2806	598	ACUCUUUAUAUCUCUAUGGAU	4232	2024	AAGGAAUUCUGUCGGACUGAC
2807	599	UUCCAGCAGUGUACUCAUCAU	4233	2025	ACAGCUGCUAUCUGUCCUUCA
2808	600	UUGUAUCAUAAGUAAAUGAUG	4234	2026	GUCAUCAGAAAUGCUAUCUUU
2809	601	UAAUCUCUACUGUGCUUCUCA	4235	2027	CUGGUUUACUCAAUUAUCUUU
2810	602	AUGUUCACACAGUACUUGCUC	4236	2028	AAAUUAAUUUGUCAACAUUUC
2811	603	UUUGAGUGCAGGAAAUCCAAA	4237	2029	ACAUAGUAUGCUUCAAAUUAA
2812	604	AAUGGAAUGUGCUUCACCGGG	4238	2030	CAUUGUUAAUAUGCUGAACUG

[0763]

2813	605	UCUCUCAGGAUUCUGGAGCUC	4239	2031	AUGGAGGCUCAGAUGCUGUUU
2814	606	AAACUCUAAAGAAAGUGCUUU	4240	2032	CAAAGUGGUAGUAAAGAAGUA
2815	607	UCUUGGGUACUAAAUCUGUUG	4241	2033	UUUCCUCCUGGUAUGCCUAUU
2816	608	AAUUAAACUCUAGAAAGCCCA	4242	2034	AACUCUAGAAAGCCCAGCACU
2817	609	AUAUUUACAAUGACACACACA	4243	2035	UCACCACAACCUCCGCCUCCU
2818	610	UUCUUCCUCUUCAUCUUCUUC	4244	2036	AUUUAACUGCAACAUAAGAGA
2819	611	UAUCUCCUGAUGUAAAGCUCA	4245	2037	UUAUUUCCUUCCCAGUCCACA
2820	612	UUUGCUGAAACUCUAAAGAAA	4246	2038	GUGAUCUGAAGGGUCACUGCU
2821	613	UUGGUGCGAUAACUGGUGGUG	4247	2039	UCACUAUAGCAGGCUGAAUUU
2822	614	UAAUUAUUUACACGAUCUUUG	4248	2040	AUGUAUUUCUGGUUGUUGACU
2823	615	UAUUUCCUCCUGGUAUGCCUA	4249	2041	AAUACUUUAGGUCCAAGUUUC
2824	616	ACAAAUAAAUUACAUAAUCUG	4250	2042	CUAAGCAUGAACACACCAUAU
2825	617	AUUUACAUGAAUACAAAUUUA	4251	2043	AUGGAUCACCUGGUUUGAGUG
2826	618	UACACAGACACUCCGCAGAUA	4252	2044	UUUGUUUAAUGAUUUCAAAGU
2827	619	UGGGUUCUUCUUCUGUUCCAA	4253	2045	AUCUCUACUGUGCUUCUCACC
2828	620	UGGAUCCUUGCUAACAACAUU	4254	2046	AAGAUCUCCUCAUCUGUCAUC
2829	621	UCUCUGCAACUUGUAAGUGUU	4255	2047	CAAACAACCUAUAAAUAGGCA
2830	622	UACAUGAAUACAAAUUUAUAA	4256	2048	AUUAUGACAACGCACUGGAUC
2831	623	UCAAGUUACUCGAUUGUACCA	4257	2049	ACAUGUAAGGGAUGCUAACUA
2832	624	UCUGUGACCACAUCAGUCAGA	4258	2050	GAAAUAUUCCAUUAUUUCCAA
2833	625	AUAACUCUCCAAUACAGGGAA	4259	2051	AUUCUUUCAUAGGAGAAAUAU
2834	626	UUCACUACACAUGGUUUACAG	4260	2052	CCAGUCUUUGUCCAUAUGCAU
2835	627	UAACUGCAACAUAAGAGACUC	4261	2053	UCUGACUCAUUCUCUACUAUC
2836	628	AACUGAUUUCAAUUAUCUGUG	4262	2054	AACAUCAAAGAUUUGGAUAGA
2837	629	UGCUGUUCUUAAUUGCUUCCU	4263	2055	CACAAUGCUUCUUAGCUUCUC
2838	630	UCUCAAUGCUAAUAGCAUGUA	4264	2056	CAGAUAUCAACUUUCGGACCA
2839	631	AUUUACAAUGACACACACACG	4265	2057	AUAUCUGCAACAGAUGUUAUC
2840	632	AUACAGUAAUAUCCUGUUGGA	4266	2058	AGGCCUAUGUAACUGAUCUCU
2841	633	AUGAGGAUUUCCUAGGUUCAG	4267	2059	UCCUUUGGUUAGAUGGUCUCC
2842	634	AACUUCUAUUGAAAUUAGUGG	4268	2060	AAUCCCAGGCCCAUCAAACUG
2843	635	UGCAUCUUUGAGAAACCUUUU	4269	2061	UCCAAAGUUACAGAAGAAUUU
2844	636	UCAGAAAUGCUAUCUUUGGUU	4270	2062	AGAGAAUAAACUGUUAACAAU
2845	637	AUCUGCAACAGAUGUUAUCAA	4271	2063	UAGUUCCCUUUCUGCUGUUUA
2846	638	AUUGCAACUCUAUUAGGGCAU	4272	2064	AUGAUCUCAGCUCACCACAAC
2847	639	UGUAAAGCUCAUGUAUUUCUG	4273	2065	UGAGAAAUAUCAUUUAUAGAC
2848	640	AGAUUUGGAUAGACUCACCUG	4274	2066	ACUUUAUGGUCACUUCAACAU
2849	641	UUCCACCAUUUCAAUUGCCAU	4275	2067	AUGUAUCCAUGUGCACUUUUA
2850	642	UUACUCGAUUGUACCAAAUGU	4276	2068	AUUGCUUCCUUUGCAGCGAUA
2851	643	UUUGCUCAGGAGUGAUCUGGG	4277	2069	AGUAUUUCUGUAUUGAGAAUG
2852	644	UAACAUAGUAUGCUUCAAAUU	4278	2070	CAUAAAGCACACCACACACAA
2853	645	UCAAAUCUUGGUACAAAGUGG	4279	2071	UGGUCACUUCAACAUUGCUGC
2854	646	AAUCUUGGUACAAAGUGGUAG	4280	2072	CUUGUGGGUUCUUCUUCUGUU
2855	647	UUCCUUCUUGGGUUGCUGUUG	4281	2073	AUCUCCCUAGCUUUAACUUAU
2856	648	GAGAACAUCUAGAACAGCUUG	4282	2074	UUGCCGAGGCUGGAGUGCAAU
2857	649	AUUAUUAAAGUUCUCACCUAA	4283	2075	AGUAUAACAUAGUAUGCUUCA

[0764]

2858	650	AAGGCUUGCAGUCUUAGCGGC	4284	2076	AGGGACUACUCUCUAACUUAA
2859	651	UGCAUUAGUAGCUACAGGAUU	4285	2077	AGAACGAGUAUAGAUUGAUUU
2860	652	AGAAUUUCACUACACAUGGUU	4286	2078	AAUAUAAUUAUUUACACGAUC
2861	653	UUGUAAUCCCUGUUUAUGUUA	4287	2079	UUGGUUCCCAACAAAUUAAUU
2862	654	UGGUUGUUGACUGUUUCUUUG	4288	2080	AAGGCCUCUCUCUCUCAUUAG
2863	655	UUAGAUGGUCUCCCUUGCUCU	4289	2081	GAUAGAUGUAAGGAUCAGGUG
2864	656	UCUGGAGCUCUGGAGUUCCAU	4290	2082	AUCCAUCUCAAGACAGCGAUU
2865	657	ACUCACAAUGCUUCUUAGCUU	4291	2083	AUCUGAAUAACAUAAAGAAUA
2866	658	AUAACUUCUAUUGAAAUUAGU	4292	2084	UGUUUAAUAUUAAACACAUUC
2867	659	UCAACAUUGAAAGAUGUGCCC	4293	2085	CUUCUAUAACACAAAUUGUUA
2868	660	UCAUCACCCACCAAGUAGCUA	4294	2086	AAUAACAUAAAGAAUAAAUAC
2869	661	AAGUCAGUCAAUUUAACAGAG	4295	2087	CAAUGCAUUAGUAGCUACAGG
2870	662	UAGGGCAUGGACUUCCACAUG	4296	2088	AAGCCUGAAAGAAAUCUGAAU
2871	663	AUCUCAGCUCACCACAACCUC	4297	2089	UGAAGGGUCACUGCUCCAAGG
2872	664	AUGUUAUGAGUAUAAUCCCAG	4298	2090	UAUAGACAAAUAUCUCAAACU
2873	665	UUUCAUUGAAUUUCCCGGCAC	4299	2091	GUUGAGUGCUGAAGAAUCCCG
2874	666	UAUUCCAUUAUUUCCAAGUUC	4300	2092	ACCAAGAGAUUCAACCGGGGA
2875	667	AAGAAUAUUGUCACUCUUUAU	4301	2093	CUUUAUAUCUCUAUGGAUCAC
2876	668	AGAAAUAUACAUAACUCUCCA	4302	2094	AUAAAUACCUUUAAUCCAAAG
2877	669	UUACAGAAGAAUUUCACUACA	4303	2095	AAAGUGGUAGUAAAGAAGUAC
2878	670	UAUAAUCCCAGUAGACAUCAC	4304	2096	AAGGAAUAUAAUUAUUUACAC
2879	671	UUUGUCAACAUUUCUCAAUGC	4305	2097	AGGCUUACAAAUAAAUUACAU
2880	672	UGGUCUUGGUGCGAUAACUGG	4306	2098	UCUCAACAUGUAAGGGAUGCU
2881	673	AAGUAAAUGAUGAUUAAUGUA	4307	2099	GAUUAAUGUAUCUAUUUCCUC
2882	674	UACUUAUUAGAAAUAUACAUA	4308	2100	ACCUGAACUCACCUAGCAGGA
2883	675	AUAUCUCUAUGGAUCACCUGG	4309	2101	AGUAAAUGCUACAAGUUGUAU
2884	676	UUGACUGUUUCUUUGGAAUCA	4310	2102	AGUUGUAUAGAAUACUCGUAC
2885	677	UCUGUAUUGAGAAUGACCAAU	4311	2103	UCAUAAGCACAAGAGAGGAUU
2886	678	UUCAACCUGAGAGUCUGUUAA	4312	2104	UGCUAUGUAUCCAUGUGCACU
2887	679	UUGUUUAAUGAUUUCAAAGUC	4313	2105	CAGAAGAAUUUCACUACACAU
2888	680	AUUCCGAAACAGAAAUAGGUG	4314	2106	AUAUCUCUGCCCUGCAUGCUC
2889	681	ACUAAAUCUGUUGAACAUGUU	4315	2107	ACCUUUAAUCCAAAGUUACAG
2890	682	UAAUCAGAGGAGUCAGGCUGG	4316	2108	AUCCUCAUGGGAUUAUGACAA
2891	683	AAGUAUAACAUAGUAUGCUUC	4317	2109	AAUUUGUAUCAUAAGUAAAUG
2892	684	UACACGAUCUUUGAGCUGAGA	4318	2110	AGUCACUAAUGUACUGAUUUU
2893	685	AAAUGCUGAAUUUCAGUCCUC	4319	2111	UCAAAUUAAUAUUACCGUUUC
2894	686	CUAAGCAGCAUAUCUGAGGUG	4320	2112	GAUUUGGAUAGACUCACCUGU
2895	687	UUCUAUUCAUUUGAAAGGUAA	4321	2113	UUGUUGCCGAGGCUGGAGUGC
2896	688	UUUGCAGAUUCAGUUAGACAU	4322	2114	CUACACAGACACUCCGCAGAU
2897	689	UAGCUUUAACUUAUAGAUAAU	4323	2115	AAAUCCAAAGCUUGCAGGCAC
2898	690	UAAUCCCAGUAGACAUCACUA	4324	2116	AUAUCUCAGUUCCCGCAUUUG
2899	691	UAUAUUCAUUUGGUCACUUAA	4325	2117	AGUCUUUGUCCAUAUGCAUUU
2900	692	UAGUAAUAAAGCUCAUAUUAG	4326	2118	AUUAAUUCCUUCUUGGGUUGC
2901	693	UUCUCUAGGUAUAGGGUCUGC	4327	2119	UGUGGAUAUAUGGAUGGUUAG

[0765]

2902	694	UCAAUGCAUUAGUAGCUACAG	4328	2120	UUGUUUAAAUGUGGUUUCUCC
2903	695	GUGCUGUAUAAACAGUACCUG	4329	2121	AGACACUCCGCAGAUAUUUUU
2904	696	AAUAUGCUGAACUGAAAGCAU	4330	2122	UGUGAAUCCUUCAGCAUCACU
2905	697	UAAUAAAUAGAUAUAUGGUGA	4331	2123	CAUCUAGUCCAAUACACUUAU
2906	698	AUUAAACUCUAGAAAGCCCAG	4332	2124	CUCGAUUGUACCAAAUGUGAA
2907	699	AUCUGACUCAUUCUCUACUAU	4333	2125	AUCUUUGUUUACUUAAUGUCC
2908	700	AGACAGCUGCUAUCUGUCCUU	4334	2126	UAAUCCCUGUUUAUGUUAUUU
2909	701	AAUUCUGUCGGACUGACAUUU	4335	2127	AUUACCCAACAUGGUGACUGA
2910	702	UAUUUGUUUAAUGAUUUCAAA	4336	2128	CAUAAUCUGAGGGAGUAGGAA
2911	703	UGUCAACAUUUCUCAAUGCUA	4337	2129	AUAAACCCAUUGAGCAAAGGA
2912	704	UAGUUUGCUGAAACUCUAAAG	4338	2130	AGAUGUGGAUAUAUGGAUGGU
2913	705	UGUUUCAUAAGCACAAGAGAG	4339	2131	AGCUUAGAUAAAGACCAAGAG
2914	706	AUGUGACAGGAUUUCACCGUU	4340	2132	UGGAGAGAAUUUCAAGACAUU
2915	707	AUACUGCAAAUUAAGAAGCCU	4341	2133	ACACAUUCCCAAUGCAUGUUG
2916	708	UAAUUGCAAGUCAUAACUUCU	4342	2134	CAAGUUCCCAUUUAUUUCCUU
2917	709	UUAUCCAGACCGUCAGACAUU	4343	2135	CAACACUCACAAUGCUUCUUA
2918	710	UUUAUUUGGUACUGCUGGUGA	4344	2136	AUGAAUACAAAUUUAUAAAAG
2919	711	AAUUGCUUCCUUUGCAGCGAU	4345	2137	UGAAUAUUAACUGCAAGUAGC
2920	712	UAAGUGACUUGCCUAGCGUCA	4346	2138	AGAGGGUGGUGUGACCUCUUU
2921	713	AUCAAAUCUUGGUACAAAGUG	4347	2139	UGCAGCGAUAAUCAGAGGAGU
2922	714	UCAUGGGAUUAUGACAACGCA	4348	2140	AUAUUCAUUUGGUCACUUAAA
2923	715	UACAGUUAUAUUCUAGCAAGU	4349	2141	UGCAAGUUCAACCCAAUUAAG
2924	716	ACAAGUUGUAUAGAAUACUCG	4350	2142	GAAUCAACAUUGAAAGAUGUG
2925	717	AGAAUUUGAGAACAUCUAGAA	4351	2143	UAAAUAGAUAUAUGGUGAAAU
2926	718	UUCAGUUAGACAUUGUUUAAU	4352	2144	AGAUGUUAUGAGUAUAAUCCC
2927	719	UAAAUGAUGAUUAAUGUAUCU	4353	2145	GUAGCUUAGAUAAAGACCAAG
2928	720	AAUGAUAUACAGUAAUAUCCU	4354	2146	AGUCAGGCUGGAGAGAGGCUU
2929	721	AAGUCAUUACCCAACAUGGUG	4355	2147	AUCUUAUCAUCAAUAAUGAAU
2930	722	UCUUCUUCUUCUUCCUCUUCA	4356	2148	CAACAUGGUGACUGAUUUGAG
2931	723	UAUUAACUGCAAGUAGCUUAG	4357	2149	UGGGAAGUGGUUUGGAGCUGU
2932	724	UGGUAGUAAAGAAGUACCUGG	4358	2150	AAGAUCUUAUCAUCAAUAAUG
2933	725	UAAGUUCUGUUUAGAUUCUUU	4359	2151	CAUUGCUCUGGAAUUCCAGUG
2934	726	UAUAAGAAGUUUCUAUUCAUU	4360	2152	AGAAAUCUGAAUAACAUAAAG
2935	727	ACAACAUUAACGUUCUUUCCU	4361	2153	ACAUUAACGUUCUUUCCUUUU
2936	728	UUCAAGACAUUUAUGAAUAUG	4362	2154	AGGGAAAGAGAAUAAACUGUU
2937	729	ACAACUGUAAAUGAAUUGGAA	4363	2155	CAGGAUUCUGGAGCUCUGGAG
2938	730	AUUGUUUAAUAUUAAACACAU	4364	2156	CAAAUGCUGAAUUUCAGUCCU
2939	731	UAAAUCUGUUGAACAUGUUGC	4365	2157	CAACACUAUGAAGAGGGAGUG
2940	732	AACAUUGCUGCCCUGUUUGGG	4366	2158	AGGGCACACUAGCAACAUCAA
2941	733	UUUCUUUGGAAUCAUAGAAUU	4367	2159	GAAGUCAUUACCCAACAUGGU
2942	734	UGAGUUCACUUCAAAUCCCAG	4368	2160	CAACUUUCUGUAAUUUACAAA
2943	735	UAAACGUUAUAAAUUGUCAAA	4369	2161	CAUCUCCCUAGCUUUAACUUA
2944	736	UAGGGCUUCCUAACCAGGUAU	4370	2162	GAAAUAGGUGAUACAUAGGAA
2945	737	UGUAAAGCAAUAUUAUAACAA	4371	2163	AACAACCUAUAAAUAGGCAGA

[0766]

2946	738	UUAAAUGUGGUUUCUCCUAUG	4372	2164	UGUGACCACAUCAGUCAGAGA
2947	739	UCUUGGUGCGAUAACUGGUGG	4373	2165	UACAAUGCCCUGAGUGGAUUU
2948	740	UCAGAACCUGAACUCACCUAG	4374	2166	AGUCCACAUGCAAAUACACGU
2949	741	UUUCUUGGGAUAUGAUUGUAA	4375	2167	AGUCUUACUCAUGAGGGAGAU
2950	742	UUAAUAUUACCGUUUCAUUUU	4376	2168	UAGCUUAGAUAAAGACCAAGA
2951	743	UGAGCUGAGAAAUAUCAUUUA	4377	2169	AUUUGCAAGGCAACCUAUAAU
2952	744	UUGUGGGUUCUUCUUCUGUUC	4378	2170	AUUUGUCAACAUUUCUCAAUG
2953	745	UUGAGCUUUAUUUAGAUAUAC	4379	2171	GUAUGCUCUGGUCUUGGUGCG
2954	746	AGACCAGAUAUCAACUUUCGG	4380	2172	CACUAUAGCAGGCUGAAUUUG
2955	747	GAAAUAUACAUAACUCUCCAA	4381	2173	CAGAUUCAGUUAGACAUUGUU
2956	748	AAGAUUUGGAUAGACUCACCU	4382	2174	UAUGGAUGGUUAGAUGGAUGG
2957	749	UCUACUAUCGCUGUUGAUUUC	4383	2175	CUUAGCUUCUCUAAGAUCUCC
2958	750	AUGGUUUACAGAUAACACAUU	4384	2176	UCCUCCUGGGAAGAUAGAGCG
2959	751	UAUCAUAAGUAAAUGAUGAUU	4385	2177	AGGUCAGAAGGAUGGAACCAU
2960	752	AUAAAGCACACCACACACAAG	4386	2178	CAACAGAUGUUAUCAAGGGGG
2961	753	UCAGCUCACCACAACCUCCGC	4387	2179	CAACUACUGCAAACAACCUAU
2962	754	AAUAGUCUCCUAAGAAAGCGU	4388	2180	UCACCUUCCACCAUUUCAAUU
2963	755	UACAGAGUUGAAUGUUUACUA	4389	2181	AAUGGAGGCUCAGAUGCUGUU
2964	756	UUCCUAGGUUCAGAACCUGAA	4390	2182	CUAGUAUUUAUCCCACUACAU
2965	757	UUUGGUCACUUAAAGGAGUGU	4391	2183	CAUGUUCACACAGUACUUGCU
2966	758	AAAGGCUUAGAGAAACAACUU	4392	2184	GUACACACAGGUGUGCACAUG
2967	759	AAAUUAGUGGGACUUGCCCUA	4393	2185	ACACGAGAUCAGCAAGAACGA
2968	760	AAAUUACAUAAUCUGAGGGAG	4394	2186	ACUUCAACAUUGCUGCCCUGU
2969	761	AUUGCUUCAACCACAAUUUAA	4395	2187	GUUCCCACCAUAGUGCUUCGU
2970	762	UACAAGUUGUAUAGAAUACUC	4396	2188	AAUUCUGAUAAACAAUGAAAA
2971	763	UAAUUAACAAUAUUAGGGUUC	4397	2189	AACAGGCAGAGACAGUCCUAC
2972	764	AACAUAAACACGUACACUAUA	4398	2190	CUGUGCUUCUCACCCUUCCCU
2973	765	AACUUUCGGACCAUAAGCUUU	4399	2191	AAUUACAUAAUCUGAGGGAGU
2974	766	UUAUGAGUAUAAUCCCAGUAG	4400	2192	AGCGAUAAUCAGAGGAGUCAG
2975	767	UCUCAGAAGAUUCAGGAAGUG	4401	2193	UGAUUGGGAUGUAGCCUUCAC
2976	768	UGAUUAAUGUAUCUAUUUCCU	4402	2194	UGGGACUUGCCCUAUUGGUUA
2977	769	AAUCAUAGAAUUUGAGAACAU	4403	2195	UGGAUCACCUGGUUUGAGUGC
2978	770	ACAGCUGACAGUCUCUCAGGA	4404	2196	UUGGUCAGGCUGGUCUCGAAC
2979	771	UCAUCCUCAGUGGAGGAGCCG	4405	2197	UCCUACAUAUUUGUUUAAUGA
2980	772	ACUAGCAACAUCAAAGAUUUG	4406	2198	ACCACAUCAGUCAGAGAGCCA
2981	773	UAGCAACAUCAAAGAUUUGGA	4407	2199	AGAGAAACAACUUUCUGUAAU
2982	774	CAGUAUUCUACAUUUAUCUGG	4408	2200	UCCUUCUUGGGUUGCUGUUGA
2983	775	AACACACAUAUUCCUCUCCAC	4409	2201	UACAGACAACAGGAAGCAAUU
2984	776	UUAAACUCUAGAAAGCCCAGC	4410	2202	UGGAAUCAACAUUGAAAGAUG
2985	777	AACACAACUGAUUUCAAUUAU	4411	2203	AUAAUCUGAGGGAGUAGGAAA
2986	778	UAGAAAUAAACCCAUUGAGCA	4412	2204	AGUGGUUUGGAGCUGUGGUUG
2987	779	UACAGAUAACACAUUCUGACA	4413	2205	UGCCUAGCGUCACAUAGCAAU
2988	780	UUGGAGCUGUGGUUGAGUGCU	4414	2206	AUCCCGAGAAGAAUAUUGUCA
2989	781	AACGAGUAUAGAUUGAUUUUG	4415	2207	UAUUAAAGUUCUCACCUAAAA
2990	782	UGAUCUGGGCACAGAACCCAA	4416	2208	AAAGCAAUAUUAUAACAAUAU

[0767]

2991	783	AUGGAGACCAUCCCAAGCCAA	4417	2209	AUUCCCAAUGCAUGUUGGGUU
2992	784	AGUUAGAAGGAAGUUAUCCUU	4418	2210	CUAGCUUUAACUUAUAGAUAA
2993	785	CUUAUAGAUAAUAGUCUCCUA	4419	2211	CAUCCAUACAGGUCUCUGUGA
2994	786	UACCUUUGCUUAACUGAAUAU	4420	2212	UGUACUCGAAGGAUGGGCUGC
2995	787	UUCUCUAAGAUCUCCUCAUCU	4421	2213	UCCAAAGCUUGCAGGCACUCU
2996	788	UCAAGACACAGUCAUGCACAA	4422	2214	AGGUGGUUAAACUCAAACAUU
2997	789	AUGACACACACACGAGAUCAG	4423	2215	AUUUGUUUAAUGAUUUCAAAG
2998	790	UGGAAUUCCAGUGAAUUCCCC	4424	2216	UUGGUACAAAGUGGUAGUAAA
2999	791	UCUCUCUCUCAUUAGAGCAGU	4425	2217	UAUGAAGAGGGAGUGUGCAUC
3000	792	UGAAUCCUUCAGCAUCACUGU	4426	2218	CAAAUAUUUACAAUGACACAC
3001	793	AUUAACUGCAAGUAGCUUAGA	4427	2219	CUGAAGGAAGAGAGAUCUCUG
3002	794	UUCCAAGAGACCAGAUAUCAA	4428	2220	UGCUCUGGAAUUCCAGUGAAU
3003	795	AUAAUUGUAACUAGCAAAUAU	4429	2221	AGAGAGGCCUAUGUAACUGAU
3004	796	UUCAGAGCUCAGAGACUGGGA	4430	2222	GAAUACAGCUGACAGUCUCUC
3005	797	UUAUCCCACUACAUCUGACUC	4431	2223	AAGUUUCAAACUGCAAUAUUU
3006	798	AAUAAAUAGAUAUAUGGUGAA	4432	2224	CUGACCUCAGGUGAUCCGCCU
3007	799	UCUCAGUUCCCGCAUUUGCAG	4433	2225	ACUGGGAACAGUCAACAGAAA
3008	800	UUACAAAUGCUGAAUUUCAGU	4434	2226	GUUAUGAGUAUAAUCCCAGUA
3009	801	UGUAAAUGAAUUGGAAGGCUG	4435	2227	UUGUUUACUUAAUGUCCAACA
3010	802	UAGGUUCACUCUUAGCAGUCU	4436	2228	CUAUAUAGUUUGCUGAAACUC
3011	803	UUACCCUCUUUCCAGCAGUGU	4437	2229	AUUCAUUUGGUCACUUAAAGG
3012	804	UGUUGAAGGUUCAUCUGCUUU	4438	2230	CUUAAACGUGAUAUUUGCCAU
3013	805	UUUCAGUCCUCUUGUUCAGAG	4439	2231	CACCACAACCUCCGCCUCCUG
3014	806	UCUUUGGAAUCAUAGAAUUUG	4440	2232	AAUGUGGUUUCUCCUAUGAGG
3015	807	UAACUCCCAGUUUACCCUCUU	4441	2233	UGAGGGAGAUGGUGAGGUGUA
3016	808	UCUCCUUCUUCUUAUUGGUUU	4442	2234	UGGGUUAUAUUCAUUUGGUCA
3017	809	UAGGCUAGUAUUUAUCCCACU	4443	2235	AACGCACUGGAUCCUUGCUAA
3018	810	UUAUCUCAGGGCACACUAGCA	4444	2236	UUACUUUGCUCAGGAGUGAUC
3019	811	AAAUACUUGAGUUAAAUCUUC	4445	2237	CUCUGCAACUUGUAAGUGUUU
3020	812	AGUUAUAUUCUAGCAAGUGUG	4446	2238	CUCUAAGAUCUCCUCAUCUGU
3021	813	UAAACCCAUUGAGCAAAGGAA	4447	2239	AGGAUGUCACAGUUUCAGUUU
3022	814	UACUAUCGCUGUUGAUUUCCU	4448	2240	UCUCUACUGUGCUUCUCACCC
3023	815	AAUACAGCUGACAGUCUCUCA	4449	2241	AGAAUUUCAAGACAUUUAUGA
3024	816	UCUUUCUCCUUCUUCUUAUUG	4450	2242	UCACUGUGGGAGUUGUCAUCA
3025	817	UCAACUUUCGGACCAUAAGCU	4451	2243	AAUACUUAUUAGAAAUAUACA
3026	818	UUGAGCAAAGGAAUAUAAUUA	4452	2244	AGUCCUCUUGUUCAGAGCUCA
3027	819	UUGAAAGAUGUGCCCUCGUUA	4453	2245	CAAACACAACACUAUGAAGAG
3028	820	AUUUCUCUCUGCAACUUGUAA	4454	2246	CAGCUUCUAAAGGAGACUCCG
3029	821	UGAAAGAAAUCUGAAUAACAU	4455	2247	UGGGACCAUCCACUAACUCCC
3030	822	UCUUUCUAAUACUUAUUAGAA	4456	2248	AUCAAAGAUUUGGAUAGACUC
3031	823	AACUGCAACAUAAGAGACUCA	4457	2249	UGGGAUUACAGGCGCCCGCCA
3032	824	UUAAUUUAGGUAUCAUUAUCU	4458	2250	CUAACCAACAGAAAGAUUAUA
3033	825	AGAAAUAUCAUUUAUAGACAA	4459	2251	AAGUAGCUAUCUAAAUAAUUA
3034	826	CAUAUAAGGAAUUCUGUCGGA	4460	2252	CUUUAUGGUCACUUCAACAUU
3035	827	AAGUGUUUAGGUUCACUCUUA	4461	2253	AGGUAUUAAGGAGAUUAACA

[0768]

					A
3036	828	UGAUCUGAAGGGUCACUGCUC	4462	2254	AAAUUAAGAAGCCUUCUAUAA
3037	829	UGACCUCUUUAUUUGGUACUG	4463	2255	ACAGUCAUGCACAAUCCAUAU
3038	830	UACUCGAAGGAUGGGCUGCUA	4464	2256	UCAGGGCACACUAGCAACAUC
3039	831	AUUAACAACCUGGUUUACUCA	4465	2257	AGACUCAGGCUUAAACGUGAU
3040	832	UGAGUUAAAUCUUCUUACAUG	4466	2258	GGACCAUCCACUAACUCCCAG
3041	833	AUUCCUUCUUGGGUUGCUGUU	4467	2259	CUGAAUAACAUAAAGAAUAAA
3042	834	AAUGCAUUAGUAGCUACAGGA	4468	2260	UGGGUUGCUGUUGAAGGUUCA
3043	835	ACUAGCAAAUAUCUCUGCCCU	4469	2261	UGCUACAAGUUGUAUAGAAUA
3044	836	UGUGACAGGAUUUCACCGUUU	4470	2262	CUAUAGUUCCCUUUCUGCUGU
3045	837	AACACAUUCCCAAUGCAUGUU	4471	2263	GUGUGCAUCUUUGAGAAACCU
3046	838	AAUAAUUUGUAUCAUAAGUAA	4472	2264	CUAGGUAUAGGGUCUGCUUUU
3047	839	AUUAUUAUGAACUUCAUUUGC	4473	2265	UCUAUUUCCUCCUGGUAUGCC
3048	840	UAUGCUGAACUGAAAGCAUAA	4474	2266	AAUAUACAUAACUCUCCAAUA
3049	841	AUAAACACGUACACUAUAUAG	4475	2267	GUAAAGCUCAUGUAUUUCUGG
3050	842	UUACUGCUGGUAUUAUGGGAU	4476	2268	UUCCCUUUCUGCUGUUUAUUU
3051	843	AUCUAGUCCAAUACACUUAUU	4477	2269	CACAUGCAAAUACACGUUCAG
3052	844	UCUUAGCUUCUCUAAGAUCUC	4478	2270	UCGAGUCACCACCUCAGGUGC
3053	845	UGCUGAAUUUCAGUCCUCUUG	4479	2271	GAGGUGAUAUCUCAGUUCCCG
3054	846	ACUAUCGCUGUUGAUUUCCUC	4480	2272	GUCUUGGUGCGAUAACUGGUG
3055	847	ACACAUAUUCCUCUCCACUUU	4481	2273	GUUUACUAUAUCACCUUUCUC
3056	848	UUCUUUCUAAUACUUAUUAGA	4482	2274	CUCUCUGCAACUUGUAAGUGU
3057	849	UGGAAUGUGCUUCACCGGGGA	4483	2275	ACUUUCGGACCAUAAGCUUUU
3058	850	UCAUUGAUGUUUGUCAUUUUU	4484	2276	AAUAUUGAUUGGGAUGUAGCC
3059	851	AAAUGAUGAUUAAUGUAUCUA	4485	2277	GUUUGAGUGCAGGAAAUCCAA
3060	852	AAUUUGUCAACAUUUCUCAAU	4486	2278	CAGAAUUUCAUUAAUAAUUAA
3061	853	UUCAGUAUUCUACAUUUAUCU	4487	2279	AGUACUUGCUCUGGUAUUUUU
3062	854	UCUAGUCCAAUACACUUAUUU	4488	2280	UUUCCAAGUUCCCAUUUAUUU
3063	855	ACAACUUUCUGUAAUUUACAA	4489	2281	AAACAGCUUCUUUCUAAUACU
3064	856	UUCUGGUUGUUGACUGUUUCU	4490	2282	UGCUAACAACAUUAACGUUCU
3065	857	UUCUGUGAAGAUCUUAUCAUC	4491	2283	AGGUCCAAGUUUCAAACUGCA
3066	858	UUAAUUCCUUCUUGGGUUGCU	4492	2284	UUCAGUCCUCUUGUUCAGAGC
3067	859	AUCUCUGCCCUGCAUGCUCUG	4493	2285	UUCUCAACAUGUAAGGGAUGC
3068	860	UGUGGUUUCUCCUAUGAGGAU	4494	2286	GAAGGAAGAGAGAUCUCUGGG
3069	861	AUGUAACUGAUCUCUUUCCCC	4495	2287	UGUAGAUGUUAUGAGUAUAA U
3070	862	UACAGAAGAAUUUCACUACAC	4496	2288	AGGCACUCUCUGCAGACAGCU
3071	863	UUAAGAAGCCUUCUAUAACAC	4497	2289	ACAUCUGACUCAUUCUCUACU
3072	864	AAAUGCUAUCUUUGGUUCCCA	4498	2290	CCUCUUUAUUUGGUACUGCUG
3073	865	UAAGAAGCCUUCUAUAACACA	4499	2291	UCAAGCCUCUCCCAACUUUUA
3074	866	UUUGGAGUAAUCGUGCCCAUU	4500	2292	UCAUGAGGGAGAUGGUGAGG U
3075	867	AUUAAGGCCUCUCUCUCUCAU	4501	2293	ACAUUGAAAGAUGUGCCCUCG
3076	868	AUUUGAAAGGUAAAGAACCCC	4502	2294	UCUGCCCUGCAUGCUCUGCGC
3077	869	UUUGUUUAAAUGUGGUUUCUC	4503	2295	CUCUGGGCGCUCUUUCUCCUU
3078	870	UAUCAGAUACAAUGCCCUGAG	4504	2296	CACCACCCUAACACAACUGAU
3079	871	UUUGGUACUGCUGGUGAAGCA	4505	2297	ACAUAAUCUGAGGGAGUAGGA

[0769]

3080	872	AACACAACACUAUGAAGAGGG	4506	2298	CAAUAUCUGCAACAGAUGUUA
3081	873	UUUCAAGACAUUUAUGAAUAU	4507	2299	UCAAUGCUAAUAGCAUGUAAU
3082	874	UGGAUCCUUCUCAACUUGUUU	4508	2300	CAUGGUUUACAGAUAACACAU
3083	875	UAUAAACAGUACCUGAUGCCC	4509	2301	UGUAAGUGUUUAGGUUCACUC
3084	876	UAGCAGGAUGUCACAGUUUCA	4510	2302	AUAUUAUAACAAUAUCAAAUA
3085	877	AAAUCUGUUGAACAUGUUGCC	4511	2303	UCUAUUCAUUUGAAAGGUAAA
3086	878	UUCAACCACAGAACGAGUAUA	4512	2304	AUGGGCUGCUAUGUAUCCAUG
3087	879	AUGUACAUAAGUUCUGUUUAG	4513	2305	GAUAUAUUAUUAUCAAAUCUU
3088	880	UCUGAAGGAAGAGAGAUCUCU	4514	2306	CUCAGGAUUCUGGAGCUCUGG
3089	881	UGUCAUCAGAAAUGCUAUCUU	4515	2307	AUGUAAGGGAUGCUAACUAAU
3090	882	AUCGUAUGCUCAAAGUCUGAA	4516	2308	AAACUGUCAGUUUACAAAUGC
3091	883	UUCUUCUUCUUCCUCUUCAUC	4517	2309	GAAUUCUGUCGGACUGACAUU
3092	884	UCUCUCUCAUUAGAGCAGUGU	4518	2310	AUAGUGCUUCGUUUACUUUGC
3093	885	CACACAAGCACACACAUUGAA	4519	2311	AUCUCAGUUCCCGCAUUUGCA
3094	886	AUGGGAAGUGGUUUGGAGCUG	4520	2312	UAUUGAGAAUGACCAAUAAAA
3095	887	UAUAGAUAAUAGUCUCCUAAG	4521	2313	UGGUCACUUAAAGGAGUGUGG
3096	888	GAAUAAACUGUUAACAAUCUG	4522	2314	GAGUGCUGAAGAAUCCCGGUU
3097	889	UGCAUGUUGGGUUAUAUUCAU	4523	2315	UACCUUUAAUCCAAAGUUACA
3098	890	UCUAAGAUCUCCUCAUCUGUC	4524	2316	ACAUCUAAUGACAAUGCAAGU
3099	891	UGGAAGUGACCACUUUAUGGU	4525	2317	CCACACACAAGCACACACAUU
3100	892	UCUCUAGGUAUAGGGUCUGCU	4526	2318	CAGGUGGUUAAACUCAAACAU
3101	893	UCUGCAACUUGUAAGUGUUUA	4527	2319	UCCACAUGUUCACACAGUACU
3102	894	UAUUGUAAAGCAAUAUUAUAA	4528	2320	UUAUAACAAUAUCAAAUAAAA
3103	895	AUAUGCUGAACUGAAAGCAUA	4529	2321	UCUUGCAAGUUCAACCCAAUU
3104	896	AAAUCUGAAUAACAUAAAGAA	4530	2322	CAGUAAAUGCUACAAGUUGUA
3105	897	UUCAUCACCCACCAAGUAGCU	4531	2323	UGCAUAUGUUUCAUAAGCACA
3106	898	AGUAGCUACAGGAUUCUGUGA	4532	2324	CAGCUCACCACAACCUCCGCC
3107	899	ACAGUUAUACAGACAACAGGA	4533	2325	ACUUCCACAUGUUCACACAGU
3108	900	AGAGGUUAAGUGACUUGCCUA	4534	2326	GUUUACUUAAUGUCCAACAAG
3109	901	UAGACAUUGUUUAAUAUUAAA	4535	2327	UAAAUACCUUUAAUCCAAAGU
3110	902	UGAACACACAUAUUCCUCUCC	4536	2328	CUAGCAACAUCAAAGAUUUGG
3111	903	UUCACUUCAAAUCCCAGGCCC	4537	2329	ACUCUAGAAAGCCCAGCACUA
3112	904	UAUUCCAUGACUACCCAUAGU	4538	2330	AUACCUUUAAUCCAAAGUUAC
3113	905	UGGGAGAUACUUGCACUACUG	4539	2331	AGAAAGUCCCAUCUUUGUUUA
3114	906	AACAAGGAUUUCAGUAUUCUA	4540	2332	CAAGGCAACCUAUAAUGCCAU
3115	907	ACAGGUGUGCACAUGGAGGUG	4541	2333	CCUCAUUAGAAAUAAACCCAU
3116	908	UCCAAUCUAAAGCAACCACAA	4542	2334	AGGAAAUCCAAAGCUUGCAGG
3117	909	AAUUCCACCACCCUAACACAA	4543	2335	UCUUCAUUAUCCAGACCGUCA
3118	910	UCUUGGGUUGCUGUUGAAGGU	4544	2336	ACAUAAACACGUACACUAUAU
3119	911	AAAGUCUGAAGGAAGAGAGAU	4545	2337	GUGUUUGGAGUUCUAAUAGUG
3120	912	UAUUUACAAUGACACACACAC	4546	2338	ACAGACACUCCGCAGAUAUUU
3121	913	GUAUUCUACAUUUAUCUGGUU	4547	2339	CUAAAUAAUUAACAAUAUUAG
3122	914	UGUUACUAUUCAUCCUCAGUG	4548	2340	CUGUUGAUUUCCUCUUGGGUA
3123	915	AAUACCUUUAAUCCAAAGUUA	4549	2341	AGCUCUGGAGUUCCAUUAGUG
3124	916	UAAAGAAAGUGCUUUCAUUUU	4550	2342	GUGAUAUUAUAGAAUCUCUCA
3125	917	AGAUAUCAACUUUCGGACCAU	4551	2343	ACCUAGCAGGAUGUCACAGUU

[0770]

3126	918	AACAAAUUAAUUUGUCAACAU	4552	2344	UUUCACCGUUUGAGCUUUAUU
3127	919	UGGUUUGGAGCUGUGGUUGAG	4553	2345	UGUCACAGUUUCAGUUUCAGU
3128	920	ACACAUUGAACUUGAAUUUUG	4554	2346	CCUUGCUAACAACAUUAACGU
3129	921	UCAAAGAUUUGGAUAGACUCA	4555	2347	AGCUUUAUUUAGAUAUACAGU
3130	922	UGGAAUCAUAGAAUUUGAGAA	4556	2348	UAUUUGCAUCCCAGGAUUUCA
3131	923	AGCACACACAUUGAACUUGAA	4557	2349	AUUGAAAUUAGUGGGACUUGC
3132	924	UUGCAGCGAUAAUCAGAGGAG	4558	2350	UGUAUGCUCUGGUCUUGGUGC
3133	925	AUAAUUUGUAUCAUAAGUAAA	4559	2351	UCACCCUUCCCUGACUUUCCC
3134	926	AGAGGGACUACUCUCUAACUU	4560	2352	GUGAUAUCUCAGUUCCCGCAU
3135	927	CUAGCAAAUAUCUCUGCCCUG	4561	2353	CAACAGGAAGCAAUUUCGUGU
3136	928	AAUUUCACUACACAUGGUUUA	4562	2354	CUACCUGAAUGAUAUACAGUA
3137	929	UUCUAGCAAGUGUGACAGUGU	4563	2355	CUCUUCAUCUUCUUCUUCAGA
3138	930	UUUACUUAAUGUCCAACAAGG	4564	2356	CACUGUGGGAGUUGUCAUCAG
3139	931	AAUCAGAGGAGUCAGGCUGGA	4565	2357	AAGGAUGGAACCAUACCAUCA
3140	932	AAGCACACACAUUGAACUUGA	4566	2358	UGUUCCCAGUCUUUGUCCAUA
3141	933	UUGGGAUAUGAUUGUAAGUUA	4567	2359	AUUACAGGCCCAGAUUCGUUU
3142	934	UCACUUCAACAUUGCUGCCCU	4568	2360	GUUUGGAGUAAUCGUGCCCAU
3143	935	GAACAUCUAGAACAGCUUGUG	4569	2361	UGAAAGAUGUGCCCUCGUUAU
3144	936	UAGUGAAACUAAGCAGCAUAU	4570	2362	AAUGUGAAUCCUUCAGCAUCA
3145	937	AAGUACAGUUAUAUUCUAGCA	4571	2363	CUCUAGGUAUAGGGUCUGCUU
3146	938	UGAAUUUCCCGGCACUAUGAG	4572	2364	GUUUCUAUUCAUUUGAAAGGU
3147	939	AAGUUUGGAGUAAUCGUGCCC	4573	2365	ACUCAUGAGGGAGAUGGUGAG
3148	940	UAUGAGUAUAAUCCCAGUAGA	4574	2366	CUCAGCUCACCACAACCUCCG
3149	941	AACAUGGACACACAAAUAUUU	4575	2367	ACACCAUAUUCCGAAACAGAA
3150	942	UUCUUCCUAGGCUAGUAUUUA	4576	2368	AAUUUCAUUAAUAAUUAAUUC
3151	943	AAGCCCUUCCUGAACACACAU	4577	2369	ACACCACACACAAGCACACAC
3152	944	ACAUUUAUGAAUAUGCUUUUG	4578	2370	AGAGGGAGUGUGCAUCUUUGA
3153	945	ACUGUCAGUUUACAAAUGCUG	4579	2371	AAACGUUAUAAAUUGUCAAAA
3154	946	UAUUAUGGGAUAGCAUUUGCC	4580	2372	AGUCAUGCACAAUCCAUAUUU
3155	947	AUUUAUUUCCUUCCCAGUCCA	4581	2373	GUAUUUCUGGUUGUUGACUGU
3156	948	ACACACACACGAGAUCAGCAA	4582	2374	UAUCUCAGUUCCCGCAUUUGC
3157	949	UGUCCAACAAGGAUUUCAGUA	4583	2375	AGUGCUGAAGAAUCCCGGUUG
3158	950	UGUAUUGAGAAUGACCAAUAA	4584	2376	GAGUUGUCAUCAGAAAUGCUA
3159	951	UUUCUGGUUGUUGACUGUUUC	4585	2377	CACUACUUCACAGGAAAGGAG
3160	952	ACACAGUCACUAAUGUACUGA	4586	2378	CUCUAUGUUGGUCAGGCUGGU
3161	953	UUCCCGCAUUUGCAGAUUCAG	4587	2379	UCGAAGGAUGGGCUGCUAUGU
3162	954	UUCUUACAGAGUUGAAUGUUU	4588	2380	AGAAUUAAACUCUAGAAAGCC
3163	955	AAUGCUACAAGUUGUAUAGAA	4589	2381	AUCACUGUGGGAGUUGUCAUC
3164	956	AAUCCUUCAGCAUCACUGUGG	4590	2382	CUAUAUCACCUUUCUCUAGAU
3165	957	AGUUUCACUCUUGUUGCCGAG	4591	2383	AAAUGUGAAUCCUUCAGCAUC
3166	958	UCAUCUUCUUCUUCAGACACA	4592	2384	ACACACAAAUAUUUACAAUGA
3167	959	UUGCAAUACUUUAGGUCCAAG	4593	2385	ACUCGAUUGUACCAAAUGUGA
3168	960	UAUGUUGGUCAGGCUGGUCUC	4594	2386	AAGAAUCCUACCUGAAUGAUA
3169	961	UUUACCCUCUUUCCAGCAGUG	4595	2387	CAUAAAGAAUAAAUACUUGAG
3170	962	UCUACACAGACACUCCGCAGA	4596	2388	AUCAGAUACAAUGCCCUGAGU
3171	963	ACAGCUUCUUUCUAAUACUUA	4597	2389	ACAUCACUACCCUGUGAUCUG

[0771]

3172	964	CAACUUUCGGACCAUAAGCUU	4598	2390	UGCAAACAACCUAUAAAUAGG
3173	965	AAAGCCUAUGGAAUAAUUGUA	4599	2391	CAUAGUUGUAAUCCCUGUUUA
3174	966	AUGAUUUCAAAGUCAGCUUUU	4600	2392	ACAGUCCUACAUAUUUGUUUA
3175	967	UUCCUUCCCAGUCCACAUGCA	4601	2393	GGGAUUAUGACAACGCACUGG
3176	968	AUGUUGGUCAGGCUGGUCUCG	4602	2394	UCCUUGCUAACAACAUUAACG
3177	969	UAUCUGUCCUUCAUCCAUACA	4603	2395	ACGAAGUCAUUACCCAACAUG
3178	970	UUGCAACUCUAUUAGGGCAUG	4604	2396	UACUCAUGAGGGAGAUGGUGA
3179	971	AUGCUAACUAAUGAAUAGGGC	4605	2397	AGAACUAAGCAUGAACACACC
3180	972	UGUUCUUAAUUGCUUCCUUUG	4606	2398	AAUCAACAUUGAAAGAUGUGC
3181	973	AUCUGAAGGGUCACUGCUCCA	4607	2399	UCUUUGUUUAAAUGUGGUUUC
3182	974	UACUAAAUCUGUUGAACAUGU	4608	2400	CUUUGGUUAGAUGGUCUCCCU
3183	975	ACUUAUAGAUAAUAGUCUCCU	4609	2401	AGAUCAGCAAGAACGAAGUCA
3184	976	AUCUUCUUCUUCAGACACAGG	4610	2402	GUUUGCUGAAACUCUAAAGAA
3185	977	AACUACUGCAAACAACCUAUA	4611	2403	AGAAGCCUUCUAUAACACAAA
3186	978	UCUCUAUGGAUCACCUGGUUU	4612	2404	CUUUGCUUAACUGAAUAUUAA
3187	979	AUUGUACCAAAUGUGAAUCCU	4613	2405	AUAUCAACUUUCGGACCAUAA
3188	980	UUCUCAAUGCUAAUAGCAUGU	4614	2406	ACACACAUAUUCCUCUCCACU
3189	981	AUUUCUUACAGAGUUGAAUGU	4615	2407	AUAACAUAGUAUGCUUCAAAU
3190	982	UAUAUCACCUUUCUCUAGAUC	4616	2408	CAAGACACAGUCAUGCACAAU
3191	983	AAUUAAUUUGUCAACAUUUCU	4617	2409	CAGAUAACACAUUCUGACAAA
3192	984	UGUUUACUUAAUGUCCAACAA	4618	2410	GUUUAAAUGUGGUUUCUCCUA
3193	985	UCAGUUACAACUAAUUUCACA	4619	2411	AAGCAGCAUAUCUGAGGUGAC
3194	986	UCUAAUACUUAUUAGAAAUAU	4620	2412	UGGAGUAAUCGUGCCCAUUGC
3195	987	ACGUACACUAUAUAGUUUGCU	4621	2413	ACGGUGGAAGUGACCACUUUA
3196	988	UGCAACAGAUGUUAUCAAGGG	4622	2414	ACCACAACCUCCGCCUCCUGG
3197	989	UUCUGGAGCUCUGGAGUUCCA	4623	2415	AGCAAUGGAUUCAACCACAGA
3198	990	UUACAUGAAUACAAAUUUAUA	4624	2416	AUUAGUGGGACUUGCCCUAUU
3199	991	UUAUGGUCACUUCAACAUUGC	4625	2417	AGUUUACCCUCUUUCCAGCAG
3200	992	AAGUCAUAUAAGGAAUUCUGU	4626	2418	CCUCUUCAUCUUCUUCUUCAG
3201	993	UAACUGCAAGUAGCUUAGAUA	4627	2419	AGUGGGACUUGCCCUAUUGGU
3202	994	ACAGUUAUAUUCUAGCAAGUG	4628	2420	GUGUUCCCAGUCUUUGUCCAU
3203	995	AAGUGGUUUGGAGCUGUGGUU	4629	2421	AGGUUCAGAACCUGAACUCAC
3204	996	UCUGAGGUGACUACCUCAUUA	4630	2422	GAGGAGGUCAAGCCUCUCCCA
3205	997	AACACUCACAAUGCUUCUUAG	4631	2423	CUGGUUGUUGACUGUUUCUUU
3206	998	UAUAACAAUAUCAAAUAAAAU	4632	2424	CCUAUGAGGAUUUCCUAGGUU
3207	999	ACACACAUUGAACUUGAAUUU	4633	2425	AAGGGUCACUGCUCCAAGGUC
3208	1000	AAUAGCAUGUAAUUACUUUUU	4634	2426	CUAUUGAAAUUAGUGGGACUU
3209	1001	UUAUUAUCAAAUCUUGGUACA	4635	2427	AAGAGAGAUCUCUGGGCGCUC
3210	1002	AAAGAAUAAAUACUUGAGUUA	4636	2428	AACCCAAAGUCAGUCAAUUUA
3211	1003	CUGAAUUUCAGUCCUCUUGUU	4637	2429	CUAAUGAAUAGGGCUUCCUAA
3212	1004	AUGAACUUCAUUUGCUUGAGU	4638	2430	UGGAUAUAUGGAUGGUUAGAU
3213	1005	ACAUCCAUCUCAAGACAGCGA	4639	2431	UCCUAACCAGGUAUUGGGCUC
3214	1006	UAUUUGGUACUGCUGGUGAAG	4640	2432	UCAUGACCAGAAUUUCAUUAA
3215	1007	AGGAUUUCAUUGAAUUUCCCG	4641	2433	AUAAAGCCUAUGGAAUAAUUG
3216	1008	UUAGAUAAAGACCAAGAGAUU	4642	2434	CAUCUCCUGAACAUAAACACG
3217	1009	AAGAGACCAGAUAUCAACUUU	4643	2435	UGAGAUACAAUUCUGAUAAAC

[0772]

3218	1010	AUCAUCUUACAUAGUUCUUUU	4644	2436	GAUCUCCUCAUCUGUCAUCUU
3219	1011	AUAACACAAAUUGUUAGUUUU	4645	2437	GUGACUUGCCUAGCGUCACAU
3220	1012	CACUUCAACAUUGCUGCCCUG	4646	2438	UAGAUGUUAUGAGUAUAAUCC
3221	1013	AGACAGUCCUACAUAUUUGUU	4647	2439	GUCACUAAUGUACUGAUUUUU
3222	1014	UAGUGCUGUAUAAACAGUACC	4648	2440	UCCAAGUUUCAAACUGCAAUA
3223	1015	UAUACUGCAAAUUAAGAAGCC	4649	2441	AGCUUCUUUCUAAUACUUAUU
3224	1016	AUUUAGGUAUCAUUAUCUUUG	4650	2442	UCCUGGGUUCAAGCGAUUCUC
3225	1017	AAACAGAAAUAGGUGAUACAU	4651	2443	CGGACUGACAUUUCUUGGGAU
3226	1018	UCUUCUUCCUCUUCAUCUUCU	4652	2444	GGAAGAGGUACUUAGAGCCAA
3227	1019	UCAUUUCUCUCUGCAACUUGU	4653	2445	CUUAUCAUCAAUAAUGAAUAU
3228	1020	AAUAAUUGUAACUAGCAAAUA	4654	2446	GACUUCUCUAGGUAUAGGGUC
3229	1021	AACUUCAUUUGCUUGAGUUUU	4655	2447	AGGCUAGUAUUUAUCCCACUA
3230	1022	UGUUCACACAGUACUUGCUCU	4656	2448	AGAUGUGCCCUCGUUAUCUCA
3231	1023	UAUCCAGACCGUCAGACAUUU	4657	2449	UGUAGCCUUCACUGACCUCCC
3232	1024	AAAGCUCAUGUAUUUCUGGUU	4658	2450	UAUUCAUUUGAAAGGUAAAGA
3233	1025	UCACGGAAUACAGCUGACAGU	4659	2451	AAUGAAUUGGAAGGCUGCCAC
3234	1026	UGGAACCAUACCAUCAGCAGG	4660	2452	CAAGCCUGAAAGAAAUCUGAA
3235	1027	UUGGAAUCAUAGAAUUUGAGA	4661	2453	CUGUGGUUGAGUGCUGAAGAA
3236	1028	UAAACACGUACACUAUAUAGU	4662	2454	AACUGAAUAUUAACUGCAAGU
3237	1029	CACAACACUAUGAAGAGGGAG	4663	2455	GUAUGCUCAAAGUCUGAAGGA
3238	1030	CACACUAGCAACAUCAAAGAU	4664	2456	AAAUAUCUCAAACUAUCAAAA
3239	1031	UCCAUCUUUCCUGCAGCAGAG	4665	2457	CUUGUCCUGUUGCAAUGUCUA
3240	1032	AUAUAAGGAAUUCUGUCGGAC	4666	2458	UGAAAGCCCUUCCUGAACACA
3241	1033	CAACAUUAACGUUCUUUCCUU	4667	2459	AAUAUCCUGUUGGACAAGAAA
3242	1034	UGGUGUGACCUCUUUAUUUGG	4668	2460	UGAGGAUUUCCUAGGUUCAGA
3243	1035	AUAAAGAAUAAAUACUUGAGU	4669	2461	ACAGAAAUAGGUGAUACAUAG
3244	1036	UAUACAUAACUCUCCAAUACA	4670	2462	AGAAGCUCAAGUACAGUUAUA
3245	1037	UGUUGGGUUAUAUUCAUUUGG	4671	2463	UCUGCUGUAGGCAGGGCAUUG
3246	1038	UCCUAUGAGGAUUUCCUAGGU	4672	2464	CUAACUAAUGAAUAGGGCUUC
3247	1039	UUCUAAAGGAGACUCCGAUGG	4673	2465	UACCCAACAUGGUGACUGAUU
3248	1040	UCCUGAUGUAAAGCUCAUGUA	4674	2466	AGUCAUUACCCAACAUGGUGA
3249	1041	AUUUCAUUGAAUUUCCCGGCA	4675	2467	GAUUUCAGUAUUCUACAUUUA
3250	1042	AAUCUCUACUGUGCUUCUCAC	4676	2468	CUCAACAUGUAAGGGAUGCUA
3251	1043	AUCUGUCCUUCAUCCAUACAG	4677	2469	GGACAUCUAAUGACAAUGCAA
3252	1044	AUCUCCUGAUGUAAAGCUCAU	4678	2470	UCUUUCAUAGGAGAAAUAUUC
3253	1045	UCCAGCAGUGUACUCAUCAUA	4679	2471	AUGUAGCCUUCACUGACCUCC
3254	1046	UGCAUGGGCUCUGCUAUCUUG	4680	2472	CUUCAUCCAUACAGGUCUCUG
3255	1047	AAUGCUAUCUUUGGUUCCCAA	4681	2473	AGGCUUAUAAGAAGUUUCUAU
3256	1048	AUGCUGAAUUUCAGUCCUCUU	4682	2474	GCAACAGAUGUUAUCAAGGGG
3257	1049	UCUCCUGAUGUAAAGCUCAUG	4683	2475	CAGUAGACAUCACUACCCUGU
3258	1050	UACCCAUAGUUCAUCACCCAC	4684	2476	CUGCUAUGUAUCCAUGUGCAC
3259	1051	UACAUAUUUGUUUAAUGAUUU	4685	2477	CAAGAGAGGAUUAAUUUAGGU
3260	1052	AUGGAAUGUGCUUCACCGGGG	4686	2478	UGUUUACUAUAUCACCUUUCU
3261	1053	UCUGCCUACAGUGAUCUGAAG	4687	2479	AUCCAAAGCUUGCAGGCACUC
3262	1054	CAAGUCAUAACUUCUAUUGAA	4688	2480	AUGCAUGUUGGGUUAUAUUCA

[0773]

3263	1055	CUUUCUUAUUCUUCUCUUCAG	4689	2481	AUGGACACACAAAUAUUUACA
3264	1056	ACACACAAGCACACACAUUGA	4690	2482	AUUUCAUUAAUAAUUAAUUCC
3265	1057	UGCAAAUUAAGAAGCCUUCUA	4691	2483	CAGUCCUACAUAUUUGUUUAA
3266	1058	UCAUUAUCUUUGUUUACUUAA	4692	2484	UGGUACUGCUGGUGAAGCAAU
3267	1059	AAUCUGAAUAACAUAAAGAAU	4693	2485	ACCAGAUAUCAACUUUCGGAC
3268	1060	UAAAUGUGGUUUCUCCUAUGA	4694	2486	AGAAACAGCUUCUUUCUAAUA
3269	1061	UCCUCUUUCAGGUAUUAAGGA	4695	2487	GAGGUUUGAAUGCAAGAGGGA
3270	1062	AACACUAUGAAGAGGGAGUGU	4696	2488	ACCAUAGUGCUUCGUUUACUU
3271	1063	UAAUAUUACCGUUUCAUUUUC	4697	2489	AACUCCCAGUUUACCCUCUUU
3272	1064	UCAUCAGAAAUGCUAUCUUUG	4698	2490	AAGAAUCCCGGUUGUUACUAU
3273	1065	UUAUUUCCAAGUUCCCAUUUA	4699	2491	CACACAAAUAUUUACAAUGAC
3274	1066	UAUCCUUCUAGUCCUCCAAAA	4700	2492	CUGUAUAAACAGUACCUGAUG
3275	1067	UUCCCAACAAAUUAAUUUGUC	4701	2493	UUCCCAGUCCACAUGCAAAUA
3276	1068	AUCCUCGCCUAUCCACAUCCA	4702	2494	GCAAUAUCUGCAACAGAUGUU
3277	1069	UUAUAUCUCUAUGGAUCACCU	4703	2495	CAAAGAACUAAGCAUGAACAC
3278	1070	CUUUGUUUACUUAAUGUCCAA	4704	2496	ACACGAUCUUUGAGCUGAGAA
3279	1071	AUUGAAAGAUGUGCCCUCGUU	4705	2497	UCCCAACAAAUUAAUUUGUCA
3280	1072	UAUUCCUAACUCAGGACAUUU	4706	2498	UGCCCUGCAUGCUCUGCGCUC
3281	1073	CUUCUCUAGGUAUAGGGUCUG	4707	2499	UUCUUGGGUUGCUGUUGAAGG
3282	1074	UCACCUUUCUCUAGAUCUUUA	4708	2500	AGGCUUAGAGAAACAACUUUC
3283	1075	AACUUAUAGAUAAUAGUCUCC	4709	2501	CUCAAUGCUAAUAGCAUGUAA
3284	1076	UGGACACACAAAUAUUUACAA	4710	2502	ACAUGGAGGUGAUAUCUCAGU
3285	1077	UUCUUCAGACACAGGAGGGGC	4711	2503	CAAGUCAUAUAAGGAAUUCUG
3286	1078	UCUCGAACUCCUGACCUCAGG	4712	2504	ACAUAAGAGACUCAGGCUUAA
3287	1079	UUGCAAGUUCAACCCAAUUAA	4713	2505	AAGUGACCACUUUAUGGUCAC
3288	1080	UGUGAAGAUCUUAUCAUCAAU	4714	2506	AGAAGGAGAGAGGCCUAUGUA
3289	1081	UCAUUAUUAAAGUUCUCACCU	4715	2507	UCCUGAACAUAAACACGUACA
3290	1082	AUUAUGGGAUAGCAUUUGCCU	4716	2508	GCUGAAUGUACAUAAGUUCUG
3291	1083	AAAUACACGUUCAGAAUUGUG	4717	2509	ACUGUGGGAGUUGUCAUCAGA
3292	1084	AGCUUGUGGGUUCUUCUUCUG	4718	2510	CAUGGGAUUAUGACAACGCAC
3293	1085	UAUUUACACGAUCUUUGAGCU	4719	2511	CAGCUGCUAUCUGUCCUUCAU
3294	1086	UGAAUUUCAGUCCUCUUGUUC	4720	2512	AGAGAAUUUCAAGACAUUUAU
3295	1087	UCUCUGUGACCACAUCAGUCA	4721	2513	CUGACCUCCCAUUUCUUACAG
3296	1088	UAAAUGAAUUGGAAGGCUGCC	4722	2514	UCAGUUUACAAAUGCUGAAUU
3297	1089	UCAGAUACAAUGCCCUGAGUG	4723	2515	AGAUCUUAUCAUCAAUAAUGA
3298	1090	CAAGCACACACAUUGAACUUG	4724	2516	ACUAUAUCACCUUUCUCUAGA
3299	1091	UGCUGUUGAAGGUUCAUCUGC	4725	2517	CAUAACUUCUAUUGAAAUUAG
3300	1092	UUCCCACCAUAGUGCUUCGUU	4726	2518	GACUUCCACAUGUUCACACAG
3301	1093	UGUUAUGUUGGAAGUUUGGAG	4727	2519	AGCAGAGGGCAGACAACCUGU
3302	1094	AUUAUCCAGACCGUCAGACAU	4728	2520	ACUCAAUGCAUUAGUAGCUAC
3303	1095	UUGAAUGUUUACUAUAUCACC	4729	2521	CAUACAGGUCUCUGUGACCAC
3304	1096	AUGAAUAGGGCUUCCUAACCA	4730	2522	CCCAGUAGACAUCACUACCCU
3305	1097	AGCAACAUCAAAGAUUUGGAU	4731	2523	UGUGGGAGUUGUCAUCAGAAA
3306	1098	UGAAAUUAGUGGGACUUGCCC	4732	2524	AUCAAACUGUCAGUUUACAAA
3307	1099	UAACCAGGUAUUGGGCUCUCU	4733	2525	CUAUCAGAUACAAUGCCCUGA
3308	1100	UCAAUAAUGAAUAUGGUAUUU	4734	2526	CUUUACAUACAGACUGUAUGG

[0774]

3309	1101	AAGAAGUUUCUAUUCAUUUGA	4735	2527	AGGCCCAUCAAACUGUCAGUU
3310	1102	UGGAGACGAAGUUUCACUCUU	4736	2528	AGAAUAUUGUCACUCUUUAUA
3311	1103	CAACAUAAGAGACUCAGGCUU	4737	2529	GAUCCUUCUCAACUUGUUUUG
3312	1104	UAAAUAAUUUGUAUCAUAAGU	4738	2530	CAGGAAAUCCAAAGCUUGCAG
3313	1105	UAAUAUCCUGUUGGACAAGAA	4739	2531	CUUUAAUCCAAAGUUACAGAA
3314	1106	GAAUCCUUCAGCAUCACUGUG	4740	2532	ACUCUAUUAGGGCAUGGACUU
3315	1107	UGCAGAUUCAGUUAGACAUUG	4741	2533	UCUCUGCCCUGCAUGCUCUGC
3316	1108	UAUUAUAGAAUCUCUCAGAAC	4742	2534	CUAUCUUUGGUUCCCAACAAA
3317	1109	AUUGGGACCAUCCACUAACUC	4743	2535	GUUACUAUUCAUCCUCAGUGG
3318	1110	AAAUAUUCCAUUAUUUCCAAG	4744	2536	UUCAAGUUACUCGAUUGUACC
3319	1111	AGAAAUAGGUGAUACAUAGGA	4745	2537	UCAUUACCCAACAUGGUGACU
3320	1112	UCUAUUGCUUCAACCACAAUU	4746	2538	ACAAUAUUAGGGUUCUUAUUU
3321	1113	UUUAUUUAUUGUAAAGCAAUA	4747	2539	CAAAUUAAUUUGUCAACAUUU
3322	1114	UUUAAUCCAAAGUUACAGAAG	4748	2540	UUCCACCACCCUAACACAACU
3323	1115	CAAGUUACUCGAUUGUACCAA	4749	2541	GUUCAGAGCUCAGAGACUGGG
3324	1116	AUAAGCACAAGAGAGGAUUAA	4750	2542	ACUUCUCUAGGUAUAGGGUCU
3325	1117	UCAGCCUCCCAAGUAGCUGGG	4751	2543	CAUAUGUUUCAUAAGCACAAG
3326	1118	AUUUCUCAAUGCUAAUAGCAU	4752	2544	AACUGUAAAUGAAUUGGAAGG
3327	1119	AAGACCCUAAGGAUCAUCUAG	4753	2545	CAAAGUGCUGGGAUUACAGGU
3328	1120	GAGAAGAAUAUUGUCACUCUU	4754	2546	ACCAAGUAGCUAUCUAAAUAA
3329	1121	UCUAUAACACAAAUUGUUAGU	4755	2547	GUUAGAAGGAAGUUAUCCUUU
3330	1122	UCACUGCUCCAAGGUCUCCAA	4756	2548	CAGAAGAUUCAGGAAGUGCCA
3331	1123	AUUUGGUCACUUAAAGGAGUG	4757	2549	CACACAUAUUCCUCUCCACUU
3332	1124	UCCUUCAUCCAUACAGGUCUC	4758	2550	GAAACAACUGUAAAUGAAUUG
3333	1125	CUACAUCUGACUCAUUCUCUA	4759	2551	GAUAUUAUAGAAUCUCUCAGA
3334	1126	UCUUCCAUCUUUCCUGCAGCA	4760	2552	GUCUAGUGCUGUAUAAACAGU
3335	1127	ACUGCAACAUAAGAGACUCAG	4761	2553	AUGCUGAGGUCAGAAGGAUGG
3336	1128	AAGCAAUGGAUUCAACCACAG	4762	2554	ACCUUUGCUUAACUGAAUAUU
3337	1129	CUCUGUGACCACAUCAGUCAG	4763	2555	AAGCAAUAUUAUAACAAUAUC
3338	1130	AUCCCGGUUGUUACUAUUCAU	4764	2556	AGGAUCAGGUGGUUAAACUCA
3339	1131	AGAAGAUUCAGGAAGUGCCAA	4765	2557	CUAUGGAUCACCUGGUUUGAG
3340	1132	AAGCCCAGCACUACUUCACAG	4766	2558	UUCCCACUGCCCUAUUCCUAA
3341	1133	AAAUGUGGUUUCUCCUAUGAG	4767	2559	UACACAUGGUUUACAGAUAAC
3342	1134	AUCUAAAUAAUUAACAAUAUU	4768	2560	ACUGCCCUAUUCCUAACUCAG
3343	1135	UAUCUCUGCCCUGCAUGCUCU	4769	2561	UGCACAAUCCAUAUUUCAAUU
3344	1136	AUUAAACACAUUCCCAAUGCA	4770	2562	CAGGAUGUCACAGUUUCAGUU
3345	1137	UAGUAUGCUUCAAAUUAAUAU	4771	2563	AACUCACCUAGCAGGAUGUCA
3346	1138	UCCUAAGAAAGCGUGUGCCAU	4772	2564	GAUCCUUGCUAACAACAUUAA
3347	1139	AGAAGGAUGGAACCAUACCAU	4773	2565	CACACCACACACAAGCACACA
3348	1140	UUAGGGCAUGGACUUCCACAU	4774	2566	AGGAGAAGCUCAAGUACAGUU
3349	1141	AAACUCUAGAAAGCCCAGCAC	4775	2567	CCUGUUGCAAUGUCUAGUGCU
3350	1142	AACAUGGUGACUGAUUUGAGG	4776	2568	GUUGCAAUGUCUAGUGCUGUA
3351	1143	AAAUAAUUUGUAUCAUAAGUA	4777	2569	ACUUGAGUUAAAUCUUCUUAC
3352	1144	CUUAACUGAAUAUUAACUGCA	4778	2570	GCUAAUAGCAUGUAAUUACUU
3353	1145	AGAAAUAAACCCAUUGAGCAA	4779	2571	UCCUCCUGGUAUGCCUAUUUU
3354	1146	UAGAAAGCCCAGCACUACUUC	4780	2572	CUGGAUCCUUGCUAACAACAU

[0775]

3355	1147	UCCUGUUGCAAUGUCUAGUGC	4781	2573	UCCCUGACUUUCCCACUGCCC
3356	1148	AAGAAGCCUUCUAUAACACAA	4782	2574	CAAAUAUCUCAAACUAUCAAA
3357	1149	CACAUGUUCACACAGUACUUG	4783	2575	GUGACCACAUCAGUCAGAGAG
3358	1150	CAUUAUUAAAGUUCUCACCUA	4784	2576	AAUAGGUGAUACAUAGGAAAA
3359	1151	UUGUUACUAUUCAUCCUCAGU	4785	2577	UGCAAAUACACGUUCAGAAUU
3360	1152	UGGGAAGAUAGAGCGAAGCCU	4786	2578	GUAUUGGGCUCUCUCCACUGG
3361	1153	AGAAUACUCGUACACACAGGU	4787	2579	AUGUCUAGUGCUGUAUAAACA
3362	1154	UCUUCCUCUUCAUCUUCUUCU	4788	2580	GUCUCGAACUCCUGACCUCAG
3363	1155	UCAUGCACAAUCCAUAUUUCA	4789	2581	AAACAACUUUCUGUAAUUUAC
3364	1156	AACUAGCAAAUAUCUCUGCCC	4790	2582	UGGUGAAAUAGUAGUCAAAUU
3365	1157	UUUCUCUUCAUUAUCCAGACC	4791	2583	ACUUUACAUACAGACUGUAUG
3366	1158	AAUGCUAAUAGCAUGUAAUUA	4792	2584	UCCCGAGAAGAAUAUUGUCAC
3367	1159	UCAGAGCUCAGAGACUGGGAG	4793	2585	ACAACCUGGUUUACUCAAUUA
3368	1160	UUUGGAGUUCUAAUAGUGACA	4794	2586	UGUUGAUUUCCUCUUGGGUAC
3369	1161	UCACUGACCUCCCAUUUCUUA	4795	2587	AUAAUUCCACCACCCUAACAC
3370	1162	UAAUGUCCAACAAGGAUUUCA	4796	2588	CCACAUGUUCACACAGUACUU
3371	1163	UCCUUCUUCUUAUUGGUUUUA	4797	2589	UGGAGAGGUUAAGUGACUUGC
3372	1164	UGCAAGUCAUAACUUCUAUUG	4798	2590	GAAAGAAAUCUGAAUAACAUA
3373	1165	UAAGAUGUGGAUAUAUGGAUG	4799	2591	AUCAUAAGUAAAUGAUGAUUA
3374	1166	ACGUGGAUCCUUCUCAACUUG	4800	2592	GAGCUUUAUUUAGAUAUACAG
3375	1167	AAUACUUGAGUUAAAUCUUCU	4801	2593	AGUUGUCAUCAGAAAUGCUAU
3376	1168	AGUGUACUCAUCAUACAACUG	4802	2594	CCGGUUGUUACUAUUCAUCCU
3377	1169	UCUCAGGAUUCUGGAGCUCUG	4803	2595	GACAGUCCUACAUAUUUGUUU
3378	1170	UCCUACCUGAAUGAUAUACAG	4804	2596	CUCCUGGGAAGAUAGAGCGAA
3379	1171	AUAGGGCUUCCUAACCAGGUA	4805	2597	AUGUGCCCUCGUUAUCUCAGG
3380	1172	AUAUAUGGUGAAAUAGUAGUC	4806	2598	AGUGACUUCUCUAGGUAUAGG
3381	1173	AGUGAUAUUAUAGAAUCUCUC	4807	2599	UGCUGUUUAUUUAUUGUAAAG
3382	1174	AUGUAUCUAUUUCCUCCUGGU	4808	2600	GUGGGUUCUUCUUCUGUUCCA
3383	1175	AAAGUCAGUCAAUUUAACAGA	4809	2601	CUUGCCUAGCGUCACAUAGCA
3384	1176	UUUGGGCUGCGAUUCAGGCUU	4810	2602	ACCCAGGCAAGCAUAAAGCCU
3385	1177	UCUUUGUCCAUAUGCAUUUCU	4811	2603	ACAUAUUUGUUUAAUGAUUUC
3386	1178	UUUGAAUGCAAGAGGGACUAC	4812	2604	GUUAAACUCAAACAUUGGGGU
3387	1179	AUUUAUUGUAAAGCAAUAUUA	4813	2605	GCAUCUUUGAGAAACCUUUUU
3388	1180	UUUCUGCUGUUUAUUUAUUGU	4814	2606	UGUAAGGGAUGCUAACUAAUG
3389	1181	AAUAUCUCUGCCCUGCAUGCU	4815	2607	UUCCAAGUUCCCAUUUAUUUC
3390	1182	UUUGUUUACUUAAUGUCCAAC	4816	2608	GUGCAUCUUUGAGAAACCUUU
3391	1183	AUAUGGUAUUUGCGGGUCCAU	4817	2609	CAAGAACGAAGUCAUUACCCA
3392	1184	AUUAUUAUCAAAUCUUGGUAC	4818	2610	AGGUCAAGCCUCUCCCAACUU
3393	1185	UAAAUGCUACAAGUUGUAUAG	4819	2611	GUUCAGAACCUGAACUCACCU
3394	1186	AUAGUUUGCUGAAACUCUAAA	4820	2612	CACGGUGGAAGUGACCACUUU
3395	1187	UGCUAACUAAUGAAUAGGGCU	4821	2613	AUCUUGCAAGUUCAACCCAAU
3396	1188	UUCCAGAAAGGCAAUAUCUGC	4822	2614	UGGGCUCUGCUAUCUUGUGCC
3397	1189	AGAACCUGAACUCACCUAGCA	4823	2615	CUAGGUUCAGAACCUGAACUC
3398	1190	UGAUGAUUAAUGUAUCUAUUU	4824	2616	CUAGCGUCACAUAGCAAUUUA

[0776]

3399	1191	UCCGAAACAGAAAUAGGUGAU	4825	2617	CACAUAUUCCUCUCCACUUUU
3400	1192	UUGUCAUCAGAAAUGCUAUCU	4826	2618	CUGAAUGAUAUACAGUAAUAU
3401	1193	UUUGAAAGGUAAAGAACCCCC	4827	2619	AUGACCAGAAUUUCAUUAAUA
3402	1194	CUUAGAGAAACAACUUUCUGU	4828	2620	CACAGAACGAGUAUAGAUUGA
3403	1195	AUAUCAUUUAUAGACAAAUAU	4829	2621	AAACCCAUUGAGCAAAGGAAU
3404	1196	AGGAUUUCACCGUUUGAGCUU	4830	2622	UGGUACAAAGUGGUAGUAAAG
3405	1197	UAGUGGGACUUGCCCUAUUGG	4831	2623	AACUCUAAAGAAAGUGCUUUC
3406	1198	AUAUUUGUUUAAUGAUUUCAA	4832	2624	AACAGAAAGAUUAUAUCAAAA
3407	1199	UCACAUAGCAAUUUAGUAAUA	4833	2625	CUGAACUGAAAGCAUAAGAGA
3408	1200	GAAUACUCGUACACACAGGUG	4834	2626	AAGAUGUGCCCUCGUUAUCUC
3409	1201	UUCCACAUGUUCACACAGUAC	4835	2627	UCCCUAGCUUUAACUUAUAGA
3410	1202	AACCUGAACUCACCUAGCAGG	4836	2628	CAUUUCUCAAUGCUAAUAGCA
3411	1203	UCUUACAGAGUUGAAUGUUUA	4837	2629	CAAAUUAAUAUUACCGUUUCA
3412	1204	UACUUCACAGGAAAGGAGAAG	4838	2630	AGCCCUUCCUGAACACACAUA
3413	1205	CAACUUGUAAGUGUUUAGGUU	4839	2631	UAUGGAUCACCUGGUUUGAGU
3414	1206	GCUAACAACAUUAACGUUCUU	4840	2632	UGUGGGUUCUUCUUCUGUUCC
3415	1207	AUUCAGUUAGACAUUGUUUAA	4841	2633	AGCUUGCAGGCACUCUCUGCA
3416	1208	UACAAAGUGGUAGUAAAGAAG	4842	2634	AAUAUCAUUUAUAGACAAAUA
3417	1209	UACAUAAGUUCUGUUUAGAUU	4843	2635	CUCCUGAACAUAAACACGUAC
3418	1210	AAAUAUACAUAACUCUCCAAU	4844	2636	AAUGGAUUCAACCACAGAACG
3419	1211	UGUCCUUCAUCCAUACAGGUC	4845	2637	AAUUUCCCGGCACUAUGAGUG
3420	1212	AUGCUCUGGUCUUGGUGCGAU	4846	2638	AGUAUUUAUCCCACUACAUCU
3421	1213	AGUAUUCUACAUUUAUCUGGU	4847	2639	AUUUCACCGUUUGAGCUUUAU
3422	1214	AUAAACAGUACCUGAUGCCCC	4848	2640	AUUUAGUAAUAAAGCUCAUAU
3423	1215	UCAUCUCCUGAACAUAAACAC	4849	2641	ACUUGUAAGUGUUUAGGUUCA
3424	1216	UAGUAUUUAUCCCACUACAUC	4850	2642	CUCUCCAAUACAGGGAAGGGG
3425	1217	AUCCCACUACAUCUGACUCAU	4851	2643	CUUUCUAAUACUUAUUAGAAA
3426	1218	CAUAGAAUUUGAGAACAUCUA	4852	2644	UGCCCUCGUUAUCUCAGGGCA
3427	1219	UACACACAGGUGUGCACAUGG	4853	2645	ACUCUAAAGAAAGUGCUUUCA
3428	1220	AACGAAGUCAUUACCCAACAU	4854	2646	AUAUUCCGAAACAGAAAUAGG
3429	1221	UUGAGUGCAGGAAAUCCAAAG	4855	2647	UCACAAGCCUGAAAGAAAUCU
3430	1222	UAGGCAGGGCAUUGGGACCAU	4856	2648	AGGAUCAUCUAGUCCAAUACA
3431	1223	AUGUGAAUCCUUCAGCAUCAC	4857	2649	ACCUCUUUAUUUGGUACUGCU
3432	1224	ACACACAGGUGUGCACAUGGA	4858	2650	AUCCCUGUUUAUGUUAUUUAA
3433	1225	UCAUAGGAGAAAUAUUCCAUU	4859	2651	AGUUUCAAACUGCAAUAUUUU
3434	1226	UCUGCUGUUUAUUUAUUGUAA	4860	2652	AGAUUGGAUGCUGAGGUCAGA
3435	1227	CUUCAAAUUAAUAUUACCGUU	4861	2653	ACACUCAAGACACAGUCAUGC
3436	1228	UCUCUGGGCGCUCUUUCUCCU	4862	2654	GUGGAUCCUUCUCAACUUGUU
3437	1229	UCCUAGGCUAGUAUUUAUCCC	4863	2655	AUGACUACCCAUAGUUCAUCA
3438	1230	UUUCUCUGCCUACAGUGAUCU	4864	2656	AUAUCACCUUUCUCUAGAUCU
3439	1231	CAACAUUGAAAGAUGUGCCCU	4865	2657	GUUAUAUUCUAGCAAGUGUGA
3440	1232	UUCUUAGCUUCUCUAAGAUCU	4866	2658	AAAGCAGAGGGCAGACAACCU
3441	1233	ACAGUCUCUCAGGAUUCUGGA	4867	2659	ACAAGGAUUUCAGUAUUCUAC
3442	1234	UGGUUUACUCAAUUAUCUUUU	4868	2660	GAAUGUACAUAAGUUCUGUUU
3443	1235	AGUUCUAAUAGUGACAUCUCC	4869	2661	ACAGAACUAUAACUGAAUGCC
3444	1236	ACCACACACAAGCACACACAU	4870	2662	AAUCCUACCUGAAUGAUAUAC

[0777]

3445	1237	UCUCUAUGUUGGUCAGGCUGG	4871	2663	UGAGUUAGAAGGAAGUUAUCC
3446	1238	UCAAAGUCUGAAGGAAGAGAG	4872	2664	ACUUAAUGUCCAACAAGGAUU
3447	1239	AGACCAAGAGAUUCAACCGGG	4873	2665	AAUUUGCAAGGCAACCUAUAA
3448	1240	UUCACCUUCCACCAUUUCAAU	4874	2666	UCUCUGCAGACAGCUGCUAUC
3449	1241	CAAAGUAUAACAUAGUAUGCU	4875	2667	ACUUGAGAAUUAAACUCUAGA
3450	1242	UAGCUACAGGAUUCUGUGAAG	4876	2668	ACUGCAAGUAGCUUAGAUAAA
3451	1243	AAUAUCUGCAACAGAUGUUAU	4877	2669	CUCUCUCUCAUUAGAGCAGUG
3452	1244	ACAAUGACACACACACGAGAU	4878	2670	CACAUGAAUCGUAUGCUCAAA
3453	1245	AAGUUUCACUCUUGUUGCCGA	4879	2671	AUCUUGGUACAAAGUGGUAGU
3454	1246	AACAUUGAAAGAUGUGCCCUC	4880	2672	GAGACUGGGAGAUACUUGCAC
3455	1247	UCUGCAACAGAUGUUAUCAAG	4881	2673	UGUAAGGAUCAGGUGGUUAAA
3456	1248	GUGGUAGUAAAGAAGUACCUG	4882	2674	CUUAUUCUUCUCUUCAGGGGC
3457	1249	AUGCUUCUUAGCUUCUCUAAG	4883	2675	UCUUACUCAUGAGGGAGAUGG
3458	1250	UGCUGAAGAAUCCCGGUUGUU	4884	2676	AAGUUACUCGAUUGUACCAAA
3459	1251	ACUACAUCUGACUCAUUCUCU	4885	2677	CGGAAUACAGCUGACAGUCUC
3460	1252	UUCGCUUCACGGUGGAAGUGA	4886	2678	UGUGACCUCUUUAUUUGGUAC
3461	1253	AAGCUCAUGUAUUUCUGGUUG	4887	2679	GUAUAGAAUACUCGUACACAC
3462	1254	UCUCCUCAUCUGUCAUCUUGG	4888	2680	CAUUGUUUAAUAUUAAACACA
3463	1255	AUUACAUAAUCUGAGGGAGUA	4889	2681	UAAGCACAAGAGAGGAUUAAU
3464	1256	AUUCUCUACUAUCGCUGUUGA	4890	2682	CACAUCCAUCUCAAGACAGCG
3465	1257	AUCACAUUGGGUAAGGAGUUU	4891	2683	GAUGUAGCCUUCACUGACCUC
3466	1258	UUUCUUUGGUGAGUUAGAAGG	4892	2684	CUUUGUCCAUAUGCAUUUCUU
3467	1259	CAAUUUAGUAAUAAAGCUCAU	4893	2685	CAGGGAAAGAGAAUAAACUGU
3468	1260	AUUGCUGCCCUGUUUGGGCUG	4894	2686	UAAUGACAAUGCAAGUGAAAA
3469	1261	AUCUUUGUUUAAAUGUGGUUU	4895	2687	ACUUCAUUUGCUUGAGUUUUU
3470	1262	ACAGGAAGCAAUUUCGUGUUU	4896	2688	CUCAGAGAAAGUCCCAUCUUU
3471	1263	UUCAAGCGAUUCUCCCACCUC	4897	2689	AUCUAUUUCCUCCUGGUAUGC
3472	1264	AUACAGGUCUCUGUGACCACA	4898	2690	AGGUAUCAUUAUCUUUGUUUA
3473	1265	AAACAACUGUAAAUGAAUUGG	4899	2691	CAAAGAUUUGGAUAGACUCAC
3474	1266	UAACAACCUGGUUUACUCAAU	4900	2692	UGCUUCUCACCCUUCCCUGAC
3475	1267	AUAGUUGUAAUCCCUGUUUAU	4901	2693	UCUGGAAUUCCAGUGAAUUCC
3476	1268	GAACCUGAACUCACCUAGCAG	4902	2694	UGCUGAACUGAAAGCAUAAGA
3477	1269	AUGAUGAUUAAUGUAUCUAUU	4903	2695	GUAUCAUAAGUAAAUGAUGAU
3478	1270	AAGAGAGGAUUAAUUUAGGUA	4904	2696	GUUAUAUUCAUUUGGUCACUU
3479	1271	GUUUACAGAUAACACAUUCUG	4905	2697	CAAAGUCAGUCAAUUUAACAG
3480	1272	UAUCUAUUUCCUCCUGGUAUG	4906	2698	CACCUUUCUCUAGAUCUUUAA
3481	1273	AUAGAUAAUAGUCUCCUAAGA	4907	2699	GUGCAGGAAAUCCAAAGCUUG
3482	1274	UAUCCCACUGUGGACAUUUUC	4908	2700	GUCAACAUUUCUCAAUGCUAA
3483	1275	UUGAAUUUCCCGGCACUAUGA	4909	2701	CACACACAAGCACACACAUUG
3484	1276	AAUUUAGUAAUAAAGCUCAUA	4910	2702	GCUAUCAGAUACAAUGCCCUG
3485	1277	UUGCAUCCCAGGAUUUCAUUG	4911	2703	UGUAAUCCCUGUUUAUGUUAU
3486	1278	UCUUUCCAGCAGUGUACUCAU	4912	2704	CUAAGUAUUUCUGUAUUGAGA
3487	1279	UACCAUCAGCAGGUCUACAAA	4913	2705	ACAGUACUUGCUCUGGUAUUU
3488	1280	UCAUCUUCUUCUUCUUCUCC	4914	2706	ACCAUCCACUAACUCCCAGUU
3489	1281	AUCCAUACAGGUCUCUGUGAC	4915	2707	CAGAAGGAUGGAACCAUACCA

[0778]

3490	1282	UAGCAAAUAUCUCUGCCCUGC	4916	2708	UGGUAUUUGCGGGUCCAUAAA
3491	1283	UCAGGUGAUCCGCCUGCCUUG	4917	2709	UGAAUGAUAUACAGUAAUAUC
3492	1284	AGAGACUCAGGCUUAAACGUG	4918	2710	UGCUUCAACCACAAUUUAAAA
3493	1285	UCUGUGAAGAUCUUAUCAUCA	4919	2711	CAUGAUCUCAGCUCACCACAA
3494	1286	UUAUUAGAAAUAUACAUAACU	4920	2712	CAGUCCUCUUGUUCAGAGCUC
3495	1287	AGCUUCUCUAAGAUCUCCUCA	4921	2713	AAUCCCGGUUGUUACUAUUCA
3496	1288	AACCACAGAACGAGUAUAGAU	4922	2714	AUAUAAUUAUUUACACGAUCU
3497	1289	UCAGGAUUCUGGAGCUCUGGA	4923	2715	GCUGUUCUUAAUUGCUUCCUU
3498	1290	UACAAAUAAAUUACAUAAUCU	4924	2716	UUGCUGCCCUGUUUGGGCUGC
3499	1291	UCAUUAAUAAUUAAUUCCUUC	4925	2717	UCAGGUAUUAAGGAGAUUAAC
3500	1292	UAAUUGUAACUAGCAAAUAUC	4926	2718	UCUCAGGGCACACUAGCAACA
3501	1293	UUAAGGCCUCUCUCUCUCAUU	4927	2719	ACUGUUUCUUUGGAAUCAUAG
3502	1294	CAUUUCUCUCUGCAACUUGUA	4928	2720	CUCAGGGCACACUAGCAACAU
3503	1295	UCUAAAUAAUUAACAAUAUUA	4929	2721	CUGUAAAUGAAUUGGAAGGCU
3504	1296	ACAACCUAUAAAUAGGCAGAA	4930	2722	AAGUUACAGAAGAAUUUCACU
3505	1297	UUGGGCUGCGAUUCAGGCUUA	4931	2723	AGAGAGGAUUAAUUUAGGUAU
3506	1298	AAGAGAAUAAACUGUUAACAA	4932	2724	UCUAUUAGGGCAUGGACUUCC
3507	1299	AUUUGUAUCAUAAGUAAAUGA	4933	2725	UGGUUCCCAACAAAUUAAUUU
3508	1300	UGCAACAUAAGAGACUCAGGC	4934	2726	GACAUUUAUGAAUAUGCUUUU
3509	1301	UUAGUGGGACUUGCCCUAUUG	4935	2727	ACCAACAGAAAGAUUAUAUCA
3510	1302	AUGGAACCAUACCAUCAGCAG	4936	2728	GUUCCUGUACAAAGUACUGGA
3511	1303	CCAGUAGACAUCACUACCCUG	4937	2729	ACAUGUUCACACAGUACUUGC
3512	1304	UCCCAUUUAUUUCCUUCCCAG	4938	2730	UGCUAAUAGCAUGUAAUUACU
3513	1305	GAACUAAGCAUGAACACACCA	4939	2731	AUAGAUAUAUGGUGAAAUAGU
3514	1306	CUUUAUUUGGUACUGCUGGUG	4940	2732	GUACAGUUAUAUUCUAGCAAG
3515	1307	AAUAAAUUACAUAAUCUGAGG	4941	2733	UAGCGGCUGCUGUUCUUAAUU
3516	1308	UUCCAUUAUUUCCAAGUUCCC	4942	2734	CACCGUUUGAGCUUUAUUUAG
3517	1309	AUCAGCAAGAACGAAGUCAUU	4943	2735	ACCAUACCAUCAGCAGGUCUA
3518	1310	CUAACAACAUUAACGUUCUUU	4944	2736	CAAGACAUUUAUGAAUAUGCU
3519	1311	AACAGAACUAUAACUGAAUGC	4945	2737	GACUGGGAGAUACUUGCACUA
3520	1312	ACAAAUUAAUUUGUCAACAUU	4946	2738	CUUGUAAGUGUUUAGGUUCAC
3521	1313	UCGUACACACAGGUGUGCACA	4947	2739	AGUAAUCGUGCCCAUUGCUCU
3522	1314	GUUCACACAGUACUUGCUCUG	4948	2740	UAAGAGACUCAGGCUUAAACG
3523	1315	ACACGUACACUAUAUAGUUUG	4949	2741	ACAUGCAAAUACACGUUCAGA
3524	1316	AAAGACCCUAAGGAUCAUCUA	4950	2742	AAUCCAAAGUUACAGAAGAAU
3525	1317	UUACAGGCCCAGAUUCGUUUU	4951	2743	UCUUUCGCUUCACGGUGGAAG
3526	1318	CUCAAGUACAGUUAUAUUCUA	4952	2744	AUGCUCAAAGUCUGAAGGAAG
3527	1319	UGGAAAGACCCUAAGGAUCAU	4953	2745	AUGGAACAUGGACACACAAAU
3528	1320	AAAGGCAAUAUCUGCAACAGA	4954	2746	AUCAACUUUCGGACCAUAAGC
3529	1321	CAUGAACACACCAUAUUCCGA	4955	2747	AGUUACAACUAAUUUCACAGC
3530	1322	ACUUAAAGGAGUGUGGAUCAG	4956	2748	AGAUAACACAUUCUGACAAAA
3531	1323	UUGCAGGCACUCUCUGCAGAC	4957	2749	UCCAAUACAAAUGCAGAAAAA
3532	1324	UGUUUGGAGUUCUAAUAGUGA	4958	2750	AGCUCAUGUAUUUCUGGUUGU
3533	1325	UGACAUUUCUUGGGAUAUGAU	4959	2751	UCCCAGGAUUUCAUUGAAUUU
3534	1326	UUCACUCUUAGCAGUCUCAGC	4960	2752	CGCUCUUUCUCCUUCUUCUUA

[0779]

3535	1327	UACAAAUGCUGAAUUUCAGUC	4961	2753	ACAGGAAAGGAGAAGCUCAAG
3536	1328	AAAUAAUCUCUACUGUGCUUC	4962	2754	AGAAUAAACUGUUAACAAUCU
3537	1329	AAGAAUAAAUACUUGAGUUAA	4963	2755	CACAGGAAAGGAGAAGCUCAA
3538	1330	UCACAGUUUCAGUUUCAGUGU	4964	2756	UUCCUCCUGGUAUGCCUAUUU
3539	1331	ACUACUGCAAACAACCUAUAA	4965	2757	CAUCUUUCCUGCAGCAGAGUU
3540	1332	AUUGGGAUGUAGCCUUCACUG	4966	2758	CUAGGCUAGUAUUUAUCCCAC
3541	1333	AAGUAGCUUAGAUAAAGACCA	4967	2759	AGAAGAAUCCUACCUGAAUGA
3542	1334	AAUGAUGAUUAAUGUAUCUAU	4968	2760	ACCCUAACACAACUGAUUUCA
3543	1335	ACAGGAUUCUGUGAAGAUCUU	4969	2761	ACUCUCAGAAGAUUCAGGAAG
3544	1336	UAGGUCCAAGUUUCAAACUGC	4970	2762	AGAGAUCUCUGGGCGCUCUUU
3545	1337	AGCUUCUAAAGGAGACUCCGA	4971	2763	AAAUAUCAUUUAUAGACAAAU
3546	1338	AAUCACUGUGGGAGUUGUCAU	4972	2764	UCCCAAUGCAUGUUGGGUUAU
3547	1339	UAAACUCUAGAAAGCCCAGCA	4973	2765	GUUCUAAUAGUGACAUCUCCC
3548	1340	UCAGGCUGGUCUCGAACUCCU	4974	2766	AUAUCCUGUUGGACAAGAAAA
3549	1341	AUGUCCAACAAGGAUUUCAGU	4975	2767	AUUAUAGAAUCUCUCAGAACU
3550	1342	UUUGGAGCUGUGGUUGAGUGC	4976	2768	UCAGGCUUACAAAUAAAUUAC
3551	1343	CAGGCUGGUCUCGAACUCCUG	4977	2769	AUCUCUGGGCGCUCUUUCUCC
3552	1344	UGAAUCGUAUGCUCAAAGUCU	4978	2770	CUCUCUCAUUAGAGCAGUGUG
3553	1345	UCACCGUUUGAGCUUUAUUUA	4979	2771	CUCAGGUGAUCCGCCUGCCUU
3554	1346	AAUCGUGCCCAUUGCUCUGGA	4980	2772	AGGAGUGAUCUGGGCACAGAA
3555	1347	GAAUGUUUACUAUAUCACCUU	4981	2773	AUUUCCCGGCACUAUGAGUGA
3556	1348	UGUAUCAUAAGUAAAUGAUGA	4982	2774	CCAAUCUAAAGCAACCACAAA
3557	1349	UAACAAUAUUAGGGUUCUUAU	4983	2775	CUAAGAUCUCCUCAUCUGUCA
3558	1350	CUGAAUUUGCAAGGCAACCUA	4984	2776	UGGAGGUGAUAUCUCAGUUCC
3559	1351	UUGUAAAGCAAUAUUAUAACA	4985	2777	CUUCCACAUGUUCACACAGUA
3560	1352	UACCCUCUUUCCAGCAGUGUA	4986	2778	AGAUGGAUGGAUGUACCUUGG
3561	1353	AACAAUAUUAGGGUUCUUAUU	4987	2779	ACUGCUGGUAUUAUGGGAUAG
3562	1354	AAUUAAUUCCUUCUUGGGUUG	4988	2780	UGCUCUGGUCUUGGUGCGAUA
3563	1355	UCAGAGACUGGGAGAUACUUG	4989	2781	AAUAUCUCAAACUAUCAAAAC
3564	1356	CAAGUUGUAUAGAAUACUCGU	4990	2782	AACUCUAUUAGGGCAUGGACU
3565	1357	UUCUCUCUGCAACUUGUAAGU	4991	2783	GAAUAUUAACUGCAAGUAGCU
3566	1358	UCACAAUGCUUCUUAGCUUCU	4992	2784	CCAUAAAUACCUUUAAUCCAA
3567	1359	UGUCCAUAUGCAUUUCUUUUU	4993	2785	AAGGAUCAGGUGGUUAAACUC
3568	1360	AACAUAAGAGACUCAGGCUUA	4994	2786	CUCUCUGCAGACAGCUGCUAU
3569	1361	UUGAAAUUAGUGGGACUUGCC	4995	2787	GAGGGAGUGUGCAUCUUUGAG
3570	1362	UCCUUCCCAGUCCACAUGCAA	4996	2788	UCUUAUCAUCAAUAAUGAAUA
3571	1363	AAUAUUAAACACAUUCCCAAU	4997	2789	UAAUGAAUAGGGCUUCCUAAC
3572	1364	UGUAUAGAAUACUCGUACACA	4998	2790	CCUAGGCUAGUAUUUAUCCCA
3573	1365	CUGUUGAAGGUUCAUCUGCUU	4999	2791	AACUUUCUGUAAUUUACAAAA
3574	1366	UAGGAGAAAUAUUCCAUUAUU	5000	2792	AUUGAGCAAAGGAAUAUAAUU
3575	1367	CACACAUUGAACUUGAAUUUU	5001	2793	AUUCUGAUAAACAAUGAAAAC
3576	1368	GUUGUUACUAUUCAUCCUCAG	5002	2794	AGGCAGAGACAGUCCUACAUA
3577	1369	ACAGAGUUGAAUGUUUACUAU	5003	2795	ACACAGGUGUGCACAUGGAGG
3578	1370	UUCACCGUUUGAGCUUUAUUU	5004	2796	AUUAGGGCAUGGACUUCCACA
3579	1371	CAAUGGAAUGUGCUUCACCGG	5005	2797	GACCAAGAGAUUCAACCGGGG
3580	1372	UGUUGGUCAGGCUGGUCUCGA	5006	2798	AGAAAUGCUAUCUUUGGUUCC

[0780]

3581	1373	UGUCCUGUUGCAAUGUCUAGU	5007	2799	GUAAGUGUUUAGGUUCACUCU
3582	1374	CUUCUAUUGAAAUUAGUGGGA	5008	2800	AGCAUGAACACACCAUAUUCC
3583	1375	UAUAUUCUAGCAAGUGUGACA	5009	2801	CCAACAGAAAGAUUAUAUCAA
3584	1376	UAAAGGAGUGUGGAUCAGAAA	5010	2802	ACCUGAAUGAUAUACAGUAAU
3585	1377	UUGCUGAAACUCUAAAGAAAG	5011	2803	AAGGGAUGCUAACUAAUGAAU
3586	1378	UUUCUAAUACUUAUUAGAAAU	5012	2804	CACAGGUGUGCACAUGGAGGU
3587	1379	UUUGCUUAACUGAAUAUUAAC	5013	2805	CUUCUCAACAUGUAAGGGAUG
3588	1380	UUCACGGUGGAAGUGACCACU	5014	2806	UGCUGGUAUUAUGGGAUAGCA
3589	1381	AGGUCUCUGUGACCACAUCAG	5015	2807	CUGGAGAGAAUUUCAAGACAU
3590	1382	UGACAACGCACUGGAUCCUUG	5016	2808	GAAGAAUCCUACCUGAAUGAU
3591	1383	UCCUCUUCAUCUUCUUCUUCA	5017	2809	AUGUAAAGCUCAUGUAUUUCU
3592	1384	AUACAGACAACAGGAAGCAAU	5018	2810	AUAGUAUGCUUCAAAUUAAUA
3593	1385	GAUGUUAUGAGUAUAAUCCCA	5019	2811	AUGGUGAAAUAGUAGUCAAAU
3594	1386	AUUUAUCCCACUACAUCUGAC	5020	2812	GUCUCUGUGACCACAUCAGUC
3595	1387	AUAUAUGGAUGGUUAGAUGGA	5021	2813	GCAUGAACACACCAUAUUCCG
3596	1388	UAAGUAAAUGAUGAUUAAUGU	5022	2814	CUUGGUACAAAGUGGUAGUAA
3597	1389	AUUAUCUUUGUUUACUUAAUG	5023	2815	CAUGGGCUCUGCUAUCUUGUG
3598	1390	CAGAACUAUAACUGAAUGCCA	5024	2816	GCCUAUGUAACUGAUCUCUUU
3599	1391	AAAGCAUAAGAGAGAAGCCAU	5025	2817	AAAGAGAAUAAACUGUUAACA
3600	1392	AGAAGUUUCUAUUCAUUUGAA	5026	2818	AGUUAGACAUUGUUUAAUAUU
3601	1393	AAUUAUUUACACGAUCUUUGA	5027	2819	ACCCACCAAGUAGCUAUCUAA
3602	1394	UGCUGAGGUCAGAAGGAUGGA	5028	2820	GAUGCUAACUAAUGAAUAGGG
3603	1395	AAAUUAAUAUUACCGUUUCAU	5029	2821	CUAUUCCUAACUCAGGACAUU
3604	1396	UCAUUGAAUUUCCCGGCACUA	5030	2822	AGGAAGUUAUCCUUUGGUUAG
3605	1397	UUAUUUACACGAUCUUUGAGC	5031	2823	AUGGUGAGGUGUAAGGCUUGC
3606	1398	UUGGAUGCUGAGGUCAGAAGG	5032	2824	UCUGGGCGCUCUUUCUCCUUC
3607	1399	UUUAAUGAUUUCAAAGUCAGC	5033	2825	AGCUCACCACAACCUCCGCCU
3608	1400	AAGUUCAACCCAAUUAAGUGG	5034	2826	UCAGUUAGACAUUGUUUAAUA
3609	1401	AAAUGAGAUACAAUUCUGAUA	5035	2827	CAGUCUUUGUCCAUAUGCAUU
3610	1402	GUAGCCUUCACUGACCUCCCA	5036	2828	UUCAUCCUCAGUGGAGGAGCC
3611	1403	AGGAUGGAACCAUACCAUCAG	5037	2829	ACUGUAAAUGAAUUGGAAGGC
3612	1404	AUCCUUGCUAACAACAUUAAC	5038	2830	AGUAAAUGAUGAUUAAUGUAU
3613	1405	UUCAGGCUUACAAAUAAAUUA	5039	2831	AGUAAUAAAGCUCAUAUUAGA
3614	1406	UCUUGUCCUGUUGCAAUGUCU	5040	2832	UCCUAGGUUCAGAACCUGAAC
3615	1407	ACAGACAACAGGAAGCAAUUU	5041	2833	AUGCUACAAGUUGUAUAGAAU
3616	1408	UUACAGAGUUGAAUGUUUACU	5042	2834	GAUACAAUUCUGAUAAACAAU
3617	1409	AACAACAUUAACGUUCUUUCC	5043	2835	CAGAGGGCAGACAACCUGUUU
3618	1410	AUCUGAGGUGACUACCUCAUU	5044	2836	GCUUGCAGGCACUCUCUGCAG
3619	1411	AAUCCCAGUAGACAUCACUAC	5045	2837	AGUCACCACCUCAGGUGCCAU
3620	1412	AAGUAUUUCUGUAUUGAGAAU	5046	2838	CUGCCCUGCAUGCUCUGCGCU
3621	1413	AUUAAUAUUACCGUUUCAUUU	5047	2839	GGGACCAUCCACUAACUCCCA
3622	1414	UAUCCUUUGGUUAGAUGGUCU	5048	2840	CAUUAGUAGCUACAGGAUUCU
3623	1415	AGAAGAAUAUUGUCACUCUUU	5049	2841	AGGCAAUAUCUGCAACAGAUG
3624	1416	CUUCUUCUUCUUCUUCCUCUU	5050	2842	AGGAUUAAUUUAGGUAUCAUU

[0781]

3625	1417	UCAUUAGAAAUAAACCCAUUG	5051	2843	GAUUCAACCACAGAACGAGUA
3626	1418	UUAUAGACAAAUAUCUCAAAC	5052	2844	CAUCACAUUGGGUAAGGAGUU
3627	1419	AACUGAAAGCAUAAGAGAGAA	5053	2845	UGUUGACUGUUUCUUUGGAAU
3628	1420	AUUUCAGUAUUCUACAUUUAU	5054	2846	ACAAAUGCUGAAUUUCAGUCC
3629	1421	AUCAUUUAUAGACAAAUAUCU	5055	2847	UGAGUAUAAUCCCAGUAGACA
3630	1422	UCAUAACUUCUAUUGAAAUUA	5056	2848	UGUGCUGAGUUCACUUCAAAU
3631	1423	CAUAACUCUCCAAUACAGGGA	5057	2849	ACCACCCUAACACAACUGAUU
3632	1424	AAAUAGGUGAUACAUAGGAAA	5058	2850	CUACUCUCAGAAGAUUCAGGA
3633	1425	AUCACAACUACUGCAAACAAC	5059	2851	CAAAGCUUGCAGGCACUCUCU
3634	1426	AUGAAUCGUAUGCUCAAAGUC	5060	2852	GAAACAACUUUCUGUAAUUUA

[0782] 表7.TRNP1的结果.分数阈值:70.设计:siRNA 21 nt.

[0783]

SEQ ID NO	siRNA_id	siRNA引导链/AS序列	SEQ ID NO	siRNA_id	siRNA引导链/AS序列
5061	1	**UUUAAUGAGGAAGACUUCCUG**	5226	166	ACAAGCACACUCCCACGUGGA
5062	2	**UCAAUUCUCAACGUCUUCCUG**	5227	167	UCCAGAUCCAUAGAGUGGAGG
5063	3	UUGUUUAAGAAUGAUGACGAU	5228	168	AAGAAUGUUGUUUAAGAAUGA
5064	4	UAAUCUGAUUGCAUCUCAGGG	5229	169	CUAUGCAGAAUUCUACAAGUU
5065	5	UUAGACUUGAAGCAAUGACAU	5230	170	UUCCUCCUGAAUGUAUAAGGC
5066	6	UUAAUGAGGAAGACUUCCUGA	5231	171	UGAGGAGUUGGAAGGAGCUCA
5067	7	UAAUUCAAUAUACAUUCACUA	5232	172	UCCAUAGAGUGGAGGUUCUGA
5068	8	UAUGGAAAUUUAUUCCUCCUG	5233	173	UGUUUAAGAAUGAUGACGAUA
5069	9	AACGAAACUAAAUACAAGCUG	5234	174	UUUAAGAAUGAUGACGAUAUC
5070	10	UAGAGUGGAGGUUCUGAGGAG	5235	175	AUGUAUAAGGCAGGAGACUAA
5071	11	AUGCUUGCUACGCUUAAUCUG	5236	176	CUACGCUUAAUCUGAUUGCAU
5072	12	UGUAGCAACAUCUCCAAUUGU	5237	177	UCCUGGUCCUCGGCCGCGCCU
5073	13	UAGGAGUCAAGGUCGGAGUUG	5238	178	ACUUGCAAAGUGAACCUCAGA
5074	14	UUAAUCUGAUUGCAUCUCAGG	5239	179	AUUGGUCUGCAAAUCAAAGUC
5075	15	UAAUGAGGAAGACUUCCUGAG	5240	180	CAUCUCAGGGACCUGUAGCAA
5076	16	UAAGGCAGGAGACUAAUUCAA	5241	181	UGAGGCGCGACCCGUGAGCCG
5077	17	AUCCGUAGUCCUUCCAGCCGG	5242	182	UAGGUGCGCAGGGAGGAUGAC
5078	18	UAGACUUGAAGCAAUGACAUC	5243	183	AGUCGGUCGGUCGGCACCUCG
5079	19	UGUAAGGUCAAUUCUCAACGU	5244	184	AAACUAAAUACAAGCUGCUCC
5080	20	AACAUCUCCAAUUGUACAGUG	5245	185	CAGAGGUCCAGAUCCAUAGAG
5081	21	UAUAUGAAGAAAUUCAGAGCA	5246	186	UCCAUUAUCAGGAUGUUUAAA
5082	22	AAUCUGAUUGCAUCUCAGGGA	5247	187	ACAGCACACCCGAACAGCUAG
5083	23	UCAAUAUACAUUCACUAUGCA	5248	188	UAAGAAUGUUGUUUAAGAAUG
5084	24	ACUAAAUACAAGCUGCUCCAG	5249	189	AGUUGGAAGGAGCUCAGCCUC
5085	25	AAUUCUACAAGUUCUGGGCUA	5250	190	UCAGGUCAAGGGAGAAUUGGU
5086	26	UUGGUCUGCAAAUCAAAGUCA	5251	191	UGCGGCUGUAGGUGCGCAGGG
5087	27	UGCAGAAUUCUACAAGUUCUG	5252	192	UCCUGUGAGGAGGGCGCUGGG
5088	28	UGAAGCAAUGACAUCUAUUAA	5253	193	UCACAUCCUUUAAUGAGGAAG
5089	29	UGGUCUGCAAAUCAAAGUCAA	5254	194	AUUCUACAAGUUCUGGGCUAU
5090	30	UUAUGGAAAUUUAUUCCUCCU	5255	195	AUUUAUUCCUCCUGAAUGUAU
5091	31	UAUACAUUCACUAUGCAGAAU	5256	196	UCGGUCGGCACCUCGGCGAAG
5092	32	UCACUAUGCAGAAUUCUACAA	5257	197	GAAACUAAAUACAAGCUGCUC

[0784]

5093	33	UUGCAUCUCAGGGACCUGUAG	5258	198	GUCCGCGAUCAGUCGGUCGGU
5094	34	AGGAUGACCACAGCACACCCG	5259	199	UCUGAGGAGUUGGAAGGAGCU
5095	35	UAAAGUGAAAGGCUCCUGUGA	5260	200	UGAAUGUAUAAGGCAGGAGAC
5096	36	AAGAAUGAUGACGAUAUCUUG	5261	201	UCCAGGAACCGUCAACUUAAA
5097	37	AUAGACACAGAGGAAAGGCAG	5262	202	UAGACACAGAGGAAAGGCAGC
5098	38	UGAAGAAAUUCAGAGCAUCAG	5263	203	AGCUCCGACACCAGGCGCCGG
5099	39	UGAUUGCAUCUCAGGGACCUG	5264	204	AAAUUUAUUCCUCCUGAAUGU
5100	40	UUAUCAGGAUGUUUAAAUGUG	5265	205	ACCUCUGCUCUGCCGUCCCCU
5101	41	ACUUGAAGCAAUGACAUCUAU	5266	206	UUGCAAAGUGAACCUCAGAAC
5102	42	AUAUGAAGAAAUUCAGAGCAU	5267	207	UGCAGCUCCUGGUCCUCGGCC
5103	43	UCGGUCGGUCGGCACCUCGGC	5268	208	CUGUAAAGUGAAAGGCUCCUG
5104	44	AUCCAUAGAGUGGAGGUUCUG	5269	209	UGAAAGGCUCCUGUGAGGAGG
5105	45	AAUCCAGAGGUCCAGAUCCAU	5270	210	AUGAUGACGAUAUCUUGAAAA
5106	46	UGCAAAUCAAAGUCAACAGGG	5271	211	AUCCUUUAAUGAGGAAGACUU
5107	47	UCUUCCUGAAGGCAGUGCCCA	5272	212	AUUAUGGAAAUUUAUUCCUCC
5108	48	UACAAGCUGCUCCAGGAACCG	5273	213	AAUGUAUAAGGCAGGAGACUA
5109	49	UUGAAGCAAUGACAUCUAUUA	5274	214	AGACUUGAAGCAAUGACAUCU
5110	50	AAGGUCAAUUCUCAACGUCUU	5275	215	UAUAAGGCAGGAGACUAAUUC
5111	51	AUAUACAUUCACUAUGCAGAA	5276	216	AGGUCAAUUCUCAACGUCUUC
5112	52	UCAACGUCUUCCUGAAGGCAG	5277	217	GAAUUCUACAAGUUCUGGGCU
5113	53	AAGCCGAAUCCAGAGGUCCAG	5278	218	AGAAUUGGUCUGCAAAUCAAA
5114	54	AUGAGGAAGACUUCCUGAGGA	5279	219	CAAAGUGAACCUCAGAACCCC
5115	55	AUCACAUCCUUUAAUGAGGAA	5280	220	GAGAAUUGGUCUGCAAAUCAA
5116	56	UCCUGCGGAUCCGUAGUCCUU	5281	221	AGGAACCGUCAACUUAAAGAG
5117	57	UUGGAAGGAGCUCAGCCUCCU	5282	222	ACAGAGGAAAGGCAGCAAGGG
5118	58	AUAGAGUGGAGGUUCUGAGGA	5283	223	CUGCAAAUCAAAGUCAACAGG
5119	59	AAUCAAAGUCAACAGGGCCAG	5284	224	UCAGGGACCUGUAGCAACAUC
5120	60	AAAUACAAGCUGCUCCAGGAA	5285	225	UCAUCACAUCCUUUAAUGAGG
5121	61	UCAGUCGGUCGGUCGGCACCU	5286	226	CAGACUAUCUUUCUGAGGGGC
5122	62	ACAAGCUGCUCCAGGAACCGU	5287	227	UUUGCCUUACAUUAUGGAAAU
5123	63	UGAGGAAGACUUCCUGAGGAG	5288	228	AGAAUUCUACAAGUUCUGGGC
5124	64	AAAGUGAACCUCAGAACCCCA	5289	229	GAUCCGUAGUCCUUCCAGCCG
5125	65	CAAUUGUACAGUGUAAGCCAA	5290	230	UACAUUCACUAUGCAGAAUUC
5126	66	ACCUCGGCGAAGCUUGUCGGG	5291	231	AGCAGACUAUCUUUCUGAGGG
5127	67	UGGAAAUUUAUUCCUCCUGAA	5292	232	CUGUGAGUCAGGUCAAGGGAG
5128	68	UAAGAAUGAUGACGAUAUCUU	5293	233	ACUGUAAAGUGAAAGGCUCCU
5129	69	UUAAGAAUGAUGACGAUAUCU	5294	234	GACUUGAAGCAAUGACAUCUA
5130	70	UAAAUACAAGCUGCUCCAGGA	5295	235	CACUUGCAAAGUGAACCUCAG
5131	71	AAUUUAUUCCUCCUGAAUGUA	5296	236	CAGAUCCAUAGAGUGGAGGUU
5132	72	ACUAAUUCAAUAUACAUUCAC	5297	237	CUCAACGUCUUCCUGAAGGCA
5133	73	AACGUCUUCCUGAAGGCAGUG	5298	238	AGGUCCAGAUCCAUAGAGUGG
5134	74	AACUAAAUACAAGCUGCUCCA	5299	239	GUCAUCACAUCCUUUAAUGAG
5135	75	UCCUCCUGAAUGUAUAAGGCA	5300	240	AGCUCAGCCUCCUCUACUGGG
5136	76	AUUCAAUAUACAUUCACUAUG	5301	241	AGAACAAGGGCAGUGGAUGAA
5137	77	AAUUCAAUAUACAUUCACUAU	5302	242	GCAGACUAUCUUUCUGAGGGG
5138	78	UAAUAGACACAGAGGAAAGGC	5303	243	UCAGCCUCCUCUACUGGGCCC

[0785]

5139	79	UAUGCAGAAUUCUACAAGUUC	5304	244	CAUCUCCAAUUGUACAGUGUA
5140	80	AUCUCCAAUUGUACAGUGUAA	5305	245	CAGUCGGUCGGUCGGCACCUC
5141	81	CAAUAUACAUUCACUAUGCAG	5306	246	GUAGGAGUCAAGGUCGGAGUU
5142	82	UUGCUACGCUUAAUCUGAUUG	5307	247	AAGGCAGCAAGGGCACUUGCA
5143	83	CUUAAUCUGAUUGCAUCUCAG	5308	248	AAUAUACAUUCACUAUGCAGA
5144	84	UUCACUAUGCAGAAUUCUACA	5309	249	UAGUCCUUCCAGCCGGCGUCC
5145	85	ACCGUCAACUUAAAGAGCCAU	5310	250	AGCAAGGGCACUUGCAAAGUG
5146	86	UUCCUGCGGAUCCGUAGUCCU	5311	251	AAAGGCUCCUGUGAGGAGGGC
5147	87	AUUCUCAACGUCUUCCUGAAG	5312	252	UCUCCAGCUCCGACACCAGGC
5148	88	UCAAGGGAGAAUUGGUCUGCA	5313	253	UCCUCGGCCGCGCCUGCUGAA
5149	89	UGCGGAUCCGUAGUCCUUCCA	5314	254	GUAAAGUGAAAGGCUCCUGUG
5150	90	UCUGCAAAUCAAAGUCAACAG	5315	255	UGGUCCUCGGCCGCGCCUGCU
5151	91	UUGCCUUACAUUAUGGAAAUU	5316	256	UCUCAACGUCUUCCUGAAGGC
5152	92	AGCUGCUCCAGGAACCGUCAA	5317	257	UCCCUCCAUUAUCAGGAUGUU
5153	93	AACCGUCAACUUAAAGAGCCA	5318	258	CAUUAUGGAAAUUUAUUCCUC
5154	94	UGCUCCAGGAACCGUCAACUU	5319	259	AUAAGGCAGGAGACUAAUUCA
5155	95	UGCCUCUUCCUGCGGAUCCGU	5320	260	UGCUACGCUUAAUCUGAUUGC
5156	96	ACCUGUAGCAACAUCUCCAAU	5321	261	ACAUCCUUUAAUGAGGAAGAC
5157	97	UCCAGCUCCGACACCAGGCGC	5322	262	AAUUGGUCUGCAAAUCAAAGU
5158	98	UCUGCGGCUGUAGGUGCGCAG	5323	263	GAUGACCACAGCACACCCGAA
5159	99	AAUUCUCAACGUCUUCCUGAA	5324	264	ACCUCCAGCAGCCGCCGCCGU
5160	100	AGAAAUUCAGAGCAUCAGCCA	5325	265	CAAGGGAGAAUUGGUCUGCAA
5161	101	UAUUCCUCCUGAAUGUAUAAG	5326	266	UGCGGCGGAAGGGCGAGUCGG
5162	102	UGGAGAACAAGGGCAGUGGAU	5327	267	AGUUCUCCAGAACCAGCCCCU
5163	103	UUAAGAAUGUUGUUUAAGAAU	5328	268	UCAGGCUCUCCGCGCGGUGCG
5164	104	UAAGGUCAAUUCUCAACGUCU	5329	269	UGUAUAAGGCAGGAGACUAAU
5165	105	GACCUGUAGCAACAUCUCCAA	5330	270	UGUGAGUCAGGUCAAGGGAGA
5166	106	UGCAGCUGCAGCACGCGGCUC	5331	271	CAACAUCUCCAAUUGUACAGU
5167	107	CAGAAUUCUACAAGUUCUGGG	5332	272	UCCUUCCAGCCGGCGUCCGCG
5168	108	AUGUUGUUUAAGAAUGAUGAC	5333	273	AAGAAAUUCAGAGCAUCAGCC
5169	109	UGCUUGCUACGCUUAAUCUGA	5334	274	GACCACAGCACACCCGAACAG
5170	110	UUCAAUAUACAUUCACUAUGC	5335	275	AAAGCCGAAUCCAGAGGUCCA
5171	111	UAGCAACAUCUCCAAUUGUAC	5336	276	UCUGAUUGCAUCUCAGGGACC
5172	112	UCCAAUUGUACAGUGUAAGCC	5337	277	GCAACAUCUCCAAUUGUACAG
5173	113	UUAUUCCUCCUGAAUGUAUAA	5338	278	GUCAAUUCUCAACGUCUUCCU
5174	114	UUCUUGAGGCGCGACCCGUGA	5339	279	AGCUCCUGGUCCUCGGCCGCG
5175	115	UGUUGUUUAAGAAUGAUGACG	5340	280	ACAAGGGCAGUGGAUGAAGGG
5176	116	AAAGUGAAAGGCUCCUGUGAG	5341	281	AAUGUUGUUUAAGAAUGAUGA
5177	117	AAAUCAAAGUCAACAGGGCCA	5342	282	AGGGACCUGUAGCAACAUCUC
5178	118	AGAAUGUUGUUUAAGAAUGAU	5343	283	UGUAGGUGCGCAGGGAGGAUG
5179	119	UGGAGGUUCUGAGGAGUUGGA	5344	284	GUUCUGAGGAGUUGGAAGGAG
5180	120	ACAUUAUGGAAAUUUAUUCCU	5345	285	AUACAUUCACUAUGCAGAAUU
5181	121	AUCUGAUUGCAUCUCAGGGAC	5346	286	ACACCCGAACAGCUAGACACG
5182	122	UAUGAAGAAAUUCAGAGCAUC	5347	287	CUGAGGAGUUGGAAGGAGCUC
5183	123	UUACAUUAUGGAAAUUUAUUC	5348	288	AGACACAGAGGAAAGGCAGCA
5184	124	AAUGAUGACGAUAUCUUGAAA	5349	289	AGUCAAGGUCGGAGUUGGGGG

5185	125	ACAUCUCCAAUUGUACAGUGU	5350	290	CUAAAUACAAGCUGCUCCAGG
5186	126	UGGAGGUCAGCGCUGCGGGGA	5351	291	AGCGCUGCAGCUCCUGGUCCU
5187	127	GAAAUUCAGAGCAUCAGCCAG	5352	292	UCCAGAGGUCCAGAUCCAUAG
5188	128	UCCACCUCCAGCAGCCGCCGC	5353	293	ACGUGGAGAACAAGGGCAGUG
5189	129	UCUUGAGGCGCGACCCGUGAG	5354	294	CAUCACAUCCUUUAAUGAGGA
5190	130	UGCAUUUGCCUUACAUUAUGG	5355	295	CGAAACUAAAUACAAGCUGCU
5191	131	AUGCAUUUGCCUUACAUUAUG	5356	296	AGUCCUUCCAGCCGGCGUCCG
5192	132	UACAUUAUGGAAAUUUAUUCC	5357	297	AAGUGAAAGGCUCCUGUGAGG
5193	133	UGUAAAGUGAAAGGCUCCUGU	5358	298	AAGGAGCUCAGCCUCCUCUAC
5194	134	UCCGUAGUCCUUCCAGCCGGC	5359	299	AGUGGAGGUUCUGAGGAGUUG
5195	135	AAACGAAACUAAAUACAAGCU	5360	300	GGACCUGUAGCAACAUCUCCA
5196	136	UCUCCAAUUGUACAGUGUAAG	5361	301	ACGCUUAAUCUGAUUGCAUCU
5197	137	UCCGCGAUCAGUCGGUCGGUC	5362	302	CUCAGGGACCUGUAGCAACAU
5198	138	UGGAAGGAGCUCAGCCUCCUC	5363	303	GGCACUUGCAAAGUGAACCUC
5199	139	AUAAUAGACACAGAGGAAAGG	5364	304	CACCUCGGCGAAGCUUGUCGG
5200	140	AUGGAAAUUUAUUCCUCCUGA	5365	305	AAGGCUCCUGUGAGGAGGGCG
5201	141	UCUUCCUGCGGAUCCGUAGUC	5366	306	UCUACAAGUUCUGGGCUAUGU
5202	142	AUUGCAUCUCAGGGACCUGUA	5367	307	AGCUGCGUCCGGCAGCGGCGG
5203	143	UCCUGAAUGUAUAAGGCAGGA	5368	308	AAGCUGCUCCAGGAACCGUCA
5204	144	UUCUCAACGUCUUCCUGAAGG	5369	309	AAUGCUUGCUACGCUUAAUCU
5205	145	AGAAUGAUGACGAUAUCUUGA	5370	310	CUUGCUACGCUUAAUCUGAUU
5206	146	AUUAUCAGGAUGUUUAAAUGU	5371	311	AGGAAGACUUCCUGAGGAGGG
5207	147	UCCGUCAUCACAUCCUUUAAU	5372	312	CCAAUUGUACAGUGUAAGCCA
5208	148	CACCCGAACAGCUAGACACGG	5373	313	CACUAUGCAGAAUUCUACAAG
5209	149	AAUAGACACAGAGGAAAGGCA	5374	314	CUUGAAGCAAUGACAUCUAUU
5210	150	UCCUUUAAUGAGGAAGACUUC	5375	315	GUGGAGGUCAGCGCUGCGGGG
5211	151	GUAAGGUCAAUUCUCAACGUC	5376	316	AGCAACAUCUCCAAUUGUACA
5212	152	UUCUACAAGUUCUGGGCUAUG	5377	317	ACGAAACUAAAUACAAGCUGC
5213	153	AUGCAGAAUUCUACAAGUUCU	5378	318	AAGGGCGAGUCGGGCUCGGGG
5214	154	UCCCUCAAACAGGCCUCCCGG	5379	319	UAAGAGCAGGCGGCUGUGAGU
5215	155	UUCCUGAAGGCAGUGCCCAGG	5380	320	UCCAGCAGCCGCCGCCGUGCU
5216	156	GUAGCAACAUCUCCAAUUGUA	5381	321	AAGGGCAGUGGAUGAAGGGAA
5217	157	UUUAUUCCUCCUGAAUGUAUA	5382	322	AGUGGAUGAAGGGAACGGGGA
5218	158	AUUCACUAUGCAGAAUUCUAC	5383	323	CUGAUUGCAUCUCAGGGACCU
5219	159	ACAUUCACUAUGCAGAAUUCU	5384	324	AUUUGCCUUACAUUAUGGAAA
5220	160	UACGCUUAAUCUGAUUGCAUC	5385	325	AAACAGGCCUCCCGGCGCCGU
5221	161	CAAUUCUCAACGUCUUCCUGA	5386	326	UCAAACAGGCCUCCCGGCGCC
5222	162	UCCGACACCAGGCGCCGGCGG	5387	327	AAGCACACUCCCACGUGGAGA
5223	163	CACAGCACACCCGAACAGCUA	5388	328	AAGGGAGAAUUGGUCUGCAAA
5224	164	UCCCACGUGGAGAACAAGGGC	5389	329	GAAUGAUGACGAUAUCUUGAA
5225	165	AAUGAGGAAGACUUCCUGAGG			

[0786]

[0787] 表8.APLN的结果.分数阈值:70.设计:siRNA 21 nt.

[0788]

SEQ ID NO	siRNA_id	siRNA引导链/AS序列	SEQ ID NO	siRNA_id	siRNA引导链/AS序列

[0789]

5390	1	**UUACAAACAUUGAACACAGGG**	5679	290	AUCGGGAAGCGGCAUCAGGGA
5391	2	**UUUACAAACAUUGAACACAGG**	5680	291	UGAAUGGACGUGAGGCCUCCA
5392	3	**UUUCUUAAUGAACAGGGCCUU**	5681	292	CAUUUAAUCAGUAUGUUCUUA
5393	4	**AUAUUUACACAGAACAAUCUU**	5682	293	AAGAGACUUUCUGGGCACCGA
5394	5	UAUUUACACAGAACAAUCUUU	5683	294	UGAGACAGGCAGGGACUAGGG
5395	6	UAGUAUAAGAAUCAUAAACAA	5684	295	AUGGACUGGACGGAUUCUUGU
5396	7	UAUAAAGACAUAUUUACACAG	5685	296	AGAAGGCUAAGUGACCUUCAA
5397	8	UACAAACAUUGAACACAGGGG	5686	297	AAAGUCAUUAUCAAAUGUAUU
5398	9	UUCAUCAAGCAACUCUACUUU	5687	298	UGACCUGGUCAUUAAGCAUAG
5399	10	UAGGUCUCCAAAGUCAGUCCA	5688	299	AGCGUUAGCAGCAGCAUAGGU
5400	11	UAUCUUUGUAUAAAUUAGUAU	5689	300	UAGUAGCGAUCCUGCAUUUAA
5401	12	UUAUAUUGAACUCUUUGCAUU	5690	301	GAACAAUUUCUUAAUGAACAG
5402	13	UUGACCUAGAACCGAUUUGGG	5691	302	AACAUGACCUCCAAGAGUAAG
5403	14	AUAAGAAUCAUAAACAACCAC	5692	303	UGAAGGCUACCUCGGACUCCU
5404	15	UCUUGUCUUCUCUUUCUCCCU	5693	304	CUGUCAGCUCUAACAUUCUGU
5405	16	UAACUAGAGUCUCUCCUUGCU	5694	305	UGUAUAAAUUAGUAUAAGAAU
5406	17	UAUUAGAGUACCCUGGGUCUG	5695	306	ACACACAAAGUUGGGCAUCAG
5407	18	UAUCAAAUGUAUUUAUUGCUG	5696	307	GAGAGAACGGGAAUCAUCCAA
5408	19	UCUUAACUAGAGUCUCUCCUU	5697	308	UCCAGUGAUUGAAGGCUACCU
5409	20	ACAAUCUUUACAAACAUUGAA	5698	309	UAUCUCAUUCAUCAAGCAACU
5410	21	UUCUUCAAAUGACACUGCCAA	5699	310	AGAGUAAGGGCGAACUGUCAG
5411	22	UAUAAGAAUCAUAAACAACCA	5700	311	UCCCUCCUUCCUUCUGCCCUU
5412	23	AACUAGAGUCUCUCCUUGCUU	5701	312	UCCUGCUUCAGAAAGGCAUGG
5413	24	AUGUUCUUAAAUAAACUGCUU	5702	313	UUUCUGGGCACCGACCAGUCC
5414	25	UUUAAGCAGCAGCAGCAGCAG	5703	314	AGGCACUUCAUUUGCUUUGAA
5415	26	AACAGGACAGUUCACAGCCAG	5704	315	UCUGCCCUUCCCUUCCUUCUU
5416	27	UUAUGGAACCUUCCAGCCCAG	5705	316	CUAACAUUCUGUGAUUCUUGG
5417	28	UGGAGGAGACAUAACCGCCGG	5706	317	UAUCUCCCAGCUUUCUUAGCC
5418	29	AAUCAUCCAAACUACAGCCAG	5707	318	CAAGCAACUCUACUUUGUGAA
5419	30	UUUAUUAUAAAGACAUAUUUA	5708	319	AACCGAUUUGGGAUGCAGGCA
5420	31	AUAAAUUAGUAUAAGAAUCAU	5709	320	AUACAAACAAAGUCAUUAUCA
5421	32	UAUAUUGAACUCUUUGCAUUU	5710	321	UCCUUCUGCCCUUCCCUUCCU
5422	33	UUCUGUUCCUUUGCUUUCUUU	5711	322	ACAUGAGGAAGGAAGGCCCAA
5423	34	UUAACUGAGCAAACGCUGAUG	5712	323	GAAGGGAGCACUUCCACCCCG
5424	35	UACACAGAACAAUCUUUACAA	5713	324	GUAGUCUCAGUGCCUGAGCCG
5425	36	UAAAGACAUAUUUACACAGAA	5714	325	UCCUGUCAGCUCUAACAUUCU
5426	37	ACAAACAUUGAACACAGGGGA	5715	326	UCCCUAUCUCCCAGCUUUCUU
5427	38	UCUAACAUUCUGUGAUUCUUG	5716	327	CUAAGAAGGCUAAGUGACCUU
5428	39	UGAGCCUUUAAGCAGCAGCAG	5717	328	AGGACACCCAAACAGAUGCCA
5429	40	UUAUCAAAUGUAUUUAUUGCU	5718	329	AAUCAGUAUGUUCUUAAAUAA
5430	41	UAUGUUCUUAAAUAAACUGCU	5719	330	AGUUGACCUAGAACCGAUUUG
5431	42	UACAAACAAAGUCAUUAUCAA	5720	331	CAAACGCUGAUGCUCCACCCA
5432	43	UAAAUUAGUAUAAGAAUCAUA	5721	332	AGCAGCAGCAUAGGUAAAGGG
5433	44	UCAUCAAGCAACUCUACUUUG	5722	333	AACCUUCCAGCCCAGCUGGGG
5434	45	UGUUCUUAAAUAAACUGCUUU	5723	334	CUGGUCAUUAAGCAUAGGGAU
5435	46	UUGAGCGGUAGUCUCAGUGCC	5724	335	UCAUAAACAACCACUUUAAAU

[0790]

5436	47	UAAGUGACCUUCAAGGGUCCU	5725	336	AGAGAAGUGACAAAGGACUUC
5437	48	UCUUCUGUUCCCUAUCUCCCA	5726	337	CAGAGCCGCAGAUUCAUGCUG
5438	49	UUACACAGAACAAUCUUUACA	5727	338	AAGGGAACAAUUUCUUAAUGA
5439	50	UUAACUAGAGUCUCUCCUUGC	5728	339	CUAGAGUCUCUCCUUGCUUUU
5440	51	UUCUCUUUCUCCCUCCUGGGA	5729	340	UCAGAAAGGCAUGGGUCCCUU
5441	52	AACAAUUUCUUAAUGAACAGG	5730	341	UAGCGAUCCUGCAUUUAAUCA
5442	53	UAUUGAACUCUUUGCAUUUUA	5731	342	UUCUGUUCCCUAUCUCCCAGC
5443	54	UCAGCUCUAACAUUCUGUGAU	5732	343	UGGAGUCCAGUGAUUGAAGGC
5444	55	AGAAUCAUAAACAACCACUUU	5733	344	AGUCAUUAUCAAAUGUAUUUA
5445	56	UGACCUAGAACCGAUUUGGGA	5734	345	GAAUCAUAAACAACCACUUUA
5446	57	UUGUGAGAGAACGGGAAUCAU	5735	346	AGGUCCGGUCAACACGAAGGG
5447	58	UUCCCUUCCUUCUUCUCCCCU	5736	347	AGUUAUGGAACCUUCCAGCCC
5448	59	UCAAGCAACUCUACUUUGUGA	5737	348	GAGAGGGUGCUAUUCCUGCUG
5449	60	UUCCUGCUGCACUUCCUCCCA	5738	349	AGGAAGAAGGGAGUAUUGGGA
5450	61	AUCUUUACAAACAUUGAACAC	5739	350	CUCUAACAUUCUGUGAUUCUU
5451	62	UUGGGAGGCACACUAAGGCAA	5740	351	AGAAGUGACAAAGGACUUCAC
5452	63	UUGUAUAAAUUAGUAUAAGAA	5741	352	UCAGGGAGGUGGGAGCAGCUC
5453	64	UUCCAGCCCAUUCCCAUCGGG	5742	353	AGGAGACACAGAAAGGAAGGG
5454	65	UCUUUCUUUCCUUCCUUCUGU	5743	354	UGCACUUCCUCCCAUCUUUCU
5455	66	AUAGCAGAAGACACCCACCAA	5744	355	AUUGAAGGCUACCUCGGACUC
5456	67	UCAGGCUCUUGUCUUCUCUUU	5745	356	AGAAGGGAGCACUUCCACCCC
5457	68	UAAACAACCACUUUAAAUAAG	5746	357	UCCCUUAUGGGAGAGGCGGGG
5458	69	UGUCAGCUCUAACAUUCUGUG	5747	358	UGACAAAGGACUUCACGGGCC
5459	70	UUCUUAAAUAAACUGCUUUAA	5748	359	UGCAAUAUGUGGGCAUGGGGA
5460	71	UAAUAUCUUUGUAUAAAUUAG	5749	360	ACAGGCAGGGACUAGGGCGGA
5461	72	AUGGAGGAGACAUAACCGCCG	5750	361	ACUGAGCAAACGCUGAUGCUC
5462	73	UUAAGCAUAGGGAUUCAUUUU	5751	362	UGCGAGGUGAGAGCUGAAUGG
5463	74	UUAAUAUCUUUGUAUAAAUUA	5752	363	ACCUCUCCCUUAACUGAGCAA
5464	75	AUAUUGAACUCUUUGCAUUUU	5753	364	UGCUCCACCCACUUCACCAGA
5465	76	UCUACCUCUCCCUUAACUGAG	5754	365	CUUCUGUUCCUUUGCUUUCUU
5466	77	AUAUCUUUGUAUAAAUUAGUA	5755	366	UCAUUAUCAAAUGUAUUUAUU
5467	78	AUCAAGCAACUCUACUUUGUG	5756	367	UGACUCUGAGCAGGUCACUCC
5468	79	UCAAAUGUAUUUAUUGCUGAA	5757	368	AAGGAAGGUCCGGUCAACACG
5469	80	UAGCAGAAGACACCCACCAAG	5758	369	AGUAGGAGAUGGGAGACCUGG
5470	81	UCCUGCUGCACUUCCUCCCAU	5759	370	UGGUCAUUAAGCAUAGGGAUU
5471	82	UCUCCCAGCUUUCUUAGCCAU	5760	371	GAGCGGUAGUCUCAGUGCCUG
5472	83	AAGAAUCAUAAACAACCACUU	5761	372	UAAUGAACAGGGCCUUAAUAU
5473	84	AUCUUUCUUUCCUUCCUUCUG	5762	373	UCCCUGCACGUGCAAUAUGUG
5474	85	AUUCUUGUGAGAGAACGGGAA	5763	374	AGCACCUCUUAACUAGAGUCU
5475	86	AUUUACACAGAACAAUCUUUA	5764	375	ACAAAGUUGGGCAUCAGGCUC
5476	87	AUUCUUCAAAUGACACUGCCA	5765	376	CAGAGAAGCAGACCAAUCUAU
5477	88	UUGUCUUCUCUUUCUCCCUCC	5766	377	AUGGACGUGAGGCCUCCAGAG
5478	89	UCAGGCUAUCUCAUUCAUCAA	5767	378	AUCAGUAUGUUCUUAAAUAAA
5479	90	UUCUUAAUGAACAGGGCCUUA	5768	379	AGCGAUCCUGCAUUUAAUCAG
5480	91	UUAGAGUACCCUGGGUCUGGG	5769	380	UGAGGCAGGAGACACAGAAAG
5481	92	UGGAGCUUGGGCUAGCUGGGG	5770	381	AAGAGUAAGGGCGAACUGUCA

[0791]

5482	93	UAGAGUACCCUGGGUCUGGGA	5771	382	UUGCCUCUCCCUUCCCUUCCC
5483	94	UGGACUGGACGGAUUCUUGUG	5772	383	CUUCUCUUUCUCCCUCCUGGG
5484	95	UUGAAGGCUACCUCGGACUCC	5773	384	CUCAUUCAUCAAGCAACUCUA
5485	96	UCUGCAAUGACUCUGAGCAGG	5774	385	AGGCAGGAGACACAGAAAGGA
5486	97	UCAAGGGUCCUGUCAGCUCUA	5775	386	UUAGUAUAAGAAUCAUAAACA
5487	98	UAAGCAUAGGGAUUCAUUUUG	5776	387	UUACCUCCCUGCACGUGCAAU
5488	99	UUGCCUAAGAAGGCUAAGUGA	5777	388	AAGCAACUCUACUUUGUGAAA
5489	100	UUUCCUUCCUUCUGUUCCUUU	5778	389	ACCUCCAAGAGUAAGGGCGAA
5490	101	UGAGCGGUAGUCUCAGUGCCU	5779	390	UAAUCAGUAUGUUCUUAAAUA
5491	102	CUUAACUAGAGUCUCUCCUUG	5780	391	AGUCCUGCUUCAGAAAGGCAU
5492	103	UUUACACAGAACAAUCUUUAC	5781	392	AGGCAGGUGAGAAGAGCUGGG
5493	104	UAGUCUCAGUGCCUGAGCCGC	5782	393	GUGGAUAGGCAAACAUUGGGG
5494	105	UCUAUGGAGGAGACAUAACCG	5783	394	GGAUUCUUGUGAGAGAACGGG
5495	106	UUCAAGGGUCCUGUCAGCUCU	5784	395	UCUCAGUGCCUGAGCCGCCCC
5496	107	UAUGGAGGAGACAUAACCGCC	5785	396	ACUGUUUAUUAUAAAGACAUA
5497	108	UGUGACCUGGUCAUUAAGCAU	5786	397	UCCUGCAUUUAAUCAGUAUGU
5498	109	UUCUGCAGCCUCCUCUCCCGC	5787	398	UUCAGUCCUGCUUCAGAAAGG
5499	110	UUUCUUUCCUUCCUUCUGUUC	5788	399	AUUUAAUCAGUAUGUUCUUAA
5500	111	UAAGGGCGAACUGUCAGCUUU	5789	400	AUUAGUAUAAGAAUCAUAAAC
5501	112	UGAGAGAACGGGAAUCAUCCA	5790	401	AUAAAGUAGGAGAUGGGAGAC
5502	113	AUGCAGGCACUUACCUCCCUG	5791	402	CAAGCAUGAGCCUUUAAGCAG
5503	114	UGACCCUCUGGGCUGCACCAG	5792	403	GACAUAUUUACACAGAACAAU
5504	115	UCAUUCAUCAAGCAACUCUAC	5793	404	UAGAUGAGACAGGCAGGGACU
5505	116	UAACUGUUUAUUAUAAAGACA	5794	405	UGUUCCCUAUCUCCCAGCUUU
5506	117	AUUCAUCAAGCAACUCUACUU	5795	406	AGCAGGAGCGCCUGCACGCAG
5507	118	UUCCUUCUGUUCCUUUGCUUU	5796	407	UUAGGACACCCAAACAGAUGC
5508	119	AUCAAAUGUAUUUAUUGCUGA	5797	408	UCUUAAAUAAACUGCUUUAAA
5509	120	UAGAACCGAUUUGGGAUGCAG	5798	409	UCCUUCUGUUCCUUUGCUUUC
5510	121	AAGUAGGAGAUGGGAGACCUG	5799	410	CCCAUCUUUCUUUCCUUCCUU
5511	122	UAAGAAUCAUAAACAACCACU	5800	411	AAGUCAUUAUCAAAUGUAUUU
5512	123	UAGCCCACCCACUACCCUCUU	5801	412	UUCUUUCCUUCCUUCUGUUCC
5513	124	AUCAGGCUCUUGUCUUCUCUU	5802	413	AUGGAGUCCAGUGAUUGAAGG
5514	125	UUUCCUCCGACCUCCCUGCCA	5803	414	ACGGAAGCUAGGGCCUCCCGG
5515	126	UUGGGCAUCAGGCUCUUGUCU	5804	415	UACCCUGGGUCUGGGAAUGCU
5516	127	AACAAUCUUUACAAACAUUGA	5805	416	ACAAGGGAUCUGCUGGAGCCC
5517	128	UCUUUACAAACAUUGAACACA	5806	417	AGAUGGACUGGACGGAUUCUU
5518	129	UGUCUUCUCUUUCUCCCUCCU	5807	418	AUCAAGAGGGAAGAGGGCGUC
5519	130	UCAUUAAGCAUAGGGAUUCAU	5808	419	ACCUGGAGCUUGGGCUAGCUG
5520	131	UUAAUCAGUAUGUUCUUAAAU	5809	420	UCUUAAUGAACAGGGCCUUAA
5521	132	UACCUCUCCCUUAACUGAGCA	5810	421	GAUUCUUGUGAGAGAACGGGA
5522	133	AUUUCUUAAUGAACAGGGCCU	5811	422	AUUGCCGUCUUCCAGCCCAUU
5523	134	UCCCUUAACUGAGCAAACGCU	5812	423	AUUAUCAAAUGUAUUUAUUGC
5524	135	UUAAGCAGCAGCAGCAGCAGC	5813	424	AGACAGGCAGGGACUAGGGCG
5525	136	UUAUAAAGACAUAUUUACACA	5814	425	UGCAUUUAAUCAGUAUGUUCU
5526	137	UCUUUGUAUAAAUUAGUAUAA	5815	426	CGCAGAUUCAUGCUGCUCCUU
5527	138	UUGGGAUGCAGGCACUUACCU	5816	427	AUUAAGCAUAGGGAUUCAUUU

[0792]

5528	139	UGAGCAAACGCUGAUGCUCCA	5817	428	AUUCAUGCUGCUCCUUGGGCC
5529	140	UAGAGUCUCUCCUUGCUUUUC	5818	429	CACCUCUUAACUAGAGUCUCU
5530	141	AAGCAGCAGCAGCAGCAGCAG	5819	430	AACAACCACUUUAAAUAAGGC
5531	142	AGUGACAAAGGACUUCACGGG	5820	431	UCCAAAGUCAGUCCAGGGAGG
5532	143	AAGAGAAGUGACAAAGGACUU	5821	432	AGAUGAGACAGGCAGGGACUA
5533	144	UUCAUGCUGCUCCUUGGGCCG	5822	433	GCUAUCUCAUUCAUCAAGCAA
5534	145	UGCUGCACUUCCUCCCAUCUU	5823	434	AACGGGAAUCAUCCAAACUAC
5535	146	UCUCAUUCAUCAAGCAACUCU	5824	435	ACUACCCUCUUCUGUUCCCUA
5536	147	AUCUCAUUCAUCAAGCAACUC	5825	436	AAGAAGGCUAAGUGACCUUCA
5537	148	AAUUUCUUAAUGAACAGGGCC	5826	437	UCUGUUCCCUAUCUCCCAGCU
5538	149	AGUAUGUUCUUAAAUAAACUG	5827	438	AGGUGAGAGCUGAAUGGACGU
5539	150	UAAGCAGCAGCAGCAGCAGCA	5828	439	AGGGACCCUCCACACACCGCG
5540	151	AGACAUAUUUACACAGAACAA	5829	440	CUGAACAUGACCUCCAAGAGU
5541	152	UUAGAUGAGACAGGCAGGGAC	5830	441	AGUAUUGGGAGGCACACUAAG
5542	153	UGAACAGGGCCUUAAUAUCUU	5831	442	AGGCUCUUGUCUUCUCUUUCU
5543	154	AUAAAGACAUAUUUACACAGA	5832	443	UGCAUUCUUCCCUGGAGGCCA
5544	155	ACACAGAACAAUCUUUACAAA	5833	444	CACUUCACCAGAGCUCCUGAA
5545	156	UAGGACACCCAAACAGAUGCC	5834	445	CAUCAGGCUCUUGUCUUCUCU
5546	157	UCCUCCCAUCUUUCUUUCCUU	5835	446	GUUAUGGAACCUUCCAGCCCA
5547	158	UAGGAGAUGGGAGACCUGGUC	5836	447	CAGCAGCAGCAGCAGCAGCAG
5548	159	UGAACAUGACCUCCAAGAGUA	5837	448	CUUACCUCCCUGCACGUGCAA
5549	160	UGCAAUGACUCUGAGCAGGUC	5838	449	GGAGGAGACAUAACCGCCGGG
5550	161	UCUCCAAAGUCAGUCCAGGGA	5839	450	GUAAGGGCGAACUGUCAGCUU
5551	162	AGCAGCAGCAGCAGCAGCGUU	5840	451	CUGACCUGGAGCUUGGGCUAG
5552	163	UUCAGAAAGGCAUGGGUCCCU	5841	452	AGGUGGAUAGGCAAACAUUGG
5553	164	UCUUUCCUUCCUUCUGUUCCU	5842	453	CUCUUGUCUUCUCUUUCUCCC
5554	165	AGUGAUUGAAGGCUACCUCGG	5843	454	CAUAUUUACACAGAACAAUCU
5555	166	AUUCCUUGACCCUCUGGGCUG	5844	455	AAGGGCGAACUGUCAGCUUUU
5556	167	UAAGGCAAGAGAAGUGACAAA	5845	456	AGACUUUCUGGGCACCGACCA
5557	168	UUCCCUCCUUCCUUCUGCCCU	5846	457	AAACAAAGUCAUUAUCAAAUG
5558	169	UGGAACCUUCCAGCCCAGCUG	5847	458	ACACUAAGGCAAGAGAAGUGA
5559	170	AGAACAAUCUUUACAAACAUU	5848	459	UCCUUGACCCUCUGGGCUGCA
5560	171	UCUUCUCUUUCUCCCUCCUGG	5849	460	CAAUUUCUUAAUGAACAGGGC
5561	172	UUCCUUCCUUCUGUUCCUUUG	5850	461	CAUCAAGCAACUCUACUUUGU
5562	173	UUAUUAUAAAGACAUAUUUAC	5851	462	AGAAGAAGGGAGGCUUUCUGG
5563	174	UCUACUUUGUGAAACAUAAAA	5852	463	CAGCAGCAGCAGCAGCAGCGU
5564	175	UGCACGUGCAAUAUGUGGGCA	5853	464	GAACAAUCUUUACAAACAUUG
5565	176	UUCCUCCCAUCUUUCUUUCCU	5854	465	AGGCUAAGUGACCUUCAAGGG
5566	177	AACUCUACUUUGUGAAACAUA	5855	466	UCGGGAAGCGGCAUCAGGGAC
5567	178	UUCUUGUGAGAGAACGGGAAU	5856	467	UAGCAGCAGCAUAGGUAAAGG
5568	179	UCUCUGCAUUCUUCCCUGGAG	5857	468	AAGGCAUGGGUCCCUUAUGGG
5569	180	ACAAUUUCUUAAUGAACAGGG	5858	469	UCUGCAGCCUCCUCUCCCGCC
5570	181	AUAAACAACCACUUUAAAUAA	5859	470	GAAGCAGACCAAUCUAUGGAG
5571	182	AGGUCUCCAAAGUCAGUCCAG	5860	471	AUGAGCCUUUAAGCAGCAGCA
5572	183	AGAAGCAGACCAAUCUAUGGA	5861	472	AGCUGAAUGGACGUGAGGCCU
5573	184	AACAAAGUCAUUAUCAAAUGU	5862	473	GAAGGCUACCUCGGACUCCUG

[0793]

5574	185	AUGCUCCACCCACUUCACCAG	5863	474	CUGUUCCCUAUCUCCCAGCUU
5575	186	AAUCAUAAACAACCACUUUAA	5864	475	AGCUCUAACAUUCUGUGAUUC
5576	187	UGAUUGAAGGCUACCUCGGAC	5865	476	AGCAGCGUUAGCAGCAGCAUA
5577	188	UAAGAAGGCUAAGUGACCUUC	5866	477	UCUGGGCACCGACCAGUCCCC
5578	189	CAGAACAAUCUUUACAAACAU	5867	478	AGGAAGAUGGACUGGACGGAU
5579	190	AACUGAGCAAACGCUGAUGCU	5868	479	ACCUGGUCAUUAAGCAUAGGG
5580	191	CUCUUAACUAGAGUCUCUCCU	5869	480	GAUGCAGGCACUUACCUCCCU
5581	192	ACAACCACUUUAAAUAAGGCA	5870	481	AUCUGCUGGAGCCCACAGAAG
5582	193	UAUAAAUUAGUAUAAGAAUCA	5871	482	CUAUUCCUGCUGCACUUCCUC
5583	194	UUUCUCCCUCCUGGGAACCCU	5872	483	AUCCUGCAUUUAAUCAGUAUG
5584	195	UCUCUUUCUCCCUCCUGGGAA	5873	484	CAGAAGACACCCACCAAGGAU
5585	196	UUUGCCUAAGAAGGCUAAGUG	5874	485	ACAACAGGACAGUUCACAGCC
5586	197	UAUUCCUGCUGCACUUCCUCC	5875	486	UGCAGCCUCCUCUCCCGCCGC
5587	198	ACUAGAGUCUCUCCUUGCUUU	5876	487	UCAGUCCUGCUUCAGAAAGGC
5588	199	AAGAAGGGAGGCUUUCUGGGG	5877	488	ACGCUGAUGCUCCACCCACUU
5589	200	AUUGGGAGGCACACUAAGGCA	5878	489	CAGCAGCAGCGUUAGCAGCAG
5590	201	UUCUCCCUCCUGGGAACCCUG	5879	490	GAACCUUCCAGCCCAGCUGGG
5591	202	UGGGUCUGGGAAUGCUGCCAG	5880	491	UAUGGAACCUUCCAGCCCAGC
5592	203	UCAGGGACCCUCCACACACCG	5881	492	AAAUUAGUAUAAGAAUCAUAA
5593	204	UGAGUGUGCGCGCUGAGCCCC	5882	493	CUCCUGAACAUGACCUCCAAG
5594	205	AAGUGACAAAGGACUUCACGG	5883	494	UCCUGACCUGGAGCUUGGGCU
5595	206	AAUAUCUUUGUAUAAAUUAGU	5884	495	CUGUUUAUUAUAAAGACAUAU
5596	207	CUCUGCAAUGACUCUGAGCAG	5885	496	GCGGACAUUGCCGUCUUCCAG
5597	208	CUUUCCUUCCUUCUGUUCCUU	5886	497	CUCUGAGCAGGUCACUCCCCU
5598	209	AGAUUCAUGCUGCUCCUUGGG	5887	498	CACACACACAAAGUUGGGCAU
5599	210	CAACAGGACAGUUCACAGCCA	5888	499	CCAGAGAAGCAGACCAAUCUA
5600	211	UUAGCAGCAGCAUAGGUAAAG	5889	500	AUGUGACCUGGUCAUUAAGCA
5601	212	AACUGUUUAUUAUAAAGACAU	5890	501	AGGAAGGCCCAAAUGAAGGUU
5602	213	AAGUGACCUUCAAGGGUCCUG	5891	502	UCUCCCUUAACUGAGCAAACG
5603	214	UUCCUCCGACCUCCCUGCCAG	5892	503	AGCGGUAGUCUCAGUGCCUGA
5604	215	GUCUUCUCUUUCUCCCUCCUG	5893	504	UCUGCAUUCUUCCCUGGAGGC
5605	216	CUUAACUGAGCAAACGCUGAU	5894	505	UCCACCCACUUCACCAGAGCU
5606	217	UAUUAUAAAGACAUAUUUACA	5895	506	UACUCCUGGGAGGGUAUAUAG
5607	218	AUUCCCAUCGGGAAGCGGCAU	5896	507	CAGUGAUUGAAGGCUACCUCG
5608	219	AUCAUAAACAACCACUUUAAA	5897	508	GACUUUCUGGGCACCGACCAG
5609	220	UAUUGGGAGGCACACUAAGGC	5898	509	CUUUGUAUAAAUUAGUAUAAG
5610	221	AAGGCUACCUCGGACUCCUGA	5899	510	AUGAACAGGGCCUUAAUAUCU
5611	222	GUGAUUGAAGGCUACCUCGGA	5900	511	ACCCACUUCACCAGAGCUCCU
5612	223	UCCCAUCUUUCUUUCCUUCCU	5901	512	CUUCUGCAGCCUCCUCUCCCG
5613	224	UCAUAAAGUAGGAGAUGGGAG	5902	513	AAGAUGGACUGGACGGAUUCU
5614	225	ACAAAGUCAUUAUCAAAUGUA	5903	514	UGUGCCCUGUCUGGAUCCCCG
5615	226	UGACCUUCAAGGGUCCUGUCA	5904	515	AGGCACACUAAGGCAAGAGAA
5616	227	AAAGUUGGGCAUCAGGCUCUU	5905	516	AGUAUAAGAAUCAUAAACAAC
5617	228	ACUCUGAGCAGGUCACUCCCC	5906	517	UGCGGGCGCAGAGCUCGGGAG
5618	229	AUCUUUGUAUAAAUUAGUAUA	5907	518	AUGUGCCCUGUCUGGAUCCCC
5619	230	UGAUACAAACAAAGUCAUUAU	5908	519	AAGAGCUGGGCCCACUGGUGG

[0794]

5620	231	CUUCCUUCUGUUCCUUUGCUU	5909	520	AGCGCCUGCACGCAGAGCCGC
5621	232	UCCUGGGAGGGUAUAUAGCCA	5910	521	UAAAGUAGGAGAUGGGAGACC
5622	233	CAACUCUACUUUGUGAAACAU	5911	522	AUUUCCUCCGACCUCCCUGCC
5623	234	UUUGUAUAAAUUAGUAUAAGA	5912	523	GACAUUGCCGUCUUCCAGCCC
5624	235	CUUGUCUUCUCUUUCUCCCUC	5913	524	AAAGAAGGCCCAAUCCCUGAU
5625	236	UGGGAUGCAGGCACUUACCUC	5914	525	AUGCUGCUCCUUGGGCCGCCG
5626	237	UCUUCUGCAGCCUCCUCUCCC	5915	526	AGGAGACAUAACCGCCGGGGG
5627	238	AUGACCUCCAAGAGUAAGGGC	5916	527	AAGACAUAUUUACACAGAACA
5628	239	AAUUAGUAUAAGAAUCAUAAA	5917	528	UCCGGGAGCGGCAGCGGCGAG
5629	240	UGGGCAUCAGGCUCUUGUCUU	5918	529	AGAUGGGAGACCUGGUCCCCA
5630	241	UCUCUACCUCUCCCUUAACUG	5919	530	UGCCUCUCCCUUCCCUUCCCC
5631	242	AUUAUAAAGACAUAUUUACAC	5920	531	AAGAAGGGAGUAUUGGGAGGC
5632	243	UAACUGAGCAAACGCUGAUGC	5921	532	CUGGAAGGAAGGUCCGGUCAA
5633	244	UCAUCAAGAGGGAAGAGGGCG	5922	533	GAACAGGGCCUUAAUAUCUUU
5634	245	UCUGUUCCUUUGCUUUCUUUU	5923	534	CCCACUUCACCAGAGCUCCUG
5635	246	AUCUCCCAGCUUUCUUAGCCA	5924	535	AAAGACAUAUUUACACAGAAC
5636	247	UGCUGGAGCCCACAGAAGGGA	5925	536	GAAUUUCCUCCGACCUCCCUG
5637	248	UUCUGGGCACCGACCAGUCCC	5926	537	UGGACGGAUUCUUGUGAGAGA
5638	249	UGGAUAGGCAAACAUUGGGGC	5927	538	AGGGCAGACAUGAGGAAGGAA
5639	250	UCCGCUCUUCUGCAGCCUCCU	5928	539	GAGGAGACAUAACCGCCGGGG
5640	251	UGACCUCCAAGAGUAAGGGCG	5929	540	UGCUUCAGAAAGGCAUGGGUC
5641	252	UAGGUCAGGGAGGUGGGAGCA	5930	541	CAAGGGUCCUGUCAGCUCUAA
5642	253	AAGUUGGGCAUCAGGCUCUUG	5931	542	UCUUGUGAGAGAACGGGAAUC
5643	254	AUUAGGACACCCAAACAGAUG	5932	543	AGCAGACCAAUCUAUGGAGGA
5644	255	UUUAAUCAGUAUGUUCUUAAA	5933	544	GAGUCCAGUGAUUGAAGGCUA
5645	256	UUAAUGAACAGGGCCUUAAUA	5934	545	AGGUGAGAAGAGCUGGGCCCA
5646	257	GUCAGCUCUAACAUUCUGUGA	5935	546	UCCAGCCCAUUCCCAUCGGGA
5647	258	CCUGUCAGCUCUAACAUUCUG	5936	547	AGGCGUUUGCCUAAGAAGGCU
5648	259	ACCUCUUAACUAGAGUCUCUC	5937	548	CCCUUAACUGAGCAAACGCUG
5649	260	UCAACACGAAGGGAAGGCCAU	5938	549	CGGCUCUGCAAUGACUCUGAG
5650	261	CUAUGGAGGAGACAUAACCGC	5939	550	AGGGAACAAUUUCUUAAUGAA
5651	262	UCCAAGAGUAAGGGCGAACUG	5940	551	UCCCGGCUCUGCAAUGACUCU
5652	263	CUUCUGUUCCCUAUCUCCCAG	5941	552	CUGGGAACCCUGCUCAAGCAA
5653	264	AAUGACUCUGAGCAGGUCACU	5942	553	AGGGCCUUAAUAUCUUUGUAU
5654	265	ACAAACAAAGUCAUUAUCAAA	5943	554	AGCAUGAGCCUUUAAGCAGCA
5655	266	AUUCCUGCUGCACUUCCUCCC	5944	555	UGAGAAGAGCUGGGCCCACUG
5656	267	ACCGCGGUCAAGGAGAGCCAG	5945	556	AGUAAGGGCGAACUGUCAGCU
5657	268	GAAUCAUCCAAACUACAGCCA	5946	557	AACCACUUUAAAUAAGGCAGC
5658	269	UACAGCAGGUGCGAGGUGAGA	5947	558	AGGUCAGGGAGGUGGGAGCAG
5659	270	AGGAAGGUCCGGUCAACACGA	5948	559	UGCCUAAGAAGGCUAAGUGAC
5660	271	AUGAUACAAACAAAGUCAUUA	5949	560	CCACACACCGCGGUCAAGGAG
5661	272	CUUUACAAACAUUGAACACAG	5950	561	CAGCUCUAACAUUCUGUGAUU
5662	273	UCAUGCUGCUCCUUGGGCCGC	5951	562	UGGGAGGCACACUAAGGCAAG
5663	274	AGCCCUGGAAGGAAGGUCCGG	5952	563	GGUGAGAGCUGAAUGGACGUG
5664	275	UGAGAGCUGAAUGGACGUGAG	5953	564	GAGGGCGUCAUAAAGUAGGAG
5665	276	UUAAAUAAACUGCUUUAAAAA	5954	565	AGCUUGCCUCUCCCUUCCCUU

[0795]

5666	277	ACAUUGCCGUCUUCCAGCCCA	5955	566	UCUUCCCUCCUUCCUUCUGCC
5667	278	AAUCUUUACAAACAUUGAACA	5956	567	AGAAGAGCUGGGCCCACUGGU
5668	279	AUGACUCUGAGCAGGUCACUC	5957	568	GGAAGGUCCGGUCAACACGAA
5669	280	AUUAGAGUACCCUGGGUCUGG	5958	569	CAUUCCUUGACCCUCUGGGCU
5670	281	AAACGCUGAUGCUCCACCCAC	5959	570	AUGAGGCAGGAGACACAGAAA
5671	282	AAGCAGACCAAUCUAUGGAGG	5960	571	GCAUUUAAUCAGUAUGUUCUU
5672	283	UCCUUCCUUCUGCCCUUCCCU	5961	572	CUUCCCUUCCUUCUUCUCCCC
5673	284	CUUUCUUUCCUUCCUUCUGUU	5962	573	CACUACCCUCUUCUGUUCCCU
5674	285	UUGACCCUCUGGGCUGCACCA	5963	574	GACAUGAGGAAGGAAGGCCCA
5675	286	UUCCUUGACCCUCUGGGCUGC	5964	575	UGAUGCUCCACCCACUUCACC
5676	287	AACAGGGCCUUAAUAUCUUUG	5965	576	AAAGUAGGAGAUGGGAGACCU
5677	288	UUCCCUAUCUCCCAGCUUUCU	5966	577	CACAGAAGGGAGCACUUCCAC
5678	289	AUCAUCAAGAGGGAAGAGGGC			

[0796] 表9.KIF20A的结果.分数阈值:70.设计:siRNA 21 nt.

SEQ ID NO	siRNA_id	AS序列	SEQ ID NO	siRNA_id	AS序列
5967	1	**UAAUUUAGCUUUAACCUCCUG**	6471	505	UGUCCUCAGAUGGAACCUGCU
5968	2	UUCACAUUGACAAUCAUGCAG	6472	506	AUAUCAUCAUCAAGGCCUGUG
5969	3	UUUGAGUACAUCCUUUACCAU	6473	507	UCUUCAAGGAAGUGGACAGCU
5970	4	**UUCUUGUCCACAUCAAUGGUG**	6474	508	UGUUUGAUUAAGAUGUCAUCA
5971	5	**UUGACAAUCAUGCAGGAACGG**	6475	509	UGAUUAAGAUGUCAUCACAAG
5972	6	UAGCUCUGCUUUGCACUGCUG	6476	510	UCUGGUUGAGGUGGGUGCUGG
5973	7	UAGGUCAUAAAGCAGUUCGUU	6477	511	UUUGACCGGUUCUGCUGGUUU
5974	8	AACUACGACAUCGUCAUCGGA	6478	512	UAAUUCCUGAUAUAUGGUAAA
5975	9	UACCUGAAGACUAUGUUCCUU	6479	513	UGACUCCUUGAGGAUAUUUAG
5976	10	UUGAUGGUACCUUGAAUCGUG	6480	514	AGCUAGUGUCUGAGUAUUGCA
5977	11	UUUCCUGCUUCCUUCAACCGU	6481	515	UCGCCGAAGCUGGACUUUCGC
5978	12	UAAGAUGUCAUCACAAGUGGU	6482	516	UCACACCUAGUCGCCGAAGCU
5979	13	UUACUCACACCUAGUCGCCGA	6483	517	CUUUCGAUGUAGACACUCCUC
5980	14	UUGCACAUGAAUCCAGUUGAG	6484	518	UGUUGCAUCUGUUCUACCAUC
5981	15	UUCGAUGUAGACACUCCUCUU	6485	519	UCCCUUGCGACAUGACGGCAG
5982	16	UCUGAUAGCAGGUUCUUGCGU	6486	520	UGUCACGGAAGGGAACCAGGU
5983	17	UUCACCACUCUUCUGAUCUUU	6487	521	ACAUGGAGAUGUCAGCUUCAU
5984	18	UCGAUGACUUGUUUCAUCCAG	6488	522	ACUGCUGUAAUUUAGCUUUAA
5985	19	UUUAACCUCCUGAAGCUGCUG	6489	523	AAUGGUUUCUUCCCUGGUGGU
5986	20	UUGUAGAUCUCAAAGAAUGAG	6490	524	ACAACAACAUGAGAUUACAUA
5987	21	UUGAGAUCUUUCACAUAGGGA	6491	525	UCAUGCAGGAACGGCCUCGGC
5988	22	AAUAUCUUUAAUAUAACUGUU	6492	526	UUGCUCCUCCUGGGAUACUGG
5989	23	UACGACAUCGUCAUCGGACAG	6493	527	UGGUGCUGGUACCUAUCCGAC
5990	24	UUCUAAUAGGUCAUAAAGCAG	6494	528	UGUGAACAAUAAUAUCUUUAA
5991	25	UUUCAACACAGUAUGAUACUG	6495	529	ACCUUCUCCAUACUGUCCUCA
5992	26	AUGACUUGUUUCAUCCAGCUG	6496	530	ACUUCUUGUCCACAUCAAUGG
5993	27	UGGAACACUCGAGUCAACUUG	6497	531	UGCACAUGAAUCCAGUUGAGA
5994	28	UACAUCCUUUACCAUCUCCUU	6498	532	UAGGAGCUUCCAGGCCUCCUC
5995	29	AUCUGCUUGCUGUCUAGCCAG	6499	533	CUUCCUGCAAGAGAGCUUCUA

[0797]

[0798]

5996	30	AACACUCGAGUCAACUUGCUG	6500	534	UCUUCCCUGGUGGUUGUUGGU
5997	31	UUCACUGCACCACUGUUCCCG	6501	535	AUAAUUCCUGAUAUAUGGUAA
5998	32	UUAUGCAACUCUUCAGUGGUA	6502	536	GUACCUUGAAUCGUGUGGGUU
5999	33	UUGGAGGCUAUUGAAGAUCAG	6503	537	AUGUCAUCACAAGUGGUCAAG
6000	34	UUCAGGAGAGUAGCUGACCCA	6504	538	ACAGCUCGCUGAUCUUGGGGA
6001	35	UAUAAUUCCUGAUAUAUGGUA	6505	539	UACAUAGGUGGUUAUAAUACA
6002	36	UUGAUUAAGAUGUCAUCACAA	6506	540	UGAUAUAUGGUAAAGCAUAAA
6003	37	UCACAGAGUGACAGCUCGCUG	6507	541	AGAGUAGCUGACCCACCUCAG
6004	38	UUCCACAACUUGUAGGAGCUC	6508	542	UCAUUGGAGAGCAAGGGCUUC
6005	39	UUGUAGAACAAGGGUCUCCAC	6509	543	UGGAGAUGUCAGCUUCAUUUU
6006	40	UUUCACUAGCACCAUGUUGUU	6510	544	UGACUCCAUAUGUAUAGAUGA
6007	41	UUUACCAUCUCCUUCACAGUU	6511	545	CUGAUAGCAGGUUCUUGCGUA
6008	42	UGUUCUACCAUCUCAUUGCAA	6512	546	AUAAGGGCUGCAGUCUGUUGA
6009	43	UAAUAUCUUUAAUAUAACUGU	6513	547	AGAUCUUUCACAUAGGGAUUG
6010	44	UUGUCCUCUAGGGAGGUAGAG	6514	548	UGAUUGAGAAGAUGCUGUGAC
6011	45	UUUCUGAAGCUCUGUCCGCAA	6515	549	UGUUUGCCGGGACAGGUAGUG
6012	46	UUCUUCAUUUCCUCCUGUCGG	6516	550	UCAACUUGCUGUCACGGAAGG
6013	47	AUCUCGGAGAUGCAUCUCCAG	6517	551	AGCUCUGCUUUGCACUGCUGU
6014	48	UACUUAUGCAACUCUUCAGUG	6518	552	UAGAAAUCAUAUAAGUAAAUA
6015	49	UAGCACCAUGUUGUUCUGCAG	6519	553	ACAUUCUCAAUACGGACACAA
6016	50	AUACAUGCUGCCUUCUUCCGA	6520	554	AUGCACAGGGAUUCACAUUGA
6017	51	UUAGGUUGAAGAAGGAUGCCU	6521	555	GUCCAGUUUCACUAGCACCAU
6018	52	UCUGAUACUUAUGCAACUCUU	6522	556	CUCAUUGCAAAUUUCAUCUCG
6019	53	UUAAGAUGUCAUCACAAGUGG	6523	557	GUUGAGAUCUUUCACAUAGGG
6020	54	UGCACUGCUGUAAUUUAGCUU	6524	558	CAGUCUGAUAGCAGGUUCUUG
6021	55	UAUACUUUCACCUUCUCCAUA	6525	559	AGUCAACUUGCUGUCACGGAA
6022	56	UUUCGAUGUAGACACUCCUCU	6526	560	UUUCUUCCCUGGUGGUUGUUG
6023	57	UUUAGCUCUGCUUUGCACUGC	6527	561	ACACCUAGUCGCCGAAGCUGG
6024	58	UCGGAGAUGCAUCUCCAGCUG	6528	562	AUACAUUUCCUCCAAUAGUUC
6025	59	UACUGCUGGUACACUGACUGA	6529	563	AUCCAGUUGAGAUCUUUCACA
6026	60	UUCGUUGUAGAUCUCAAAGAA	6530	564	GAUGGUACCUUGAAUCGUGUG
6027	61	UAGAACAAGGGUCUCCACAUU	6531	565	AACAAGCUCUCUCUGCUGAUU
6028	62	UUCAUCUCGGAGAUGCAUCUC	6532	566	UUAGCUUUAACCUCCUGAAGC
6029	63	UAACUUCUUGUCCACAUCAAU	6533	567	ACAAUCAUGCAGGAACGGCCU
6030	64	UUCAGUGGUAGAGUUUAGCUC	6534	568	CAAAUGUUCACUGCACCACUG
6031	65	UCUCAAUACGGACACAACCCU	6535	569	ACAAGGGUCUCCACAUUCUCA
6032	66	UAGCAGGGACAGCUUCUUCAU	6536	570	AUCUUCCUGUCGUUCCAACUC
6033	67	UGUCUGAGUAUUGCAUCCUGG	6537	571	AACUUCUUGUCCACAUCAAUG
6034	68	AUUUCUUCAGGAGAGUAGCUG	6538	572	AUGAGAUUACAUAGGUGGUUA
6035	69	AUCCUGAUUGAGAAGAUGCUG	6539	573	AAUCAUGCAGGAACGGCCUCG
6036	70	UUCUGGUUGAGGUGGGUGCUG	6540	574	UUCAGAUCAGGUGUUGGAUGA
6037	71	UUGUCAGUGACUCCUUGAGGA	6541	575	CUGAUUGAGAAGAUGCUGUGA
6038	72	UUCCUGUCGUUCCAACUCUGA	6542	576	CAACUUGCUGUCACGGAAGGG
6039	73	UGACAGCUCGCUGAUCUUGGG	6543	577	AUUACCUCAUUGGAGAGCAAG
6040	74	UCUGAAGGUAACAAGGGCCUA	6544	578	GUAAUUUAGCUUUAACCUCCU
6041	75	UAUCUUUAAUAUAACUGUUUU	6545	579	UCAAACAUGGGAGAAACUACG

[0799]

6042	76	UUAACCUCCUGAAGCUGCUGG	6546	580	UCCACAACUUGUAGGAGCUCC
6043	77	UGUCGUUCCAACUCUGAAGGU	6547	581	UGGUCAAGGCUUGACGAAGUU
6044	78	UAGACACUCCUCUUCAAGGAA	6548	582	CUGUUCUACCAUCUCAUUGCA
6045	79	UUCCUUGAUGAACGAGUGCAG	6549	583	UGCUUUGCACUGCUGUAAUUU
6046	80	AUAUCUUUAAUAUAACUGUUU	6550	584	UGGUACACUGACUGAUAGAAG
6047	81	AUCUCAAAGAAUGAGAUCCAG	6551	585	UGAUCCUCGCAUAGCCGCAAA
6048	82	UUUAGCUUUAACCUCCUGAAG	6552	586	CUCAGCAAUACAUGCUGCCUU
6049	83	UAACCUCCUGAAGCUGCUGGG	6553	587	AGAUCACAGAGUGACAGCUCG
6050	84	UACUCACACCUAGUCGCCGAA	6554	588	CCACUCUUCUGAUCUUUGCAG
6051	85	UUGCAUCUGUUCUACCAUCUC	6555	589	UUCAUACAUUUCCUCCAAUAG
6052	86	UUCCUGCUUCCUUCAACCGUU	6556	590	AGUGACUCCAUAUGUAUAGAU
6053	87	UGACUGAUAGAAGAGAGCCCA	6557	591	UCUACCAUCUCAUUGCAAAUU
6054	88	UCUUCAUUUCCUCCUGUCGGA	6558	592	CAACAAGCUCUCUCUGCUGAU
6055	89	UAGUCGCCGAAGCUGGACUUU	6559	593	CAACAGCCUUAUAUUCUUCUG
6056	90	UUGAUGAACGAGUGCAGGGAU	6560	594	CAAAGUCUGCCUCUUGCGCUG
6057	91	UUUCAUCAUAGGUAGAUGCAC	6561	595	UGGUCCUGUUUGAUUAAGAUG
6058	92	UAGGUUGAAGAAGGAUGCCUG	6562	596	CACAGAGUGACAGCUCGCUGA
6059	93	UGACUUGUUUCAUCCAGCUGG	6563	597	UGGUGGUUGUUGGUUUGGUUG
6060	94	UUCACUAGCACCAUGUUGUUC	6564	598	UUCCUUCAACCGUUCACCACU
6061	95	UCUUCUGAUCUUUGCAGCGCU	6565	599	AUCCUUGAUGGUACCUUGAAU
6062	96	UGGUAGAGUUUAGCUCUGCUU	6566	600	ACAACCCUGAUCUUCCUGUCG
6063	97	UCUGAGUAUUGCAUCCUGGAU	6567	601	UCAUACAUUUCCUCCAAUAGU
6064	98	AUAAUAUCUUUAAUAUAACUG	6568	602	CUCAGAUGGAACCUGCUGCUU
6065	99	UAGCAGGUUCUUGCGUACCAC	6569	603	AGAAACUACGACAUCGUCAUC
6066	100	UUCCUCCUGUCGGAUCUGCUU	6570	604	UCGAAGGAAUGGUUUCUUCCC
6067	101	UUAGCUCUGCUUUGCACUGCU	6571	605	AAUGUUUGCCGGGACAGGUAG
6068	102	AACCCUGAUCUUCCUGUCGUU	6572	606	UCAUCUCGGAGAUGCAUCUCC
6069	103	UAGGCGGUUCUAAUAGGUCAU	6573	607	AUAGCAGGUUCUUGCGUACCA
6070	104	UCAUCGGACAGCAAGCCCGCU	6574	608	GAUGUAGACACUCCUCUUCAA
6071	105	AUUCACAUUGACAAUCAUGCA	6575	609	UGGUUCUUACGACCCACUUUU
6072	106	UAAAUUUCGAAGGAAUGGUUU	6576	610	UUCCUGAUAUAUGGUAAAGCA
6073	107	UCUUGCACAUGAAUCCAGUUG	6577	611	AUGCUGUGACUGCGGCUGGAG
6074	108	UUGGAGGCCUCCAUUUAGCAG	6578	612	AACUUGCUGUCACGGAAGGGA
6075	109	UCCUGUCGGAUCUGCUUGCUG	6579	613	UCCAUACUGUCCUCAGAUGGA
6076	110	UUGGAGAGACUCACCAAGUUU	6580	614	AGUCCUUGGGUGCUUGUAGAA
6077	111	UCGAUGUAGACACUCCUCUUC	6581	615	UGACGAAGGGCAGCAAUACAG
6078	112	UUGCACUGCUGUAAUUUAGCU	6582	616	AUGUUCACUGCACCACUGUUC
6079	113	AAGCUCUCUCUGCUGAUUGGA	6583	617	ACUACGACAUCGUCAUCGGAC
6080	114	UACAUGCUGCCUUCUUCCGAA	6584	618	UGACUGCGGCUGGAGUUCUGG
6081	115	UACUGCUCAGCAAUACAUGCU	6585	619	ACGGAAGGGAACCAGGUUCUG
6082	116	AUUGAGAAGAUGCUGUGACUG	6586	620	ACAUCAAUGGUGAAGGGCUUG
6083	117	AACUUGUAGGAGCUCCUCUUU	6587	621	GUAGAGUUUAGCUCUGCUUUG
6084	118	UAGAGACGACAGAGCAGUCUG	6588	622	UUCAGACCCUGAUUGCUGAUG
6085	119	UAAUAGGUCAUAAAGCAGUUC	6589	623	UCACCACUCUUCUGAUCUUUG
6086	120	UUGGAGUUUCAACACAGUAUG	6590	624	UAGAGAGGUGUUAAUGUUUCC
6087	121	UUACCAUCUCCUUCACAGUUA	6591	625	AGAGUUUCAUCAUAGGUAGAU

[0800]

6088	122	UCCAUAUGUAUAGAUGAGCCA	6592	626	CCAGGUUCUGCUUUGACCGGU
6089	123	UGCAUCUGUUCUACCAUCUCA	6593	627	AAGAGAGCUUCUAGCUCUUCA
6090	124	AUCACAGAGUGACAGCUCGCU	6594	628	UCAGGUGUUGGAUGAAGUUGG
6091	125	UGCUUGUAGAACAAGGGUCUC	6595	629	UUCUACCAUCUCAUUGCAAAU
6092	126	UUCUUGCGUACCACAGACCCC	6596	630	UUCGCAGCCGCAGAGCACAAC
6093	127	UAGCCGCAAAGUCUGCCUCUU	6597	631	CUGGUUGGUACCAAGGCGCUU
6094	128	UUUGUGACCGCCGUAGGGCCA	6598	632	AUCCCUCCAUCCUUGAUGGUA
6095	129	AUGCAUCUCCAGCUGUAGCUU	6599	633	UGUGCAUAGAAAUCAUAUAAG
6096	130	AGCUCUGUCCGCAACAGCCUU	6600	634	ACUCCUUGAGGAUAUUUAGUU
6097	131	UUUGCCGGGACAGGUAGUGGG	6601	635	AGCAAUACAUGCUGCCUUCUU
6098	132	UACGGACACAACCCUGAUCUU	6602	636	UUCUUCCGAAGGUCCAGUUUC
6099	133	UCUUCCUGUCGUUCCAACUCU	6603	637	GUUUCUGAAGCUCUGUCCGCA
6100	134	UGUUGUUCUGCAGUUCAGCCA	6604	638	GAUCUGCUUGCUGUCUAGCCA
6101	135	UACACUGACUGAUAGAAGAGA	6605	639	GUCGUUCCAACUCUGAAGGUA
6102	136	AAGAAUGAGAUCCAGAUGGAG	6606	640	AAGGAAUGGUUUCUUCCCUGG
6103	137	AACAGCCUUAUAUUCUUCUGG	6607	641	GAAGCUGGACUUUCGCAGCCG
6104	138	UCAUAGGUAGAUGCACAGGGA	6608	642	AAUUCAGACCCUGAUUGCUGA
6105	139	UCUUGCGUACCACAGACCCCA	6609	643	UCCAGGCCUCCUCAGCAUCUU
6106	140	AUCUUUAAUAUAACUGUUUUU	6610	644	CAGAGCAGUCUGAUAGCAGGU
6107	141	UUCUGAUCUUUGCAGCGCUCU	6611	645	ACAUUUCCUCCAAUAGUUCCU
6108	142	AGAAACCUUGGAACACUCGAG	6612	646	AGCUGGACUUUCGCAGCCGCA
6109	143	UUGGAACACUCGAGUCAACUU	6613	647	AUUUCCUCCUGUCGGAUCUGC
6110	144	AUUGCAAAUUUCAUCUCGGAG	6614	648	ACGGACACAACCCUGAUCUUC
6111	145	UGUAGGAGCUCCUCUUUGCCA	6615	649	AUUGGAGAGCAAGGGCUUCAG
6112	146	UGCAUCUCCAGCUGUAGCUUU	6616	650	UCCUUCAACCGUUCACCACUC
6113	147	UUCUUCAGGAGAGUAGCUGAC	6617	651	UACUUUCACCUUCUCCAUACU
6114	148	UCACCUUCUCCAUACUGUCCU	6618	652	UCACCAAGUUUCUGAAGCUCU
6115	149	UUAGUGACUCCAUAUGUAUAG	6619	653	AGUAGCUGACCCACCUCAGGG
6116	150	UGAAGAAGGAUGCCUGUCCCA	6620	654	UCCUGAAGCUGCUGGGUGGAG
6117	151	AAUUUCAUCUCGGAGAUGCAU	6621	655	UUGCAUCCUGGAUAUAAUUCC
6118	152	AAGCUCUGUCCGCAACAGCCU	6622	656	AGAGUUUAGCUCUGCUUUGCA
6119	153	UCUCAUUGCAAAUUUCAUCUC	6623	657	CUUCAUUUCCUCCUGUCGGAU
6120	154	UCAUUGCAAAUUUCAUCUCGG	6624	658	ACUGUCGAAGCUGGUGCUGGU
6121	155	UUGCCGGGACAGGUAGUGGGG	6625	659	AAGUAAAUUUCGAAGGAAUGG
6122	156	UCGGAUCUGCUUGCUGUCUAG	6626	660	UCAGCAAUACAUGCUGCCUUC
6123	157	ACAUUGACAAUCAUGCAGGAA	6627	661	UUCCCUGGUGGUUGUUGGUUU
6124	158	UAUGCAACUCUUCAGUGGUAG	6628	662	CUGUCGAAGCUGGUGCUGGUA
6125	159	UACCUCAUUGGAGAGCAAGGG	6629	663	AGUAAAUUUCGAAGGAAUGGU
6126	160	AAGUUUCUGAAGCUCUGUCCG	6630	664	CUGCAAGAGAGCUUCUAGCUC
6127	161	AAGAAACCUUGGAACACUCGA	6631	665	UCCUGGUUGGUACCAAGGCGC
6128	162	UAUUUCUUCAGGAGAGUAGCU	6632	666	AAGGUCCAGUUUCACUAGCAC
6129	163	AUGUGAACAAUAAUAUCUUUA	6633	667	UUACAUAGGUGGUUAUAAUAC
6130	164	UGAUAGAAGAGAGCCCAGCAA	6634	668	AUAGGUAGAUGCACAGGGAUU
6131	165	UCUAACUUCUUGUCCACAUCA	6635	669	CUUGAUGAACGAGUGCAGGGA
6132	166	AAUAUCAUCAUCAAGGCCUGU	6636	670	CCAUAUGUAUAGAUGAGCCAG
6133	167	UCUGAUCUUUGCAGCGCUCUG	6637	671	CUGCUGCUUGUCCUCUAGGGA

[0801]

6134	168	UCUUCUAACUUCUUGUCCACA	6638	672	UCUCCAUACUGUCCUCAGAUG
6135	169	UGGUACCUUGAAUCGUGUGGG	6639	673	CUGGUGCUGGUACCUAUCCGA
6136	170	UUUCUUCAGGAGAGUAGCUGA	6640	674	UGCUCAGCAAUACAUGCUGCC
6137	171	ACACAGUAUGAUACUGCUCAG	6641	675	ACAUGGGAGAAACUACGACAU
6138	172	UUUAGCAGGGACAGCUUCUUC	6642	676	CUACUGCUGGUACACUGACUG
6139	173	UAGCUUUAACCUCCUGAAGCU	6643	677	AGUGGUAGAGUUUAGCUCUGC
6140	174	AUCUGUUCUACCAUCUCAUUG	6644	678	UCCGAAGGUCCAGUUUCACUA
6141	175	AUCGAUGACUUGUUUCAUCCA	6645	679	UGUUCCCGCUGUUGCAUCUGU
6142	176	UGAUCUUUGCAGCGCUCUGAG	6646	680	ACAGGGAUUCACAUUGACAAU
6143	177	UCCUCCUGUCGGAUCUGCUUG	6647	681	UGAUGAACGAGUGCAGGGAUG
6144	178	UUUGAUUAAGAUGUCAUCACA	6648	682	AGGAAUGGUUUCUUCCCUGGU
6145	179	AUGAAUCCAGUUGAGAUCUUU	6649	683	CUCUUCUGAUCUUUGCAGCGC
6146	180	AGCUUCUAGCUCUUCAAUCUU	6650	684	ACACUCCUCUUCAAGGAAGUG
6147	181	UUGUAGGAGCUCCUCUUUGCC	6651	685	UGUGCCCAUCGAUGACUUGUU
6148	182	AUCUCCUUCACAGUUAGGUUG	6652	686	UCUGUCCGCAACAGCCUUAUA
6149	183	UGUCAGUGACUCCUUGAGGAU	6653	687	AAUAGGUCAUAAAGCAGUUCG
6150	184	UUCUCCAUACUGUCCUCAGAU	6654	688	CUCCUCAGCAUCUUGCACAUG
6151	185	AUCUUGCACAUGAAUCCAGUU	6655	689	CUUAUGCAACUCUUCAGUGGU
6152	186	AGCAUCUUGCACAUGAAUCCA	6656	690	GUACACUGACUGAUAGAAGAG
6153	187	UUCACAGUUAGGUUGAAGAAG	6657	691	UGAAGACUAUGUUCCUUGAUG
6154	188	AGUGACAGCUCGCUGAUCUUG	6658	692	GAGGUAGAGACGACAGAGCAG
6155	189	UAACAAGGGCCUAACCCUCAA	6659	693	CUUGUCCACAUCAAUGGUGAA
6156	190	UAGAGUUUAGCUCUGCUUUGC	6660	694	UGAGUAUUGCAUCCUGGAUAU
6157	191	AUGAAGAGUUUCAUCAUAGGU	6661	695	CUUCUGAUCUUUGCAGCGCUC
6158	192	ACUGCUGGUACACUGACUGAU	6662	696	UCUAGGGAGGUAGAGACGACA
6159	193	UGCUGCUUGUCCUCUAGGGAG	6663	697	UCCCGCUCCUGAAUCUCUUCU
6160	194	UCAUCAUAGGUAGAUGCACAG	6664	698	UAGGUAGAUGCACAGGGAUUC
6161	195	UUGAGUACAUCCUUUACCAUC	6665	699	CAUUUCCUCCAAUAGUUCCUU
6162	196	UGGACUUUCGCAGCCGCAGAG	6666	700	AGCAGGGACAGCUUCUUCAUU
6163	197	AACUCUGAAGGUAACAAGGGC	6667	701	UCUGCUUUGCACUGCUGUAAU
6164	198	UGAGAAGAUGCUGUGACUGCG	6668	702	UGUAGAUCUCAAAGAAUGAGA
6165	199	UGCAACUCUUCAGUGGUAGAG	6669	703	GCUAGUGUCUGAGUAUUGCAU
6166	200	UUGUCCACAUCAAUGGUGAAG	6670	704	ACUGCACCACUGUUCCCGCUG
6167	201	ACCAGGUUCUGCUUUGACCGG	6671	705	AAUAAUAUCUUUAAUAUAACU
6168	202	AUAGGUCAUAAAGCAGUUCGU	6672	706	AUCGGACAGCAAGCCCGCUGG
6169	203	UUAGCAGGGACAGCUUCUUCA	6673	707	UCCUGCUUCCUUCAACCGUUC
6170	204	UUCAACACAGUAUGAUACUGC	6674	708	UAUGUUCCUUGAUGAACGAGU
6171	205	AAGUGGUCAAGGCUUGACGAA	6675	709	AGGUUGAAGAAGGAUGCCUGU
6172	206	CUAACUUCUUGUCCACAUCAA	6676	710	CAAUAUCAUCAUCAAGGCCUG
6173	207	AGCUUUAACCUCCUGAAGCUG	6677	711	AGACCUAUUUCUUCAGGAGAG
6174	208	UAGAUGCACAGGGAUUCACAU	6678	712	GUUGUUCUGCAGUUCAGCCAG
6175	209	AUUAAGAUGUCAUCACAAGUG	6679	713	CUGCAGUCUGUUGAGCUUUGG
6176	210	UGGUUGUUGGUUUGGUUGCUG	6680	714	AGUACAUCCUUUACCAUCUCC
6177	211	UAAGGGCUGCAGUCUGUUGAG	6681	715	CAUGAAUCCAGUUGAGAUCUU
6178	212	AUACCUGAAGACUAUGUUCCU	6682	716	CAUCGGACAGCAAGCCCGCUG
6179	213	UGAAGAGUUUCAUCAUAGGUA	6683	717	CUCCUGUCGGAUCUGCUUGCU

[0802]

6180	214	AAGACUAUGUUCCUUGAUGAA	6684	718	AUCUUUGCAGCGCUCUGAGCC
6181	215	UGCUUUGACCGGUUCUGCUGG	6685	719	AAGGGUCUCCACAUUCUCAAU
6182	216	UGGAGUUUCAACACAGUAUGA	6686	720	AAUACGGACACAACCCUGAUC
6183	217	UCAUAAAGCAGUUCGUUGUAG	6687	721	CAUUUCCUCCUGUCGGAUCUG
6184	218	ACUUUCGAUGUAGACACUCCU	6688	722	UCACUGCACCACUGUUCCCGC
6185	219	AUCAUAGGUAGAUGCACAGGG	6689	723	AGUUAGUGACUCCAUAUGUAU
6186	220	UCCAGUUUCACUAGCACCAUG	6690	724	AUCUUUCACAUAGGGAUUGCC
6187	221	AAACAUGGGAGAAACUACGAC	6691	725	AGAUGGAACCUGCUGCUUGUC
6188	222	AACCUUGGAACACUCGAGUCA	6692	726	AUAGAAAUCAUAUAAGUAAAU
6189	223	AACAACAUGAGAUUACAUAGG	6693	727	AGAGACCUAUUUCUUCAGGAG
6190	224	UGCCUUCUUCCGAAGGUCCAG	6694	728	UGAGCGUAGGAUCCGGGCAUA
6191	225	UUUCGCAGCCGCAGAGCACAA	6695	729	UCGUUCCAACUCUGAAGGUAA
6192	226	AUACUUAUGCAACUCUUCAGU	6696	730	CAAGGGUCUCCACAUUCUCAA
6193	227	UCCUGAUAUAUGGUAAAGCAU	6697	731	GAACCUGCUGCUUGUCCUCUA
6194	228	AAUGUUUCCUGCUUCCUUCAA	6698	732	AGGCUAUUGAAGAUCAGCGCC
6195	229	UGGAACCUGCUGCUUGUCCUC	6699	733	CUAGUCGCCGAAGCUGGACUU
6196	230	AAACCUUGGAACACUCGAGUC	6700	734	AUGGGAGAAACUACGACAUCG
6197	231	AACAUGAGAUUACAUAGGUGG	6701	735	CUUCCUUCAACCGUUCACCAC
6198	232	AUGACUGCUCUUCUCUUUCCC	6702	736	AUGCUGCCUUCUUCCGAAGGU
6199	233	AGGUGUAGGAUCCUGAUUGAG	6703	737	CUUCUAACUUCUUGUCCACAU
6200	234	UCAAGGAAGUGGACAGCUCCU	6704	738	AGAAGAUGCUGUGACUGCGGC
6201	235	UUAAUGUUUCCUGCUUCCUUC	6705	739	UUCCCGCUGUUGCAUCUGUUC
6202	236	CAACAUGAGAUUACAUAGGUG	6706	740	CAACCCUGAUCUUCCUGUCGU
6203	237	AAGCAGUUCGUUGUAGAUCUC	6707	741	AAUUUCGAAGGAAUGGUUUCU
6204	238	UGAGAUCUUUCACAUAGGGAU	6708	742	AGAGAGGUGUUAAUGUUUCCU
6205	239	UGAAGGUGUAGGAUCCUGAUU	6709	743	GAUGUCAUCACAAGUGGUCAA
6206	240	AACAAUAAUAUCUUUAAUAUA	6710	744	AAGGGCAGCAAUACAGCGGCC
6207	241	AUUUAGCAGGGACAGCUUCUU	6711	745	AUCAUGCAGGAACGGCCUCGG
6208	242	UUGAAGAAGGAUGCCUGUCCC	6712	746	GCAUCCUGGAUAUAAUUCCUG
6209	243	UACAUGGAGAUGUCAGCUUCA	6713	747	CAACUCUUCAGUGGUAGAGUU
6210	244	AUAUAAUUCCUGAUAUAUGGU	6714	748	UCUGUUCUACCAUCUCAUUGC
6211	245	UGCAAGAGAGCUUCUAGCUCU	6715	749	ACGCCGUGAGCGUAGGAUCCG
6212	246	UAACCCUCAAGUAUACUUUCA	6716	750	AAUGAGAUCCAGAUGGAGAAG
6213	247	CUGAUCUUCCUGUCGUUCCAA	6717	751	ACAAGCUCUCUCUGCUGAUUG
6214	248	UGCAGCUGUGGACUCAAACAU	6718	752	UCUCAAAGAAUGAGAUCCAGA
6215	249	UAGGGAGGUAGAGACGACAGA	6719	753	UGGUUGGUACCAAGGCGCUUU
6216	250	AAAUGUUCACUGCACCACUGU	6720	754	AGUAUACUUUCACCUUCUCCA
6217	251	UUGUGACCGCCGUAGGGCCAA	6721	755	AAAUUUCAUCUCGGAGAUGCA
6218	252	UCCAUUUAGCAGGGACAGCUU	6722	756	UCUCGGAGAUGCAUCUCCAGC
6219	253	UCCAGUUGAGAUCUUUCACAU	6723	757	CUGAAGCUCUGUCCGCAACAG
6220	254	UGAUGGUACCUUGAAUCGUGU	6724	758	GUUAAUGUUUCCUGCUUCCUU
6221	255	UUGACCGGUUCUGCUGGUUUU	6725	759	UUCGAAGGAAUGGUUUCUUCC
6222	256	ACAACAUGAGAUUACAUAGGU	6726	760	CUGAAGGUGUAGGAUCCUGAU
6223	257	UGGACAGCUCCUCCUCUUGGA	6727	761	AAUACAGCGGCCCAGGGUGUG
6224	258	AGUGUCUGAGUAUUGCAUCCU	6728	762	GUAGGAGCUCCUCUUUGCCAU
6225	259	UCCUGUCGUUCCAACUCUGAA	6729	763	ACGAAGGGCAGCAAUACAGCG

[0803]

6226	260	UGUCGGAUCUGCUUGCUGUCU	6730	764	AGAAGCGAAUGUUUGCCGGGA
6227	261	UACCAUCUCCUUCACAGUUAG	6731	765	CACUAGCACCAUGUUGUUCUG
6228	262	UGCCCUUUGAGUACAUCCUUU	6732	766	GAGAAGAUGCUGUGACUGCGG
6229	263	AAUACAUGCUGCCUUCUUCCG	6733	767	AGACUCACCAAGUUUCUGAAG
6230	264	UCUUUGCAGCGCUCUGAGCCA	6734	768	AGUAUGAUACUGCUCAGCAAU
6231	265	UCACAUUGACAAUCAUGCAGG	6735	769	CAGCCUAGGUCCGAAGACGUG
6232	266	UCAACACAGUAUGAUACUGCU	6736	770	CAUCAUAGGUAGAUGCACAGG
6233	267	AAGUGGACAGCUCCUCCUCUU	6737	771	CUGCUUGUCCUCUAGGGAGGU
6234	268	UUUCACCUUCUCCAUACUGUC	6738	772	ACAGAGCAGUCUGAUAGCAGG
6235	269	UGCUGGUACCUAUCCGACUUU	6739	773	UCCGACUUUCGAUGUAGACAC
6236	270	UCGGCCUGUGAAGAAACCUUG	6740	774	AGGGAGGUAGAGACGACAGAG
6237	271	UAAUGUUUCCUGCUUCCUUCA	6741	775	AGAGCAAGGGCUUCAGAUCAG
6238	272	AACAAGGGUCUCCACAUUCUC	6742	776	CAAACAUGGGAGAAACUACGA
6239	273	AUCCUGGAUAUAAUUCCUGAU	6743	777	AUACUGCUCAGCAAUACAUGC
6240	274	AAUCCCUCCAUCCUUGAUGGU	6744	778	ACUCUGAAGGUAACAAGGGCC
6241	275	CUUGAUGGUACCUUGAAUCGU	6745	779	ACACAACCCUGAUCUUCCUGU
6242	276	AAAGUCUGCCUCUUGCGCUGU	6746	780	CAUCCUUGAUGGUACCUUGAA
6243	277	UCAGAUGGAACCUGCUGCUUG	6747	781	CACUGCACCACUGUUCCCGCU
6244	278	AACCGUUCACCACUCUUCUGA	6748	782	UGGAGAGCAAGGGCUUCAGAU
6245	279	UUUCCUCCAAUAGUUCCUUUU	6749	783	GUAGACACUCCUCUUCAAGGA
6246	280	UGCACCACUGUUCCCGCUGUU	6750	784	CUUGGGUGCUUGUAGAACAAG
6247	281	AAUGUUCACUGCACCACUGUU	6751	785	GUCGGAUCUGCUUGCUGUCUA
6248	282	UGCAGGAACGGCCUCGGCCUG	6752	786	UAGAAGAGAGCCCAGCAAUGC
6249	283	AAUUUAGCUUUAACCUCCUGA	6753	787	UCCUUCACAGUUAGGUUGAAG
6250	284	CUUACUCACACCUAGUCGCCG	6754	788	UCUUCCGAAGGUCCAGUUUCA
6251	285	CUAUGUUCCUUGAUGAACGAG	6755	789	CUCGCAUAGCCGCAAAGUCUG
6252	286	UUGUUGGUUUGGUUGCUGAUU	6756	790	CUAAUAGGUCAUAAAGCAGUU
6253	287	AGUUUCACUAGCACCAUGUUG	6757	791	ACUGCGGCUGGAGUUCUGGUU
6254	288	UCGUCAUCGGACAGCAAGCCC	6758	792	CAUCACAAGUGGUCAAGGCUU
6255	289	UUCUAACUUCUUGUCCACAUC	6759	793	CCUCUUCUAACUUCUUGUCCA
6256	290	UCUGCUUUGACCGGUUCUGCU	6760	794	ACUCAAACAUGGGAGAAACUA
6257	291	UGAUUGGAGAGACUCACCAAG	6761	795	AUGCAGGAACGGCCUCGGCCU
6258	292	UCAGUGGUAGAGUUUAGCUCU	6762	796	GGCAACAAGCUCUCUCUGCUG
6259	293	UCAAUAUCAUCAUCAAGGCCU	6763	797	GUCAUAAAGCAGUUCGUUGUA
6260	294	CUCAAUACGGACACAACCCUG	6764	798	GUCCUCAGAUGGAACCUGCUG
6261	295	UGAGUUAGUGACUCCAUAUGU	6765	799	GAAGGAAUGGUUUCUUCCCUG
6262	296	UGGAGUUCUGGUUGAGGUGGG	6766	800	CUUCUAGCUCUUCAAUCUUUU
6263	297	ACAACUUGUAGGAGCUCCUCU	6767	801	UCCUGGAUAUAAUUCCUGAUA
6264	298	UACUGUCCUCAGAUGGAACCU	6768	802	UCCCGCUGUUGCAUCUGUUCU
6265	299	AAAUCUGCAGCUGUGGACUCA	6769	803	CAAUACGGACACAACCCUGAU
6266	300	CUUCUUGUCCACAUCAAUGGU	6770	804	AGUCUGGUCCUGUUUGAUUAA
6267	301	UGCUUGUCCUCUAGGGAGGUA	6771	805	UCACGGAAGGGAACCAGGUUC
6268	302	UCUAAUAGGUCAUAAAGCAGU	6772	806	UGCCGGGACAGGUAGUGGGGC
6269	303	UGCAUAGAAAUCAUAUAAGUA	6773	807	CACUGCUGUAAUUUAGCUUUA
6270	304	AGUUUCUGAAGCUCUGUCCGC	6774	808	UGGAUAUAAUUCCUGAUAUAU
6271	305	ACAGAGUGACAGCUCGCUGAU	6775	809	AGGAUGCCUGUCCCACUUCUG

[0804]

6272	306	UGAUACUGCUCAGCAAUACAU	6776	810	UGAUAGCAGGUUCUUGCGUAC
6273	307	ACACUCGAGUCAACUUGCUGU	6777	811	ACUUUCGCAGCCGCAGAGCAC
6274	308	UGAUACUUAUGCAACUCUUCA	6778	812	UUCAUUUCCUCCUGUCGGAUC
6275	309	CAACCGUUCACCACUCUUCUG	6779	813	GAAGGGAACCAGGUUCUGCUU
6276	310	UCCUUGAGGAUAUUUAGUUUU	6780	814	UCCUCAGCAUCUUGCACAUGA
6277	311	UUCUAGCUCUUCAAUCUUUUC	6781	815	GAGUACAUCCUUUACCAUCUC
6278	312	GUGUCUGAGUAUUGCAUCCUG	6782	816	CAUCUCGGAGAUGCAUCUCCA
6279	313	ACUUAUGCAACUCUUCAGUGG	6783	817	GUGAACAAUAAUAUCUUUAAU
6280	314	CUUCCUGUCGUUCCAACUCUG	6784	818	CUGUCGGAUCUGCUUGCUGUC
6281	315	ACUUGUAGGAGCUCCUCUUUG	6785	819	UCCUCUAGGGAGGUAGAGACG
6282	316	UAUCCGACUUUCGAUGUAGAC	6786	820	AGAAGGAUGCCUGUCCCACUU
6283	317	AAACUACGACAUCGUCAUCGG	6787	821	GAGUCAACUUGCUGUCACGGA
6284	318	ACUGCUCAGCAAUACAUGCUG	6788	822	UGUUGGUUUGGUUGCUGAUUU
6285	319	AUUCAGACCCUGAUUGCUGAU	6789	823	AGAUGCUGUGACUGCGGCUGG
6286	320	UGUAAUUUAGCUUUAACCUCC	6790	824	AGUGGACAGCUCCUCCUCUUG
6287	321	UCCUGUUUGAUUAAGAUGUCA	6791	825	UGCUGCCUUCUUCCGAAGGUC
6288	322	UCGCAUAGCCGCAAAGUCUGC	6792	826	CAAGGAAGUGGACAGCUCCUC
6289	323	UGGGUGCUUGUAGAACAAGGG	6793	827	GACAGAGCAGUCUGAUAGCAG
6290	324	AACUCUUCAGUGGUAGAGUUU	6794	828	CUGUGGACUCAAACAUGGGAG
6291	325	AUUGGAGAGACUCACCAAGUU	6795	829	UGAAUCUCUUCUUGGUAAAAA
6292	326	AUUUCCUCCAAUAGUUCCUUU	6796	830	ACCUCCUGAAGCUGCUGGGUG
6293	327	UUCUGCUUUGACCGGUUCUGC	6797	831	CUCAAGUAUACUUUCACCUUC
6294	328	UCCAACUCUGAAGGUAACAAG	6798	832	GCUAUUGAAGAUCAGCGCCAG
6295	329	UGACUGCUCUUCUCUUUCCCC	6799	833	ACCGUUCACCACUCUUCUGAU
6296	330	UUUCCUCCUGUCGGAUCUGCU	6800	834	UCCUCCUCUUGGAGGCCUCCA
6297	331	GACACAACCCUGAUCUUCCUG	6801	835	UCCUCAGAUGGAACCUGCUGC
6298	332	UUGCAAAUUUCAUCUCGGAGA	6802	836	AUAGGUGGUUAUAAUACAAAA
6299	333	AUGUAGACACUCCUCUUCAAG	6803	837	CACAUCAAUGGUGAAGGGCUU
6300	334	AAGGGAACCAGGUUCUGCUUU	6804	838	CAAGAGAGCUUCUAGCUCUUC
6301	335	UUCAUUGCUCUUCAGGGCAAA	6805	839	GCUUCUAGCUCUUCAAUCUUU
6302	336	AAGUCUGCCUCUUGCGCUGUU	6806	840	UCCGCAACAGCCUUAUAUUCU
6303	337	AAUCCCAGUUGCAUAGGUGGG	6807	841	UCCCUGGUGGUUGUUGGUUUG
6304	338	ACUAUGUUCCUUGAUGAACGA	6808	842	CACUCGAGUCAACUUGCUGUC
6305	339	ACAGUUAGGUUGAAGAAGGAU	6809	843	GACUGCUCUUCUCUUUCCCCA
6306	340	UUCCUGCAAGAGAGCUUCUAG	6810	844	GAGAGACUCACCAAGUUUCUG
6307	341	UGUAGGAUCCUGAUUGAGAAG	6811	845	GAGACGACAGAGCAGUCUGAU
6308	342	UUCCAACUCUGAAGGUAACAA	6812	846	UUCUUCCCUGGUGGUUGUUGG
6309	343	UAGGAUCCUGAUUGAGAAGAU	6813	847	UCAGUGACUCCUUGAGGAUAU
6310	344	AUCAGGUGUUGGAUGAAGUUG	6814	848	AGGAGAGUAGCUGACCCACCU
6311	345	AACACAGUAUGAUACUGCUCA	6815	849	CUGACUGAUAGAAGAGAGCCC
6312	346	UCCUUGAUGAACGAGUGCAGG	6816	850	AUCCCGCUCCUGAAUCUCUUC
6313	347	UAGAUCUCAAAGAAUGAGAUC	6817	851	GUAAAUUUCGAAGGAAUGGUU
6314	348	ACUGUCCUCAGAUGGAACCUG	6818	852	CUUUGCACUGCUGUAAUUUAG
6315	349	ACCUUGGAACACUCGAGUCAA	6819	853	AACAAGGGCCUAACCCUCAAG
6316	350	AACCUCCUGAAGCUGCUGGGU	6820	854	CUCUGCUUUGCACUGCUGUAA
6317	351	UCUGGUUCUUACGACCCACUU	6821	855	CUUGUCAGUGACUCCUUGAGG

[0805]

6318	352	UCAAUACGGACACAACCCUGA	6822	856	AUGGAGAUGUCAGCUUCAUUU
6319	353	UACCUUGAAUCGUGUGGGUUU	6823	857	GAAACUACGACAUCGUCAUCG
6320	354	GAUACUUAUGCAACUCUUCAG	6824	858	AGUCUGCCUCUUGCGCUGUUG
6321	355	UAGUGUCUGAGUAUUGCAUCC	6825	859	GAGUUAGUGACUCCAUAUGUA
6322	356	UCGUUGUAGAUCUCAAAGAAU	6826	860	ACAAUAAUAUCUUUAAUAUAA
6323	357	AACCUGCUGCUUGUCCUCUAG	6827	861	UCCUCUUCAAGGAAGUGGACA
6324	358	AUCCCAGUUGCAUAGGUGGGG	6828	862	GUGUAGAGAGGUGUUAAUGUU
6325	359	AGAGCAGUCUGAUAGCAGGUU	6829	863	CACCAAGUUUCUGAAGCUCUG
6326	360	UGUAGAGAGGUGUUAAUGUUU	6830	864	ACUCACACCUAGUCGCCGAAG
6327	361	UCUCCACAUUCUCAAUACGGA	6831	865	GUUCACCACUCUUCUGAUCUU
6328	362	UCCCUGAGUUAGUGACUCCAU	6832	866	ACCUAUUUCUUCAGGAGAGUA
6329	363	AUCACAAGUGGUCAAGGCUUG	6833	867	CGAGUCAACUUGCUGUCACGG
6330	364	ACUUUCACCUUCUCCAUACUG	6834	868	AGAGACUCACCAAGUUUCUGA
6331	365	CUUUGCAGCGCUCUGAGCCAG	6835	869	ACCUUGAAUCGUGUGGGUUUU
6332	366	AAGAUGCUGUGACUGCGGCUG	6836	870	CACAGUUAGGUUGAAGAAGGA
6333	367	AUGGUACCUUGAAUCGUGUGG	6837	871	AGGUCAUAAAGCAGUUCGUUG
6334	368	CAACACAGUAUGAUACUGCUC	6838	872	UCCUCUUGGAGGCCUCCAUUU
6335	369	AUCCUUUACCAUCUCCUUCAC	6839	873	AACAUGGGAGAAACUACGACA
6336	370	UCUUCAUACAUUUCCUCCAAU	6840	874	GUCUGAGUAUUGCAUCCUGGA
6337	371	UUCAAGGAAGUGGACAGCUCC	6841	875	CUUCAACCGUUCACCACUCUU
6338	372	UACCUAUCCGACUUUCGAUGU	6842	876	CAGUUUCACUAGCACCAUGUU
6339	373	CUGCCCUUUGAGUACAUCCUU	6843	877	CACCUUCUCCAUACUGUCCUC
6340	374	UUGAGAAGAUGCUGUGACUGC	6844	878	AACCUUUGUGACCGCCGUAGG
6341	375	UCAAAGAAUGAGAUCCAGAUG	6845	879	CAUAGCCGCAAAGUCUGCCUC
6342	376	UUGGUUUGGUUGCUGAUUUUC	6846	880	CUUUCACAUAGGGAUUGCCAU
6343	377	AUAGCCGCAAAGUCUGCCUCU	6847	881	AACCCUCAAGUAUACUUUCAC
6344	378	UGCAAAUUUCAUCUCGGAGAU	6848	882	CAUCUGUUCUACCAUCUCAUU
6345	379	UCAGGAGAGUAGCUGACCCAC	6849	883	GUCUGAUAGCAGGUUCUUGCG
6346	380	UGUAGAACAAGGGUCUCCACA	6850	884	AUGGAGAAGCGAAUGUUUGCC
6347	381	CUGAUUGGAGAGACUCACCAA	6851	885	GUCUCCACAUUCUCAAUACGG
6348	382	UCUUUCACAUAGGGAUUGCCA	6852	886	AUUACAUAGGUGGUUAUAAUA
6349	383	UCAAGUAUACUUUCACCUUCU	6853	887	UGCGGCUGGAGUUCUGGUUGA
6350	384	AUUUAGCUUUAACCUCCUGAA	6854	888	CAAGUGGUCAAGGCUUGACGA
6351	385	AUCCCUUGCGACAUGACGGCA	6855	889	UGAUCUUCCUGUCGUUCCAAC
6352	386	UGCUGGUACACUGACUGAUAG	6856	890	ACCUAGUCGCCGAAGCUGGAC
6353	387	AAUCCAGUUGAGAUCUUUCAC	6857	891	CUCCUUCACAGUUAGGUUGAA
6354	388	CUGAAGACUAUGUUCCUUGAU	6858	892	AGGAUCCUGAUUGAGAAGAUG
6355	389	AGCAGUUCGUUGUAGAUCUCA	6859	893	CGUCAUCGGACAGCAAGCCCG
6356	390	UUGGGUGCUUGUAGAACAAGG	6860	894	AUCUGCAGCUGUGGACUCAAA
6357	391	UACAUUUGGAAUUCAAUAAAA	6861	895	UCACUAGCACCAUGUUGUUCU
6358	392	UCCUGAAUCUCUUCUUGGUAA	6862	896	UCAUCCCGCUCCUGAAUCUCU
6359	393	UGAACGAGUGCAGGGAUGGGA	6863	897	UCUGAAGCUCUGUCCGCAACA
6360	394	UGCAUCCUGGAUAUAAUUCCU	6864	898	GCAUCUGUUCUACCAUCUCAU
6361	395	AUUUCGAAGGAAUGGUUUCUU	6865	899	AGAUGCACAGGGAUUCACAUU
6362	396	UGUUAAUGUUUCCUGCUUCCU	6866	900	AGCUCUCUCUGCUGAUUGGAG
6363	397	ACUCUUCUGAUCUUUGCAGCG	6867	901	GUUUAGCUCUGCUUUGCACUG

[0806]

6364	398	UGUUCCUUGAUGAACGAGUGC	6868	902	GAGUGACAGCUCGCUGAUCUU
6365	399	CUGUAAUUUAGCUUUAACCUC	6869	903	AGGUAACAAGGGCCUAACCCU
6366	400	GAACACUCGAGUCAACUUGCU	6870	904	GAAGAAACCUUGGAACACUCG
6367	401	UGGUACCUAUCCGACUUUCGA	6871	905	AUAUAUGGUAAAGCAUAAAAG
6368	402	UCAACCGUUCACCACUCUUCU	6872	906	GAGAUCCAGAUGGAGAAGCGA
6369	403	UCCACAUCAAUGGUGAAGGGC	6873	907	CAUACAUUUCCUCCAAUAGUU
6370	404	UCGAGUCAACUUGCUGUCACG	6874	908	ACCACUGUUCCCGCUGUUGCA
6371	405	UUCUCAAUACGGACACAACCC	6875	909	CUCACCAAGUUUCUGAAGCUC
6372	406	ACAGCUUCUUCAUUUCCUCCU	6876	910	AUCUCAUUGCAAAUUUCAUCU
6373	407	CAACUUGUAGGAGCUCCUCUU	6877	911	CUGUUCCCGCUGUUGCAUCUG
6374	408	UGAAGCUGCUGGGUGGAGGCA	6878	912	GAGAAACUACGACAUCGUCAU
6375	409	UGGGAGAAACUACGACAUCGU	6879	913	AGCACCAUGUUGUUCUGCAGU
6376	410	UAGGUGGUUAUAAUACAAAAG	6880	914	AUACGGACACAACCCUGAUCU
6377	411	GACAGCUCGCUGAUCUUGGGG	6881	915	AAGAGAGCCCAGCAAUGCCAC
6378	412	ACCAAGUUUCUGAAGCUCUGU	6882	916	CUCGAGUCAACUUGCUGUCAC
6379	413	UAAAGCAGUUCGUUGUAGAUC	6883	917	AAGGAUGCCUGUCCCACUUCU
6380	414	ACUUGUCAGUGACUCCUUGAG	6884	918	UUGCGACAUGACGGCAGGGGC
6381	415	UUCACCUUCUCCAUACUGUCC	6885	919	GAGAGGUGUUAAUGUUUCCUG
6382	416	GUAUACUUUCACCUUCUCCAU	6886	920	AAUCAUAUAAGUAAAUAAAAA
6383	417	CAGUGGUAGAGUUUAGCUCUG	6887	921	CAAUCAUGCAGGAACGGCCUC
6384	418	UCCAAAUGUUCACUGCACCAC	6888	922	GGGAUUCACAUUGACAAUCAU
6385	419	AUGGUUUCUUCCCUGGUGGUU	6889	923	AGGUUCUUGCGUACCACAGAC
6386	420	AGAGACGACAGAGCAGUCUGA	6890	924	UCAUUUCCUCCUGUCGGAUCU
6387	421	UGUGAAGAAACCUUGGAACAC	6891	925	CAUCCCGCUCCUGAAUCUCUU
6388	422	UUCAACCGUUCACCACUCUUC	6892	926	GUUCUGCUUUGACCGGUUCUG
6389	423	UGCACAGGGAUUCACAUUGAC	6893	927	UGCUACAUUUGGAAUUCAAUA
6390	424	UGACAAUCAUGCAGGAACGGC	6894	928	CUUGUAGAACAAGGGUCUCCA
6391	425	AUACAUGGAGAUGUCAGCUUC	6895	929	AGGUAGAGACGACAGAGCAGU
6392	426	AUAAAGCAGUUCGUUGUAGAU	6896	930	UGCUGUCACGGAAGGGAACCA
6393	427	CAUGAGAUUACAUAGGUGGUU	6897	931	CUUUGACCGGUUCUGCUGGUU
6394	428	CUCUUCUAACUUCUUGUCCAC	6898	932	GAAGAUGCUGUGACUGCGGCU
6395	429	CACACCUAGUCGCCGAAGCUG	6899	933	CAAGUAUACUUUCACCUUCUC
6396	430	GACAUCGUCAUCGGACAGCAA	6900	934	GGGUGCUUGUAGAACAAGGGU
6397	431	ACUAGCACCAUGUUGUUCUGC	6901	935	CACCUAGUCGCCGAAGCUGGA
6398	432	UAGCUGACCCACCUCAGGGCC	6902	936	AGCCGCAAAGUCUGCCUCUUG
6399	433	ACUCGAGUCAACUUGCUGUCA	6903	937	GGUACCUAUCCGACUUUCGAU
6400	434	AAGGGCUUCAGAUCAGGUGUU	6904	938	CGACUUUCGAUGUAGACACUC
6401	435	AACCAGGUUCUGCUUUGACCG	6905	939	GAUGCUGUGACUGCGGCUGGA
6402	436	UGAACAAUAAUAUCUUUAAUA	6906	940	CAGACCCUGAUUGCUGAUGGG
6403	437	UUCAUCAUAGGUAGAUGCACA	6907	941	AUACUUUCACCUUCUCCAUAC
6404	438	UGAGGGUGGUGGUUCUAACAU	6908	942	AGGGCUUCAGAUCAGGUGUUG
6405	439	UCAGAUCAGGUGUUGGAUGAA	6909	943	AGAUCCAGAUGGAGAAGCGAA
6406	440	UUCCUCCAAUAGUUCCUUUUG	6910	944	ACUUGCUGUCACGGAAGGGAA
6407	441	AGCUUCUUCAUUUCCUCCUGU	6911	945	AGAGGUGUUAAUGUUUCCUGC
6408	442	ACAUCGUCAUCGGACAGCAAG	6912	946	GAAACCUUGGAACACUCGAGU
6409	443	AGAGAGCUUCUAGCUCUUCAA	6913	947	CAAAGCUCUGGUUCUUACGAC

[0807]

6410	444	CAUUGCAAAUUUCAUCUCGGA	6914	948	CUCAUUGGAGAGCAAGGGCUU
6411	445	AAGAGUUUCAUCAUAGGUAGA	6915	949	CAUCUUGCACAUGAAUCCAGU
6412	446	AAGCUGGACUUUCGCAGCCGC	6916	950	UGAGUACAUCCUUUACCAUCU
6413	447	AUCGUCAUCGGACAGCAAGCC	6917	951	UGUGGACUCAAACAUGGGAGA
6414	448	UUUCGAAGGAAUGGUUUCUUC	6918	952	CUGCUGAUUGGAGAGACUCAC
6415	449	UCCUUUACCAUCUCCUUCACA	6919	953	ACGACAUCGUCAUCGGACAGC
6416	450	CAGCUUCUUCAUUUCCUCCUG	6920	954	CAGUUCGUUGUAGAUCUCAAA
6417	451	CAACUCUGAAGGUAACAAGGG	6921	955	CUCCUUGAGGAUAUUUAGUUU
6418	452	UGGGUGUCCAAAUGUUCACUG	6922	956	GAGAAGCGAAUGUUUGCCGGG
6419	453	UAGGAUCCGGGCAUAAGGGCU	6923	957	AGAAAGGAUCCCUUGCGACAU
6420	454	ACAUGAGAUUACAUAGGUGGU	6924	958	CGACAGAGCAGUCUGAUAGCA
6421	455	ACCACUCUUCUGAUCUUUGCA	6925	959	UGUAGACACUCCUCUUCAAGG
6422	456	UACCAUCUCAUUGCAAAUUUC	6926	960	CGAAGGAAUGGUUUCUUCCCU
6423	457	ACAUCCUUUACCAUCUCCUUC	6927	961	UGGAGGCCUCCAUUUAGCAGG
6424	458	UGAAGAAACCUUGGAACACUC	6928	962	AUGUUUGCCGGGACAGGUAGU
6425	459	UCUUGUCCACAUCAAUGGUGA	6929	963	GAUCACAGAGUGACAGCUCGC
6426	460	UAGUGACUCCAUAUGUAUAGA	6930	964	CCGCUCCUGAAUCUCUUCUUG
6427	461	UCAUCACAAGUGGUCAAGGCU	6931	965	AGCAAUACAGCGGCCCAGGGU
6428	462	CACAACUUGUAGGAGCUCCUC	6932	966	AAAGGAUCCCUUGCGACAUGA
6429	463	AAGAUGUCAUCACAAGUGGUC	6933	967	UCACAGUUAGGUUGAAGAAGG
6430	464	AAUCUGCAGCUGUGGACUCAA	6934	968	AGUUGAGAUCUUUCACAUAGG
6431	465	UCCAUCCUUGAUGGUACCUUG	6935	969	AUUGACAAUCAUGCAGGAACG
6432	466	UGGAGAAGCGAAUGUUUGCCG	6936	970	CUGAUACUUAUGCAACUCUUC
6433	467	UACAUUUCCUCCAAUAGUUCC	6937	971	ACUCUUCAGUGGUAGAGUUUA
6434	468	UCGAAGCUGGUGCUGGUACCU	6938	972	CCUGAUUGAGAAGAUGCUGUG
6435	469	AUGAACGAGUGCAGGGAUGGG	6939	973	UGAAUCCAGUUGAGAUCUUUC
6436	470	AGCUGUGGACUCAAACAUGGG	6940	974	GCAAGAGAGCUUCUAGCUCUU
6437	471	UCUGCUGAUUGGAGAGACUCA	6941	975	CCUCAAGUAUACUUUCACCUU
6438	472	ACCUUUGUGACCGCCGUAGGG	6942	976	AAGCUCUGGUUCUUACGACCC
6439	473	CACAUUGACAAUCAUGCAGGA	6943	977	GACUGAUAGAAGAGAGCCCAG
6440	474	CAGUAUGAUACUGCUCAGCAA	6944	978	AAAUCAUAUAAGUAAAUAAAA
6441	475	UGACCGGUUCUGCUGGUUUUG	6945	979	CUGGUUCUUACGACCCACUUU
6442	476	UGAGAUUACAUAGGUGGUUAU	6946	980	CGAAGGGCAGCAAUACAGCGG
6443	477	AAAGAAUGAGAUCCAGAUGGA	6947	981	CUUCACAGUUAGGUUGAAGAA
6444	478	AUGUUCCUUGAUGAACGAGUG	6948	982	AGCAGUCUGAUAGCAGGUUCU
6445	479	UCUCCUUCACAGUUAGGUUGA	6949	983	GUAGAGACGACAGAGCAGUCU
6446	480	UCUCUCUGCUGAUUGGAGAGA	6950	984	GGAGUUUCAACACAGUAUGAU
6447	481	UCACAAGUGGUCAAGGCUUGA	6951	985	UGCCCAUCGAUGACUUGUUUC
6448	482	CUGUUGCAUCUGUUCUACCAU	6952	986	UCCACAUUCUCAAUACGGACA
6449	483	UUUCAUCUCGGAGAUGCAUCU	6953	987	ACCUGAAGACUAUGUUCCUUG
6450	484	UAUUGCAUCCUGGAUAUAAUU	6954	988	UGUCAUCACAAGUGGUCAAGG
6451	485	CUGCUUUGACCGGUUCUGCUG	6955	989	CCUUGGAGUUUCAACACAGUA
6452	486	AGCUCUGGUUCUUACGACCCA	6956	990	CUGAGUAUUGCAUCCUGGAUA
6453	487	AAGUAUACUUUCACCUUCUCC	6957	991	CUUUGAGUACAUCCUUUACCA
6454	488	ACACUGACUGAUAGAAGAGAG	6958	992	GUGAGCGUAGGAUCCGGGCAU
6455	489	ACAUAGGUGGUUAUAAUACAA	6959	993	GUACAUCCUUUACCAUCUCCU

[0808]

6456	490	GCAUCUUGCACAUGAAUCCAG	6960	994	CUUCUUCCGAAGGUCCAGUUU
6457	491	UCUGCCCUUUGAGUACAUCCU	6961	995	GGUACCUUGAAUCGUGUGGGU
6458	492	UUGGAGAGCAAGGGCUUCAGA	6962	996	AUCCGGGCAUAAGGGCUGCAG
6459	493	AGGUGUUAAUGUUUCCUGCUU	6963	997	CUUGGAGUUUCAACACAGUAU
6460	494	CUCCUGAAUCUCUUCUUGGUA	6964	998	AAGGUAACAAGGGCCUAACCC
6461	495	UGAAGCUCUGUCCGCAACAGC	6965	999	GUGCUGGUACCUAUCCGACUU
6462	496	UCCUGAUUGAGAAGAUGCUGU	6966	1000	UUACCUCAUUGGAGAGCAAGG
6463	497	UUCUGAAGCUCUGUCCGCAAC	6967	1001	UGAGAUCCAGAUGGAGAAGCG
6464	498	AUGGAACCUGCUGCUUGUCCU	6968	1002	CUGGAGUUCUGGUUGAGGUGG
6465	499	AGGAAGUGGACAGCUCCUCCU	6969	1003	CAGCUGUGGACUCAAACAUGG
6466	500	CUGAUCUUUGCAGCGCUCUGA	6970	1004	CUGAGUUAGUGACUCCAUAUG
6467	501	UAUGAUACUGCUCAGCAAUAC	6971	1005	ACCAUCUCCUUCACAGUUAGG
6468	502	CAUAGGUAGAUGCACAGGGAU	6972	1006	GACUCCAUAUGUAUAGAUGAG
6469	503	ACCUAUCCGACUUUCGAUGUA	6973	1007	GUUGUUGGUUUGGUUGCUGAU
6470	504	AAGGUGUAGGAUCCUGAUUGA	6974	1008	GCAACAAGCUCUCUCUGCUGA

[0809] 表10.LTB的结果.分数阈值:70.设计:siRNA 21 nt.

[0810]

SEQ ID NO	siRNA_id	siRNA引导链/AS序列	SEQ ID NO	siRNA_id	siRNA引导链/AS序列
6975	1	UUAUCGGCAGCACUGAAGCUU	7034	60	UGGAGUCACCGUCUCGGCGCC
6976	2	UGUUCCUUCGUCGUCUCCCAG	7035	61	AUCGGCAGCACUGAAGCUUUC
6977	3	**UCAAUUUCCAAACAGUCUCCU**	7036	62	AAUUUCCAAACAGUCUCCUAC
6978	4	**UUUCCAAACAGUCUCCUACAU**	7037	63	AGAAACGCCUGUUCCUUCGUC
6979	5	UUGACGUACACCCUCUCGCCC	7038	64	UUCAGCGGAGCGCCUAUGAGG
6980	6	UUUAUCGGCAGCACUGAAGCU	7039	65	UCACCGUCUCGGCGCCCUCGA
6981	7	UUCUGAAACCCAGUCCUCCCU	7040	66	AACUGCGUCCCGCUCGUCAGA
6982	8	UAAUAGAGGCCGUCCUGCGGG	7041	67	AUUCACGCACUCGCACCACGC
6983	9	UCGUGUACCAGAGAGGCCCGU	7042	68	AAAGAAGGUCUUCCCUCUCGC
6984	10	UACAGAGAGCUGCGCAGCGUG	7043	69	GUACAGAGAGCUGCGCAGCGU
6985	11	UCCUUCGUCGUCUCCCAGCCU	7044	70	AGACAGUAGAGGUAAUAGAGG
6986	12	UCGAGCAGCAGCUCGGGAGUG	7045	71	CAGUAGAGGUAAUAGAGGCCG
6987	13	UCUGAAACCCAGUCCUCCCUG	7046	72	UCCAAACAGUCUCCUACAUUU
6988	14	UUCACGCACUCGCACCACGCA	7047	73	CAAACAGUCUCCUACAUUUUU
6989	15	UUCCAAACAGUCUCCUACAUU	7048	74	GUAAUAGAGGCCGUCCUGCGG
6990	16	AAGAAGGUCUUCCCUCUCGCG	7049	75	UUCGUCGUCUCCCAGCCUAGC
6991	17	AUAUUCACGCACUCGCACCAC	7050	76	AAGGUCUUCCCUCUCGCGAAG
6992	18	UCCAGCACUGGAGUCACCGUC	7051	77	CUGUUCCUUCGUCGUCUCCCA
6993	19	**ACUGAUGUUGACGUACACCCU**	7052	78	CCUUCGUCGUCUCCCAGCCUA
6994	20	UCGCGAAGUCCACCAUAUCGG	7053	79	UGACUGAUGUUGACGUACACC
6995	21	UAGCCGACGAGACAGUAGAGG	7054	80	UGCACCAGGCCGCCGAACCCC
6996	22	UCACGCACUCGCACCACGCAC	7055	81	GAGGUAAUAGAGGCCGUCCUG
6997	23	AAGCUUUCCAUUCUUUAUUUU	7056	82	UCUUCCCUCUCGCGAAGUCCA
6998	24	UAUCGGCAGCACUGAAGCUUU	7057	83	AGAGGUAAUAGAGGCCGUCCU
6999	25	AUGUUGACGUACACCCUCUCG	7058	84	AUUUCCAAACAGUCUCCUACA
7000	26	AGAAGGUCUUCCCUCUCGCGA	7059	85	ACAGUAGAGGUAAUAGAGGCC
7001	27	AACAAGGUCACCAGAGAAGUG	7060	86	CAGCUUCUGAAACCCAGUCCU

[0811]

7002	28	AACGCCUGUUCCUUCGUCGUC	7061	87	AACCCAGUCCUCCCUGAUCCU
7003	29	UCGUCUCCCAGCCUAGCCCCU	7062	88	UCCGGAGCUGCACCAGGCCGC
7004	30	UCGGCGUCCGAGAACUGCGUC	7063	89	UCAGAAACGCCUGUUCCUUCG
7005	31	AAUAUUCACGCACUCGCACCA	7064	90	UCGUCGUCUCCCAGCCUAGCC
7006	32	UCGUCAGAAACGCCUGUUCCU	7065	91	CAGCACUGGAGUCACCGUCUC
7007	33	UACCAGAGAGGCCCGUACCCU	7066	92	CAGUCCUCCCUGAUCCUGGGG
7008	34	ACUGGAGUCACCGUCUCGGCG	7067	93	ACUGAAGCUUUCCAUUCUUUA
7009	35	UAUGAGGUGGGCAGCUGGGAG	7068	94	UGCGCAGCGUGACCGAGCGGC
7010	36	UGAUGUUGACGUACACCCUCU	7069	95	UCAGCGGAGCGCCUAUGAGGU
7011	37	AUCAAUUUCCAAACAGUCUCC	7070	96	UCCCUCUCGCGAAGUCCACCA
7012	38	UGACGUACACCCUCUCGCCCC	7071	97	AGCACUGAAGCUUUCCAUUCU
7013	39	AGUAGAGGUAAUAGAGGCCGU	7072	98	UAGAGGUAAUAGAGGCCGUCC
7014	40	UGAAGCUUUCCAUUCUUUAUU	7073	99	ACUCGCACCACGCACUCAUAU
7015	41	CUGAUGUUGACGUACACCCUC	7074	100	CUCGGCGUCCGAGAACUGCGU
7016	42	UCCCGCUCGUCAGAAACGCCU	7075	101	AGGACAGUGAUAGGCACCGCC
7017	43	AGCACUGGAGUCACCGUCUCG	7076	102	GCGAAGUCCACCAUAUCGGGG
7018	44	CAAUUUCCAAACAGUCUCCUA	7077	103	GAGCUGCGCAGCGUGACCGAG
7019	45	AAACGCCUGUUCCUUCGUCGU	7078	104	GAGAACUGCGUCCCGCUCGUC
7020	46	UAUUCACGCACUCGCACCACG	7079	105	ACGCACUCGCACCACGCACUC
7021	47	AUAGAGGCCGUCCUGCGGGAG	7080	106	GCACUGAAGCUUUCCAUUCUU
7022	48	GACAGUGAUAGGCACCGCCAG	7081	107	ACAGCUAGCAGGAGGGAACCC
7023	49	AGCUUCUGAAACCCAGUCCUC	7082	108	ACGCCUGUUCCUUCGUCGUCU
7024	50	AGCAACAAGGUCACCAGAGAA	7083	109	CACCACGCACUCAUAUUCCCU
7025	51	UUCCUUCGUCGUCUCCCAGCC	7084	110	GUAGAGGUAAUAGAGGCCGUC
7026	52	UCCGAGAACUGCGUCCCGCUC	7085	111	ACAGAGAGCUGCGCAGCGUGA
7027	53	AGAGCUGCGCAGCGUGACCGA	7086	112	GAGACAGUAGAGGUAAUAGAG
7028	54	CUGCGCAGCGUGACCGAGCGG	7087	113	ACUGCGUCCCGCUCGUCAGAA
7029	55	AAUAGAGGCCGUCCUGCGGGA	7088	114	CGCGAAGUCCACCAUAUCGGG
7030	56	UGAAACCCAGUCCUCCCUGAU	7089	115	GUAGCCGACGAGACAGUAGAG
7031	57	UGUUGACGUACACCCUCUCGC	7090	116	CACUGAAGCUUUCCAUUCUUU
7032	58	ACCCAGUCCUCCCUGAUCCUG	7091	117	UCGGCAGCACUGAAGCUUUCC
7033	59	ACAAGGUCACCAGAGAAGUGG			

[0812] 表11.GalNAC-siRNA缀合物.

SEQ ID NO	siRNA_id	过客链(正义)	SEQ ID NO	引导链(反义)
7092	**Mfap4.1356**	GCUACUGCUCAACUCUGAA	7141	UUCAGAGUUGAGCAGUAGCCG
7093	**Mfap4.760**	GCUUCUAUUACUCCCUCAA	7142	UUGAGGGAGUAAUAGAAGCCU
7094	**Grhpr.361**	GACAGAUGCCACUGCAGAA	7143	UUCUGCAGUGGCAUCUGUCAG
7095	**Iftg1.698**	CGACAUUGACUGCCUCUAA	7144	UUAGAGGCAGUCAAUGUCGUG
7096	**Itfg1.680**	CACUGAUUAUGGACUUCAA	7145	UUGAAGUCCAUAAUCAGUGGU

[0813]

7146	**修饰的 Mfap4.1356**	5'-cscsaGfcUfaCfuGfcUfcAfaCfuCfuGfaAfs (NHC6)(GalNAc3)-3'	7151	5'-UfsUfscAfgAfgUfuGfaGfcAfgUfaGfcsdTsdT-3'
7147	**修饰的 Mfap4.760**	5'-cscsaGfcUfuCfuAfuUfaCfuCfcCfuCfaAfs (NHC6)(GalNAc3)-3'	7152	5'-UfsUfsgAfgGfgAfgUfaAfuAfgAfaGfcsdTsdT-3'
7148	**修饰的 Grhpr.361**	5'-cscsaGfaCfaGfaUfgCfcAfcUfgCfaGfaAfs (NHC6)(GalNAc3)-3'	7153	5'-UfsUfscUfgCfaGfuGfgCfaUfcUfgUfcsdTsdT-3'
7149	**修饰的 Iftg1.698**	5'-cscsaCfgAfcAfuUfgAfcUfgCfcUfcUfaAfs (NHC6)(GalNAc3)-3'	7154	5'-UfsUfsaGfaGfgCfaGfuCfaAfuGfuCfgsdTsdT-3'

7150	**修饰的 Itfg1.680**	5'-cscsaCfaCfuGfaUfuAfuGfgAfcUfuCfaAfs (NHC6)(GalNAc3)-3'	7155	5'-UfsUfsgAfaGfuCfcAfuAfaUfcAfgUfgsdTsdT-3'

[0814]

n: 2'-O-甲基残基
Nf：2'-氟残基
s：硫代磷酸主链修饰
dN：DNA残基
(NHC6)：氨基己基接头
(GalNAc3)：三元 GalNAc 簇

[0815] 表12.人shRNA序列(有义环反义序列)

SEQ ID NO:	**shRNA-id**	核酸序列
7097	**huMfap4.1602**	TGCTGTTGACAGTGAGCGATAGGGACTGAAGGTCTCAATATAGTGAAGCCACAGATGTATATTGAGACCTTCAGTCCCTACTGCCTACTGCCTCGGA
7098	huMfap4.1603	TGCTGTTGACAGTGAGCGCAGGGACTGAAGGTCTCAATAATAGTGAAGCCACAGATGTATTATTGAGACCTTCAGTCCCTATGCCTACTGCCTCGGA
7099	huMfap4.1642	TGCTGTTGACAGTGAGCGAAACTGGCTTCATACACACAAATAGTGAAGCCACAGATGTATTTGTGTGTATGAAGCCAGTTCTGCCTACTGCCTCGGA
7100	**huMfap4.1812**	TGCTGTTGACAGTGAGCGCCAGTGTAATAATAACATAATATAGTGAAGCCACAGATGTATATTATGTTATTATTACACTGTTGCCTACTGCCTCGGA
7101	huMfap4.318	TGCTGTTGACAGTGAGCGACAGAAGAGATTCAATGGCTCATAGTGAAGCCACAGATGTATGAGCCATTGAATCTCTTCTGGTGCCTACTGCCTCGGA
7102	huMfap4.350	TGCTGTTGACAGTGAGCGCCCGCGGCTGGAATGACTACAATAGTGAAGCCACAGATGTATTGTAGTCATTCCAGCCGCGGATGCCTACTGCCTCGGA
7103	huGrhpr.1125	TGCTGTTGACAGTGAGCGAAAGGTGTGATTCTCTGAGGAATAGTGAAGCCACAGATGTATTCCTCAGAGAATCACACCTTCTGCCTACTGCCTCGGA
7104	huGrhpr.1172	TGCTGTTGACAGTGAGCGCCACATTGGTGTTGGACACATTTAGTGAAGCCACAGATGTAAATGTGTCCAACACCAATGTGATGCCTACTGCCTCGGA
7105	huGrhpr.626	TGCTGTTGACAGTGAGCGCTCCAGGCAGAGTTTGTGTCTATAGTGAAGCCACAGATGTATAGACACAAACTCTGCCTGGAATGCCTACTGCCTCGGA
7106	huGrhpr.750	TGCTGTTGACAGTGAGCGCAACAGCTGTGTTCATCAACATTAGTGAAGCCACAGATGTAATGTTGATGAACACAGCTGTTTTGCCTACTGCCTCGGA
7107	huGrhpr.752	TGCTGTTGACAGTGAGCGCCAGCTGTGTTCATCAACATCATAGTGAAGCCACAGATGTATGATGTTGATGAACACAGCTGTTGCCTACTGCCTCGGA
7108	huGrhpr.954	TGCTGTTGACAGTGAGCGACATGTCCTTGTTGGCAGCTAATAGTGAAGCCACAGATGTATTAGCTGCCAACAAGGACATGGTGCCTACTGCCTCGGA
7109	huItfg1.1364	TGCTGTTGACAGTGAGCGAAAGCAGATGCTTATTTTGTTATAGTGAAGCCACAGATGTATAACAAAATAAGCATCTGCTTCTGCCTACTGCCTCGGA
7110	huItfg1.1683	TGCTGTTGACAGTGAGCGACCAGCTAATTGTCATTCCATATAGTGAAGCCACAGATGTATATGGAATGACAATTAGCTGGGTGCCTACTGCCTCGGA
7111	huItfg1.2162	TGCTGTTGACAGTGAGCGATCCAGTGTTTGTGTATTTATATAGTGAAGCCACAGATGTATATAAATACACAAACACTGGAGTGCCTACTGCCTCGGA
7112	huItfg1.2163	TGCTGTTGACAGTGAGCGCCCAGTGTTTGTGTATTTATAATAGTGAAGCCACAGATGTATTATAAATACACAAACACTGGATGCCTACTGCCTCGGA
7113	huItfg1.641	TGCTGTTGACAGTGAGCGACAGCATTGACCACTACAAGTATAGTGAAGCCACAGATGTATACTTGTAGTGGTCAATGCTGGTGCCTACTGCCTCGGA
7114	huItfg1.971	TGCTGTTGACAGTGAGCGATCCTACAAGATTTCAGCAATATAGTGAAGCCACAGATGTATATTGCTGAAATCTTGTAGGACTGCCTACTGCCTCGGA

[0816]

[0817] 表13.小鼠shRNA序列(有义环反义序列)

SEQ ID NO	shRNA_id	核酸序列
7115	Mfap4.1073	TGCTGTTGACAGTGAGCGAAAAGCCAGAAGCTACCTTCTATAGTGAAGCCACAGATGTATAGAAGGTAGCTTCTGGCTTTCTGCCTACTGCCTCGGA
7116	Mfap4.1118	TGCTGTTGACAGTGAGCGCCAGCAGTTTCCTTACTGCAGATAGTGAAGCCACAGATGTATCTGCAGTAAGGAAACTGCTGATGCCTACTGCCTCGGA
7117	Mfap4.1321	TGCTGTTGACAGTGAGCGCTCCCTCAAAATTCACCACCAATAGTGAAGCCACAGATGTATTGGTGGTGAATTTTGAGGGATTGCCTACTGCCTCGGA
7118	**Mfap4.1356**	TGCTGTTGACAGTGAGCGCCGGCTACTGCTCAACTCTGAATAGTGAAGCCACAGATGTATTCAGAGTTGAGCAGTAGCCGTTGCCTACTGCCTCGGA
7119	Mfap4.274	TGCTGTTGACAGTGAGCGACAAGTGGACGGTTTTCCAGAATAGTGAAGCCACAGATGTATTCTGGAAAACCGTCCACTTGCTGCCTACTGCCTCGGA
7120	**Mfap4.760**	TGCTGTTGACAGTGAGCGCAGGCTTCTATTACTCCCTCAATAGTGAAGCCACAGATGTATTGAGGGAGTAATAGAAGCCTTTGCCTACTGCCTCGGA
7121	**Grhpr.1009**	TGCTGTTGACAGTGAGCGACCCAGCGAACTCAAGCTGTAATAGTGAAGCCACAGATGTATTACAGCTTGAGTTCGCTGGGCTGCCTACTGCCTCGGA

[0818]

7122	Grhpr.1187	TGCTGTTGACAGTGAGCGCTGCCAAAAGCCTGTAATTCTATAGTGAAGCC ACAGATGTATAGAATTACAGGCTTTTGGCAATGCCTACTGCCTCGGA
7123	Grhpr.1193	TGCTGTTGACAGTGAGCGCAAGCCTGTAATTCTAGCATTATAGTGAAGCC ACAGATGTATAATGCTAGAATTACAGGCTTTTGCCTACTGCCTCGGA
7124	Grhpr.720	TGCTGTTGACAGTGAGCGACAGCAAGGATTTCTTCCAGAATAGTGAAGCC ACAGATGTATTCTGGAAGAAATCCTTGCTGCTGCCTACTGCCTCGGA
7125	**Grhpr.361**	TGCTGTTGACAGTGAGCGACTGACAGATGCCACTGCAGAATAGTGAAGCC ACAGATGTATTCTGCAGTGGCATCTGTCAGGTGCCTACTGCCTCGGA
7126	Grhpr.787	TGCTGTTGACAGTGAGCGCCAGCAGAGGAGATGTGGTAAATAGTGAAGCC ACAGATGTATTTACCACATCTCCTCTGCTGATGCCTACTGCCTCGGA
7127	Grhpr.736	TGCTGTTGACAGTGAGCGACAGCAAGGATTTCTTCCAGAATAGTGAAGCC ACAGATGTATTCTGGAAGAAATCCTTGCTGCTGCCTACTGCCTCGGA
7128	**Grhpr.1024**	TGCTGTTGACAGTGAGCGCGCCCAGCGAACTCAAGCTGTATAGTGAAGCC ACAGATGTATACAGCTTGAGTTCGCTGGGCATGCCTACTGCCTCGGA
7129	**Grhpr.1025**	TGCTGTTGACAGTGAGCGACCCAGCGAACTCAAGCTGTAATAGTGAAGCC ACAGATGTATTACAGCTTGAGTTCGCTGGGCTGCCTACTGCCTCGGA
7130	**Iftg1.698**	TGCTGTTGACAGTGAGCGCCACGACATTGACTGCCTCTAATAGTGAAGCC ACAGATGTATTAGAGGCAGTCAATGTCGTGATGCCTACTGCCTCGGA
7131	Itfg1.376	TGCTGTTGACAGTGAGCGCGCCATCCATACACTCAAAAAATAGTGAAGCC ACAGATGTATTTTTTGAGTGTATGGATGGCATGCCTACTGCCTCGGA
7132	Itfg1.448	TGCTGTTGACAGTGAGCGCGACGCCATAGTTGCCACCTTATAGTGAAGCC ACAGATGTATAAGGTGGCAACTATGGCGTCTTGCCTACTGCCTCGGA
7133	Itfg1.694	TGCTGTTGACAGTGAGCGCGAGGCAGATGCTTACTTTGTATAGTGAAGCC ACAGATGTATACAAAGTAAGCATCTGCCTCATGCCTACTGCCTCGGA
7134	Itfg1.2450	TGCTGTTGACAGTGAGCGACCAGATAAAGTTATTCAAGTATAGTGAAGCC ACAGATGTATACTTGAATAACTTTATCTGGCTGCCTACTGCCTCGGA
7135	Itfg1.2451	TGCTGTTGACAGTGAGCGACAGATAAAGTTATTCAAGTAATAGTGAAGCC ACAGATGTATTACTTGAATAACTTTATCTGGTGCCTACTGCCTCGGA
7136	Itfg1.2802	TGCTGTTGACAGTGAGCGCTGGATTGTCACCGAAGACATATAGTGAAGCC ACAGATGTATATGTCTTCGGTGACAATCCATTGCCTACTGCCTCGGA
7137	Itfg1.2921	TGCTGTTGACAGTGAGCGCAAGCTGGTATTTGAATACTAATAGTGAAGCC ACAGATGTATTAGTATTCAAATACCAGCTTTTGCCTACTGCCTCGGA
7138	**Itfg1.680**	TGCTGTTGACAGTGAGCGCACCACTGATTATGGACTTCAATAGTGAAGCC ACAGATGTATTGAAGTCCATAATCAGTGGTTTGCCTACTGCCTCGGA
7139	Itfg1.875	TGCTGTTGACAGTGAGCGCCACGACATTGACTGCCTCTAATAGTGAAGCC ACAGATGTATTAGAGGCAGTCAATGTCGTGATGCCTACTGCCTCGGA
7140	Itfg1.503	TGCTGTTGACAGTGAGCGCACCACTGATTATGGACTTCAATAGTGAAGCC ACAGATGTATTGAAGTCCATAATCAGTGGTTTGCCTACTGCCTCGGA

[0819]

[0820] 表14:靶标序列.

SEQ ID NO:	描述	序列
7156	人MFAP4异构体1 (UniProtKB: P55083-1, v2)	MKALLALPLLLLLSTPPCAPQVSGIRGDALERFCLQQPLDCDDIYAQGYQSDGVYLI YPSGPSVPVPVFCDMTTEGGKWTVFQKRFNGSVSFFRGWNDYKLGFGRADGEYWL GLQNMHLLTLKQKYELRVDLEDFENNTAYAKYADFSISPNAVSAEEDGYTLFVAGF EDGGAGDSLSYHSGQKFSTFDRDQDLFVQNCAALSSGAFWFRSCHFANLNGFYLG GSHLSYANGINWAQWKGFYYSLKRTEMKIRRA
7157	人MFAP4异构体2 (UniProtKB: P55083-2)	MGELSPLQRPLATEGTMKAQGVLLKLALLALPLLLLLSTPPCAPQVSGIRGDALERF CLQQPLDCDDIYAQGYQSDGVYLIYPSGPSVPVPVFCDMTTEGGKWTVFQKRFNGS VSFFRGWNDYKLGFGRADGEYWLGLQNMHLLTLKQKYELRVDLEDFENNTAYAK YADFSISPNAVSAEEDGYTLFVAGFEDGGAGDSLSYHSGQKFSTFDRDQDLFVQNC AALSSGAFWFRSCHFANLNGFYLGGSHLSYANGINWAQWKGFYYSLKRTEMKIRR A
7158	人GRHPR异构体1 (UniProtKB: Q9UBQ7-1, v1)	MRPVRLMKVFVTRRIPAEGRVALARAADCEVEQWDSDEPIPAKELERGVAGAHGL LCLLSDHVDKRILDAAGANLKVISTMSVGIDHLALDEIKKRGIRVGYTPDVLTDTTA ELAVSLLLTTCRRLPEAIEEVKNGGWTSWKPLWLCGYGLTQSTVGIIGLGRIGQAIA RRLKPFGVQRFLYTGRQPRPEEAAEFQAEFVSTPELAAQSDFIVVACSLTPATEGLCN KDFFQKMKETAVFINISRGDVVNQDDLYQALASGKIAAAGLDVTSPEPLPTNHPLLT LKNCVILPHIGSATHRTRNTMSLLAANNLLAGLRGEPMPSELKL
7159	人GRHPR异构体2 (UniProtKB: Q9UBQ7-2)	MLGGVPTLCGTGNETWTLLALGQAIARRLKPFGVQRFLYTGRQPRPEEAAEFQAEF VSTPELAAQSDFIVVACSLTPATEGLCNKDFFQKMKETAVFINISRYPRATLPSKPGE EPSPLLPSGDFLPRGLLVRPQAELAGFHKPNNQLRNSWEYTRPPYREEEPSEWAWPV CFSAVAPTRRGLAHSSVASGSVPREPLQAHYPPPQRAGLEDLKGPLEAASHTAEPGF VWLWFSDTLNLMLLGGQTLKLTWS
7160	人ITFG1 (UniProtKB	MAAAGRLPSSWALFSPLLAGLALLGVGPVPARALHNVTAELFGAEAWGTLAAFGD LNSDKQTDLFVLRERNDLIVFLADQNAPYFKPKVKVSFKNHSALITSVVPGDYDGDS QMDVLLTYLPKNYAKSELGAVIFWGQNQTLDPNNMTILNRTFQDEPLIMDFNGDLI

[0821]

[0822]

	Q8TB96-1, v1)	PDIFGITNESNQPQILLGGNLSWHPALTTTSKMRIPHSHAFIDLTEDFTADLFLTTLNA TTSTFQFEIWENLDGNFSVSTILEKPQNMMVVGQSAFADFDGDGHMDHLLPGCEDK NCQKSTIYLVRSGMKQWVPVLQDFSNKGTLWGFVPFVDEQQPTEIPIPITLHIGDYN MDGYPDALVILKNTSGSNQQAFLLENVPCNNASCEEARRMFKVYWELTDLNQIKD AMVATFFDIYEDGILDIVVLSKGYTKNDFAIHTLKNNFEADAYFVKVIVLSGLCSND CPRKITPFGVNQPGPYIMYTTVDANGYLKNGSAGQLSQSAHLALQLPYNVLGLGRS ANFLDHLYVGIPRPSGEKSIRKQEWTAIIPNSQLIVIPYPHNVPRSWSAKLYLTPSNIV LLTAIALIGVCVFILAIIGILHWQEKKADDREKRQEAHRFHFDAM
7161	人ABCC4异构体1 (UniProtKB: O15439-1, v3)	MLPVYQEVKPNPLQDANLCSRVFFWWLNPLFKIGHKRRLEEDDMYSVLPEDRSQH LGEELQGFWDKEVLRAENDAQKPSLTRAIIKCYWKSYLVLGIFTLIEESAKVIQPIFL GKIINYFENYDPMDSVALNTAYAYATVLTFCTLILAILHHLYFYHVQCAGMRLRVA MCHMIYRKALRLSNMAMGKTTTGQIVNLLSNDVNKFDQVTVFLHFLWAGPLQAIA VTALLWMEIGISCLAGMAVLIILLPLQSCFGKLFSSLRSKTATFTDARIRTMNEVITGI RIIKMYAWEKSFSNLITNLRKKEISKILRSSCLRGMNLASFFSASKIIVFVTFTTYVLLG SVITASRVFVAVTLYGAVRLTVTLFFPSAIERVSEAIVSIRRIQTFLLLDEISQRNRQLP SDGKKMVHVQDFTAFWDKASETPTLQGLSFTVRPGELLAVVGPVGAGKSSLLSAV LGELAPSHGLVSVHGRIAYVSQQPWVFSGTLRSNILFGKKYEKERYEKVIKACALKK DLQLLEDGDLTVIGDRGTTLSGGQKARVNLARAVYQDADIYLLDDPLSAVDAEVSR HLFELCICQILHEKITILVTHQLQYLKAASQILILKDGKMVQKGTYTEFLKSGIDFGSL LKKDNEESEQPPVPGTPTLRNRTFSESSVWSQQSSRPSLKDGALESQDTENVPVTLSE ENRSEGKVGFQAYKNYFRAGAHWIVFIFLILLNTAAQVAYVLQDWWLSYWANKQS MLNVTVNGGGNVTEKLDLNWYLGIYSGLTVATVLFGIARSLLVFYVLVNSSQTLHN KMFESILKAPVLFFDRNPIGRILNRFSKDIGHLDDLLPLTFLDFIQTLLQVVGVVSVAV AVIPWIAIPLVPLGIIFIFLRRYFLETSRDVKRLESTTRSPVFSHLSSSLQGLWTIRAYK AEERCQELFDAHQDLHSEAWFLFLTTSRWFAVRLDAICAMFVIIVAFGSLILAKTLD AGQVGLALSYALTLMGMFQWCVRQSAEVENMMISVERVIEYTDLEKEAPWEYQK RPPPAWPHEGVIIFDNVNFMYSPGGPLVLKHLTALIKSQEKVGIVGRTGAGKSSLISA LFRLSEPEGKIWIDKILTTEIGLHDLRKKMSIIPQEPVLFTGTMRKNLDPFNEHTDEEL WNALQEVQLKETIEDLPGKMDTELAESGSNFSVGQRQLVCLARAILRKNQILIIDEA TANVDPRTDELIQKKIREKFAHCTVLTIAHRLNTIIDSDKIMVLDSGRLKEYDEPYVL LQNKESLFYKMVQQLGKAEAAALTETAKQVYFKRNYPHIGHTDHMVTNTSNGQPS TLTIFETAL
7162	人ABCC4异构体2 (UniProtKB: O15439-2)	MLPVYQEVKPNPLQDANLCSRVFFWWLNPLFKIGHKRRLEEDDMYSVLPEDRSQH LGEELQGFWDKEVLRAENDAQKPSLTRAIIKCYWKSYLVLGIFTLIEESAKVIQPIFL GKIINYFENYDPMDSVALNTAYAYATVLTFCTLILAILHHLYFYHVQCAGMRLRVA MCHMIYRKALRLSNMAMGKTTTGQIVNLLSNDVNKFDQVTVFLHFLWAGPLQAIA VTALLWMEIGISCLAGMAVLIILLPLQSCFGKLFSSLRSKTATFTDARIRTMNEVITGI RIIKMYAWEKSFSNLITNLRKKEISKILRSSCLRGMNLASFFSASKIIVFVTFTTYVLLG SVITASRVFVAVTLYGAVRLTVTLFFPSAIERVSEAIVSIRRIQTFLLLDEISQRNRQLP SDGKKMVHVQDFTAFWDKASETPTLQGLSFTVRPGELLAVVGPVGAGKSSLLSAV LGELAPSHGLVSVHGRIAYVSQQPWVFSGTLRSNILFGKKYEKERYEKVIKACALKK DLQLLEDGDLTVIGDRGTTLSGGQKARVNLARAVYQDADIYLLDDPLSAVDAEVSR HLFELCICQILHEKITILVTHQLQYLKAASQILILKDGKMVQKGTYTEFLKSGIDFGSL LKKDNEESEQPPVPGTPTLRNRTFSESSVW SQQSSRPSLKDGALESQDVAYVLQDWWLSYWANKQSMLNVTVNGGGNVTEKLDL NWYLGIYSGLTVATVLFGIARSLLVFYVLVNSSQTLHNKMFESILKAPVLFFDRNPIG RILNRFSKDIGHLDDLLPLTFLDFIQTLLQVVGVVSVAVAVIPWIAIPLVPLGIIFIFLRR YFLETSRDVKRLESTTRSPVFSHLSSSLQGLWTIRAYKAEERCQELFDAHQDLHSEA WFLFLTTSRWFAVRLDAICAMFVIIVAFGSLILAKTLDAGQVGLALSYALTLMGMF QWCVRQSAEVENMMISVERVIEYTDLEKEAPWEYQKRPPPAWPHEGVIIFDNVNFM YSPGGPLVLKHLTALIKSQEKVGIVGRTGAGKSSLISALFRLSEPEGKIWIDKILTTEIG LHDLRKKMSIIPQEPVLFTGTMRKNLDPFNEHTDEELWNALQEVQLKETIEDLPGK MDTELAESGSNFSVGQRQLVCLARAILRKNQILIIDEATANVDPRTDELIQKKIREKF AHCTVLTIAHRLNTIIDSDKIMVLDSGRLKEYDEPYVLLQNKESLFYKMVQQLGKAE AAALTETAKQVYFKRNYPHIGHTDHMVTNTSNGQPSTLTIFETAL
7163	人ABCC4异构体3 (UniProtKB: O15439-3)	MLPVYQEVKPNPLQDANLCSRVFFWWLNPLFKIGHKRRLEEDDMYSVLPEDRSQH LGEELQGFWDKEVLRAENDAQKPSLTRAIIKCYWKSYLVLGIFTLIEESAKVIQPIFL GKIINYFENYDPMDSVALNTAYAYATVLTFCTLILAILHHLYFYHVQCAGMRLRVA MCHMIYRKALRLSNMAMGKTTTGQIVNLLSNDVNKFDQVTVFLHFLWAGPLQAIA VTALLWMEIGISCLAGMAVLIILLPLQSCFGKLFSSLRSKTATFTDARIRTMNEVITGI RIIKMYAWEKSFSNLITNLRKKEISKILRSSCLRGMNLASFFSASKIIVFVTFTTYVLLG SVITASRVFVAVTLYGAVRLTVTLFFPSAIERVSEAIVSIRRIQTFLLLDEISQRNRQLP SDGKKMVHVQDFTAFWDKASETPTLQGLSFTVRPGELLAVVGPVGAGKSSLLSAV LGELAPSHGLVSVHGRIAYVSQQPWVFSGTLRSNILFGKKYEKERYEKVIKACALKK DLQLLEDGDLTVIGDRGTTLSGGQKARVNLARAVYQDADIYLLDDPLSAVDAEVSR HLFELCICQILHEKITILVTHQLQYLKAASQILILKDGKMVQKGTYTEFLKSGIDFGSL LKKDNEESEQPPVPGTPTLRNRTFSESSVWSQQSSRPSLKDGALESQDTENVPVTLSE ENRSEGKVGFQAYKNYFRAGAHWIVFIFLILLNTAAQVAYVLQDWWLSYWANKQS MLNVTVNGGGNVTEKLDLNWYLGIYSGLTVATVLFGIARSLLVFYVLVNSSQTLHN

[0823]

		KMFESILKAPVLFFDRNPIGRILNRFSKDIGHLDDLLPLTFLDFIQRWDLAVLSWLVS NS
7164	人ABCC4异构体4 (UniProtKB: O15439-4)	MLPVYQEVKPNPLQDANLCSRVFFWWLNPLFKIGHKRRLEEDDMYSVLPEDRSQH LGEELQGFWDKEVLRAENDAQKPSLTRAIIKCYWKSYLVLGIFTLIEALRLSNMAM GKTTTGQIVNLLSNDVNKFDQVTVFLHFLWAGPLQAIAVTALLWMEIGISCLAGMA VLIILLPLQSCFGKLFSSLRSKTATFTDARIRTMNEVITGIRIIKMYAWEKSFSNLITNL RKKEISKILRSSCLRGMNLASFFSASKIIVFVTFTTYVLLGSVITASRVFVAVTLYGAV RLTVTLFFPSAIERVSEAIVSIRRIQTFLLLDEISQRNRQLPSDGKKMVHVQDFTAFWD KASETPTLQGLSFTVRPGELLAVVGPVGAGKSSLLSAVLGELAPSHGLVSVHGRIAY VSQQPWVFSGTLRSNILFGKKYEKERYEKVIKACALKKDLQLLEDGDLTVIGDRGT TLSGGQKARVNLARAVYQDADIYLLDDPLSAVDAEVSRHLFELCICQILHEKITILVT HQLQYLKAASQILILKDGKMVQKGTYTEFLKSGIDFGSLLKKDNEESEQPPVPGTPT LRNRTFSESSVWSQQSSRPSLKDGALESQDTENVPVTLSEENRSEGKVGFQAYKNYF RAGAHWIVFIFLILLNTAAQVAYVLQDWWLSYWANKQSMLNVTVNGGGNVTEKL DLNWYLGIYSGLTVATVLFGIARSLLVFYVLVNSSQTLHNKMFESILKAPVLFFDRN PIGRILNRFSKDIGHLDDLLPLTFLDFIQRWDLAVLSWLVSNS
7165	人PAK3异构体1 (UniProtKB: O75914-1, v2)	MSDGLDNEEKPPAPPLRMNSNNRDSSALNHSSKPLPMAPEEKNKKARLRSIFPGGG DKTNKKKEKERPEISLPSDFEHTIHVGFDAVTGEFTPDLYGSQMCPGKLPEGIPEQW ARLLQTSNITKLEQKKNPQAVLDVLKFYDSKETVNNQKYMSFTSGDKSAHGYIAAH PSSTKTASEPPLAPPVSEEEDEEEEEEEDENEPPPVIAPRPEHTKSIYTRSVVESIASPA VPNKEVTPPSAENANSSTLYRNTDRQRKKSKMTDEEILEKLRSIVSVGDPKKKYTRF EKIGQGASGTVYTALDIATGQEVAIKQMNLQQQPKKELIINEILVMRENKNPNIVNY LDSYLVGDELWVVMEYLAGGSLTDVVTETCMDEGQIAAVCRECLQALDFLHSNQV IHRDIKSDNILLGMDGSVKLTDFGFCAQITPEQSKRSTMVGTPYWMAPEVVTRKAY GPKVDIWSLGIMAIEMVEGEPPYLNENPLRALYLIATNGTPELQNPERLSAVFRDFLN RCLEMDVDRRGSAKELLQHPFLKLAKPLSSLTPLIIAAKEAIKNSSR
7166	人PAK3异构体2 (UniProtKB: O75914-2)	MSDGLDNEEKPPAPPLRMNSNNRDSSALNHSSKPLPMAPEEKNKKARLRSIFPGGG DKTNKKKEKERPEISLPSDFEHTIHVGFDAVTGEFTGIPEQWARLLQTSNITKLEQKK NPQAVLDVLKFYDSKETVNNQKYMSFTSGDKSAHGYIAAHPSSTKTASEPPLAPPVS EEEDEEEEEEEDENEPPPVIAPRPEHTKSIYTRSVVESIASPAVPNKEVTPPSAENANSS TLYRNTDRQRKKSKMTDEEILEKLRSIVSVGDPKKKYTRFEKIGQGASGTVYTALDI ATGQEVAIKQMNLQQQPKKELIINEILVMRENKNPNIVNYLDSYLVGDELWVVMEY LAGGSLTDVVTETCMDEGQIAAVCRECLQALDFLHSNQVIHRDIKSDNILLGMDGS VKLTDFGFCAQITPEQSKRSTMVGTPYWMAPEVVTRKAYGPKVDIWSLGIMAIEMV EGEPPYLNENPLRALYLIATNGTPELQNPERLSAVFRDFLNRCLEMDVDRRGSAKEL LQHPFLKLAKPLSSLTPLIIAAKEAIKNSSR
7167	人PAK3异构体3 (UniProtKB: O75914-3)	MSDGLDNEEKPPAPPLRMNSNNRDSSALNHSSKPLPMAPEEKNKKARLRSIFPGGG DKTNKKKEKERPEISLPSDFEHTIHVGFDAVTGEFTNSPFQTSRPVTVASSQSEGKMP DLYGSQMCPGKLPEGIPEQWARLLQTSNITKLEQKKNPQAVLDVLKFYDSKETVNN QKYMSFTSGDKSAHGYIAAHPSSTKTASEPPLAPPVSEEEDEEEEEEEDENEPPPVIAP RPEHTKSIYTRSVVESIASPAVPNKEVTPPSAENANSSTLYRNTDRQRKKSKMTDEEI LEKLRSIVSVGDPKKKYTRFEKIGQGASGTVYTALDIATGQEVAIKQMNLQQQPKK ELIINEILVMRENKNPNIVNYLDSYLVGDELWVVMEYLAGGSLTDVVTETCMDEGQ IAAVCRECLQALDFLHSNQVIHRDIKSDNILLGMDGSVKLTDFGFCAQITPEQSKRST MVGTPYWMAPEVVTRKAYGPKVDIWSLGIMAIEMVEGEPPYLNENPLRALYLIATN GTPELQNPERLSAVFRDFLNRCLEMDVDRRGSAKELLQHPFLKLAKPLSSLTPLIIAA KEAIKNSSR
7168	人PAK3异构体4 (UniProtKB: O75914-4)	MSDGLDNEEKPPAPPLRMNSNNRDSSALNHSSKPLPMAPEEKNKKARLRSIFPGGG DKTNKKKEKERPEISLPSDFEHTIHVGFDAVTGEFTNSPFQTSRPVTVASSQSEGKMG IPEQWARLLQTSNITKLEQKKNPQAVLDVLKFYDSKETVNNQKYMSFTSGDKSAHG YIAAHPSSTKTASEPPLAPPVSEEEDEEEEEEDENEPPPVIAPRPEHTKSIYTRSVVES IASPAVPNKEVTPPSAENANSSTLYRNTDRQRKKSKMTDEEILEKLRSIVSVGDPKK KYTRFEKIGQGASGTVYTALDIATGQEVAIKQMNLQQQPKKELIINEILVMRENKNP NIVNYLDSYLVGDELWVVMEYLAGGSLTDVVTETCMDEGQIAAVCRECLQALDFL HSNQVIHRDIKSDNILLGMDGSVKLTDFGFCAQITPEQSKRSTMVGTPYWMAPEVV TRKAYGPKVDIWSLGIMAIEMVEGEPPYLNENPLRALYLIATNGTPELQNPERLSAV FRDFLNRCLEMDVDRRGSAKELLQHPFLKLAKPLSSLTPLIIAAKEAIKNSSR
7169	人TRNP1 (UniProtKB: Q6NT89-1, v2)	MPGCRISACGPGAQEGTAEQRSPPPPWDPMPSSQPPPPTPTLTPTPTPGQSPPLPDAA GASAGAAEDQELQRWRQGASGIAGLAGPGGGSGAAAGAGGRALELAEARRRLLE VEGRRRLVSELESRVLQLHRVFLAAELRLAHRAESLSRLSGGVAQAELYLAAHGSR LKKGPRRGRRGRPPALLASALGLGGCVPWGAGRLRRGHGPEPDSPFRRSPPRGPASP QR
7170	人APLN (UniProtKB: Q9ULZ1-1, v1)	MNLRLCVQALLLLWLSLTAVCGGSLMPLPDGNGLEDGNVRHLVQPRGSRNGPGPW QGGRRKFRRQRPRLSHKGPMPF
7171	Apelin-36 (UniProtKB: Q9ULZ1-1, v1位	LVQPRGSRNGPGPWQGGRRKFRRQRPRLSHKGPMPF

[0824]

	点42-77)	
7172	Apelin-31 (UniProtKB: Q9ULZ1-1, v1位点47-77)	GSRNGPGPWQGGRRKFRRQRPRLSHKGPMPF
7173	Apelin-28 (UniProtKB: Q9ULZ1-1, v1位点50-77)	NGPGPWQGGRRKFRRQRPRLSHKGPMPF
7174	Apelin-13 (UniProtKB: Q9ULZ1-1, v1位点65-77)	QRPRLSHKGPMPF
7175	人KIF20A异构体1 (UniProtKB: O95235-1, v1)	MSQGILSPPAGLLSDDDVVVSPMFESTAADLGSVVRKNLLSDCSVVSTSLEDKQQVP SEDSMEKVKVYLRVRPLLPSELERQEDQGCVRIENVETLVLQAPKDSFALKSNERGI GQATHRFTFSQIFGPEVGQASFFNLTVKEMVKDVLKGQNWLIYTYGVTNSGKTHTI QGTIKDGGILPRSLALIFNSLQGQLHPTPDLKPLLSNEVIWLDSKQIRQEEMKKLSLL NGGLQEEELSTSLKRSVYIESRIGTSTSFDSGIAGLSSISQCTSSSQLDETSHRWAQPD TAPLPVPANIRFSIWISFFEIYNELLYDLLEPPSQQRKRQTLRLCEDQNGNPYVKDLN WIHVQDAEEAWKLLKVGRKNQSFASTHLNQNSSRSHSIFSIRILHLQGEGDIVPKISE LSLCDLAGSERCKDQKSGERLKEAGNINTSLHTLGRCIAALRQNQQNRSKQNLVPFR DSKLTRVFQGFFTGRGRSCMIVNVNPCASTYDETLHVAKFSAIASQLVHAPPMQLGF PSLHSFIKEHSLQVSPSLEKGAKADTGLDDDIENEADISMYGKEELLQVVEAMKTLL LKERQEKLQLEMHLRDEICNEMVEQMQQREQWCSEHLDTQKELLEEMYEEKLNIL KESLTSFYQEEIQERDEKIEELEALLQEARQQSVAHQQSGSELALRRSQRLAASASTQ QLQEVKAKLQQCKAELNSTTEELHKYQKMLEPPPSAKPFTIDVDKKLEEGQKNIRLL RTELQKLGESLQSAERACCHSTGAGKLRQALTTCDDILIKQDQTLAELQNNMVLVK LDLRKKAACIAEQYHTVLKLQGQVSAKKRLGTNQENQQPNQQPPGKKPFLRNLLPR TPTCQSSTDCSPYARILRSRRSPLLKSGPFGKKY
7176	人KIF20A异构体2 (UniProtKB: O95235-2)	MSQGILSPPAGLLSDDDVVVSPMFESTAADLGSVVRKNLLSDCSVVSTSLEDKQQVP SEDSMEKEDQGCVRIENVETLVLQAPKDSFALKSNERGIGQATHRFTFSQIFGPEVG QASFFNLTVKEMVKDVLKGQNWLIYTYGVTNSGKTHTIQGTIKDGGILPRSLALIFN SLQGQLHPTPDLKPLLSNEVIWLDSKQIRQEEMKKLSLLNGGLQEEELSTSLKRSVYI ESRIGTSTSFDSGIAGLSSISQCTSSSQLDETSHRWAQPDTAPLPVPANIRFSIWISFFEI YNELLYDLLEPPSQQRKRQTLRLCEDQNGNPYVKDLNWIHVQDAEEAWKLLKVGR KNQSFASTHLNQNSSRSHSIFSIRILHLQGEGDIVPKISELSLCDLAGSERCKDQKSGE RLKEAGNINTSLHTLGRCIAALRQNQQNRSKQNLVPFRDSKLTRVFQGFFTGRGRSC MIVNVNPCASTYDETLHVAKFSAIASQLVHAPPMQLGFPSLHSFIKEHSLQVSPSLEK GAKADTGLDDDIENEADISMYGKEELLQVVEAMKTLLLKERQEKLQLEMHLRDEIC NEMVEQMQQREQWCSEHLDTQKELLEEMYEEKLNILKESLTSFYQEEIQERDEKIEE LEALLQEARQQSVAHQQSGSELALRRSQRLAASASTQQLQEVKAKLQQCKAELNST TEELHKYQKMLEPPPSAKPFTIDVDKKLEEGQKNIRLLRTELQKLGESLQSAERACC HSTGAGKLRQALTTCDDILIKQDQTLAELQNNMVLVKLDLRKKAACIAEQYHTVLK LQGQVSAKKRLGTNQENQQPNQQPPGKKPFLRNLLPRTPTCQSSTDCSPYARILRSR RSPLLKSGPFGKKY
7177	人LTB异构体1 (UniProtKB: Q06643-1, v1)	MGALGLEGRGGRLQGRGSLLLAVAGATSLVTLLLAVPITVLAVLALVPQDQGGLVT ETADPGAQAQQGLGFQKLPEEEPETDLSPGLPAAHLIGAPLKGQGLGWETTKEQAF LTSGTQFSDAEGLALPQDGLYYLYCLVGYRGRAPPGGGDPQGRSVTLRSSLYRAGG AYGPGTPELLLEGAETVTPVLDPARRQGYGPLWYTSVGFGGLVQLRRGERVYVNIS HPDMVDFARGKTFFGAVMVG
7178	人LTB异构体2 (UniProtKB: Q06643-2)	MGALGLEGRGGRLQGRGSLLLAVAGATSLVTLLLAVPITVLAVLALVPQDQGGLGF RSCQRRSQKQISAPGSQLPTS
7179	人MFAP4转录变体1 mRNA NM_001198695.2 (GI:1677501926版本2)	GCAGACACCCAGCCACTCTGAGCAGAACTGACAGCATGAAGGTACGGGGCCCA GGGTCGGGGGACTCATAGCATGGGGGAACTGAGCCCACTCCAGAGGCCCCTGG CCACAGAGGGCACTATGAAGGCACAAGGAGTTCTCTTGAAACTCGCACTCCTGG CCCTGCCGCTGCTGCTGCTTCTCTCCACGCCCCCGTGTGCCCCCCAGGTCTCCGG GATCCGAGGAGATGCTCTGGAGAGGTTTTGCCTTCAGCAACCCCTGGACTGTGA CGACATCTATGCCCAGGGCTACCAGTCAGACGGCGTGTACCTCATCTACCCCTC GGGCCCCAGTGTGCCTGTGCCCGTCTTCTGTGACATGACCACCGAGGGCGGGAA GTGGACGGTTTTCCAGAAGAGATTCAATGGCTCAGTAAGTTTCTTCCGCGGCTG GAATGACTACAAGCTGGGCTTCGGCCGTGCTGATGGAGAGTACTGGCTGGGGCT GCAGAACATGCACCTCCTGACACTGAAGCAGAAGTATGAGCTGCGAGTGGACTT GGAGGACTTTGAGAACAACACGGCCTATGCCAAGTACGCTGACTTCTCCATCTC CCCGAACGCGGTCAGCGCAGAGGAGGATGGCTACACCCTCTTTGTGGCAGGCTT TGAGGATGGCGGGGCAGGTGACTCCCTGTCCTACCACAGTGGCCAGAAGTTCTC TACCTTCGACCGGGACCAGGACCTCTTTGTGCAGAACTGCGCAGCTCTCTCCTCA

[0825]

		GGAGCCTTCTGGTTCCGCAGCTGCCACTTTGCCAACCTCAATGGCTTCTACCTAG GTGGCTCCCACCTCTCTTATGCCAATGGCATCAACTGGGCCCAGTGGAAGGGCT TCTACTACTCCCTCAAACGCACTGAGATGAAAATCCGCCGGGCCTGAAGGGCTG GCCCCCTCAGGCACCTTTCCTCCCCTGGACACCCATGGTCTCCATGAGTGCTCCC TCTGCTGCCCCTGATGCATGCTTCTGCTGATTCCCGAGCACCAACTCCTTACAAG GGGGCCTTGTGGCTCTCAGCCATGCCACATCCCTGTCACACACCCAGGGCATCC ATTCCTAAGCCAGACCCGGCTCCCCTACACCTGAAGTTACACTGCCAGCAGTTCC CCAGGCCTCTTCCGAGAGGCACATGGTTCTAGCCTGGACCTGGCTGGGCTCCAT GAGAATGAGTTGCCTCCAACCTGTCCCAACAGCTGACAGCCAGGAGCCACTCTC CCAGCTGCAGGCCTTTGTGGTCCATCTTGTCCTGCTTCCTCACTGTGGACCCCTG TCTGGGCCACCCTAGTGTGCTAAGCTGAGCAGTGCAGTGTGAACAGGGCCCATG GTGTATTCTAGGCCACAGCCCAGCACTCCTCTGGGCTGCTCTCAAACCATGTCCC ATCTTCAGCATCCCTCCCACCAACTTACTCCCCTGTGGTGAGTACCGTGGAACCC CAGCCCACCTCACTATCATACTCAGCTTCCCCTGATGGCCCATCCCAGCCCCTGA AGCTCTATGCCAAGAACACAGCTACCGCACACCACCCTGAAACAGCCACAGCCA AGGTAGGCATGCATATGAGGTCTTCCCCATACCCTCTGGGTGTTGAGAGGTTTA GCCACATGAGGGAGCAGAGGACAATCTCTGCAGGGCTGGGAGTGGGTAGGGAC TGAAGGTCTCAATAAACCTTCAGAACCTGAATGAACTGGCTTCATACACACAAA CATATTTGTTTATCCCCCAAATGTAGGCACCTGGCTCCTCCTTGCTCCCCTGCTG ATGGTGTCCTACCCCGAACTCCAAAAATTACACCTGGAGTCAGGTGCAGAAGGG AACCTTGTATTTCACAGGCCTCATTTTGATGGCAAAAAGACAGTGTAATAATAA CATAATAATAATAAAAATATAATACTGAAAA
7180	人MFAP4转录变体2 mRNA NM_002404.3 (GI:1677501522版本3)	GCAGACACCCAGCCACTCTGAGCAGAACTGACAGCATGAAGGCACTCCTGGCCC TGCCGCTGCTGCTGCTTCTCTCCACGCCCCCGTGTGCCCCCCAGGTCTCCGGGAT CCGAGGAGATGCTCTGGAGAGGTTTTGCCTTCAGCAACCCCTGGACTGTGACGA CATCTATGCCCAGGGCTACCAGTCAGACGGCGTGTACCTCATCTACCCCTCGGG CCCCAGTGTGCCTGTGCCCGTCTTCTGTGACATGACCACCGAGGGCGGGAAGTG GACGGTTTTCCAGAAGAGATTCAATGGCTCAGTAAGTTTCTTCCGCGGCTGGAA TGACTACAAGCTGGGCTTCGGCCGTGCTGATGGAGAGTACTGGCTGGGGCTGCA GAACATGCACCTCCTGACACTGAAGCAGAAGTATGAGCTGCGAGTGGACTTGGA GGACTTTGAGAACAACACGGCCTATGCCAAGTACGCTGACTTCTCCATCTCCCC GAACGCGGTCAGCGCAGAGGAGGATGGCTACACCCTCTTTGTGGCAGGCTTTGA GGATGGCGGGGCAGGTGACTCCCTGTCCTACCACAGTGGCCAGAAGTTCTCTAC CTTCGACCGGGACCAGGACCTCTTTGTGCAGAACTGCGCAGCTCTCTCCTCAGG AGCCTTCTGGTTCCGCAGCTGCCACTTTGCCAACCTCAATGGCTTCTACCTAGGT GGCTCCCACCTCTCTTATGCCAATGGCATCAACTGGGCCCAGTGGAAGGGCTTCT ACTACTCCCTCAAACGCACTGAGATGAAAATCCGCCGGGCCTGAAGGGCTGGCC CCCTCAGGCACCTTTCCTCCCCTGGACACCCATGGTCTCCATGAGTGCTCCCTCT GCTGCCCCTGATGCATGCTTCTGCTGATTCCCGAGCACCAACTCCTTACAAGGGG GCCTTGTGGCTCTCAGCCATGCCACATCCCTGTCACACACCCAGGGCATCCATTC CTAAGCCAGACCCGGCTCCCCTACACCTGAAGTTACACTGCCAGCAGTTCCCCA GGCCTCTTCCGAGAGGCACATGGTTCTAGCCTGGACCTGGCTGGGCTCCATGAG AATGAGTTGCCTCCAACCTGTCCCAACAGCTGACAGCCAGGAGCCACTCTCCCA GCTGCAGGCCTTTGTGGTCCATCTTGTCCTGCTTCCTCACTGTGGACCCCTGTCTG GGCCACCCTAGTGTGCTAAGCTGAGCAGTGCAGTGTGAACAGGGCCCATGGTGT ATTCTAGGCCACAGCCCAGCACTCCTCTGGGCTGCTCTCAAACCATGTCCCATCT TCAGCATCCCTCCCACCAACTTACTCCCCTGTGGTGAGTACCGTGGAACCCCAGC CCACCTCACTATCATACTCAGCTTCCCCTGATGGCCCATCCCAGCCCCTGAAGCT CTATGCCAAGAACACAGCTACCGCACACCACCCTGAAACAGCCACAGCCAAGGT AGGCATGCATATGAGGTCTTCCCCATACCCTCTGGGTGTTGAGAGGTTTAGCCAC ATGAGGGAGCAGAGGACAATCTCTGCAGGGCTGGGAGTGGGTAGGGACTGAAG GTCTCAATAAACCTTCAGAACCTGAATGAACTGGCTTCATACACACAAACATAT TTGTTTATCCCCCAAATGTAGGCACCTGGCTCCTCCTTGCTCCCCTGCTGATGGT GTCCTACCCCGAACTCCAAAAATTACACCTGGAGTCAGGTGCAGAAGGGAACCT TGTATTTCACAGGCCTCATTTTGATGGCAAAAAGACAGTGTAATAATAACATAA TAATAATAAAAATATAATACTGAAAA
7181	人GRHPR转录变体1 mRNA NM_012203.2 (GI:1519473711版本2)	ACATTCCCGGGCCAGCTTCTGTACTGCCAGGTCCGGGTCGGCGGCTGCACTGCG GATGAGACCGGTGCGACTCATGAAGGTGTTCGTCACCCGCAGGATACCCGCCGA GGGTAGGGTCGCGCTCGCCCGGGCGGCAGACTGTGAGGTGGAGCAGTGGGACT CGGATGAGCCCATCCCTGCCAAGGAGCTAGAGCGAGGTGTGGCGGGGGCCCAC GGCCTGCTCTGCCTCCTCTCCGACCACGTGGACAAGAGGATCCTGGATGCTGCA GGGGCCAATCTCAAAGTCATCAGCACCATGTCTGTGGGCATCGACCACTTGGCT TTGGATGAAATCAAGAAGCGTGGGATCCGAGTTGGCTACACCCCAGATGTCCTG ACAGATACCACCGCCGAACTCGCAGTCTCCCTGCTACTTACCACCTGCCGCCGGT TGCCGGAGGCCATCGAGGAAGTGAAGAATGGTGGCTGGACCTCGTGGAAGCCC CTCTGGCTGTGTGGCTATGGACTCACGCAGAGCACTGTCGGCATCATCGGGCTG GGGCGCATAGGCCAGGCCATTGCTCGGCGTCTGAAACCATTCGGTGTCCAGAGA TTTCTGTACACAGGGCGCCAGCCCAGGCCTGAGGAAGCAGCAGAATTCCAGGCA GAGTTTGTGTCTACCCCTGAGCTGGCTGCCCAATCTGATTTCATCGTCGTGGCCT

[0826]

		GCTCCTTAACACCTGCAACCGAGGGACTCTGCAACAAGGACTTCTTCCAGAAGA TGAAGGAAACAGCTGTGTTCATCAACATCAGCAGGGGCGACGTCGTAAACCAG GACGACCTGTACCAGGCCTTGGCCAGTGGTAAGATTGCAGCTGCTGGACTGGAT GTGACGAGCCCAGAACCACTGCCTACAAACCACCCTCTCCTGACCCTGAAGAAC TGTGTGATTCTGCCCCACATTGGCAGTGCCACCCACAGAACCCGCAACACCATG TCCTTGTTGGCAGCTAACAACTTGCTGGCTGGCCTGAGAGGGGAGCCGATGCCT AGTGAACTCAAGCTGTAGCCAAACAGTAGAGATGGAGGGCCGGGAAGCAAACC GTGCCCTGGTATTGTCAGACACACCCAGGCTTGATTTGGATCCACAGGCAGAGC CAAGGGAAGGTGTGATTCTCTGAGGAAAGAGTGATTCTGATATATGTACTTGTC ACATTGGTGTTGGACACATTTGCGCCAAAAGTATGGTAATTCTATTATTAAATAA TTCTCTGAGA
7182	人ITFG1转录变体1 mRNA NM_030790.5 (GI:1653961895版本5)	GGGGGCTGAGGGGCTGCCATGGCGGCGGCGGGCCGGCTCCCGAGCTCCTGGGC CCTCTTCTCGCCGCTCCTCGCAGGGCTTGCACTACTGGGAGTCGGGCCGGTCCCA GCGCGGGCGCTGCACAACGTCACGGCCGAGCTCTTTGGGGCCGAGGCCTGGGGC ACCCTTGCGGCTTTCGGGGACCTCAACTCCGACAAGCAGACGGATCTCTTCGTG CTGCGGGAAAGAAATGACTTAATCGTCTTTTTGGCAGACCAGAATGCACCCTAT TTTAAACCCAAAGTAAAGGTATCTTTCAAGAATCACAGTGCATTGATAACAAGT GTAGTCCCTGGGGATTATGATGGAGATTCTCAAATGGATGTCCTTCTGACATATC TTCCCAAAAATTATGCCAAGAGTGAATTAGGAGCTGTTATCTTCTGGGGACAAA ATCAAACATTAGATCCTAACAATATGACCATACTCAATAGGACTTTTCAAGATG AGCCACTAATTATGGATTTCAATGGTGATCTAATTCCTGATATTTTTGGTATCAC AAATGAATCCAACCAGCCACAGATACTATTAGGAGGGAATTTATCATGGCATCC AGCATTGACCACTACAAGTAAAATGCGAATTCCACATTCTCATGCATTTATTGAT CTGACTGAAGATTTTACAGCAGATTTATTCCTGACGACATTGAATGCCACCACTA GTACCTTCCAGTTTGAAATATGGGAAAATTTGGATGGAAACTTCTCTGTCAGTAC TATATTGGAAAAACCTCAAAATATGATGGTGGTTGGACAGTCAGCATTTGCAGA CTTTGATGGAGATGGACACATGGATCATTTACTGCCAGGCTGTGAAGATAAAAA TTGCCAAAAGAGTACCATCTACTTAGTGAGATCTGGGATGAAGCAGTGGGTTCC AGTCCTACAAGATTTCAGCAATAAGGGCACACTCTGGGGCTTTGTGCCATTTGTG GATGAACAGCAACCAACTGAAATACCAATTCCAATTACCCTTCATATTGGAGAC TACAATATGGATGGCTATCCAGACGCTCTGGTCATACTAAAGAACACATCTGGA AGCAACCAGCAGGCCTTTTTACTGGAGAACGTCCCTTGTAATAATGCAAGCTGT GAAGAGGCGCGTCGAATGTTTAAAGTCTACTGGGAGCTGACAGACCTAAATCAA ATTAAGGATGCCATGGTTGCCACCTTCTTTGACATTTACGAAGATGGAATCTTGG ACATTGTAGTGCTAAGTAAAGGATATACAAAGAATGATTTTGCCATTCATACAC TAAAAAATAACTTTGAAGCAGATGCTTATTTTGTTAAAGTTATTGTTCTTAGTGG TCTGTGTTCTAATGACTGTCCTCGTAAGATAACACCCTTTGGAGTGAATCAACCT GGACCTTATATCATGTATACAACTGTAGATGCAAATGGGTATCTGAAAAATGGA TCAGCTGGCCAACTCAGCCAATCCGCACATTTAGCTCTCCAACTACCATACAAC GTGCTTGGTTTAGGTCGGAGCGCAAATTTTCTTGACCATCTCTACGTTGGTATTC CCCGTCCATCTGGAGAAAAATCTATACGAAAACAAGAGTGGACTGCAATCATTC CAAATTCCCAGCTAATTGTCATTCCATACCCTCACAATGTCCCTCGAAGTTGGAG TGCCAAACTGTATCTTACACCAAGTAATATTGTTCTGCTTACTGCTATAGCTCTC ATCGGTGTCTGTGTTTTCATCTTGGCAATAATTGGCATTTTACATTGGCAGGAAA AGAAAGCAGATGATAGAGAAAAACGACAAGAAGCCCACCGGTTTCATTTTGAT GCTATGTGACTTGCCTTTAATATTACATAATGGAATGGCTGTTCACTTGATTAGT TGAAACACAAATTCTGGCTTGAAAAAATAGGGGAGATTAAATATTATTTATAAA TGATGTATCCCATGGTAATTATTGGAAAGTATTCAAATAAATATGGTTTGAATAT GTCACAAGGTCTTTTTTTTTTAAAGCACTTTGTATATAAAAATTTGGGTTCTCTATT CTGTAGTGCTGTACATTTTTGTTCCTTTGTGGAATGTGTTGCATGTACTCCAGTGT TTGTGTATTTATAATCTTATTTGCATCATGATGATGGAAAAAGTTGTGTAAATAA AAATAATTAAATGAGCAGGAATTTTTGTGTCCACTTGACTTGGTCTTGCTTCTTA TTCTAATGATGCAAATTATACTTTTGTGAATATATCACGGAGTCATTAGGCATTC AGCTTCATCACAGCAGGTCAGGGGTCTCACTGATGGCATACAATATAGTGATCG GGTACTCTGACTTGGTAGCACAGTAAGACAGACTTGCCTTAAACTCCTAATTCA ACCACTTACAAAGTCATTGTTTGAACTTGGCTCTTGTTTAACCTCTGTAAACCTC AGTTTTCTTGTTTATTCAGTGGGGCTAATACTTGAGTTACTGTAAACATTAAATG GGATGATGTATGTGAAGTGCTTAGCTTGGTGCCTAGCACAGAGTAAGTGGTCAA TATGTGGTAGTTGTCATTATTAATATTTTAGATGATCTTATTAGACTTATACATCT AATTATAGAAATACATAGACTTGATAGAATTTTATTTTCAGGCATGAAGAAATA TTCTTTGGAAAAGCTAAATTTTTGGTGATTGACATAAAGATTTACTTGCTCATAT TAACTAAAAATTATAGTACTCTCCAAGAATTAATGTGCCCTAAAAATTTTCCTCC AAAAACTTATCCTTATCATGTGATAATGAAGAACATTTGATTTCTTGAAAGGAA ACTGCTGTAGGCAGCATCTGGGAATGCAAATCTTCAATCACATTTCTATTCTCAA ACACTTGGAGAAGTCTATAATTTACATTCAGACTTCAATGCAAATTTTGTATTGT GAACTTCACATTTCCAAAAAGTTACTTTAAAAAGACTTTAAGACTGAAAAAAAA AAGTTTATCAATGCTAATAATTTTCTAGTATGCAAATGGACATGTGATGCCTATA AAACACAAAAATTTCTCTGAAAACAATTTTGTTCTTATTTTTTTCTTTATAGTTCA CTGAGATTGGCATGTGTTTTTACTTTGTATCTAAGCATGTTAACATGTCTTCTTAA

[0827]

		TAAATATTCCTTATTGAAA
7183	人ABCC4转录变体1 mRNA NM_005845.5 (GI:1813751621版本5)	GCTTCACAGGCTCCAGCCGAGCGGACAGGCGTGGCGGCCGGAGCCCCAGCATCC CTGCTTGAGGTCCAGGAGCGGAGCCCGCGGCCACCGCCGCCTGATCAGCGCGAC CCCGGCCCGCGCCCGCCCCGCCCGGCAAGATGCTGCCCGTGTACCAGGAGGTGA AGCCCAACCCGCTGCAGGACGCGAACCTCTGCTCACGCGTGTTCTTCTGGTGGCT CAATCCCTTGTTTAAAATTGGCCATAAACGGAGATTAGAGGAAGATGATATGTA TTCAGTGCTGCCAGAAGACCGCTCACAGCACCTTGGAGAGGAGTTGCAAGGGTT CTGGGATAAAGAAGTTTTAAGAGCTGAGAATGACGCACAGAAGCCTTCTTTAAC AAGAGCAATCATAAAGTGTTACTGGAAATCTTATTTAGTTTTGGGAATTTTTACG TTAATTGAGGAAAGTGCCAAAGTAATCCAGCCCATATTTTTGGGAAAAATTATT AATTATTTTGAAAATTATGATCCCATGGATTCTGTGGCTTTGAACACAGCGTACG CCTATGCCACGGTGCTGACTTTTTGCACGCTCATTTTGGCTATACTGCATCACTT ATATTTTTATCACGTTCAGTGTGCTGGGATGAGGTTACGAGTAGCCATGTGCCAT ATGATTTATCGGAAGGCACTTCGTCTTAGTAACATGGCCATGGGGAAGACAACC ACAGGCCAGATAGTCAATCTGCTGTCCAATGATGTGAACAAGTTTGATCAGGTG ACAGTGTTCTTACACTTCCTGTGGGCAGGACCACTGCAGGCGATTGCAGTGACT GCCCTACTCTGGATGGAGATAGGAATATCGTGCCTTGCTGGGATGGCAGTTCTA ATCATTCTCCTGCCCTTGCAAAGCTGTTTTGGGAAGTTGTTCTCATCACTGAGGA GTAAAACTGCAACTTTCACGGATGCCAGGATCAGGACCATGAATGAAGTTATAA CTGGTATAAGGATAATAAAAATGTACGCCTGGGAAAAGTCATTTTCAAATCTTA TTACCAATTTGAGAAAGAAGGAGATTTCCAAGATTCTGAGAAGTTCCTGCCTCA GAGGGATGAATTTGGCTTCATTTTTCAGTGCAAGCAAAATCATCGTGTTTGTGAC CTTCACCACCTACGTGCTCCTCGGCAGTGTGATCACAGCCAGCCGCGTGTTCGTG GCAGTGACGCTGTATGGGGCTGTGCGGCTGACGGTTACCCTCTTCTTCCCCTCAG CCATTGAGAGGGTGTCAGAGGCAATCGTCAGCATCCGAAGAATCCAGACCTTTT TGCTACTTGATGAGATATCACAGCGCAACCGTCAGCTGCCGTCAGATGGTAAAA AGATGGTGCATGTGCAGGATTTTACTGCTTTTTGGGATAAGGCATCAGAGACCC CAACTCTACAAGGCCTTTCCTTTACTGTCAGACCTGGCGAATTGTTAGCTGTGGT CGGCCCCGTGGGAGCAGGGAAGTCATCACTGTTAAGTGCCGTGCTCGGGGAATT GGCCCCAAGTCACGGGCTGGTCAGCGTGCATGGAAGAATTGCCTATGTGTCTCA GCAGCCCTGGGTGTTCTCGGGAACTCTGAGGAGTAATATTTTATTTGGGAAGAA ATACGAAAAGGAACGATATGAAAAAGTCATAAAGGCTTGTGCTCTGAAAAAGG ATTTACAGCTGTTGGAGGATGGTGATCTGACTGTGATAGGAGATCGGGGAACCA CGCTGAGTGGAGGGCAGAAAGCACGGGTAAACCTTGCAAGAGCAGTGTATCAA GATGCTGACATCTATCTCCTGGACGATCCTCTCAGTGCAGTAGATGCGGAAGTT AGCAGACACTTGTTCGAACTGTGTATTTGTCAAATTTTGCATGAGAAGATCACA ATTTTAGTGACTCATCAGTTGCAGTACCTCAAAGCTGCAAGTCAGATTCTGATAT TGAAAGATGGTAAAATGGTGCAGAAGGGGACTTACACTGAGTTCCTAAAATCTG GTATAGATTTTGGCTCCCTTTTAAAGAAGGATAATGAGGAAAGTGAACAACCTC CAGTTCCAGGAACTCCCACACTAAGGAATCGTACCTTCTCAGAGTCTTCGGTTTG GTCTCAACAATCTTCTAGACCCTCCTTGAAAGATGGTGCTCTGGAGAGCCAAGA TACAGAGAATGTCCCAGTTACACTATCAGAGGAGAACCGTTCTGAAGGAAAAGT TGGTTTTCAGGCCTATAAGAATTACTTCAGAGCTGGTGCTCACTGGATTGTCTTC ATTTTCCTTATTCTCCTAAACACTGCAGCTCAGGTTGCCTATGTGCTTCAAGATT GGTGGCTTTCATACTGGGCAAACAAACAAAGTATGCTAAATGTCACTGTAAATG GAGGAGGAAATGTAACCGAGAAGCTAGATCTTAACTGGTACTTAGGAATTTATT CAGGTTTAACTGTAGCTACCGTTCTTTTTGGCATAGCAAGATCTCTATTGGTATT CTACGTCCTTGTTAACTCTTCACAAACTTTGCACAACAAAATGTTTGAGTCAATT CTGAAAGCTCCGGTATTATTCTTTGATAGAAATCCAATAGGAAGAATTTTAAATC GTTTCTCCAAAGACATTGGACACTTGGATGATTTGCTGCCGCTGACGTTTTTAGA TTTCATCCAGACATTGCTACAAGTGGTTGGTGTGGTCTCTGTGGCTGTGGCCGTG ATTCCTTGGATCGCAATACCCTTGGTTCCCCTTGGAATCATTTTCATTTTTCTTCG GCGATATTTTTTGGAAACGTCAAGAGATGTGAAGCGCCTGGAATCTACAACTCG GAGTCCAGTGTTTTCCCACTTATCATCTTCTCTCCAGGGGCTCTGGACCATCCGG GCATACAAAGCAGAAGAGAGGTGTCAGGAACTGTTTGATGCACACCAGGATTTA CATTCAGAGGCTTGGTTCTTGTTTTTGACAACGTCCCGCTGGTTTGCCGTCCGTCT GGATGCCATCTGTGCCATGTTTGTCATCATCGTTGCCTTTGGGTCCCTGATTCTG GCAAAAACTCTGGATGCCGGGCAGGTTGGTTTGGCACTGTCCTATGCCCTCACG CTCATGGGGATGTTTCAGTGGTGTGTTCGACAAAGTGCTGAAGTTGAGAATATG ATGATCTCAGTAGAAAGGGTCATTGAATACACAGACCTTGAAAAAGAAGCACCT TGGGAATATCAGAAACGCCCACCACCAGCCTGGCCCCATGAAGGAGTGATAATC TTTGACAATGTGAACTTCATGTACAGTCCAGGTGGGCCTCTGGTACTGAAGCATC TGACAGCACTCATTAAATCACAAGAAAAGGTTGGCATTGTGGGAAGAACCGGA GCTGGAAAAAGTTCCCTCATCTCAGCCCTTTTTAGATTGTCAGAACCCGAAGGTA AAATTTGGATTGATAAGATCTTGACAACTGAAATTGGACTTCACGATTTAAGGA AGAAGATGTCAATCATACCTCAGGAACCTGTTTTGTTCACTGGAACAATGAGGA AAAACCTGGATCCCTTTAATGAGCACACGGATGAGGAACTGTGGAATGCCTTAC AAGAGGTACAACTTAAAGAAACCATTGAAGATCTTCCTGGTAAAATGGATACTG

[0828]

		AATTAGCAGAATCAGGATCCAATTTTAGTGTTGGACAAAGACAACTGGTGTGCC TTGCCAGGGCAATTCTCAGGAAAAATCAGATATTGATTATTGATGAAGCGACGG CAAATGTGGATCCAAGAACTGATGAGTTAATACAAAAAAAAATCCGGGAGAAA TTTGCCCACTGCACCGTGCTAACCATTGCACACAGATTGAACACCATTATTGACA GCGACAAGATAATGGTTTTAGATTCAGGAAGACTGAAAGAATATGATGAGCCGT ATGTTTTGCTGCAAAATAAAGAGAGCCTATTTTACAAGATGGTGCAACAACTGG GCAAGGCAGAAGCCGCTGCCCTCACTGAAACAGCAAAACAGGTATACTTCAAA AGAAATTATCCACATATTGGTCACACTGACCACATGGTTACAAACACTTCCAAT GGACAGCCCTCGACCTTAACTATTTTCGAGACAGCACTGTGAATCCAACCAAAA TGTCAAGTCCGTTCCGAAGGCATTTTCCACTAGTTTTTGGACTATGTAAACCACA TTGTACTTTTTTTTACTTTGGCAACAAATATTTATACATACAAGATGCTAGTTCAT TTGAATATTTCTCCCAACTTATCCAAGGATCTCCAGCTCTAACAAAATGGTTTAT TTTTATTTAAATGTCAATAGTTGTTTTTTAAAATCCAAATCAGAGGTGCAGGCCA CCAGTTAAATGCCGTCTATCAGGTTTTGTGCCTTAAGAGACTACAGAGTCAAAG CTCATTTTTAAAGGAGTAGGACAAAGTTGTCACAGGTTTTTGTTGTTGTTTTTATT GCCCCCAAAATTACATGTTAATTTCCATTTATATCAGGGATTCTATTTACTTGAA GACTGTGAAGTTGCCATTTTGTCTCATTGTTTTCTTTGACATAACTAGGATCCATT ATTTCCCCTGAAGGCTTCTTGTTAGAAAATAGTACAGTTACAACCAATAGG AACAACAAAAAGAAAAAGTTTGTGACATTGTAGTAGGGAGTGTGTACCCCTTAC TCCCCATCAAAAAAAAAAATGGATACATGGTTAAAGGATAGAAGGGCAATATTT TATCATATGTTCTAAAAGAGAAGGAAGAGAAAATACTACTTTCTCAAAATGGAA GCCCTTAAAGGTGCTTTGATACTGAAGGACACAAATGTGACCGTCCATCCTCCTT TAGAGTTGCATGACTTGGACACGGTAACTGTTGCAGTTTTAGACTCAGCATTGTG ACACTTCCCAAGAAGGCCAAACCTCTAACCGACATTCCTGAAATACGTGGCATT ATTCTTTTTTGGATTTCTCATTTATGGAAGGCTAACCCTCTGTTGACTGTAAGCCT TTTGGTTTGGGCTGTATTGAAATCCTTTCTAAATTGCATGAATAGGCTCTGCTAA CGTGATGAGACAAACTGAAAATTATTGCAAGCATTGACTATAATTATGCAGTAC GTTCTCAGGATGCATCCAGGGGTTCATTTTCATGAGCCTGTCCAGGTTAGTTTAC TCCTGACCACTAATAGCATTGTCATTTGGGCTTTCTGTTGAATGAATCAACAAAC CACAATACTTCCTGGGACCTTTTGTACTTTATTTGAACTATGAGTCTTTAATTTTT CCTGATGATGGTGGCTGTAATATGTTGAGTTCAGTTTACTAAAGGTTTTACTATT ATGGTTTGAAGTGGAGTCTCATGACCTCTCAGAATAAGGTGTCACCTCCCTGAA ATTGCATATATGTATATAGACATGCACACGTGTGCATTTGTTTGTATACATATAT TTGTCCTTCGTATAGCAAGTTTTTTGCTCATCAGCAGAGAGCAACAGATGTTTTA TTGAGTGAAGCCTTAAAAAGCACACACCACACACAGCTAACTGCCAAAATACAT TGACCGTAGTAGCTGTTCAACTCCTAGTACTTAGAAATACACGTATGGTTAATGT TCAGTCCAACAAACCACACACAGTAAATGTTTATTAATAGTCATGGTTCGTATTT TAGGTGACTGAAATTGCATCAGTGATCATAATGAGGTTTGTTAAAACGATAGCT ATATTCAAAATGTCTATATGTTTATTTGGACTTTTGAGGTTAAAGACAGTCATAT AAACGTCCTGTTTCTGTTTTAATGTTATCATAGAATTTTTTAATGAAACTAAATTC AATTGAAATAAATGATAGTTTTCATCTCCA
7184	人ABCC4转录变体2 mRNA NM_001105515.3 (GI:1677498821版本3)	GCTTCACAGGCTCCAGCCGAGCGGACAGGCGTGGCGGCCGGAGCCCCAGCATCC CTGCTTGAGGTCCAGGAGCGGAGCCCGCGGCCACCGCCGCCTGATCAGCGCGAC CCCGGCCCGCGCCCGCCCCGCCCGGCAAGATGCTGCCCGTGTACCAGGAGGTGA AGCCCAACCCGCTGCAGGACGCGAACCTCTGCTCACGCGTGTTCTTCTGGTGGCT CAATCCCTTGTTTAAAATTGGCCATAAACGGAGATTAGAGGAAGATGATATGTA TTCAGTGCTGCCAGAAGACCGCTCACAGCACCTTGGAGAGGAGTTGCAAGGGTT CTGGGATAAAGAAGTTTTAAGAGCTGAGAATGACGCACAGAAGCCTTCTTTAAC AAGAGCAATCATAAAGTGTTACTGGAAATCTTATTTAGTTTTGGGAATTTTTACG TTAATTGAGGAAAGTGCCAAAGTAATCCAGCCCATATTTTTGGGAAAAATTATT AATTATTTTGAAAATTATGATCCCATGGATTCTGTGGCTTTGAACACAGCGTACG CCTATGCCACGGTGCTGACTTTTTGCACGCTCATTTTGGCTATACTGCATCACTT ATATTTTTATCACGTTCAGTGTGCTGGGATGAGGTTACGAGTAGCCATGTGCCAT ATGATTTATCGGAAGGCACTTCGTCTTAGTAACATGGCCATGGGGAAGACAACC ACAGGCCAGATAGTCAATCTGCTGTCCAATGATGTGAACAAGTTTGATCAGGTG ACAGTGTTCTTACACTTCCTGTGGGCAGGACCACTGCAGGCGATTGCAGTGACT GCCCTACTCTGGATGGAGATAGGAATATCGTGCCTTGCTGGGATGGCAGTTCTA ATCATTCTCCTGCCCTTGCAAAGCTGTTTTGGGAAGTTGTTCTCATCACTGAGGA GTAAAACTGCAACTTTCACGGATGCCAGGATCAGGACCATGAATGAAGTTATAA CTGGTATAAGGATAATAAAAATGTACGCCTGGGAAAAGTCATTTTCAAATCTTA TTACCAATTTGAGAAAGAAGGAGATTTCCAAGATTCTGAGAAGTTCCTGCCTCA GAGGGATGAATTTGGCTTCATTTTTCAGTGCAAGCAAAATCATCGTGTTTGTGAC CTTCACCACCTACGTGCTCCTCGGCAGTGTGATCACAGCCAGCCGCGTGTTCGTG GCAGTGACGCTGTATGGGGCTGTGCGGCTGACGGTTACCCTCTTCTTCCCCTCAG CCATTGAGAGGGTGTCAGAGGCAATCGTCAGCATCCGAAGAATCCAGACCTTTT TGCTACTTGATGAGATATCACAGCGCAACCGTCAGCTGCCGTCAGATGGTAAAA AGATGGTGCATGTGCAGGATTTTACTGCTTTTTGGGATAAGGCATCAGAGACCC CAACTCTACAAGGCCTTTCCTTTACTGTCAGACCTGGCGAATTGTTAGCTGTGGT CGGCCCCGTGGGAGCAGGGAAGTCATCACTGTTAAGTGCCGTGCTCGGGGAATT

[0829]

		GGCCCCAAGTCACGGGCTGGTCAGCGTGCATGGAAGAATTGCCTATGTGTCTCA GCAGCCCTGGGTGTTCTCGGGAACTCTGAGGAGTAATATTTTATTTGGGAAGAA ATACGAAAAGGAACGATATGAAAAAGTCATAAAGGCTTGTGCTCTGAAAAAGG ATTTACAGCTGTTGGAGGATGGTGATCTGACTGTGATAGGAGATCGGGGAACCA CGCTGAGTGGAGGGCAGAAAGCACGGGTAAACCTTGCAAGAGCAGTGTATCAA GATGCTGACATCTATCTCCTGGACGATCCTCTCAGTGCAGTAGATGCGGAAGTT AGCAGACACTTGTTCGAACTGTGTATTTGTCAAATTTTGCATGAGAAGATCACA ATTTTAGTGACTCATCAGTTGCAGTACCTCAAAGCTGCAAGTCAGATTCTGATAT TGAAAGATGGTAAAATGGTGCAGAAGGGGACTTACACTGAGTTCCTAAAATCTG GTATAGATTTTGGCTCCCTTTTAAAGAAGGATAATGAGGAAAGTGAACAACCTC CAGTTCCAGGAACTCCCACACTAAGGAATCGTACCTTCTCAGAGTCTTCGGTTTG GTCTCAACAATCTTCTAGACCCTCCTTGAAAGATGGTGCTCTGGAGAGCCAAGA TACAGAGAATGTCCCAGTTACACTATCAGAGGAGAACCGTTCTGAAGGAAAAGT TGGTTTTCAGGCCTATAAGAATTACTTCAGAGCTGGTGCTCACTGGATTGTCTTC ATTTTCCTTATTCTCCTAAACACTGCAGCTC AGGTTGCCTATGTGCTTCAAGATTGGTGGCTTTCATACTGGGCAAACAAACAAA GTATGCTAAATGTCACTGTAAATGGAGGAGGAAATGTAACCGAGAAGCTAGATC TTAACTGGTACTTAGGAATTTATTCAGGTTTAACTGTAGCTACCGTTCTTTTTGGC ATAGCAAGATCTCTATTGGTATTCTACGTCCTTGTTAACTCTTCACAAACTTTGC ACAACAAAATGTTTGAGTCAATTCTGAAAGCTCCGGTATTATTCTTTGATAGAAA TCCAATAGGAAGAATTTTAAATCGTTTCTCCAAAGACATTGGACACTTGGATGA TTTGCTGCCGCTGACGTTTTTAGATTTCATCCAGAGATGGGATCTCGCTGTGTTG TCCTGGCTGGTCTCAAACTCCTAGGCTCAAGCAATCCTCCTCCCTCCTCAAGCAA ACCTCAGTGCTGGGATTATAGGCATGAGCCACTGTACCTGGCTAAATGTTGTTTT TTTGATATTCAATTTTTGTTTATAGAATTTTCATTTGTTTTGCTCTTATACTTTTCA TCTTTTTATGTTTATTGACCAATTAAATATCATTTGGGTAAGCACCTATTTAAGTG TCTTAACAATTTTTCTATTGAGTACTCTGGGTTTTTGTTTTGTTTTTCTTACTGATT TGTAGAATTCTTTATGTATTCTGAATTGCAGATACCTTCCTTCTGTACTAATGCTT ATCTTTTTAGCCCTGTAATATTGTGTTTTCATAAACATACTTATCAATCTTT
7185	人ABCC4转录变体3 mRNA NM_001301829.2 (GI:1677530022版本2)	GCTTCACAGGCTCCAGCCGAGCGGACAGGCGTGGCGGCCGGAGCCCCAGCATCC CTGCTTGAGGTCCAGGAGCGGAGCCCGCGGCCACCGCCGCCTGATCAGCGCGAC CCCGGCCCGCGCCCGCCCCGCCCGGCAAGATGCTGCCCGTGTACCAGGAGGTGA AGCCCAACCCGCTGCAGGACGCGAACCTCTGCTCACGCGTGTTCTTCTGGTGGCT CAATCCCTTGTTTAAAATTGGCCATAAACGGAGATTAGAGGAAGATGATATGTA TTCAGTGCTGCCAGAAGACCGCTCACAGCACCTTGGAGAGGAGTTGCAAGGGTT CTGGGATAAAGAAGTTTTAAGAGCTGAGAATGACGCACAGAAGCCTTCTTTAAC AAGAGCAATCATAAAGTGTTACTGGAAATCTTATTTAGTTTTGGGAATTTTTACG TTAATTGAGGAAAGTGCCAAAGTAATCCAGCCCATATTTTTGGGAAAAATTATT AATTATTTTGAAAATTATGATCCCATGGATTCTGTGGCTTTGAACACAGCGTACG CCTATGCCACGGTGCTGACTTTTTGCACGCTCATTTTGGCTATACTGCATCACTT ATATTTTTATCACGTTCAGTGTGCTGGGATGAGGTTACGAGTAGCCATGTGCCAT ATGATTTATCGGAAGGCACTTCGTCTTAGTAACATGGCCATGGGGAAGACAACC ACAGGCCAGATAGTCAATCTGCTGTCCAATGATGTGAACAAGTTTGATCAGGTG ACAGTGTTCTTACACTTCCTGTGGGCAGGACCACTGCAGGCGATTGCAGTGACT GCCCTACTCTGGATGGAGATAGGAATATCGTGCCTTGCTGGGATGGCAGTTCTA ATCATTCTCCTGCCCTTGCAAAGCTGTTTTGGGAAGTTGTTCTCATCACTGAGGA GTAAAACTGCAACTTTCACGGATGCCAGGATCAGGACCATGAATGAAGTTATAA CTGGTATAAGGATAATAAAAATGTACGCCTGGGAAAAGTCATTTTCAAATCTTA TTACCAATTTGAGAAAGAAGGAGATTTCCAAGATTCTGAGAAGTTCCTGCCTCA GAGGGATGAATTTGGCTTCATTTTTCAGTGCAAGCAAAATCATCGTGTTTGTGAC CTTCACCACCTACGTGCTCCTCGGCAGTGTGATCACAGCCAGCCGCGTGTTCGTG GCAGTGACGCTGTATGGGGCTGTGCGGCTGACGGTTACCCTCTTCTTCCCCTCAG CCATTGAGAGGGTGTCAGAGGCAATCGTCAGCATCCGAAGAATCCAGACCTTTT TGCTACTTGATGAGATATCACAGCGCAACCGTCAGCTGCCGTCAGATGGTAAAA AGATGGTGCATGTGCAGGATTTTACTGCTTTTTGGGATAAGGCATCAGAGACCC CAACTCTACAAGGCCTTTCCTTTACTGTCAGACCTGGCGAATTGTTAGCTGTGGT CGGCCCCGTGGGAGCAGGGAAGTCATCACTGTTAAGTGCCGTGCTCGGGGAATT GGCCCCAAGTCACGGGCTGGTCAGCGTGCATGGAAGAATTGCCTATGTGTCTCA GCAGCCCTGGGTGTTCTCGGGAACTCTGAGGAGTAATATTTTATTTGGGAAGAA ATACGAAAAGGAACGATATGAAAAAGTCATAAAGGCTTGTGCTCTGAAAAAGG ATTTACAGCTGTTGGAGGATGGTGATCTGACTGTGATAGGAGATCGGGGAACCA CGCTGAGTGGAGGGCAGAAAGCACGGGTAAACCTTGCAAGAGCAGTGTATCAA GATGCTGACATCTATCTCCTGGACGATCCTCTCAGTGCAGTAGATGCGGAAGTT AGCAGACACTTGTTCGAACTGTGTATTTGTCAAATTTTGCATGAGAAGATCACA ATTTTAGTGACTCATCAGTTGCAGTACCTCAAAGCTGCAAGTCAGATTCTGATAT TGAAAGATGGTAAAATGGTGCAGAAGGGGACTTACACTGAGTTCCTAAAATCTG GTATAGATTTTGGCTCCCTTTTAAAGAAGGATAATGAGGAAAGTGAACAACCTC CAGTTCCAGGAACTCCCACACTAAGGAATCGTACCTTCTCAGAGTCTTCGGTTTG GTCTCAACAATCTTCTAGACCCTCCTTGAAAGATGGTGCTCTGGAGAGCCAAGA

[0830]

		TGTTGCCTATGTGCTTCAAGATTGGTGGCTTTCATACTGGGCAAACAAACAAAGT ATGCTAAATGTCACTGTAAATGGAGGAGGAAATGTAACCGAGAAGCTAGATCTT AACTGGTACTTAGGAATTTATTCAGGTTTAACTGTAGCTACCGTTCTTTTTGGCA TAGCAAGATCTCTATTGGTATTCTACGTCCTTGTTAACTCTTCACAAACTTTGCA CAACAAAATGTTTGAGTCAATTCTGAAAGCTCCGGTATTATTCTTTGATAGAAAT CCAATAGGAAGAATTTTAAATCGTTTCTCCAAAGACATTGGACACTTGGATGAT TTGCTGCCGCTGACGTTTTTAGATTTCATCCAGACATTGCTACAAGTGGTTGGTG TGGTCTCTGTGGCTGTGGCCGTGATTCCTTGGATCGCAATACCCTTGGTTCCCCT TGGAATCATTTTCATTTTTCTTCGGCGATATTTTTTGGAAACGTCAAGAGATGTG AAGCGCCTGGAATCTACAACTCGGAGTCCAGTGTTTTCCCACTTATCATCTTCTC TCCAGGGGCTCTGGACCATCCGGGCATACAAAGCAGAAGAGAGGTGTCAGGAA CTGTTTGATGCACACCAGGATTTACATTCAGAGGCTTGGTTCTTGTTTTTGACAA CGTCCCGCTGGTTTGCCGTCCGTCTGGATGCCATCTGTGCCATGTTTGTCATCAT CGTTGCCTTTGGGTCCCTGATTCTGGCAAAAACTCTGGATGCCGGGCAGGTTGGT TTGGCACTGTCCTATGCCCTCACGCTCATGGGGATGTTTCAGTGGTGTGTTCGAC AAAGTGCTGAAGTTGAGAATATGATGATCTCAGTAGAAAGGGTCATTGAATACA CAGACCTTGAAAAAGAAGCACCTTGGGAATATCAGAAACGCCCACCACCAGCCT GGCCCCATGAAGGAGTGATAATCTTTGACAATGTGAACTTCATGTACAGTCCAG GTGGGCCTCTGGTACTGAAGCATCTGACAGCACTCATTAAATCACAAGAAAAGG TTGGCATTGTGGGAAGAACCGGAGCTGGAAAAAGTTCCCTCATCTCAGCCCTTT TTAGATTGTCAGAACCCGAAGGTAAAATTTGGATTGATAAGATCTTGACAACTG AAATTGGACTTCACGATTTAAGGAAGAAGATGTCAATCATACCTCAGGAACCTG TTTTGTTCACTGGAACAATGAGGAAAAACCTGGATCCCTTTAATGAGCACACGG ATGAGGAACTGTGGAATGCCTTACAAGAGGTACAACTTAAAGAAACCATTGAA GATCTTCCTGGTAAAATGGATACTGAATTAGCAGAATCAGGATCCAATTTTAGT GTTGGACAAAGACAACTGGTGTGCCTTGCCAGGGCAATTCTCAGGAAAAATCAG ATATTGATTATTGATGAAGCGACGGCAAATGTGGATCCAAGAACTGATGAGTTA ATACAAAAAAAAATCCGGGAGAAATTTGCCCACTGCACCGTGCTAACCATTGCA CACAGATTGAACACCATTATTGACAGCGACAAGATAATGGTTTTAGATTCAGGA AGACTGAAAGAATATGATGAGCCGTATGTTTTGCTGCAAAATAAAGAGAGCCTA TTTTACAAGATGGTGCAACAACTGGGCAAGGCAGAAGCCGCTGCCCTCACTGAA ACAGCAAAACAGGTATACTTCAAAAGAAATTATCCACATATTGGTCACACTGAC CACATGGTTACAAACACTTCCAATGGACAGCCCTCGACCTTAACTATTTTCGAGA CAGCACTGTGAATCCAACCAAAATGTCAAGTCCGTTCCGAAGGCATTTTCCACT AGTTTTTGGACTATGTAAACCACATTGTACTTTTTTTTACTTTGGCAACAAATATT TATACATACAAGATGCTAGTTCATTTGAATATTTCTCCCAACTTATCCAAGGATC TCCAGCTCTAACAAAATGGTTTATTTTTATTTAAATGTCAATAGTTGTTTTTTAAA ATCCAAATCAGAGGTGCAGGCCACCAGTTAAATGCCGTCTATCAGGTTTTGTGC CTTAAGAGACTACAGAGTCAAAGCTCATTTTTAAAGGAGTAGGACAAAGTTGTC ACAGGTTTTTGTTGTTGTTTTTATTGCCCCCAAAATTACATGTTAATTTCCATTTA TATCAGGGATTCTATTTACTTGAAGACTGTGAAGTTGCCATTTTGTCTCATTGTTT TCTTTGACATAACTAGGATCCATTATTTCCCCTGAAGGCTTCTTGTTAGAAAATA GTACAGTTACAACCAATAGGAACAACAAAAAGAAAAAGTTTGTGACATTGTAGT AGGGAGTGTGTACCCCTTACTCCCCATCAAAAAAAAAAATGGATACATGGTTAA AGGATAGAAGGGCAATATTTTATCATATGTTCTAAAAGAGAAGGAAGAGAAAA TACTACTTTCTCAAAATGGAAGCCCTTAAAGGTGCTTTGATACTGAAGGACACA AATGTGACCGTCCATCCTCCTTTAGAGTTGCATGACTTGGACACGGTAACTGTTG CAGTTTTAGACTCAGCATTGTGACACTTCCCAAGAAGGCCAAACCTCTAACCGA CATTCCTGAAATACGTGGCATTATTCTTTTTTGGATTTCTCATTTATGGAAGGCTA ACCCTCTGTTGACTGTAAGCCTTTTGGTTTGGGCTGTATTGAAATCCTTTCTAAAT TGCATGAATAGGCTCTGCTAACGTGATGAGACAAACTGAAAATTATTGCAAGCA TTGACTATAATTATGCAGTACGTTCTCAGGATGCATCCAGGGGTTCATTTTCATG AGCCTGTCCAGGTTAGTTTACTCCTGACCACTAATAGCATTGTCATTTGGGCTTT CTGTTGAATGAATCAACAAACCACAATACTTCCTGGGACCTTTTGTACTTTATTT GAACTATGAGTCTTTAATTTTTCCTGATGATGGTGGCTGTAATATGTTGAGTTCA GTTTACTAAAGGTTTTACTATTATGGTTTGAAGTGGAGTCTCATGACCTCTCAGA ATAAGGTGTCACCTCCCTGAAATTGCATATATGTATATAGACATGCACACGTGT GCATTTGTTTGTATACATATATTTGTCCTTCGTATAGCAAGTTTTTTGCTCATCAG CAGAGAGCAACAGATGTTTTATTGAGTGAAGCCTTAAAAAGCACACACCACACA CAGCTAACTGCCAAAATACATTGACCGTAGTAGCTGTTCAACTCCTAGTACTTAG AAATACACGTATGGTTAATGTTCAGTCCAACAAACCACACACAGTAAATGTTTA TTAATAGTCATGGTTCGTATTTTAGGTGACTGAAATTGCATCAGTGATCATAATG AGGTTTGTTAAAACGATAGCTATATTCAAAATGTCTATATGTTTATTTGGACTTT TGAGGTTAAAGACAGTCATATAAACGTCCTGTTTCTGTTTTAATGTTATCATAGA ATTTTTTAATGAAACTAAATTCAATTGAAATAAATGATAGTTTTCATCTCCA
7186	人ABCC4转录变体4 mRNA NM_001301830.2	GCTTCACAGGCTCCAGCCGAGCGGACAGGCGTGGCGGCCGGAGCCCCAGCATCC CTGCTTGAGGTCCAGGAGCGGAGCCCGCGGCCACCGCCGCCTGATCAGCGCGAC CCCGGCCCGCGCCCGCCCCGCCCGGCAAGATGCTGCCCGTGTACCAGGAGGTGA AGCCCAACCCGCTGCAGGACGCGAACCTCTGCTCACGCGTGTTCTTCTGGTGGCT

[0831]

	(GI:1677498275版本2)	CAATCCCTTGTTTAAAATTGGCCATAAACGGAGATTAGAGGAAGATGATATGTA TTCAGTGCTGCCAGAAGACCGCTCACAGCACCTTGGAGAGGAGTTGCAAGGGTT CTGGGATAAAGAAGTTTTAAGAGCTGAGAATGACGCACAGAAGCCTTCTTTAAC AAGAGCAATCATAAAGTGTTACTGGAAATCTTATTTAGTTTTGGGAATTTTTACG TTAATTGAGGCACTTCGTCTTAGTAACATGGCCATGGGGAAGACAACCACAGGC CAGATAGTCAATCTGCTGTCCAATGATGTGAACAAGTTTGATCAGGTGACAGTG TTCTTACACTTCCTGTGGGCAGGACCACTGCAGGCGATTGCAGTGACTGCCCTAC TCTGGATGGAGATAGGAATATCGTGCCTTGCTGGGATGGCAGTTCTAATCATTCT CCTGCCCTTGCAAAGCTGTTTTGGGAAGTTGTTCTCATCACTGAGGAGTAAAACT GCAACTTTCACGGATGCCAGGATCAGGACCATGAATGAAGTTATAACTGGTATA AGGATAATAAAAATGTACGCCTGGGAAAAGTCATTTTCAAATCTTATTACCAAT TTGAGAAAGAAGGAGATTTCCAAGATTCTGAGAAGTTCCTGCCTCAGAGGGATG AATTTGGCTTCATTTTTCAGTGCAAGCAAAATCATCGTGTTTGTGACCTTCACCA CCTACGTGCTCCTCGGCAGTGTGATCACAGCCAGCCGCGTGTTCGTGGCAGTGA CGCTGTATGGGGCTGTGCGGCTGACGGTTACCCTCTTCTTCCCCTCAGCCATTGA GAGGGTGTCAGAGGCAATCGTCAGCATCCGAAGAATCCAGACCTTTTTGCTACT TGATGAGATATCACAGCGCAACCGTCAGCTGCCGTCAGATGGTAAAAAGATGGT GCATGTGCAGGATTTTACTGCTTTTTGGGATAAGGCATCAGAGACCCCAACTCTA CAAGGCCTTTCCTTTACTGTCAGACCTGGCGAATTGTTAGCTGTGGTCGGCCCCG TGGGAGCAGGGAAGTCATCACTGTTAAGTGCCGTGCTCGGGGAATTGGCCCCAA GTCACGGGCTGGTCAGCGTGCATGGAAGAATTGCCTATGTGTCTCAGCAGCCCT GGGTGTTCTCGGGAACTCTGAGGAGTAATATTTTATTTGGGAAGAAATACGAAA AGGAACGATATGAAAAAGTCATAAAGGCTTGTGCTCTGAAAAAGGATTTACAGC TGTTGGAGGATGGTGATCTGACTGTGATAGGAGATCGGGGAACCACGCTGAGTG GAGGGCAGAAAGCACGGGTAAACCTTGCAAGAGCAGTGTATCAAGATGCTGAC ATCTATCTCCTGGACGATCCTCTCAGTGCAGTAGATGCGGAAGTTAGCAGACAC TTGTTCGAACTGTGTATTTGTCAAATTTTGCATGAGAAGATCACAATTTTAGTGA CTCATCAGTTGCAGTACCTCAAAGCTGCAAGTCAGATTCTGATATTGAAAGATG GTAAAATGGTGCAGAAGGGGACTTACACTGAGTTCCTAAAATCTGGTATAGATT TTGGCTCCCTTTTAAAGAAGGATAATGAGGAAAGTGAACAACCTCCAGTTCCAG GAACTCCCACACTAAGGAATCGTACCTTCTCAGAGTCTTCGGTTTGGTCTCAACA ATCTTCTAGACCCTCCTTGAAAGATGGTGCTCTGGAGAGCCAAGATACAGAGAA TGTCCCAGTTACACTATCAGAGGAGAACCGTTCTGAAGGAAAAGTTGGTTTTCA GGCCTATAAGAATTACTTCAGAGCTGGTGCTCACTGGATTGTCTTCATTTTCCTT ATTCTCCTAAACACTGCAGCTCAGGTTGCCTATGTGCTTCAAGATTGGTGGCTTT CATACTGGGCAAACAAACAAAGTATGCTAAATGTCACTGTAAATGGAGGAGGA AATGTAACCGAGAAGCTAGATCTTAACTGGTACTTAGGAATTTATTCAGGTTTA ACTGTAGCTACCGTTCTTTTTGGCATAGCAAGATCTCTATTGGTATTCTACGTCCT TGTTAACTCTTCACAAACTTTGCACAACAAAATGTTTGAGTCAATTCTGAAAGCT CCGGTATTATTCTTTGATAGAAATCCAATAGGAAGAATTTTAAATCGTTTCTCCA AAGACATTGGACACTTGGATGATTTGCTGCCGCTGACGTTTTTAGATTTCATCCA GAGATGGGATCTCGCTGTGTTGTCCTGGCTGGTCTCAAACTCCTAGGCTCAAGCA ATCCTCCTCCCTCCTCAAGCAAACCTCAGTGCTGGGATTATAGGCATGAGCCACT GTACCTGGCTAAATGTTGTTTTTTTGATATTCAATTTTTGTTTATAGAATTTTCAT TTGTTTTGCTCTTATACTTTTCATCTTTTTATGTTTATTGACCAATTAAATATCATT TGGGTAAGCACCTATTTAAGTGTCTTAACAATTTTTCTATTGAGTACTCTGGGTT TTTGTTTTGTTTTTCTTACTGATTTGTAGAATTCTTTATGTATTCTGAATTGCAGA TACCTTCCTTCTGTACTAATGCTTATCTTTTTAGCCCTGTAATATTGTGTTTTCAT AAACATACTTATCAATCTTT
7187	人PAK3转录变体1 mRNA NM_001128166.3 (GI:1889680926版本3)	AGAGCATCCTCAGCAGCTGCCACCGAAGCAGCCTCCTCCTTCTCTCTTCCTCCTC CTCCTACCACGGCCGCCGCCACCACCGCTGCGGCTGTGATCTCCTATCCCCTCTG GTCCTCCTTCCTCCCCCAGTTCCTGCTCCTCCTCCCATCCCCTGCTCCTCCTGCCC AGCAGCGAAGGGCAGAACCCTCGGCTGCCGCCCTCCTTCGCTCTGACCAAGAAG AGGCTGGAACAGAATAACATACAGAGGACAGCTTTCTCTTCTGAGGAGTCAGAA GTTCAGTTCGCCCAACATGGAATGACTTGAGGAGCTGTGAAATTAGTTGTAACT GAAAATGTCTGACGGTCTGGATAATGAAGAGAAACCCCCGGCTCCTCCACTGAG GATGAATAGTAACAACCGGGATTCTTCAGCACTCAACCACAGCTCCAAACCACT TCCCATGGCCCCTGAAGAGAAGAATAAGAAAGCCAGGCTTCGCTCTATCTTCCC AGGAGGAGGGGATAAAACCAATAAGAAGAAGGAGAAAGAGCGCCCAGAGATC TCTCTTCCTTCAGACTTTGAGCATACGATTCATGTGGGGTTTGATGCAGTCACCG GGGAATTCACTGGAATTCCAGAGCAATGGGCACGATTACTCCAAACTTCCAACA TAACAAAATTGGAACAGAAGAAGAACCCACAAGCTGTTCTAGATGTTCTCAAAT TCTATGATTCCAAAGAAACAGTCAACAACCAGAAATACATGAGCTTTACATCAG GAGATAAAAGTGCACATGGATACATAGCAGCCCATCCTTCGAGTACAAAAACA GCATCTGAGCCTCCATTGGCCCCTCCTGTGTCTGAAGAAGAAGATGAAGAGGAA GAAGAAGAAGAAGATGAAAATGAGCCACCACCAGTTATCGCACCAAGACCAGA GCATACAAAATCAATCTATACTCGTTCTGTGGTTGAATCCATTGCTTCACCAGCA GTACCAAATAAAGAGGTCACACCACCCTCTGCTGAAAATGCCAATTCCAGTACT TTGTACAGGAACACAGATCGGCAAAGAAAAAAATCCAAGATGACAGATGAGGA

[0832]

GATCTTAGAGAAGCTAAGAAGCATTGTGAGTGTTGGGGACCCAAAGAAAAAAT
ACACAAGATTTGAAAAAATTGGTCAAGGGGCATCAGGTACTGTTTATACAGCAC
TAGACATTGCAACAGGACAAGAGGTGGCCATAAAGCAGATGAACCTTCAACAG
CAACCCAAGAAGGAATTAATTATTAATGAAATTCTGGTCATGAGGGAAAATAAG
AACCCTAATATTGTTAATTATTTAGATAGCTACTTGGTGGGTGATGAACTATGGG
TAGTCATGGAATACTTGGCTGGTGGCTCTCTGACTGATGTGGTCACAGAGACCT
GTATGGATGAAGGACAGATAGCAGCTGTCTGCAGAGAGTGCCTGCAAGCTTTGG
ATTTCCTGCACTCAAACCAGGTGATCCATAGAGATATAAAGAGTGACAATATTC
TTCTCGGGATGGATGGCTCTGTTAAATTGACTGACTTTGGGTTCTGTGCCCAGAT
CACTCCTGAGCAAAGTAAACGAAGCACTATGGTGGGAACCCCATATTGGATGGC
ACCTGAGGTGGTGACTCGAAAAGCTTATGGTCCGAAAGTTGATATCTGGTCTCTT
GGAATTATGGCAATTGAAATGGTGGAAGGTGAACCCCCTTACCTTAATGAAAAT
CCACTCAGGGCATTGTATCTGATAGCCACTAATGGAACTCCAGAGCTCCAGAAT
CCTGAGAGACTGTCAGCTGTATTCCGTGACTTTTTAAATCGCTGTCTTGAGATGG
ATGTGGATAGGCGAGGATCTGCCAAGGAGCTTTTGCAGCATCCATTTTTAAAAT
TAGCCAAGCCTCTCTCCAGCCTGACTCCTCTGATTATCGCTGCAAAGGAAGCAAT
TAAGAACAGCAGCCGCTAAGACTGCAAGCCTTACACCTCACCATCTCCCTCATG
AGTAAGACTGAAATAAAACTCTGCTGCAGGAAAGATGGAAGAAAAGACAGTCA
AATGGGGTGGGGGTTCTTTACCTTTCAAATGAATAGAAACTTCTTATAAGCCTTT
TTCCTACTCCCTCAGATTATGTAATTTATTTGTAAGCCTGAATCGCAGCCCAAAC
AGGGCAGCAATGTTGAAGTGACCATAAAGTGGTCACTTCCACCGTGAAGCGAAA
GAGCCAGTAGTGAATCCCCTCATTTTGTGCATTCACTTTGAAGAAAAAGGTTTCT
CAAAGATGCACACTCCCTCTTCATAGTGTTGTGTTTGTTTTTAAGTTAGAGAGTA
GTCCCTCTTGCATTCAAACCTCCTTCAAAACTCCTTACCCAATGTGATGTTTTTCA
CTTGCATTGTCATTAGATGTCCAGAAAAAAAAAAGATGTCAAAATGTTTTTCTA
AAAAAAGAAAGCAAAAAAAGCAAGGCAAAAAAAAAAAAAAAAACAAACAAAA
ACAAAAACAAAACAAAAACAAGCAAACAAAAAATACCAGAGCAAGTACTGTGT
GAACATGTGGAAGTCCATGCCCTAATAGAGTTGCAATTTTTTATTCTTCTTCTAT
AGTGGTGGCTTGGTTTGTGTACCTATTTTTCTGCATTTGTATTGGAAAAGGTTTCT
TTTAAGACATTTTCCAAAAGTGGAGAGGAATATGTGTGTTCAGGAAGGGCTTTC
AAAAAACTGTATATCTAAATAAAGCTCAAACGGTGAAATCCTGTCACATTTTCA
CAATGATGCTTAAAAGATAATTGAGTAAACCAGGTTGTTAATCTCCTTAATACCT
GAAAGAGGACACACTGAAACTGAAACTGTGACATCCTGCTAGGTGAGTTCAGGT
TCTGAACCTAGGAAATCCTCATAGGAGAAACCACATTTAAACAAAGATGGGACT
TTCTCTGAGAGCCAAAACCAGATAAATGTAGAATACTGAAATCCTTGTTGGACA
TTAAGTAAACAAAGATAATGATACCTAAATTAATCCTCTCTTGTGCTTATGAAAC
ATATGCACTGTAAAATAGGCATACCAGGAGGAAATAGATACATTAATCATCATT
TACTTATGATACAAATTATTTATTTTGACAATTTATAACGTTTAAAAAAGTTTTTT
AAAGATCTAGAGAAAGGTGATATAGTAAACATTCAACTCTGTAAGAAATGGGA
GGTCAGTGAAGGCTACATCCCAATCAATATTTGGCTCTAAGTACCTCTTCCCATT
TTTCCTATGTATCACCTATTTCTGTTTCGGAATATGGTGTGTTCATGCTTAGTTCT
TTGGGCTTTTGAATATCAAAAGCATATTCATAAATGTCTTGAAATTCTCTCCAGT
GGAAAATAATTTTAACTTACAATCATATCCCAAGAAATGTCAGTCCGACAGAAT
TCCTTATATGACTTGGGGAAAATAACAAAATTTGACTACTATTTCACCATATATC
TATTTATTAAAAAATTCAACAGTTGGCACTTCCTGAATCTTCTGAGAGTAGAAAA
ATATCTGCGGAGTGTCTGTGTAGAAAAGGATATGCCTCTCTTTTGAGTGTATTGA
CAATTTTGTAAATTACAGAAAGTTGTTTCTCTAAGCCTTTGAAAAACTAACAATT
TGTGTTATAGAAGGCTTCTTAATTTGCAGTATAAAAGAATCTAAACAGAACTTAT
GTACATTCAGCCAGAAGGGGAAAGAGATCAGTTACATAGGCCTCTCTCCTTCTT
TGCCAAGGTACATCCATCCATCTAACCATCCATATATCCACATCTTAAAATGAAA
GCACTTTCTTTAGAGTTTCAGCAAACTATATAGTGTACGTGTTTATGTTCAGGAG
ATGACCCCACTGGTGTATTTCCTATTTTCCCTATTGTTTTCTTTGACTGTAAAAGT
TGGGAGAGGCTTGACCTCCTCCCCTTGAAAATGTCCACAGTGGGATAAAACAAC
AAATGTGAAAAGAAAATGAAACGGTAATATTAATTTGAAGCATACTATGTTATA
CTTTGCAAAAACGAATCTGGGCCTGTAATTTTTAATGCCACACTGCTCTAATGAG
AGAGAGAGGCCTTAATTTTGATTTCATTTAAAAATAAGTACTTTAAAAAATTTTT
CACTCATAGTGCCGGGAAATTCAATGAAATCCTGGGATGCAAATAAAAATCAGT
ACATTAGTGACTGTGTCCTGCCAGTGGAGAGAGCCCAATACCTGGTTAGGAAGC
CCTATTCATTAGTTAGCATCCCTTACATGTTGAGAAGGCCTTTTTTTTGTTGTTAT
TTTGGAGACCTTGGAGCAGTGACCCTTCAGATCACTGTAGGCAGAGAAATGGCT
TCTCTCTTATGCTTTCAGTTCAGCATATTAACAATGAGGAGCCAGGTACTTCTTT
ACTACCACTTTGTACCAAGATTTGATAATAATATATCCCAGGAGGCATTACTTTT
ATAAATTTGTATTCATGTAAATTTTCAAATGAGAACAGCTTCTAAAGCCCCTTCC
CTGTATTGGAGAGTTATGTATATTTCTAATAAGTATTAGAAAGAAGCTGTTTCTC
ATGCCACAGTGATGCTGAAGGATTCACATTTGGTACAATCGAGTAACTTGAACG
CCAGATTGTTAACAGTTTATTCTCTTTCCCTGGATTTTTAAGCTCATCTTGACACA
GGTGAGTCTATCCAAATCTTTGATGTTGCTAGTGTGCCCTGAGATAACGAGGGC
ACATCTTTCAATGTTGATTCCAAAATGTCCTGAGTTAGGAATAGGGCAGTGGGA
AAGTCAGGGAAGGGTGAGAAGCACAGTAGAGATTATTTATTTAAAAAAGGAAA

[0833]

		GAACGTTAATGTTGTTAGCAAGGATCCAGTGCGTTGTCATAATCCCATGAGGAT TTTCAGATGACACAATCCCCTCAAATCAGTCACCATGTTGGGTAATGACTTCGTT CTTGCTGATCTCGTGTGTGTGTCATTGTAAATATTTGTGTGTCCATGTTCCATTTT GGCTACTGGATGGCCAAGCCATGTAAGAAGATTTAACTCAAGTATTTATTCTTTA TGTTATTCAGATTTCTTTCAGGCTTGTGAACTGCACCCCAATGTTTGAGTTTAAC CACCTGATCCTTACATCTATCCCTCCCCGGTGAAGCACATTCCATTGCTAAAAGA AAAAGAAACACGAAATTGCTTCCTGTTGTCTGTATAACTGTTTTGATAGTTTGAG ATATTTGTCTATAAATGATATTTCTCAGCTCAAAGATCGTGTAAATAATTATATT CCTTTGCTCAATGGGTTTATTTCTAATGAGGCTGCCAGTTCTGAGAGATTCTATA ATATCACTTTTAAATAACATAAACAGGGATTACAACTATGTAAAAAGAAATGCA TATGGACAAAGACTGGGAACACAGATAATTGAAATCAGTTGTGTTAGGGTGGTG GAATTATGTGAATTTTTTTTTCTTTTTAAAATTTTATTTGATATTGTTATAATATT GCTTTACAATAAATAAACAGCAGAAAGGGAACTATAGACACATAGAAAAGATG CCAGAAGCAGATGCCTTCTGGCCAGAGCGCAGAGCATGCAGGGCAGAGATATTT GCTAGTTACAATTATTCCATAGGCTTTATGCTTGCCTGGGTGCTGAGGTTGGCAC ACGCTCGGGTATGGCACACGCTTTCTTAGGAGACTATTATCTATAAGTTAAAGCT AGGGAGATGTCACTATTAGAACTCCAAACACACTCTTCTGCTTTAAAACAGGTT GTCTGCCCTCTGCTTTGGTATGGCATTCGGGTGTCTGTTTTGTGGTTGCTTTAGAT TGGAGGGGTGACCATTTTATTAGCCCCCTTGATAACATCTGTTGCAGATATTGCC TTTCTGGAACGTTTTAACAGACTCTCAGGTTGAATTTTGGAGGACTAGAAGGAT AAAATCCCCAGCTCCCACCATTTTCTTGTCCAACAGGATATTACTGTATATCATT CAGGTAGGATTCTTCTTTTAATAACCAATAGGGCAAGTCCCACTAATTTCAATAG AAGTTATGACTTGCAATTAAAAGCTGACTTTGAAATCATTAAACAAATATGTAG GACTGTCTCTGCCTGTTGGCATTCAGTTATAGTTCTGTTAATTTTGGCTTGGGATG GTCTCCATGTGCTTTTTTCTGCCTATTTATAGGTTGTTTGCAGTAGTTGTGATTTT TAAAGAGCAAGGGAGACCATCTAACCAAAGGATAACTTCCTTCTAACTCACCAA AGAAATTTTAGGTGAGAACTTTAATAATGAGGTAGTCACCTCAGATATGCTGCT TAGTTTCACTAAAAGCAGACCCTATACCTAGAGAAGTCACTGGCTTTTTATTGGT CATTCTCAATACAGAAATACTTAGGGGAGTCTTAACCCTGCCATCCCCGGTTGA ATCTCTTGGTCTTTATCTAAGCTACTTGCAGTTAATATTCAGTTAAGCAAAGGTA TGGCCAGTAGTGCAAGTATCTCCCAGTCTCTGAGCTCTGAACAAGAGGACTGAA ATTCAGCATTTGTAAACTGACAGTTTGATGGGCCTGGGATTTGAAGTGAACTCA GCACACAATTCTGAACGTGTATTTGCATGTGGACTGGGAAGGAAATAAATGGGA ACTTGGAAATAATGGAATATTTCTCCTATGAAAGAATTTTTCGTAGAAGATTTGT TTTTGATATAATCTTTCTGTTGGTTAGCTTTTAGTGTTTTCATTCCTTTTCTGATCC ACACTCCTTTAAGTGACCAAATGAATATAACCCAACATGCATTGGGAATGTGTT TAATATTAAACAATGTCTAACTGAATCTGCAAATGCGGGAACTGAGATATCACC TCCATGTGCACACCTGTGTGTACGAGTATTCTATACAACTTGTAGCATTTACTGC CACTTAATTG GGTTGAACTTGCAAGATAAACTTTTGGAAACTGCTTAGTGCCATCGGAGTCTCCT TTAGAAGCTGCCATCAGGCAAATGCTATCCCATAATACCAGCAGTAAGCCTGGC AACATGTTCAACAGATTTAGTACCCAAGAGGAAATCAACAGCGATAGTAGAGA ATGAGTCAGATGTAGTGGGATAAATACTAGCCTAGGAAGAAGGAGCCCCGGAG TCTAATATGAGCTTTATTACTAAATTGCTATGTGACGCTAGGCAAGTCACTTAAC CTCTCCATGGCTGTTTCCTCATCTGTAAAATAAGTGTATTGGACTAGATGATCCT TAGGGTCTTTCCAAAAGTCTAACATTCTATGGCATTATAGGTTGCCTTGCAAATT CAGCCTGCTATAGTGATGGCAAATATCACGTTTAAGCCTGAGTCTCTTATGTTGC AGTTAAATAAAAGAACTATGTAAGATGATTTTTAAAATTCAAGCAAATGGGCCG GGTGCGGTGGCTCATACCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGCAGGCGG ATCACCTGAGGTCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGACCAACATAGAGAAACCCCAT CTCTACTAAAAATACAAAATTAGCCGGGTGTGGTGGCGGGCGCCTGTAATCCCA GCTACTTGGGAGGCTGAGGTGGGAGAATCGCTTGAACCCAGGAGGCGGAGGTT GTGGTGAGCTGAGATCATGCCATTGCACTCCAGCCTCGGCAACAAGAGTGAAAC TTCGTCTCCAAAAAAAAAAACTCAAGCAAATGAAGTTCATAATAATAGGGGATG TTGATAAAACTTGTGGCAGCCTTCCAATTCATTTACAGTTGTTTCGTTTTGTTTTT GTTTTAATGTCCATTTTCTGTTGACTGTTCCCAGTTTTCATTTTCCATACAGTCTG TATGTAAAGTCTGGTTTTCATTAAGCTGTGGCCAGTATTTGCCACTACAACAGAA ACACACTGTCACACTTGCTAGAATATAACTGTACTTGAGCTTCTCCTTTCCTGTG AAGTAGTGCTGGGCTTTCTAGAGTTTAATTCTCAAGTGGCACAAGATAGCAGAG CCCATGCATTTTAATGGCTGAGACTGCTAAGAGTGAACCTAAACACTTACAAGT TGCAGAGAGAAATGAAAAAGTAATTACATGCTATTAGCATTGAGAAATGTTGAC AAATTAATTTGTTGGGAACCAAAGATAGCATTTCTGATGACAACTCCCACAGTG ATTGGCCAGTTGTATGATGAGTACACTGCTGGAAAGAGGGTAAACTGGGAGTTA GTGGATGGTCCCAATGCCCTGCCTACAGCAGAGTGCCAACCAGCCCTGAGTGCA AAATTCAAGTTCAATGTGTGTGCTTGTGTGTGGTGTGCTTTATGGACCCGCAAAT ACCATATTCATTATTGATGATAAGATCTTCACAGAATCCTGTAGCTACTAATGCA TTGAGTTTTTAATCTCAGTACATCAGCCAGGAGGAGCCAGATCACAGGGTAGTG ATGTCTACTGGGATTATACTCATAACATCTACACAAAACAAGTTGAGAAGGATC CACGTTTTCATTGTTTATCAGAATTGTATCTCATTTGGCTGAGCATTACTTTTGTC

[0834]

		AGAATGTGTTATCTGTAAACCATGTGTAGTGAAATTCTTCTGTAACTTTGGATTA AAGGTATTTATGGTCTTTTTGTTTGTTTGATTTTTAAGTAAGTTATTTCTTTTGTA GACCTGCTGATGGTATGGTTCCATCCTTCTGACCTCAGCATCCAATCTTTTTAAG GATTTTTGTTTTCAATATTGTTATTTTAAATTGTGGTTGAAGCAATAGAAAATTG AAATATGGATTGTGCATGACTGTGTCTTGAGTGTAAAAATATTGCAGTTTGAAA CTTGGACCTAAAGTATTGCAAATAAAAATGACAAACATCAATGA
7188	人PAK3转录变体2 mRNA NM_002578.5 (GI:1519316149版本5)	ACCGCGGGCGGGCAGCTGTGCCAGCTAACCGTCTGGGATCTCGCACTGGGGGCT GCAGCTTTTCCCCGCCTCGAGCCAGTGTGCGGGGGCGGGAGAAGAGCCAGGGG GAGCGGGCTGGGCCCGGGGCTGCGGCTGCGGCCGCGGGGCTGCGGCTCCCCAG CCCCGCCAGCTGGAGCGCTCGGAGGTAGAGGAAAGGTCTTGACGGGGTGGCTG GATCCGTGGCAGAATCCAGTTCCAGATTCTAGACTTGAGGGTTCTGGGCTGTTG GTCTGTAGAAGCGAAGGAGAGAAGGACTCAAATCCAGGCCAAGTGTATGGCTG TCTGAGGTATTGGAACAGAAGGAGGTCCATTCCTGTTGGTGACAACACCGTGGC CCTGTTCTGGGATGAGCAAGGTGTAAAGGTTTCCCCCAAGAAAGAGCAGCTGAG TCCTTGCATCTTGTGGCAGCTGGTGTGCCCAGCACTGAGTCTGTAGGAGCTGAA GCCAGCCCGGACCCTTCTCATGGGCAGTGCCCACCTGTGCTGAAGTCCTGCAGC GGTGGCGGTGTGAGGAGCTGTGAAATTAGTTGTAACTGAAAATGTCTGACGGTC TGGATAATGAAGAGAAACCCCCGGCTCCTCCACTGAGGATGAATAGTAACAACC GGGATTCTTCAGCACTCAACCACAGCTCCAAACCACTTCCCATGGCCCCTGAAG AGAAGAATAAGAAAGCCAGGCTTCGCTCTATCTTCCCAGGAGGAGGGGATAAA ACCAATAAGAAGAAGGAGAAAGAGCGCCCAGAGATCTCTCTTCCTTCAGACTTT GAGCATACGATTCATGTGGGGTTTGATGCAGTCACCGGGGAATTCACTGGAATT CCAGAGCAATGGGCACGATTACTCCAAACTTCCAACATAACAAAATTGGAACAG AAGAAGAACCCACAAGCTGTTCTAGATGTTCTCAAATTCTATGATTCCAAAGAA ACAGTCAACAACCAGAAATACATGAGCTTTACATCAGGAGATAAAAGTGCACAT GGATACATAGCAGCCCATCCTTCGAGTACAAAAACAGCATCTGAGCCTCCATTG GCCCCTCCTGTGTCTGAAGAAGAAGATGAAGAGGAAGAAGAAGAAGAAGATGA AAATGAGCCACCACCAGTTATCGCACCAAGACCAGAGCATACAAAATCAATCTA TACTCGTTCTGTGGTTGAATCCATTGCTTCACCAGCAGTACCAAATAAAGAGGTC ACACCACCCTCTGCTGAAAATGCCAATTCCAGTACTTTGTACAGGAACACAGAT CGGCAAAGAAAAAAATCCAAGATGACAGATGAGGAGATCTTAGAGAAGCTAAG AAGCATTGTGAGTGTTGGGGACCCAAAGAAAAAATACACAAGATTTGAAAAAA TTGGTCAAGGGGCATCAGGTACTGTTTATACAGCACTAGACATTGCAACAGGAC AAGAGGTGGCCATAAAGCAGATGAACCTTCAACAGCAACCCAAGAAGGAATTA ATTATTAATGAAATTCTGGTCATGAGGGAAAATAAGAACCCTAATATTGTTAAT TATTTAGATAGCTACTTGGTGGGTGATGAACTATGGGTAGTCATGGAATACTTG GCTGGTGGCTCTCTGACTGATGTGGTCACAGAGACCTGTATGGATGAAGGACAG ATAGCAGCTGTCTGCAGAGAGTGCCTGCAAGCTTTGGATTTCCTGCACTCAAAC CAGGTGATCCATAGAGATATAAAGAGTGACAATATTCTTCTCGGGATGGATGGC TCTGTTAAATTGACTGACTTTGGGTTCTGTGCCCAGATCACTCCTGAGCAAAGTA AACGAAGCACTATGGTGGGAACCCCATATTGGATGGCACCTGAGGTGGTGACTC GAAAAGCTTATGGTCCGAAAGTTGATATCTGGTCTCTTGGAATTATGGCAATTG AAATGGTGGAAGGTGAACCCCCTTACCTTAATGAAAATCCACTCAGGGCATTGT ATCTGATAGCCACTAATGGAACTCCAGAGCTCCAGAATCCTGAGAGACTGTCAG CTGTATTCCGTGACTTTTTAAATCGCTGTCTTGAGATGGATGTGGATAGGCGAGG ATCTGCCAAGGAGCTTTTGCAGCATCCATTTTTAAAATTAGCCAAGCCTCTCTCC AGCCTGACTCCTCTGATTATCGCTGCAAAGGAAGCAATTAAGAACAGCAGCCGC TAAGACTGCAAGCCTTACACCTCACCATCTCCCTCATGAGTAAGACTGAAATAA AACTCTGCTGCAGGAAAGATGGAAGAAAAGACAGTCAAATGGGGTGG GGGTTCTTTACCTTTCAAATGAATAGAAACTTCTTATAAGCCTTTTTCCTACTCCC TCAGATTATGTAATTTATTTGTAAGCCTGAATCGCAGCCCAAACAGGGCAGCAA TGTTGAAGTGACCATAAAGTGGTCACTTCCACCGTGAAGCGAAAGAGCCAGTAG TGAATCCCCTCATTTTGTGCATTCACTTTGAAGAAAAAGGTTTCTCAAAGATGCA CACTCCCTCTTCATAGTGTTGTGTTTGTTTTTAAGTTAGAGAGTAGTCCCTCTTGC ATTCAAACCTCCTTCAAAACTCCTTACCCAATGTGATGTTTTTCACTTGCATTGTC ATTAGATGTCCAGAAAAAAAAAAGATGTCAAAATGTTTTTCTAAAAAAAGAAA GCAAAAAAAGCAAGGCAAAAAAAAAAAAAAAAACAAACAAAAACAAAAACAA AACAAAAACAAGCAAACAAAAAATACCAGAGCAAGTACTGTGTGAACATGTGG AAGTCCATGCCCTAATAGAGTTGCAATTTTTTATTCTTCTTCTATAGTGGTGGCTT GGTTTGTGTACCTATTTTTCTGCATTTGTATTGGAAAAGGTTTCTTTTAAGACATT TTCCAAAAGTGGAGAGGAATATGTGTGTTCAGGAAGGGCTTTCAAAAAACTGTA TATCTAAATAAAGCTCAAACGGTGAAATCCTGTCACATTTTCACAATGATGCTTA AAAGATAATTGAGTAAACCAGGTTGTTAATCTCCTTAATACCTGAAAGAGGACA CACTGAAACTGAAACTGTGACATCCTGCTAGGTGAGTTCAGGTTCTGAACCTAG GAAATCCTCATAGGAGAAACCACATTTAAACAAAGATGGGACTTTCTCTGAGAG CCAAAACCAGATAAATGTAGAATACTGAAATCCTTGTTGGACATTAAGTAAACA AAGATAATGATACCTAAATTAATCCTCTCTTGTGCTTATGAAACATATGCACTGT AAAATAGGCATACCAGGAGGAAATAGATACATTAATCATCATTTACTTATGATA CAAATTATTTATTTTGACAATTTATAACGTTTAAAAAAGTTTTTTAAAGATCTAG

[0835]

		AGAAAGGTGATATAGTAAACATTCAACTCTGTAAGAAATGGGAGGTCAGTGAA GGCTACATCCCAATCAATATTTGGCTCTAAGTACCTCTTCCCATTTTTCCTATGTA TCACCTATTTCTGTTTCGGAATATGGTGTGTTCATGCTTAGTTCTTTGGGCTTTTG AATATCAAAAGCATATTCATAAATGTCTTGAAATTCTCTCCAGTGGAAAATAATT TTAACTTACAATCATATCCCAAGAAATGTCAGTCCGACAGAATTCCTTATATGAC TTGGGGAAAATAACAAAATTTGACTACTATTTCACCATATATCTATTTATTAAAA AATTCAACAGTTGGCACTTCCTGAATCTTCTGAGAGTAGAAAAATATCTGCGGA GTGTCTGTGTAGAAAAGGATATGCCTCTCTTTTGAGTGTATTGACAATTTTGTAA ATTACAGAAAGTTGTTTCTCTAAGCCTTTGAAAAACTAACAATTTGTGTTATAGA AGGCTTCTTAATTTGCAGTATAAAAGAATCTAAACAGAACTTATGTACATTCAG CCAGAAGGGGAAAGAGATCAGTTACATAGGCCTCTCTCCTTCTTTGCCAAGGTA CATCCATCCATCTAACCATCCATATATCCACATCTTAAAATGAAAGCACTTTCTT TAGAGTTTCAGCAAACTATATAGTGTACGTGTTTATGTTCAGGAGATGACCCCAC TGGTGTATTTCCTATTTTCCCTATTGTTTTCTTTGACTGTAAAAGTTGGGAGAGGC TTGACCTCCTCCCCTTGAAAATGTCCACAGTGGGATAAAACAACAAATGTGAAA AGAAAATGAAACGGTAATATTAATTTGAAGCATACTATGTTATACTTTGCAAAA ACGAATCTGGGCCTGTAATTTTTAATGCCACACTGCTCTAATGAGAGAGAGAGG CCTTAATTTTGATTTCATTTAAAAATAAGTACTTTAAAAAATTTTTCACTCATAGT GCCGGGAAATTCAATGAAATCCTGGGATGCAAATAAAAATCAGTACATTAGTGA CTGTGTCCTGCCAGTGGAGAGAGCCCAATACCTGGTTAGGAAGCCCTATTCATT AGTTAGCATCCCTTACATGTTGAGAAGGCCTTTTTTTTGTTGTTATTTTGGAGACC TTGGAGCAGTGACCCTTCAGATCACTGTAGGCAGAGAAATGGCTTCTCTCTTATG CTTTCAGTTCAGCATATTAACAATGAGGAGCCAGGTACTTCTTTACTACCACTTT GTACCAAGATTTGATAATAATATATCCCAGGAGGCATTACTTTTATAAATTTGTA TTCATGTAAATTTTCAAATGAGAACAGCTTCTAAAGCCCCTTCCCTGTATTGGAG AGTTATGTATATTTCTAATAAGTATTAGAAAGAAGCTGTTTCTCATGCCACAGTG ATGCTGAAGGATTCACATTTGGTACAATCGAGTAACTTGAACGCCAGATTGTTA ACAGTTTATTCTCTTTCCCTGGATTTTTAAGCTCATCTTGACACAGGTGAGTCTAT CCAAATCTTTGATGTTGCTAGTGTGCCCTGAGATAACGAGGGCACATCTTTCAAT GTTGATTCCAAAATGTCCTGAGTTAGGAATAGGGCAGTGGGAAAGTCAGGGAA GGGTGAGAAGCACAGTAGAGATTATTTATTTAAAAAAGGAAAGAACGTTAATGT TGTTAGCAAGGATCCAGTGCGTTGTCATAATCCCATGAGGATTTTCAGATGACA CAATCCCCTCAAATCAGTCACCATGTTGGGTAATGACTTCGTTCTTGCTGATCTC GTGTGTGTGTCATTGTAAATATTTGTGTGTCCATGTTCCATTTTGGCTACTGGATG GCCAAGCCATGTAAGAAGATTTAACTCAAGTATTTATTCTTTATGTTATTCAGAT TTCTTTCAGGCTTGTGAACTGCACCCCAATGTTTGAGTTTAACCACCTGATCCTT ACATCTATCCCTCCCCGGTGAAGCACATTCCATTGCTAAAAGAAAAAGAAACAC GAAATTGCTTCCTGTTGTCTGTATAACTGTTTTGATAGTTTGAGATATTTGTCTAT AAATGATATTTCTCAGCTCAAAGATCGTGTAAATAATTATATTCCTTTGCTCAAT GGGTTTATTTCTAATGAGGCTGCCAGTTCTGAGAGATTCTATAATATCACTTTTA AATAACATAAACAGGGATTACAACTATGTAAAAAGAAATGCATATGGACAAAG ACTGGGAACACAGATAATTGAAATCAGTTGTGTTAGGGTGGTGGAATTATGTGA ATTTTTTTTTCTTTTTAAAATTTTATTTGATATTGTTATAATATTGCTTTACAATAA ATAAACAGCAGAAAGGGAACTATAGACACATAGAAAAGATGCCAGAAGCAGAT GCCTTCTGGCCAGAGCGCAGAGCATGCAGGGCAGAGATATTTGCTAGTTACAAT TATTCCATAGGCTTTATGCTTGCCTGGGTGCTGAGGTTGGCACACGCTCGGGTAT GGCACACGCTTTCTTAGGAGACTATTATCTATAAGTTAAAGCTAGGGAGATGTC ACTATTAGAACTCCAAACACACTCTTCTGCTTTAAAACAGGTTGTCTGCCCTCTG CTTTGGTATGGCATTCGGGTGTCTGTTTTGTGGTTGCTTTAGATTGGAGGGGTGA CCATTTTATTAGCCCCCTTGATAACATCTGTTGCAGATATTGCCTTTCTGGAACG TTTTAACAGACTCTCAGGTTGAATTTTGGAGGACTAGAAGGATAAAATCCCCAG CTCCCACCATTTTCTTGTCCAACAGGATATTACTGTATATCATTCAGGTAGGATT CTTCTTTTAATAACCAATAGGGCAAGTCCCACTAATTTCAATAGAAGTTATGACT TGCAATTAAAAGCTGACTTTGAAATCATTAAACAAATATGTAGGACTGTCTCTG CCTGTTGGCATTCAGTTATAGTTCTGTTAATTTTGGCTTGGGATGGTCTCCATGTG CTTTTTTCTGCCTATTTATAGGTTGTTTGCAGTAGTTGTGATTTTTAAAGAGCAAG GGAGACCATCTAACCAAAGGATAACTTCCTTCTAACTCACCAAAGAAATTTTAG GTGAGAACTTTAATAATGAGGTAGTCACCTCAGATATGCTGCTTAGTTTCACTAA AAGCAGACCCTATACCTAGAGAAGTCACTGGCTTTTTATTGGTCATTCTCAATAC AGAAATACTTAGGGGAGTCTTAACCCTGCCATCCCCGGTTGAATCTCTTGGTCTT TATCTAAGCTACTTGCAGTTAATATTCAGTTAAGCAAAGGTATGGCCAGTAGTG CAAGTATCTCCCAGTCTCTGAGCTCTGAACAAGAGGACTGAAATTCAGCATTTG TAAACTGACAGTTTGATGGGCCTGGGATTTGAAGTGAACTCAGCACACAATTCT GAACGTGTATTTGCATGTGGACTGGGAAGGAAATAAATGGGAACTTGGAAATA ATGGAATATTTCTCCTATGAAAGAATTTTTCGTAGAAGATTTGTTTTTGATATAA TCTTTCTGTTGGTTAGCTTTTAGTGTTTTCATTCCTTTTCTGATCCACACTCCTTTA AGTGACCAAATGAATATAACCCAACATGCATTGGGAATGTGTTTAATATTAAAC AATGTCTAACTGAATCTGCAAATGCGGGAACTGAGATATCACCTCCATGTGCAC ACCTGTGTGTACGAGTATTCTATACAACTTGTAGCATTTACTGCCACTTAATTGG

[0836]

		GTTGAACTTGCAAGATAAACTTTTGGAAACTGCTTAGTGCCATCGGAGTCTCCTT TAGAAGCTGCCATCAGGCAAATGCTATCCCATAATACCAGCAGTAAGCCTGGCA ACATGTTCAACAGATTTAGTACCCAAGAGGAAATCAACAGCGATAGTAGAGAAT GAGTCAGATGTAGTGGGATAAATACTAGCCTAGGAAGAAGGAGCCCCGGAGTC TAATATGAGCTTTATTACTAAATTGCTATGTGACGCTAGGCAAGTCACTTAACCT CTCCATGGCTGTTTCCTCATCTGTAAAATAAGTGTATTGGACTAGATGATCCTTA GGGTCTTTCCAAAAGTCTAACATTCTATGGCATTATAGGTTGCCTTGCAAATTCA GCCTGCTATAGTGATGGCAAATATCACGTTTAAGCCTGAGTCTCTTATGTTGCAG TTAAATAAAAGAACTATGTAAGATGATTTTTAAAATTCAAGCAAATGGGCCGGG TGCGGTGGCTCATACCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGCAGGCGGAT CACCTGAGGTCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGACCAACATAGAGAAACCCCATCT CTACTAAAAATACAAAATTAGCCGGGTGTGGTGGCGGGCGCCTGTAATCCCAGC TACTTGGGAGGCTGAGGTGGGAGAATCGCTTGAACCCAGGAGGCGGAGGTTGT GGTGAGCTGAGATCATGCCATTGCACTCCAGCCTCGGCAACAAGAGTGAAACTT CGTCTCCAAAAAAAAAAAACTCAAGCAAATGAAGTTCATAATAATAGGGGATGTT GATAAAACTTGTGGCAGCCTTCCAATTCATTTACAGTTGTTTCGTTTTGTTTTTGT TTTAATGTCCATTTTCTGTTGACTGTTCCCAGTTTTCATTTTCCATACAGTCTGTA TGTAAAGTCTGGTTTTCATTAAGCTGTGGCCAGTATTTGCCACTACAACAGAAAC ACACTGTCACACTTGCTAGAATATAACTGTACTTGAGCTTCTCCTTTCCTGTGAA GTAGTGCTGGGCTTTCTAGAGTTTAATTCTCAAGTGGCACAAGATAGCAGAGCC CATGCATTTTAATGGCTGAGACTGCTAAGAGTGAACCTAAACACTTACAAGTTG CAGAGAGAAATGAAAAAGTAATTACATGCTATTAGCATTGAGAAATGTTGACAA ATTAATTTGTTGGGAACCAAAGATAGCATTTCTGATGACAACTCCCACAGTGATT GGCCAGTTGTATGATGAGTACACTGCTGGAAAGAGGGTAAACTGGGAGTTAGTG GATGGTCCCAATGCCCTGCCTACAGCAGAGTGCCAACCAGCCCTGAGTGCAAAA TTCAAGTTCAATGTGTGTGCTTGTGTGTGGTGTGCTTTATGGACCCGCAAATACC ATATTCATTATTGATGATAAGATCTTCACAGAATCCTGTAGCTACTAATGCATTG AGTTTTTAATCTCAGTACATCAGCCAGGAGGAGCCAGATCACAGGGTAGTGATG TCTACTGGGATTATACTCATAACATCTACACAAAACAAGTTGAGAAGGATCCAC GTTTTCATTGTTTATCAGAATTGTATCTCATTTGGCTGAGCATTACTTTTGTCAGA ATGTGTTATCTGTAAACCATGTGTAGTGAAATTCTTCTGTAACTTTGGATTAAAG GTATTTATGGTCTTTTTGTTTGTTTGATTTTTAAGTAAGTTATTTCTTTTGTAGACC TGCTGATGGTATGGTTCCATCCTTCTGACCTCAGCATCCAATCTTTTTAAGGATTT TTGTTTTCAATATTGTTATTTTAAATTGTGGTTGAAGCAATAGAAAATTGAAATA TGGATTGTGCATGACTGTGTCTTGAGTGTAAAAATATTGCAGTTTGAAACTTGGA CCTAAAGTATTGCAAATAAAAATGACAAACATCAATGA
	人PAK3转录变体3 mRNA NM_001128167.3 (GI:1890283404版本3)	AGAGCATCCTCAGCAGCTGCCACCGAAGCAGCCTCCTCCTTCTCTCTTCCTCCTC CTCCTACCACGGCCGCCGCCACCACCGCTGCGGCTGTGATCTCCTATCCCCTCTG GTCCTCCTTCCTCCCCCAGTTCCTGCTCCTCCTCCCATCCCCTGCTCCTCCTGCCC AGCAGCGAAGGGCAGAACCCTCGGCTGCCGCCCTCCTTCGCTCTGACCAAGAAG AGGCTGGAACAGGAGCTGTGAAATTAGTTGTAACTGAAAATGTCTGACGGTCTG GATAATGAAGAGAAACCCCCGGCTCCTCCACTGAGGATGAATAGTAACAACCG GGATTCTTCAGCACTCAACCACAGCTCCAAACCACTTCCCATGGCCCCTGAAGA GAAGAATAAGAAAGCCAGGCTTCGCTCTATCTTCCCAGGAGGAGGGGATAAAA CCAATAAGAAGAAGGAGAAAGAGCGCCCAGAGATCTCTCTTCCTTCAGACTTTG AGCATACGATTCATGTGGGGTTTGATGCAGTCACCGGGGAATTCACTGGAATTC CAGAGCAATGGGCACGATTACTCCAAACTTCCAACATAACAAAATTGGAACAGA AGAAGAACCCACAAGCTGTTCTAGATGTTCTCAAATTCTATGATTCCAAAGAAA CAGTCAACAACCAGAAATACATGAGCTTTACATCAGGAGATAAAAGTGCACATG GATACATAGCAGCCCATCCTTCGAGTACAAAAACAGCATCTGAGCCTCCATTGG CCCCTCCTGTGTCTGAAGAAGAAGATGAAGAGGAAGAAGAAGAAGAAGATGAA AATGAGCCACCACCAGTTATCGCACCAAGACCAGAGCATACAAAATCAATCTAT ACTCGTTCTGTGGTTGAATCCATTGCTTCACCAGCAGTACCAAATAAAGAGGTC ACACCACCCTCTGCTGAAAATGCCAATTCCAGTACTTTGTACAGGAACACAGAT CGGCAAAGAAAAAAATCCAAGATGACAGATGAGGAGATCTTAGAGAAGCTAAG AAGCATTGTGAGTGTTGGGGACCCAAAGAAAAAATACACAAGATTTGAAAAAA TTGGTCAAGGGGCATCAGGTACTGTTTATACAGCACTAGACATTGCAACAGGAC AAGAGGTGGCCATAAAGCAGATGAACCTTCAACAGCAACCCAAGAAGGAATTA ATTATTAATGAAATTCTGGTCATGAGGGAAAATAAGAACCCTAATATTGTTAAT TATTTAGATAGCTACTTGGTGGGTGATGAACTATGGGTAGTCATGGAATACTTG GCTGGTGGCTCTCTGACTGATGTGGTCACAGAGACCTGTATGGATGAAGGACAG ATAGCAGCTGTCTGCAGAGAGTGCCTGCAAGCTTTGGATTTCCTGCACTCAAAC CAGGTGATCCATAGAGATATAAAGAGTGACAATATTCTTCTCGGGATGGATGGC TCTGTTAAATTGACTGACTTTGGGTTCTGTGCCCAGATCACTCCTGAGCAAAGTA AACGAAGCACTATGGTGGGAACCCCATATTGGATGGCACCTGAGGTGGTGACTC GAAAAGCTTATGGTCCGAAAGTTGATATCTGGTCTCTTGGAATTATGGCAATTG AAATGGTGGAAGGTGAACCCCCTTACCTTAATGAAAATCCACTCAGGGCATTGT ATCTGATAGCCACTAATGGAACTCCAGAGCTCCAGAATCCTGAGAGACTGTCAG CTGTATTCCGTGACTTTTTAAATCGCTGTCTTGAGATGGATGTGGATAGGCGAGG

[0837]

		ATCTGCCAAGGAGCTTTTGCAGCATCCATTTTTAAAATTAGCCAAGCCTCTCTCC AGCCTGACTCCTCTGATTATCGCTGCAAAGGAAGCAATTAAGAACAGCAGCCGC TAAGACTGCAAGCCTTACACCTCACCATCTCCCTCATGAGTAAGACTGAAATAA AACTCTGCTGCAGGAAAGATGGAAGAAAAGACAGTCAAATGGGGTGGGGGTTC TTTACCTTTCAAATGAATAGAAACTTCTTATAAGCCTTTTTCCTACTCCCTCAGAT TATGTAATTTATTTGTAAGCCTGAATCGCAGCCCAAACAGGGCAGCAATGTTGA AGTGACCATAAAGTGGTCACTTCCACCGTGAAGCGAAAGAGCCAGTAGTGAATC CCCTCATTTTGTGCATTCACTTTGAAGAAAAAGGTTTCTCAAAGATGCACACTCC CTCTTCATAGTGTTGTGTTTGTTTTTAAGTTAGAGAGTAGTCCCTCTTGCATTCAA ACCTCCTTCAAAACTCCTTACCCAATGTGATGTTTTTCACTTGCATTGTCATTAGA TGTCCAGAAAAAAAAAAGATGTCAAAATGTTTTTCTAAAAAAAGAAAGCAAAA AAAGCAAGGCAAAAAAAAAAAAAAAAACAAACAAAAACAAAAACAAAACAAA AACAAGCAAACAAAAAATACCAGAGCAAGTACTGTGTGAACATGTGGAAGTCC ATGCCCTAATAGAGTTGCAATTTTTTATTCTTCTTCTATAGTGGTGGCTTGGTTTG TGTACCTATTTTTCTGCATTTGTATTGGAAAAGGTTTCTTTTAAGACATTTTCCAA AAGTGGAGAGGAATATGTGTGTTCAGGAAGGGCTTTCAAAAAACTGTATATCTA AATAAAGCTCAAACGGTGAAATCCTGTCACATTTTCACAATGATGCTTAAAAGA TAATTGAGTAAACCAGGTTGTTAATCTCCTTAATACCTGAAAGAGGACACACTG AAACTGAAACTGTGACATCCTGCTAGGTGAGTTCAGGTTCTGAACCTAGGAAAT CCTCATAGGAGAAACCACATTTAAACAAAGATGGGACTTTCTCTGAGAGCCAAA ACCAGATAAATGTAGAATACTGAAATCCTTGTTGGACATTAAGTAAACAAAGAT AATGATACCTAAATTAATCCTCTCTTGTGCTTATGAAACATATGCACTGTAAAAT AGGCATACCAGGAGGAAATAGATACATTAATCATCATTTACTTATGATACAAAT TATTTATTTTGACAATTTATAACGTTTAAAAAAGTTTTTTAAAGATCTAGAGAAA GGTGATATAGTAAACATTCAACTCTGTAAGAAATGGGAGGTCAGTGAAGGCTAC ATCCCAATCAATATTTGGCTCTAAGTACCTCTTCCCATTTTTCCTATGTATCACCT ATTTCTGTTTCGGAATATGGTGTGTTCATGCTTAGTTCTTTGGGCTTTTGAATATC AAAAGCATATTCATAAATGTCTTGAAATTCTCTCCAGTGGAAAATAATTTTAACT TACAATCATATCCCAAGAAATGTCAGTCCGACAGAATTCCTTATATGACTTGGG GAAAATAACAAAATTTGACTACTATTTCACCATATATCTATTTATTAAAAAATTC AACAGTTGGCACTTCCTGAATCTTCTGAGAGTAGAAAAATATCTGCGGAGTGTC TGTGTAGAAAAGGATATGCCTCTCTTTTGAGTGTATTGACAATTTTGTAAATTAC AGAAAGTTGTTTCTCTAAGCCTTTGAAAAACTAACAATTTGTGTTATAGAAGGCT TCTTAATTTGCAGTATAAAAGAATCTAAACAGAACTTATGTACATTCAGCCAGA AGGGGAAAGAGATCAGTTACATAGGCCTCTCTCCTTCTTTGCCAAGGTACATCC ATCCATCTAACCATCCATATATCCACATCTTAAAATGAAAGCACTTTCTTTAGAG TTTCAGCAAACTATATAGTGTACGTGTTTATGTTCAGGAGATGACCCCACTGGTG TATTTCCTATTTTCCCTATTGTTTTCTTTGACTGTAAAAGTTGGGAGAGGCTTGAC CTCCTCCCCTTGAAAATGTCCACAGTGGGATAAAACAACAAATGTGAAAAGAAA ATGAAACGGTAATATTAATTTGAAGCATACTATGTTATACTTTGCAAAAACGAA TCTGGGCCTGTAATTTTTAATGCCACACTGCTCTAATGAGAGAGAGAGGCCTTA ATTTTGATTTCATTTAAAAATAAGTACTTTAAAAAATTTTTCACTCATAGTGCCG GGAAATTCAATGAAATCCTGGGATGCAAATAAAAATCAGTACATTAGTGACTGT GTCCTGCCAGTGGAGAGAGCCCAATACCTGGTTAGGAAGCCCTATTCATTAGTT AGCATCCCTTACATGTTGAGAAGGCCTTTTTTTTGTTGTTATTTTGGAGACCTTGG AGCAGTGACCCTTCAGATCACTGTAGGCAGAGAAATGGCTTCTCTCTTATGCTTT CAGTTCAGCATATTAACAATGAGGAGCCAGGTACTTCTTTACTACCACTTTGTAC CAAGATTTGATAATAATATATCCCAGGAGGCATTACTTTTATAAATTTGTATTCA TGTAAATTTTCAAATGAGAACAGCTTCTAAAGCCCCTTCCCTGTATTGGAGAGTT ATGTATATTTCTAATAAGTATTAGAAAGAAGCTGTTTCTCATGCCACAGTGATGC TGAAGGATTCACATTTGGTACAATCGAGTAACTTGAACGCCAGATTGTTAACAG TTTATTCTCTTTCCCTGGATTTTTAAGCTCATCTTGACACAGGTGAGTCTATCCAA ATCTTTGATGTTGCTAGTGTGCCCTGAGATAACGAGGGCACATCTTTCAATGTTG ATTCCAAAATGTCCTGAGTTAGGAATAGGGCAGTGGGAAAGTCAGGGAAGGGT GAGAAGCACAGTAGAGATTATTTATTTAAAAAAGGAAAGAACGTTAATGTTGTT AGCAAGGATCCAGTGCGTTGTCATAATCCCATGAGGATTTTCAGATGACACAAT CCCCTCAAATCAGTCACCATGTTGGGTAATGACTTCGTTCTTGCTGATCTCGTGT GTGTGTCATTGTAAATATTTGTGTGTCCATGTTCCATTTTGGCTACTGGATGGCC AAGCCATGTAAGAAGATTTAACTCAAGTATTTATTCTTTATGTTATTCAGATTTC TTTCAGGCTTGTGAACTGCACCCCAATGTTTGAGTTTAACCACCTGATCCTTACA TCTATCCCTCCCCGGTGAAGCACATTCCATTGCTAAAAGAAAAAGAAACACGAA ATTGCTTCCTGTTGTCTGTATAACTGTTTTGATAGTTTGAGATATTTGTCTATAAA TGATATTTCTCAGCTCAAAGATCGTGTAAATAATTATATTCCTTTGCTCAATGGG TTTATTTCTAATGAGGCTGCCAGTTCTGAGAGATTCTATAATATCACTTTTAAAT AACATAAACAGGGATTACAACTATGTAAAAAGAAATGCATATGGACAAAGACT GGGAACACAGATAATTGAAATCAGTTGTGTTAGGGTGGTGGAATTATGTGAATT TTTTTTTCTTTTTAAAATTTTATTTGATATTGTTATAATATTGCTTTACAATAAAT AAACAGCAGAAAGGGAACTATAGACACATAGAAAAGATGCCAGAAGCAGATGC CTTCTGGCCAGAGCGCAGAGCATGCAGGGCAGAGATATTTGCTAGTTACAATTA

[0838]

		TTCCATAGGCTTTATGCTTGCCTGGGTGCTGAGGTTGGCACACGCTCGGGTATGG CACACGCTTTCTTAGGAGACTATTATCTATAAGTTAAAGCTAGGGAGATGTCACT ATTAGAACTCCAAACACACTCTTCTGCTTTAAAACAGGTTGTCTGCCCTCTGCTT TGGTATGGCATTCGGGTGTCTGTTTTGTGGTTGCTTTAGATTGGAGGGGTGACCA TTTTATTAGCCCCCTTGATAACATCTGTTGCAGATATTGCCTTTCTGGAACGTTTT AACAGACTCTCAGGTTGAATTTTGGAGGACTAGAAGGATAAAATCCCCAGCTCC CACCATTTTCTTGTCCAACAGGATATTACTGTATATCATTCAGGTAGGATTCTTC TTTTAATAACCAATAGGGCAAGTCCCACTAATTTCAATAGAAGTTATGACTTGCA ATTAAAAGCTGACTTTGAAATCATTAAACAAATATGTAGGACTGTCTCTGCCTGT TGGCATTCAGTTATAGTTCTGTTAATTTTGGCTTGGGATGGTCTCCATGTGCTTTT TTCTGCCTATTTATAGGTTGTTTGCAGTAGTTGTGATTTTTAAAGAGCAAGGGAG ACCATCTAACCAAAGGATAACTTCCTTCTAACTCACCAAAGAAATTTTAGGTGA GAACTTTAATAATGAGGTAGTCACCTCAGATATGCTGCTTAGTTTCACTAAAAGC AGACCCTATACCTAGAGAAGTCACTGGCTTTTTATTGGTCATTCTCAATACAGAA ATACTTAGGGGAGTCTTAACCCTGCCATCCCCGGTTGAATCTCTTGGTCTTTATC TAAGCTACTTGCAGTTAATATTCAGTTAAGCAAAGGTATGGCCAGTAGTGCAAG TATCTCCCAGTCTCTGAGCTCTGAACAAGAGGACTGAAATTCAGCATTTGTAAA CTGACAGTTTGATGGGCCTGGGATTTGAAGTGAACTCAGCACACAATTCTGAAC GTGTATTTGCATGTGGACTGGGAAGGAAATAAATGGGAACTTGGAAATAATGGA ATATTTCTCCTATGAAAGAATTTTTCGTAGAAGATTTGTTTTTGATATAATCTTTC TGTTGGTTAGCTTTTAGTGTTTTCATTCCTTTTCTGATCCACACTCCTTTAAGTGA CCAAATGAATATAACCCAACATGCATTGGGAATGTGTTTAATATTAAACAATGT CTAACTGAATCTGCAAATGCGGGAACTGAGATATCACCTCCATGTGCACACCTG TGTGTACGAGTATTCTATACAACTTGTAGCATTTACTGCCACTTAATTGGGTTGA ACTTGCAAGATAAACTTTTGGAAACTGCTTAGTGCCATCGGAGTCTCCTTTAGAA GCTGCCATCAGGCAAATGCTATCCCATAATACCAGCAGTAAGCCTGGCAACATG TTCAACAGATTTAGTACCCAAGAGGAAATCAACAGCGATAGTAGAGAATGAGTC AGATGTAGTGGGATAAATACTAGCCTAGGAAGAAGGAGCCCCGGAGTCTAATA TGAGCTTTATTACTAAATTGCTATGTGACGCTAGGCAAGTCACTTAACCTCTCCA TGGCTGTTTCCTCATCTGTAAAATAAGTGTATTGGACTAGATGATCCTTAGGGTC TTTCCAAAAGTCTAACATTCTATGGCATTATAGGTTGCCTTGCAAATTCAGCCTG CTATAGTGATGGCAAATATCACGTTTAAGCCTGAGTCTCTTATGTTGCAGTTAAA TAAAAGAACTATGTAAGATGATTTTTAAAATTCAAGCAAATGGGCCGGGTGCGG TGGCTCATACCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGCAGGCGGATCACCT GAGGTCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGACCAACATAGAGAAACCCCATCTCTACT AAAAATACAAAATTAGCCGGGTGTGGTGGCGGGCGCCTGTAATCCCAGCTACTT GGGAGGCTGAGGTGGGAGAATCGCTTGAACCCAGGAGGCGGAGGTTGTGGTGA GCTGAGATCATGCCATTGCACTCCAGCCTCGGCAACAAGAGTGAAACTTCGTCT CCAAAAAAAAAAACTCAAGCAAATGAAGTTCATAATAATAGGGGATGTTGATA AAACTTGTGGCAGCCTTCCAATTCATTTACAGTTGTTTCGTTTTGTTTTTGTTTTA ATGTCCATTTTCTGTTGACTGTTCCCAGTTTTCATTTTCCATACAGTCTGTATGTA AAGTCTGGTTTTCATTAAGCTGTGGCCAGTATTTGCCACTACAACAGAAACACA CTGTCACACTTGCTAGAATATAACTGTACTTGAGCTTCTCCTTTCCTGTGAAGTA GTGCTGGGCTTTCTAGAGTTTAATTCTCAAGTGGCACAAGATAGCAGAGCCCAT GCATTTTAATGGCTGAGACTGCTAAGAGTGAACCTAAACACTTACAAGTTGCAG AGAGAAATGAAAAAGTAATTACATGCTATTAGCATTGAGAAATGTTGACAAATT AATTTGTTGGGAACCAAAGATAGCATTTCTGATGACAACTCCCACAGTGATTGG CCAGTTGTATGATGAGTACACTGCTGGAAAGAGGGTAAACTGGGAGTTAGTGGA TGGTCCCAATGCCCTGCCTACAGCAGAGTGCCAACCAGCCCTGAGTGCAAAATT CAAGTTCAATGTGTGTGCTTGTGTGTGGTGTGCTTTATGGACCCGCAAATACCAT ATTCATTATTGATGATAAGATCTTCACAGAATCCTGTAGCTACTAATGCATTGAG TTTTTAATCTCAGTACATCAGCCAGGAGGAGCCAGATCACAGGGTAGTGATGTC TACTGGGATTATACTCATAACATCTACACAAAACAAGTTGAGAAGGATCCACGT TTTCATTGTTTATCAGAATTGTATCTCATTTGGCTGAGCATTACTTTTGTCAGAAT GTGTTATCTGTAAACCATGTGTAGTGAAATTCTTCTGTAACTTTGGATTAAAGGT ATTTATGGTCTTTTTGTTTGTTTGATTTTTAAGTAAGTTATTTCTTTTGTAGACCTG CTGATGGTATGGTTCCATCCTTCTGACCTCAGCATCCAATCTTTTTAAGGATTTTT GTTTTCAATATTGTTATTTTAAATTGTGGTTGAAGCAATAGAAAATTGAAATATG GATTGTGCATGACTGTGTCTTGAGTGTAAAAATATTGCAGTTTGAAACTTGGACC TAAAGTATTGCAAATAAAAATGACAAACATCAATGA
7190	人PAK3转录变体4 mRNA NM_001128168.3 (GI:1676441496版本3)	ACCGCGGGCGGGCAGCTGTGCCAGCTAACCGTCTGGGATCTCGCACTGGGGGCT GCAGCTTTTCCCCGCCTCGAGCCAGTGTGCGGGGGCGGGAGAAGAGCCAGGGG GAGCGGGCTGGGCCCGGGGCTGCGGCTGCGGCCGCGGGGCTGCGGCTCCCCAG CCCCGCCAGCTGGAGCGCTCGGAGGTAGAGGAAAGGTCTTGACGGGGTGGCTG GATCCGTGGCAGAATCCAGTTCCAGATTCTAGACTTGAGGGTTCTGGGCTGTTG GTCTGTAGAAGCGAAGGAGAGAAGGACTCAAATCCAGGCCAAGTGTATGGCTG TCTGAGGTATTGGAACAGAAGGAGGTCCATTCCTGTTGGTGACAACACCGTGGC CCTGTTCTGGGATGAGCAAGGTGTAAAGCAGGTTTCCCCCAAGAAAGAGCAGCT GAGTCCTTGCATCTTGTGGCAGCTGGTGTGCCCAGCACTGAGTCTGTAGGAGCT

[0839]

		GAAGCCAGCCCGGACCCTTCTCATGGGCAGTGCCCACCTGTGCTGAAGTCCTGC AGCGGTGGCGGTGTGAGGAGCTGTGAAATTAGTTGTAACTGAAAATGTCTGACG GTCTGGATAATGAAGAGAAACCCCCGGCTCCTCCACTGAGGATGAATAGTAACA ACCGGGATTCTTCAGCACTCAACCACAGCTCCAAACCACTTCCCATGGCCCCTG AAGAGAAGAATAAGAAAGCCAGGCTTCGCTCTATCTTCCCAGGAGGAGGGGAT AAAACCAATAAGAAGAAGGAGAAAGAGCGCCCAGAGATCTCTCTTCCTTCAGA CTTTGAGCATACGATTCATGTGGGGTTTGATGCAGTCACCGGGGAATTCACTAA CTCCCCTTTCCAGACCTCTAGACCTGTGACGGTCGCTTCAAGTCAATCAGAGGGA AAAATGCCAGATCTCTATGGCTCACAGATGTGCCCAGGGAAGCTCCCAGAGGGA ATTCCAGAGCAATGGGCACGATTACTCCAAACTTCCAACATAACAAAATTGGAA CAGAAGAAGAACCCACAAGCTGTTCTAGATGTTCTCAAATTCTATGATTCCAAA GAAACAGTCAACAACCAGAAATACATGAGCTTTACATCAGGAGATAAAAGTGC ACATGGATACATAGCAGCCCATCCTTCGAGTACAAAAACAGCATCTGAGCCTCC ATTGGCCCCTCCTGTGTCTGAAGAAGAAGATGAAGAGGAAGAAGAAGAAGAAG ATGAAAATGAGCCACCACCAGTTATCGCACCAAGACCAGAGCATACAAAATCA ATCTATACTCGTTCTGTGGTTGAATCCATTGCTTCACCAGCAGTACCAAATAAAG AGGTCACACCACCCTCTGCTGAAAATGCCAATTCCAGTACTTTGTACAGGAACA CAGATCGGCAAAGAAAAAAATCCAAGATGACAGATGAGGAGATCTTAGAGAAG CTAAGAAGCATTGTGAGTGTTGGGGACCCAAAGAAAAAATACACAAGATTTGA AAAAATTGGTCAAGGGGCATCAGGTACTGTTTATACAGCACTAGACATTGCAAC AGGACAAGAGGTGGCCATAAAGCAGATGAACCTTCAACAGCAACCCAAGAAGG AATTAATTATTAATGAAATTCTGGTCATGAGGGAAAATAAGAACCCTAATATTG TTAATTATTTAGATAGCTACTTGGTGGGTGATGAACTATGGGTAGTCATGGAATA CTTGGCTGGTGGCTCTCTGACTGATGTGGTCACAGAGACCTGTATGGATGAAGG ACAGATAGCAGCTGTCTGCAGAGAGTGCCTGCAAGCTTTGGATTTCCTGCACTC AAACCAGGTGATCCATAGAGATATAAAGAGTGACAATATTCTTCTCGGGATGGA TGGCTCTGTTAAATTGACTGACTTTGGGTTCTGTGCCCAGATCACTCCTGAGCAA AGTAAACGAAGCACTATGGTGGGAACCCCATATTGGATGGCACCTGAGGTGGTG ACTCGAAAAGCTTATGGTCCGAAAGTTGATATCTGGTCTCTTGGAATTATGGCA ATTGAAATGGTGGAAGGTGAACCCCCTTACCTTAATGAAAATCCACTCAGGGCA TTGTATCTGATAGCCACTAATGGAACTCCAGAGCTCCAGAATCCTGAGAGACTG TCAGCTGTATTCCGTGACTTTTTAAATCGCTGTCTTGAGATGGATGTGGATAGGC GAGGATCTGCCAAGGAGCTTTTGCAGCATCCATTTTTAAAATTAGCCAAGCCTCT CTCCAGCCTGACTCCTCTGATTATCGCTGCAAAGGAAGCAATTAAGAACAGCAG CCGCTAAGACTGCAAGCCTTACACCTCACCATCTCCCTCATGAGTAAGACTGAA ATAAAACTCTGCTGCAGGAAAGATGGAAGAAAAGACAGTCAAATGGGGTGGGG GTTCTTTACCTTTCAAATGAATAGAAACTTCTTATAAGCCTTTTTCCTACTCCCTC AGATTATGTAATTTATTTGTAAGCCTGAATCGCAGCCCAAACAGGGCAGCAATG TTGAAGTGACCATAAAGTGGTCACTTCCACCGTGAAGCGAAAGAGCCAGTAGTG AATCCCCTCATTTTGTGCATTCACTTTGAAGAAAAAGGTTTCTCAAAGATGCACA CTCCCTCTTCATAGTGTTGTGTTTGTTTTTAAGTTAGAGAGTAGTCCCTCTTGCAT TCAAACCTCCTTCAAAACTCCTTACCCAATGTGATGTTTTTCACTTGCATTGTCAT TAGATGTCCAGAAAAAAAAAAGATGTCAAAATGTTTTTCTAAAAAAAGAAAGC AAAAAAAGCAAGGCAAAAAAAAAAAAAAAAACAAACAAAAACAAAAACAAAA CAAAAACAAGCAAACAAAAAATACCAGAGCAAGTACTGTGTGAACATGTGGAA GTCCATGCCCTAATAGAGTTGCAATTTTTTATTCTTCTTCTATAGTGGTGGCTTGG TTTGTGTACCTATTTTTCTGCATTTGTATTGGAAAAGGTTTCTTTTAAGACATTTT CCAAAAGTGGAGAGGAATATGTGTGTTCAGGAAGGGCTTTCAAAAAACTGTATA TCTAAATAAAGCTCAAACGGTGAAATCCTGTCACATTTTCACAATGATGCTTAA AAGATAATTGAGTAAACCAGGTTGTTAATCTCCTTAATACCTGAAAGAGGACAC ACTGAAACTGAAACTGTGACATCCTGCTAGGTGAGTTCAGGTTCTGAACCTAGG AAATCCTCATAGGAGAAACCACATTTAAACAAAGATGGGACTTTCTCTGAGAGC CAAAACCAGATAAATGTAGAATACTGAAATCCTTGTTGGACATTAAGTAAACAA AGATAATGATACCTAAATTAATCCTCTCTTGTGCTTATGAAACATATGCACTGTA AAATAGGCATACCAGGAGGAAATAGATACATTAATCATCATTTACTTATGATAC AAATTATTTATTTTGACAATTTATAACGTTTAAAAAAGTTTTTTAAAGATCTAGA GAAAGGTGATATAGTAAACATTCAACTCTGTAAGAAATGGGAGGTCAGTGAAG GCTACATCCCAATCAATATTTGGCTCTAAGTACCTCTTCCCATTTTTCCTATGTAT CACCTATTTCTGTTTCGGAATATGGTGTGTTCATGCTTAGTTCTTTGGGCTTTTGA ATATCAAAAGCATATTCATAAATGTCTTGAAATTCTCTCCAGTGGAAAATAATTT TAACTTACAATCATATCCCAAGAAATGTCAGTCCGACAGAATTCCTTATATGACT TGGGGAAAATAACAAAATTTGACTACTATTTCACCATATATCTATTTATTAAAAA ATTCAACAGTTGGCACTTCCTGAATCTTCTGAGAGTAGAAAAATATCTGCGGAG TGTCTGTGTAGAAAAGGATATGCCTCTCTTTTGAGTGTATTGACAATTTTGTAAA TTACAGAAAGTTGTTTCTCTAAGCCTTTGAAAAACTAACAATTTGTGTTATAGAA GGCTTCTTAATTTGCAGTATAAAAGAATCTAAACAGAACTTATGTACATTCAGCC AGAAGGGGAAAGAGATCAGTTACATAGGCCTCTCTCCTTCTTTGCCAAGGTACA TCCATCCATCTAACCATCCATATATCCACATCTTAAAATGAAAGCACTTTCTTTA GAGTTTCAGCAAACTATATAGTGTACGTGTTTATGTTCAGGAGATGACCCCACTG

[0840]

GTGTATTTCCTATTTTCCCTATTGTTTTCTTTGACTGTAAAAGTTGGGAGAGGCTT
GACCTCCTCCCCTTGAAAATGTCCACAGTGGGATAAAACAACAAATGTGAAAAG
AAAATGAAACGGTAATATTAATTTGAAGCATACTATGTTATACTTTGCAAAAAC
GAATCTGGGCCTGTAATTTTTAATGCCACACTGCTCTAATGAGAGAGAGAGGCC
TTAATTTTGATTTCATTTAAAAATAAGTACTTTAAAAAATTTTTCACTCATAGTG
CCGGGAAATTCAATGAAATCCTGGGATGCAAATAAAAATCAGTACATTAGTGAC
TGTGTCCTGCCAGTGGAGAGAGCCCAATACCTGGTTAGGAAGCCCTATTCATTA
GTTAGCATCCCTTACATGTTGAGAAGGCCTTTTTTTTGTTGTTATTTTGGAGACCT
TGGAGCAGTGACCCTTCAGATCACTGTAGGCAGAGAAATGGCTTCTCTCTTATG
CTTTCAGTTCAGCATATTAACAATGAGGAGCCAGGTACTTCTTTACTACCACTTT
GTACCAAGATTTGATAATAATATATCCCAGGAGGCATTACTTTTATAAATTTGTA
TTCATGTAAATTTTCAAATGAGAACAGCTTCTAAAGCCCCTTCCCTGTATTGGAG
AGTTATGTATATTTCTAATAAGTATTAGAAAGAAGCTGTTTCTCATGCCACAGTG
ATGCTGAAGGATTCACATTTGGTACAATCGAGTAACTTGAACGCCAGATTGTTA
ACAGTTTATTCTCTTTCCCTGGATTTTTAAGCTCATCTTGACACAGGTGAGTCTAT
CCAAATCTTTGATGTTGCTAGTGTGCCCTGAGATAACGAGGGCACATCTTTCAAT
GTTGATTCCAAAATGTCCTGAGTTAGGAATAGGGCAGTGGGAAAGTCAGGGAA
GGGTGAGAAGCACAGTAGAGATTATTTATTTAAAAAAGGAAAGAACGTTAATGT
TGTTAGCAAGGATCCAGTGCGTTGTCATAATCCCATGAGGATTTTCAGATGACA
CAATCCCCTCAAATCAGTCACCATGTTGGGTAATGACTTCGTTCTTGCTGATCTC
GTGTGTGTGTCATTGTAAATATTTGTGTGTCCATGTTCCATTTTGGCTACTGGATG
GCCAAGCCATGTAAGAAGATTTAACTCAAGTATTTATTCTTTATGTTATTCAGAT
TTCTTTCAGGCTTGTGAACTGCACCCCAATGTTTGAGTTTAACCACCTGATCCTT
ACATCTATCCCTCCCCGGTGAAGCACATTCCATTGCTAAAAGAAAAAGAAACAC
GAAATTGCTTCCTGTTGTCTGTATAACTGTTTTGATAGTTTGAGATATTTGTCTAT
AAATGATATTTCTCAGCTCAAAGATCGTGTAAATAATTATATTCCTTTGCTCAAT
GGGTTTATTTCTAATGAGGCTGCCAGTTCTGAGAGATTCTATAATATCACTTTTA
AATAACATAAACAGGGATTACAACTATGTAAAAAGAAATGCATATGGACAAAG
ACTGGGAACACAGATAATTGAAATCAGTTGTGTTAGGGTGGTGGAATTATGTGA
ATTTTTTTTTCTTTTTAAAATTTTATTTGATATTGTTATAATATTGCTTTACAATAA
ATAAACAGCAGAAAGGGAACTATAGACACATAGAAAAGATGCCAGAAGCAGAT
GCCTTCTGGCCAGAGCGCAGAGCATGCAGGGCAGAGATATTTGCTAGTTACAAT
TATTCCATAGGCTTTATGCTTGCCTGGGTGCTGAGGTTGGCACACGCTCGGGTAT
GGCACACGCTTTCTTAGGAGACTATTATCTATAAGTTAAAGCTAGGGAGATGTC
ACTATTAGAACTCCAAACACACTCTTCTGCTTTAAAACAGGTTGTCTGCCCTCTG
CTTTGGTATGGCATTCGGGTGTCTGTTTTGTGGTTGCTTTAGATTGGAGGGGTGA
CCATTTTATTAGCCCCCTTGATAACATCTGTTGCAGATATTGCCTTTCTGGAACG
TTTTAACAGACTCTCAGGTTGAATTTTGGAGGACTAGAAGGATAAAATCCCCAG
CTCCCACCATTTTCTTGTCCAACAGGATATTACTGTATATCATTCAGGTAGGATT
CTTCTTTTAATAACCAATAGGGCAAGTCCCACTAATTTCAATAGAAGTTATGACT
TGCAATTAAAAGCTGACTTTGAAATCATTAAACAAATATGTAGGACTGTCTCTG
CCTGTTGGCATTCAGTTATAGTTCTGTTAATTTTGGCTTGGGATGGTCTCCATGTG
CTTTTTTCTGCCTATTTATAGGTTGTTTGCAGTAGTTGTGATTTTTAAAGAGCAAG
GGAGACCATCTAACCAAAGGATAACTTCCTTCTAACTCACCAAAGAAATTTTAG
GTGAGAACTTTAATAATGAGGTAGTCACCTCAGATATGCTGCTTAGTTTCACTAA
AAGCAGACCCTATACCTAGAGAAGTCACTGGCTTTTTATTGGTCATTCTCAATAC
AGAAATACTTAGGGGAGTCTTAACCCTGCCATCCCCGGTTGAATCTCTTGGTCTT
TATCTAAGCTACTTGCAGTTAATATTCAGTTAAGCAAAGGTATGGCCAGTAGTG
CAAGTATCTCCCAGTCTCTGAGCTCTGAACAAGAGGACTGAAATTCAGCATTTG
TAAACTGACAGTTTGATGGGCCTGGGATTTGAAGTGAACTCAGCACACAATTCT
GAACGTGTATTTGCATGTGGACTGGGAAGGAAATAAATGGGAACTTGGAAATA
ATGGAATATTTCTCCTATGAAAGAATTTTTCGTAGAAGATTTGTTTTTGATATAA
TCTTTCTGTTGGTTAGCTTTTAGTGTTTTCATTCCTTTTCTGATCCACACTCCTTTA
AGTGACCAAATGAATATAACCCAACATGCATTGGGAATGTGTTTAATATTAAAC
AATGTCTAACTGAATCTGCAAATGCGGGAACTGAGATATCACCTCCATGTGCAC
ACCTGTGTGTACGAGTATTCTATACAACTTGTAGCATTTACTGCCACTTAATTGG
GTTGAACTTGCAAGATAAACTTTTGGAAACTGCTTAGTGCCATCGGAGTCTCCTT
TAGAAGCTGCCATCAGGCAAATGCTATCCCATAATACCAGCAGTAAGCCTGGCA
ACATGTTCAACAGATTTAGTACCCAAGAGGAAATCAACAGCGATAGTAGAGAAT
GAGTCAGATGTAGTGGGATAAATACTAGCCTAGGAAGAAGGAGCCCCGGAGTC
TAATATGAGCTTTATTACTAAATTGCTATGTGACGCTAGGCAAGTCACTTAACCT
CTCCATGGCTGTTTCCTCATCTGTAAAATAAGTGTATTGGACTAGATGATCCTTA
GGGTCTTTCCAAAAGTCTAACATTCTATGGCATTATAGGTTGCCTTGCAAATTCA
GCCTGCTATAGTGATGGCAAATATCACGTTTAAGCCTGAGTCTCTTATGTTGCAG
TTAAATAAAAGAACTATGTAAGATGATTTTTAAAATTCAAGCAAATGGGCCGGG
TGCGGTGGCTCATACCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGCAGGCGGAT
CACCTGAGGTCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGACCAACATAGAGAAACCCCATCT
CTACTAAAAATACAAAATTAGCCGGGTGTGGTGGCGGGCGCCTGTAATCCCAGC
TACTTGGGAGGCTGAGGTGGGAGAATCGCTTGAACCCAGGAGGCGGAGGTTGT

[0841]

		GGTGAGCTGAGATCATGCCATTGCACTCCAGCCTCGGCAACAAGAGTGAAACTT CGTCTCCAAAAAAAAAAACTCAAGCAAATGAAGTTCATAATAATAGGGGATGTT GATAAAACTTGTGGCAGCCTTCCAATTCATTTACAGTTGTTTCGTTTTGTTTTTGT TTTAATGTCCATTTTCTGTTGACTGTTCCCAGTTTTCATTTTCCATACAGTCTGTA TGTAAAGTCTGGTTTTCATTAAGCTGTGGCCAGTATTTGCCACTACAACAGAAAC ACACTGTCACACTTGCTAGAATATAACTGTACTTGAGCTTCTCCTTTCCTGTGAA GTAGTGCTGGGCTTTCTAGAGTTTAATTCTCAAGTGGCACAAGATAGCAGAGCC CATGCATTTTAATGGCTGAGACTGCTAAGAGTGAACCTAAACACTTACAAGTTG CAGAGAGAAATGAAAAAGTAATTACATGCTATTAGCATTGAGAAATGTTGACAA ATTAATTTGTTGGGAACCAAAGATAGCATTTCTGATGACAACTCCCACAGTGATT GGCCAGTTGTATGATGAGTACACTGCTGGAAAGAGGGTAAACTGGGAGTTAGTG GATGGTCCCAATGCCCTGCCTACAGCAGAGTGCCAACCAGCCCTGAGTGCAAAA TTCAAGTTCAATGTGTGTGCTTGTGTGTGGTGTGCTTTATGGACCCGCAAATACC ATATTCATTATTGATGATAAGATCTTCACAGAATCCTGTAGCTACTAATGCATTG AGTTTTTAATCTCAGTACATCAGCCAGGAGGAGCCAGATCACAGGGTAGTGATG TCTACTGGGATTATACTCATAACATCTACACAAAACAAGTTGAGAAGGATCCAC GTTTTCATTGTTTATCAGAATTGTATCTCATTTGGCTGAGCATTACTTTTGTCAGA ATGTGTTATCTGTAAACCATGTGTAGTGAAATTCTTCTGTAACTTTGGATTAAAG GTATTTATGGTCTTTTTGTTTGTTTGATTTTTAAGTAAGTTATTTCTTTTGTAGACC TGCTGATGGTATGGTTCCATCCTTCTGACCTCAGCATCCAATCTTTTTAAGGATTT TTGTTTTCAATATTGTTATTTTAAATTGTGGTTGAAGCAATAGAAAATTGAAATA TGGATTGTGCATGACTGTGTCTTGAGTGTAAAAATATTGCAGTTTGAAACTTGGA CCTAAAGTATTGCAAATAAAAATGACAAACATCAATGA
7191	人TRNP1 mRNA NM_001013642.3 (GI:1519242294版本3)	GGGGTGGGGGCTGTGGCCGTGTCTAGCTGTTCGGGTGTGCTGTGGTCATCCTCCC TGCGCACCTACAGCCGCAGACCGCCGGTGGGGGGCGGGGGATGCCGGGCTGCC GCATCAGCGCCTGCGGCCCGGGGGCCCAGGAGGGGACGGCAGAGCAGAGGTCG CCGCCGCCGCCCTGGGATCCCATGCCGTCCTCTCAGCCCCCGCCCCCAACTCCGA CCTTGACTCCTACCCCGACCCCGGGTCAGTCCCCGCCGCTGCCGGACGCAGCTG GGGCTTCAGCAGGCGCGGCCGAGGACCAGGAGCTGCAGCGCTGGCGCCAGGGC GCTAGCGGGATCGCGGGGCTCGCCGGCCCCGGAGGGGGCTCTGGCGCGGCTGC GGGGGCGGGGGGCCGCGCGCTGGAGCTGGCCGAAGCACGGCGGCGGCTGCTGG AGGTGGAGGGCCGCCGGCGCCTGGTGTCGGAGCTGGAGAGCCGCGTGCTGCAG CTGCACCGCGTTTTCTTGGCGGCCGAGCTGCGCCTGGCGCACCGCGCGGAGAGC CTGAGCCGCCTGAGCGGCGGCGTGGCGCAGGCCGAGCTCTACCTGGCGGCTCAC GGGTCGCGCCTCAAGAAGGGCCCGCGCCGCGGCCGCCGCGGCCGACCCCCCGC GCTGCTGGCCTCGGCGCTGGGCCTGGGCGGCTGCGTGCCCTGGGGTGCCGGGCG ACTGCGGCGCGGCCACGGCCCCGAGCCCGACTCGCCCTTCCGCCGCAGCCCGCC CCGCGGCCCCGCCTCCCCGCAGCGCTGACCTCCACGCCCGGACCCCTGGCCACC CCGACAAGCTTCGCCGAGGTGCCGACCGACCGACTGATCGCGGACGCCGGCTGG AAGGACTACGGATCCGCAGGAAGAGGCAGTTGGGGGCCAGGGGCCCAGTAGAG GAGGCTGAGCTCCTTCCAACTCCTCAGAACCTCCACTCTATGGATCTGGACCTCT GGATTCGGCTTTCTCCCTGGGCACTGCCTTCAGGAAGACGTTGAGAATTGACCTT ACACAATCCCAGCGCCCTCCTCACAGGAGCCTTTCACTTTACAGTGGCAAGGGG CTGGTTCTGGAGAACTGGCTGATGCTCTGAATTTCTTCATATACCCCACATTTGA CTTTGGCTTACACTGTACAATTGGAGATGTTGCTACAGGTCCCTGAGATGCAATC AGATTAAGCGTAGCAAGCATTGCCAATGGGAAAGTCAAAATAATTTATTTTTTT CCCTTTCCCCCTACCCCATCCCCAGCCAAGAATTTCTTTTCAAGATATCGTCATC ATTCTTAAACAACATTCTTAACCCCCAGCTGGGGTCCCCATTTTAATAGATGTCA TTGCTTCAAGTCTAACGGCGCCGGGAGGCCTGTTTGAGGGAAAACATTAGTTTG AAAAATCCCCGTTCCCTTCATCCACTGCCCTTGTTCTCCACGTGGGAGTGTGCTT GTGGCCCCTCAGAAAGATAGTCTGCTGGCTCCTAGGGGTTGGGGTGGGGGACAC ACCTTTTTCTCAGGAAGAGGTGATGGCAATGTAAAACATCTAAGCAAAGTTTTA AATGAAAAAAAGGAAACACATTTAAACATCCTGATAATGGAGGGAAGGGGGGC ACATTTACACATAGCCCAGAACTTGTAGAATTCTGCATAGTGAATGTATATTGA ATTAGTCTCCTGCCTTATACATTCAGGAGGAATAAATTTCCATAATGTAAGGCAA ATGCATGGGGTTCTGAGGTTCACTTTGCAAGTGCCCTTGCTGCCTTTCCTCTGTG TCTATTATGGCTCTTTAAGTTGACGGTTCCTGGAGCAGCTTGTATTTAGTTTCGTT TGGCAGTCTGGCCCTGTTGACTTTGATTTGCAGACCAATTCTCCCTTGACCTGAC TCACAGCCGCCTGCTCTTACCCCCCTCCTCAGGAAGTCTTCCTCATTAAAGGATG TGATGACGGA
7192	人APLN mRNA NM_017413.5 (GI:1519315208版本5)	GAGCATTCTCTCTGGCAGCCGGGGTCACGGGCAGTTGCAGCCGCGGCCGAGCAG CCAGCCGCTAAGAAAGAGCTCGCCGCTGCCGCTCCCGGAGCCGCCGAGGCCAGC TTCGCGGCGCTGCCCCGCGGCGGGAGAGGAGGCTGCAGAAGAGCGGAGGCGGC CAGCGGGAGCGGCGGGGCTCAGCGCGCACACTCAGCGGCCGGGGAGCCTCCCG AGCTCTGCGCCCGCACGCGCCAGCCGCGGCTCGCGCCTTTCTTGGCCTCCGGGC GCCCGACCTCTCCTCCCCCGCGCCGGCTCGCCGGGGCCGCGGCGGCCCAAGGAG CAGCATGAATCTGCGGCTCTGCGTGCAGGCGCTCCTGCTGCTCTGGCTCTCCTTG ACCGCGGTGTGTGGAGGGTCCCTGATGCCGCTTCCCGATGGGAATGGGCTGGAA GACGGCAATGTCCGCCACCTGGTGCAGCCCAGAGGGTCAAGGAATGGGCCAGG

[0842]

		GCCCTGGCAGGGAGGTCGGAGGAAATTCCGCCGCCAGCGGCCCCGCCTCTCCCA TAAGGGACCCATGCCTTTCTGAAGCAGGACTGAAGGGGCCCCCAAGTGCCCACC CCCGGCGGTTATGTCTCCTCCATAGATTGGTCTGCTTCTCTGGAGGCCTCACGTC CATTCAGCTCTCACCTCGCACCTGCTGTAGCCACCAGTGGGCCCAGCTCTTCTCA CCTGCCTGCTTCCCCCAGTGGCGTGCTCCTGGCTGTAGTTTGGATGATTCCCGTT CTCTCACAAGAATCCGTCCAGTCCATCTTCCTGGCCCCTCCCTGGACTGACTTTG GAGACCTAGCCCCAGAAAGCCTCCCTTCTTCTCCAGGTCCCCTCCGCCCTAGTCC CTGCCTGTCTCATCTAACGCCCCAAACCTTCATTTGGGCCTTCCTTCCTCATGTCT GCCCTGAGCGCGGGGTGGAAGTGCTCCCTTCTGTGGGCTCCAGCAGATCCCTTG TTTTCCTGTCAGTTGGACCCCTCACCTGGCCTCCAGGGAAGAATGCAGAGAAAA GCAAGGAGAGACTCTAGTTAAGAGGTGCTGGCTGCGGGGATCCAGACAGGGCA CATTGGGGGCATGGAAGTGCCAGGGTGGTTTTCAGGAGCTCTGGTGAAGTGGGT GGAGCATCAGCGTTTGCTCAGTTAAGGGAGAGGTAGAGAGGGGCCCGTGAAGT CCTTTGTCACTTCTCTTGCCTTAGTGTGCCTCCCAATACTCCCTTCTTCCTGCCCC CACACCCCATCCCCAGCTAGCCCAAGCTCCAGGTCAGGAGGGGAGGGTGCTGGG CCTGACATGGCTATATACCCTCCCAGGAGTAAAAGCCAAGCAAGAGGTTGTTTT TGCCAAGAATCACAGAATGTTAGAGCTGACAGGACCCTTGAAGGTCACTTAGCC TTCTTAGGCAAACGCCTGCAAAACAGAAGCCTGGAGAGGGGAGTGACCTGCTCA GAGTCATTGCAGAGCCGGGATGGGGACCAGGTCTCCCATCTCCTACTTTATGAC GCCCTCTTCCCTCTTGATGATGTCTTTTCAAAGCAAATGAAGTGCCTTTTCCCGA GGCTGGGGCTGGGGGTGGCTGGGAGGGGAAGGGAAGGGAGAGGCAAGCTGGCT GTGAACTGTCCTGTTGTGGGGCTGGAGCTGCTCCCACCTCCCTGACCTACCCCTG CTGCACCATTCCCCCAGCTGGGCTGGAAGGTTCCATAACTGGCCAGCTGCCCCC ATAACTGGCAGCATTCCCAGACCCAGGGTACTCTAATAGGGGCGGCTCAGGCAC TGAGACTACCGCTCAACCCCAGGGTGGTTTTCAGGAGTCCGAGGTAGCCTTCAA TCACTGGACTCCATGGCCTTCCCTTCGTGTTGACCGGACCTTCCTTCCAGGGCTT TTCCTTTGGGGGAGGCGGAGAGGGGAGAAGAAGGAAGGGAAGGGCAGAAGGA AGGAGGGAAGAAAAGAAAGCAAAGGAACAGAAGGAAGGAAAGAAAGATGGG AGGAAGTGCAGCAGGAATAGCACCCTCTCCCCGGGAGGCCCTAGCTTCCGTGAG GGGCCATCACCAGCCATTCCTTGGAGGGGGCTTTCTCCCCTTTTGCTTGAGCAGG GTTCCCAGGAGGGAGAAAGAGAAGACAAGAGCCTGATGCCCAACTTTGTGTGT GTGGGGACGGGGGAGTCAGGGCCCCCCAAGTCCCACAATAGCCCCAATGTTTGC CTATCCACCTCCCCCAAGCCCCTTTACCTATGCTGCTGCTAACGCTGCTGCTGCT GCTGCTGCTGCTTAAAGGCTCATGCTTGGAGTGGGGACT GGTCGGTGCCCAGAAAGTCTCTTCTGCCACTGACGCCCCCATCAGGGATTGGGC CTTCTTTCCCCCTTCCTTTCTGTGTCTCCTGCCTCATCGGCCTGCCATGACCTGCA GCCAAGCCCAGCCCCGTGGGGAAGGGGAGAAAGTGGGGGATGGCTAAGAAAGC TGGGAGATAGGGAACAGAAGAGGGTAGTGGGTGGGCTAGGGGGGCTGCCTTAT TTAAAGTGGTTGTTTATGATTCTTATACTAATTTATACAAAGATATTAAGGCCCT GTTCATTAAGAAATTGTTCCCTTCCCCTGTGTTCAATGTTTGTAAAGATTGTTCTG TGTAAATATGTCTTTATAATAAACAGTTAAAAGCTGACAGTTCGCCCTTACTCTT GGAGGTCATGTTCAGGAGGGGCATTCCTTTCCCCTGGGGGTCATGGGTGTCCCC ATGCCCACATATTGCACGTGCAGGGAGGTAAGTGCCTGCATCCCAAATCGGTTC TAGGTCAACTGGCCTCAAACTGATTTGCCATGAGCTCACAAAATGAATCCCTAT GCTTAATGACCAGGTCACATAAAATCCAGCCCACTTACAGGTTTTCTGGCATCTG TTTGGGTGTCCTAATTTTTTTGGCAGTGTCATTTGAAGAATTTTTTTAAAGCAGTT TATTTAAGAACATACTGATTAAATGCAGGATCGCTACTAAAAATTGTTTTGTATC CTTGGTGGGTGTCTTCTGCTATTTTATCTACTTTTGAACACTTTCAGGACTTTTTA GCCAGTTTGCCTTTCTTGAAAAATGTTATGTTTTCAGCAATAAATACATTTGATA ATGACTTTGTTTGTATCATTTTATGTTTCACAAAGTAGAGTTGCTTGATGAATGA GATAGCCTGAAAAATAAAATGCAAAGAGTTCAATATAA
7193	人KIF20A转录变体1 mRNA NM_005733.3 (GI:1519313609版本3)	GGAGTTGTGCTCTGCGGCTGCGAAAGTCCAGCTTCGGCGACTAGGTGTGAGTAA GCCAGTATCCCAGGAGGAGCAAGTGGCACGTCTTCGGACCTAGGCTGCCCCTGC CGTCATGTCGCAAGGGATCCTTTCTCCGCCAGCGGGCTTGCTGTCCGATGACGAT GTCGTAGTTTCTCCCATGTTTGAGTCCACAGCTGCAGATTTGGGGTCTGTGGTAC GCAAGAACCTGCTATCAGACTGCTCTGTCGTCTCTACCTCCCTAGAGGACAAGC AGCAGGTTCCATCTGAGGACAGTATGGAGAAGGTGAAAGTATACTTGAGGGTTA GGCCCTTGTTACCTTCAGAGTTGGAACGACAGGAAGATCAGGGTTGTGTCCGTA TTGAGAATGTGGAGACCCTTGTTCTACAAGCACCCAAGGACTCTTTTGCCCTGAA GAGCAATGAACGGGGAATTGGCCAAGCCACACACAGGTTCACCTTTTCCCAGAT CTTTGGGCCAGAAGTGGGACAGGCATCCTTCTTCAACCTAACTGTGAAGGAGAT GGTAAAGGATGTACTCAAAGGGCAGAACTGGCTCATCTATACATATGGAGTCAC TAACTCAGGGAAAACCCACACGATTCAAGGTACCATCAAGGATGGAGGGATTCT CCCCCGGTCCCTGGCGCTGATCTTCAATAGCCTCCAAGGCCAACTTCATCCAACA CCTGATCTGAAGCCCTTGCTCTCCAATGAGGTAATCTGGCTAGACAGCAAGCAG ATCCGACAGGAGGAAATGAAGAAGCTGTCCCTGCTAAATGGAGGCCTCCAAGA GGAGGAGCTGTCCACTTCCTTGAAGAGGAGTGTCTACATCGAAAGTCGGATAGG TACCAGCACCAGCTTCGACAGTGGCATTGCTGGGCTCTCTTCTATCAGTCAGTGT ACCAGCAGTAGCCAGCTGGATGAAACAAGTCATCGATGGGCACAGCCAGACAC

[0843]

		TGCCCCACTACCTGTCCCGGCAAACATTCGCTTCTCCATCTGGATCTCATTCTTTG AGATCTACAACGAACTGCTTTATGACCTATTAGAACCGCCTAGCCAACAGCGCA AGAGGCAGACTTTGCGGCTATGCGAGGATCAAAATGGCAATCCCTATGTGAAAG ATCTCAACTGGATTCATGTGCAAGATGCTGAGGAGGCCTGGAAGCTCCTAAAAG TGGGTCGTAAGAACCAGAGCTTTGCCAGCACCCACCTCAACCAGAACTCCAGCC GCAGTCACAGCATCTTCTCAATCAGGATCCTACACCTTCAGGGGGAAGGAGATA TAGTCCCCAAGATCAGCGAGCTGTCACTCTGTGATCTGGCTGGCTCAGAGCGCT GCAAAGATCAGAAGAGTGGTGAACGGTTGAAGGAAGCAGGAAACATTAACACC TCTCTACACACCCTGGGCCGCTGTATTGCTGCCCTTCGTCAAAACCAGCAGAACC GGTCAAAGCAGAACCTGGTTCCCTTCCGTGACAGCAAGTTGACTCGAGTGTTCC AAGGTTTCTTCACAGGCCGAGGCCGTTCCTGCATGATTGTCAATGTGAATCCCTG TGCATCTACCTATGATGAAACTCTTCATGTGGCCAAGTTCTCAGCCATTGCTAGC CAGCTTGTGCATGCCCCACCTATGCAACTGGGATTCCCATCCCTGCACTCGTTCA TCAAGGAACATAGTCTTCAGGTATCCCCCAGCTTAGAGAAAGGGGCTAAGGCAG ACACAGGCCTTGATGATGATATTGAAAATGAAGCTGACATCTCCATGTATGGCA AAGAGGAGCTCCTACAAGTTGTGGAAGCCATGAAGACACTGCTTTTGAAGGAAC GACAGGAAAAGCTACAGCTGGAGATGCATCTCCGAGATGAAATTTGCAATGAG ATGGTAGAACAGATGCAACAGCGGGAACAGTGGTGCAGTGAACATTTGGACAC CCAAAAGGAACTATTGGAGGAAATGTATGAAGAAAAACTAAATATCCTCAAGG AGTCACTGACAAGTTTTTACCAAGAAGAGATTCAGGAGCGGGATGAAAAGATTG AAGAGCTAGAAGCTCTCTTGCAGGAAGCCAGACAACAGTCAGTGGCCCATCAGC AATCAGGGTCTGAATTGGCCCTACGGCGGTCACAAAGGTTGGCAGCTTCTGCCT CCACCCAGCAGCTTCAGGAGGTTAAAGCTAAATTACAGCAGTGCAAAGCAGAG CTAAACTCTACCACTGAAGAGTTGCATAAGTATCAGAAAATGTTAGAACCACCA CCCTCAGCCAAGCCCTTCACCATTGATGTGGACAAGAAGTTAGAAGAGGGCCAG AAGAATATAAGGCTGTTGCGGACAGAGCTTCAGAAACTTGGTGAGTCTCTCCAA TCAGCAGAGAGAGCTTGTTGCCACAGCACTGGGGCAGGAAAACTTCGTCAAGCC TTGACCACTTGTGATGACATCTTAATCAAACAGGACCAGACTCTGGCTGAACTG CAGAACAACATGGTGCTAGTGAAACTGGACCTTCGGAAGAAGGCAGCATGTATT GCTGAGCAGTATCATACTGTGTTGAAACTCCAAGGCCAGGTTTCTGCCAAAAAG CGCCTTGGTACCAACCAGGAAAATCAGCAACCAAACCAACAACCACCAGGGAA GAAACCATTCCTTCGAAATTTACTTCCCCGAACACCAACCTGCCAAAGCTCAAC AGACTGCAGCCCTTATGCCCGGATCCTACGCTCACGGCGTTCCCCTTTACTCAAA TCTGGGCCTTTTGGCAAAAAGTACTAAGGCTGTGGGGAAAGAGAAGAGCAGTC ATGGCCCTGAGGTGGGTCAGCTACTCTCCTGAAGAAATAGGTCTCTTTTATGCTT TACCATATATCAGGAATTATATCCAGGATGCAATACTCAGACACTAGCTTTTTTC TCACTTTTGTATTATAACCACCTATGTAATCTCATGTTGTTGTTTTTTTTTATTTAC TTATATGATTTCTATGCACACAAAAACAGTTATATTAAAGATATTATTGTTCACA TTTTTTATTGAATTCCAAATGTAGCAAAATCATTAAAACAAATTATAAAAGGGA CAGAAAAA
7194	人LTB转录变体1 mRNA NM_002341.2 (GI:1720810086版本2)	AGTCTCAATGGGGGCACTGGGGCTGGAGGGCAGGGGTGGGAGGCTCCAGGGGA GGGGTTCCCTCCTGCTAGCTGTGGCAGGAGCCACTTCTCTGGTGACCTTGTTGCT GGCGGTGCCTATCACTGTCCTGGCTGTGCTGGCCTTAGTGCCCCAGGATCAGGG AGGACTGGTAACGGAGACGGCCGACCCCGGGGCACAGGCCCAGCAAGGACTGG GGTTTCAGAAGCTGCCAGAGGAGGAGCCAGAAACAGATCTCAGCCCCGGGCTC CCAGCTGCCCACCTCATAGGCGCTCCGCTGAAGGGGCAGGGGCTAGGCTGGGAG ACGACGAAGGAACAGGCGTTTCTGACGAGCGGGACGCAGTTCTCGGACGCCGA GGGGCTGGCGCTCCCGCAGGACGGCCTCTATTACCTCTACTGTCTCGTCGGCTAC CGGGGCCGGGCGCCCCCTGGCGGCGGGGACCCCCAGGGCCGCTCGGTCACGCTG CGCAGCTCTCTGTACCGGGCGGGGGGCGCCTACGGGCCGGGCACTCCCGAGCTG CTGCTCGAGGGCGCCGAGACGGTGACTCCAGTGCTGGACCCGGCCAGGAGACA AGGGTACGGGCCTCTCTGGTACACGAGCGTGGGGTTCGGCGGCCTGGTGCAGCT CCGGAGGGGCGAGAGGGTGTACGTCAACATCAGTCACCCCGATATGGTGGACTT CGCGAGAGGGAAGACCTTCTTTGGGGCCGTGATGGTGGGGTGAGGGAATATGA GTGCGTGGTGCGAGTGCGTGAATATTGGGGGCCCGGACGCCCAGGACCCCATGG CAGTGGGAAAAATGTAGGAGACTGTTTGGAAATTGATTTTGAACCTGATGAAAA TAAAGAATGGAAAGCTTCAGTGCTGCCGATAAA
7195	人LTB转录变体2 mRNA NM_009588.1 (GI:6996015,版本1)	CAGTCTCAATGGGGGCACTGGGGCTGGAGGGCAGGGGTGGGAGGCTCCAGGGG AGGGGTTCCCTCCTGCTAGCTGTGGCAGGAGCCACTTCTCTGGTGACCTTGTTGC TGGCGGTGCCTATCACTGTCCTGGCTGTGCTGGCCTTAGTGCCCCAGGATCAGGG AGGACTGGGTTTCAGAAGCTGCCAGAGGAGGAGCCAGAAACAGATCTCAGCCC CGGGCTCCCAGCTGCCCACCTCATAGGCGCTCCGCTGAAGGGGCAGGGGCTAGG CTGGGAGACGACGAAGGAACAGGCGTTTCTGACGAGCGGGACGCAGTTCTCGG ACGCCGAGGGGCTGGCGCTCCCGCAGGACGGCCTCTATTACCTCTACTGTCTCGT CGGCTACCGGGGCCGGGCGCCCCCTGGCGGCGGGGACCCCCAGGGCCGCTCGGT CACGCTGCGCAGCTCTCTGTACCGGGCGGGGGGCGCCTACGGGCCGGGCACTCC CGAGCTGCTGCTCGAGGGCGCCGAGACGGTGACTCCAGTGCTGGACCCGGCCAG GAGACAAGGGTACGGGCCTCTCTGGTACACGAGCGTGGGGTTCGGCGGCCTGGT GCAGCTCCGGAGGGGCGAGAGGGTGTACGTCAACATCAGTCACCCCGATATGGT

[0844]

		GGACTTCGCGAGAGGGAAGACCTTCTTTGGGGCCGTGATGGTGGGGTGAGGGA ATATGAGTGCGTGGTGCGAGTGCGTGAATATTGGGGGCCCGGACGCCCAGGACC CCATGGCAGTGGGAAAAATGTAGGAGACTGTTTGGAAATTGATTTTGAACCTGA TGAAAATAAAGAATGGAAAGCTTCAGTGCTGCCGATAAA

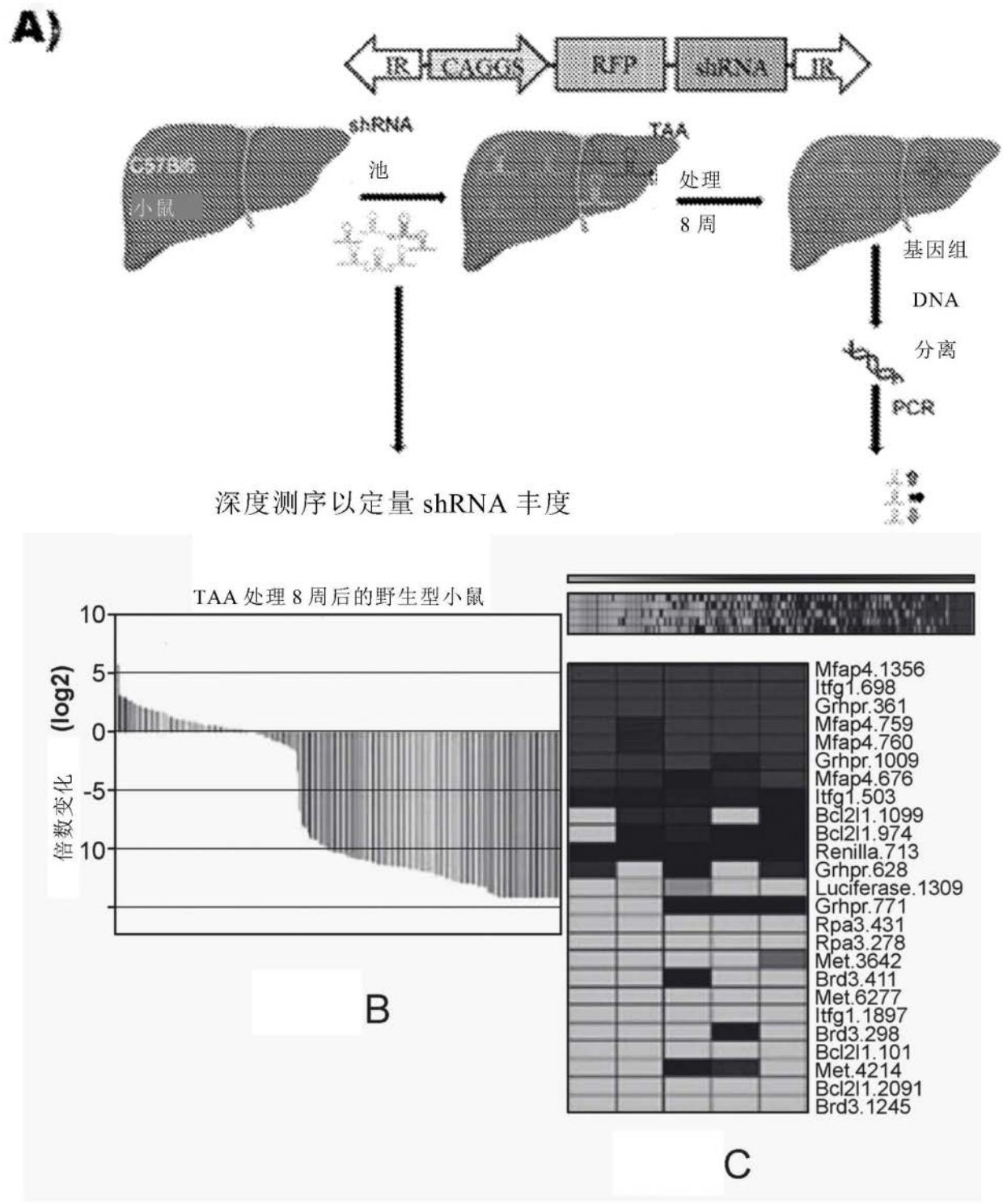

A)
IR
CAGGS
RFP
shRNA
IR
C57BL6
小鼠
shRNA
池
TAA
处理
8 周
基因组
DNA
分离
PCR
深度测序以定量 shRNA 丰度
TAA 处理 8 周后的野生型小鼠
(log2)
倍数变化
10
5
0
-5
10
B
Mfap4.1356
Itfg1.698
Grhpr.361
Mfap4.759
Mfap4.760
Grhpr.1009
Mfap4.676
Itfg1.503
Bcl2l1.1099
Bcl2l1.974
Renilla.713
Grhpr.628
Luciferase.1309
Grhpr.771
Rpa3.431
Rpa3.278
Met.3642
Brd3.411
Met.6277
Itfg1.1897
Brd3.298
Bcl2l1.101
Met.4214
Bcl2l1.2091
Brd3.1245
C

图1

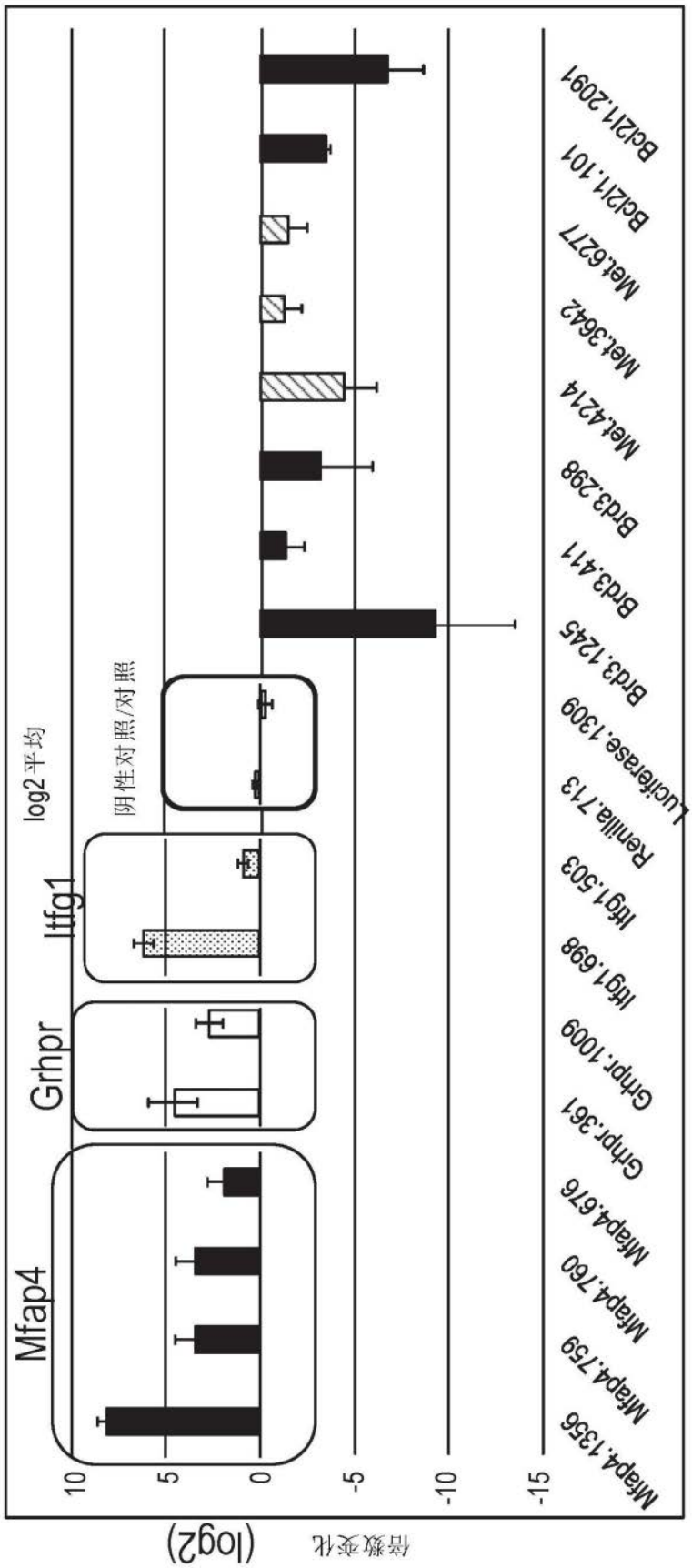

D
倍数变化
(log2)
10
5
0
-5
-10
-15
log2平均
阴性对照/对照
Mfap4
Grhpr
Ttfg1
Mfap4.1356
Mfap4.759
Mfap4.760
Mfap4.676
Grhpr.361
Grhpr.1009
Ttfg1.698
Ttfg1.503
Renilla.713
Luciferase.1309
Brd3.1245
Brd3.411
Brd3.298
Mef.4214
Mef.3642
Mef.6277
Bcl2l1.101
Bcl2l1.2091

图1(续)

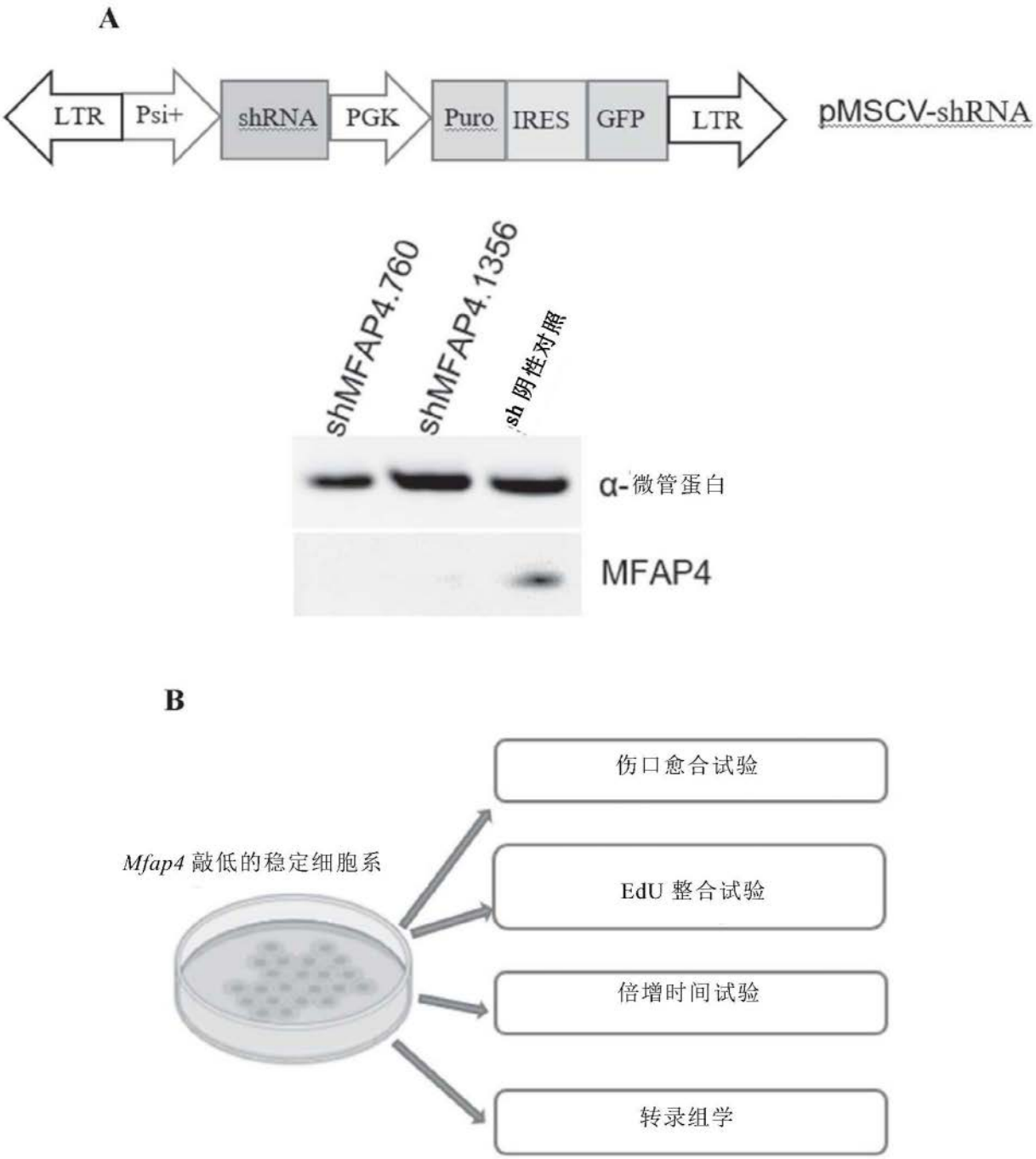
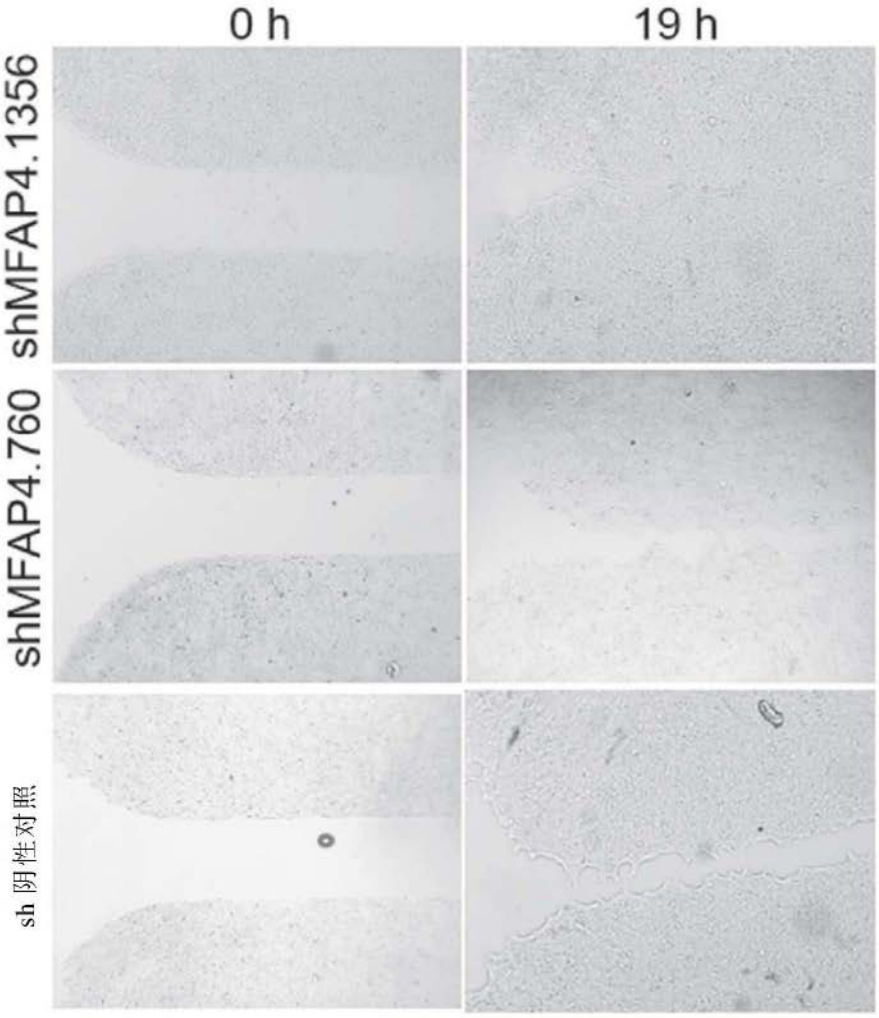
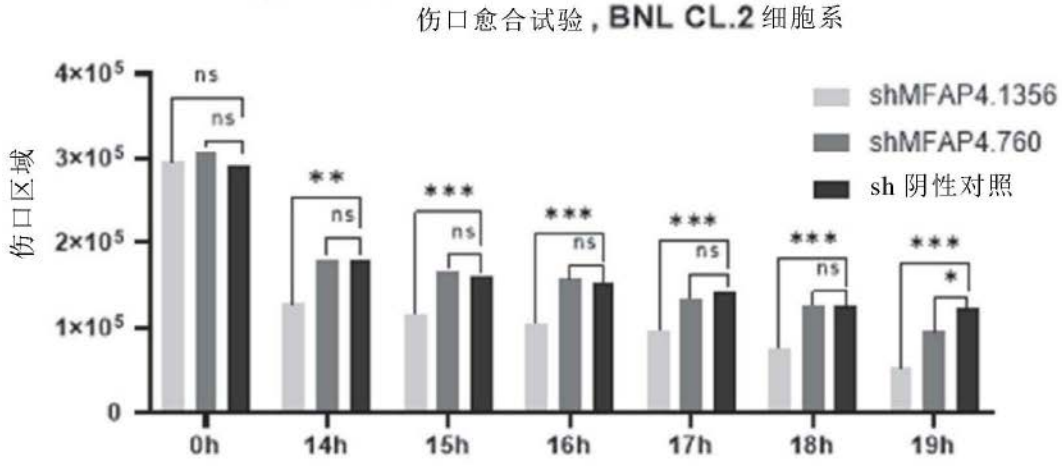

A
LTR
Psi+
shRNA
PGK
Puro
IRES
GFP
LTR
pMSCV-shRNA
shMFAP4.760
shMFAP4.1356
sh 阴性对照
α-微管蛋白
MFAP4
B
Mfap4 敲低的稳定细胞系
伤口愈合试验
EdU 整合试验
倍增时间试验
转录组学

图2

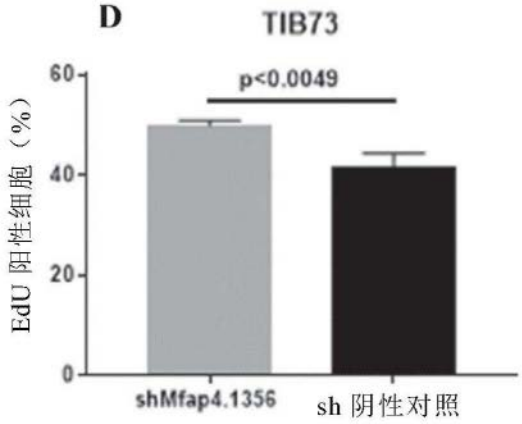

0 h
19 h
shMFAP4.1356
shMFAP4.760
sh 阴性对照
BNL CL.2 细胞系


伤口愈合试验，BNL CL.2 细胞系
伤口区域
4×10^5
3×10^5
2×10^5
1×10^5
0
shMFAP4.1356
shMFAP4.760
sh 阴性对照
0h
14h
15h
16h
17h
18h
19h

C

图2(续)

D



E

shRNA	倍增时间（h）
shMfap4.1356	35.7
sh 阴性对照	45.5
公布数据	45.6

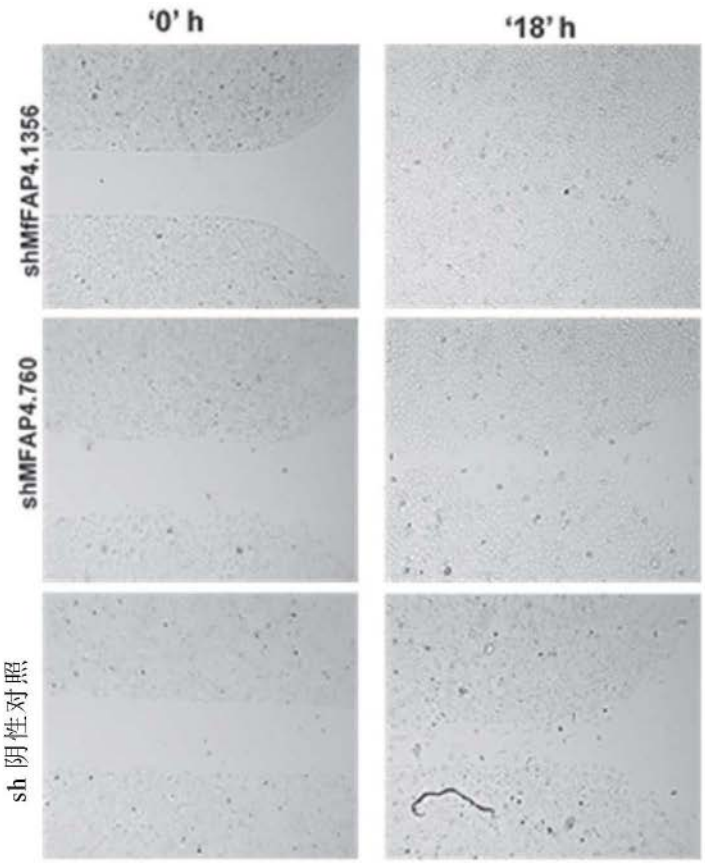
F

shRNA	G0/G1 期	S 期	G2 期
shMFAP4.1356	39.3	15.0	45.6
shMFAP4.760	51.8	10.2	37.9
sh 阴性对照	56.6	10.7	32.6

图2(续)

G

AML12 细胞系中的伤口愈合试验



伤口愈合试验，AML 细胞系

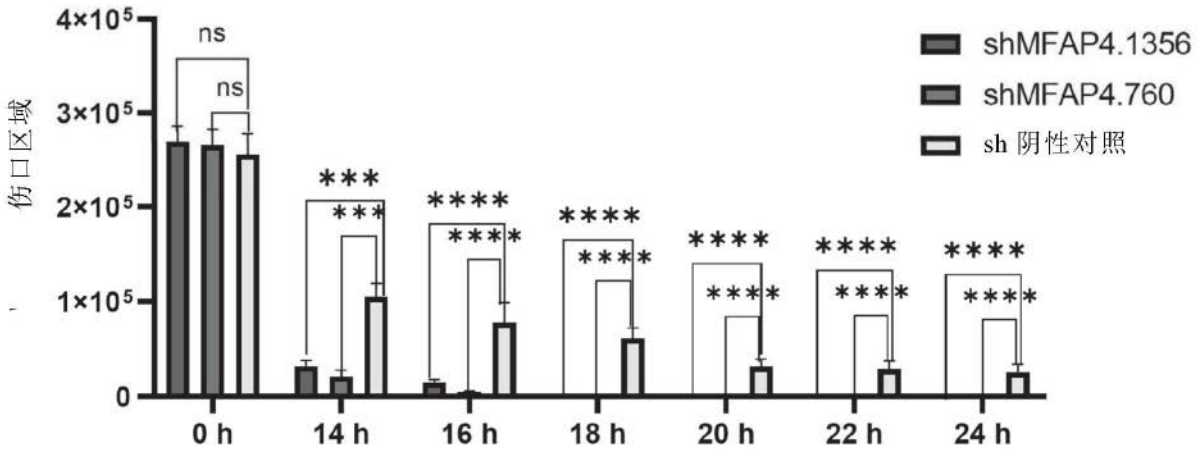
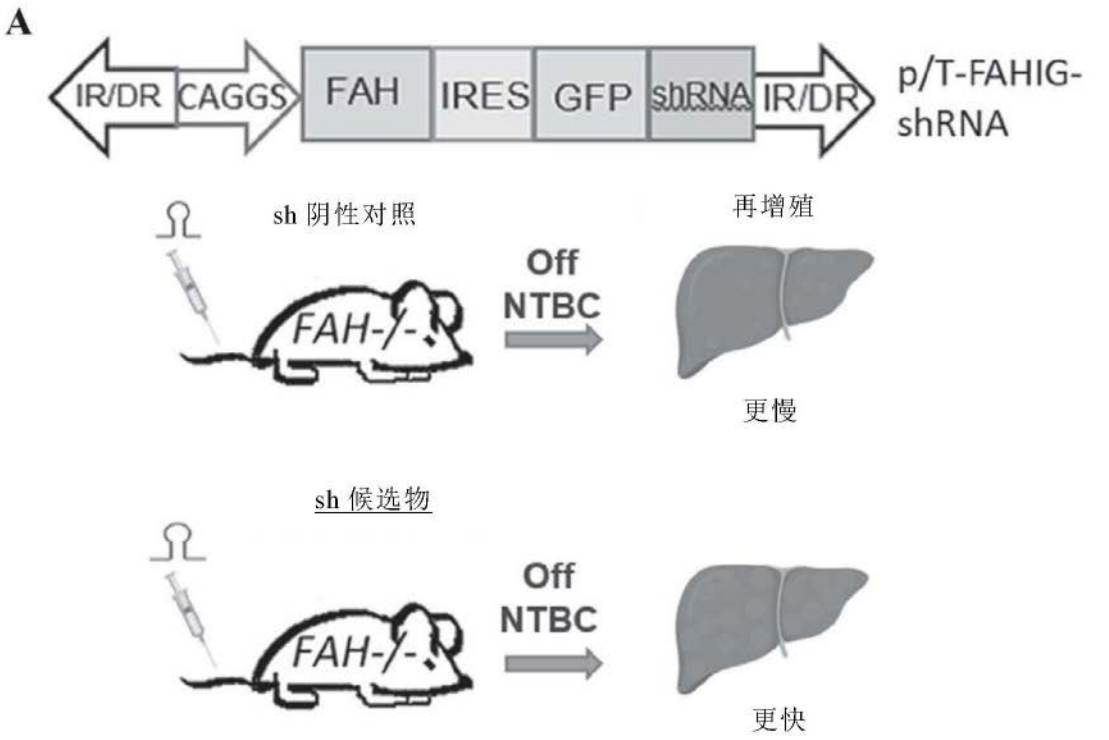
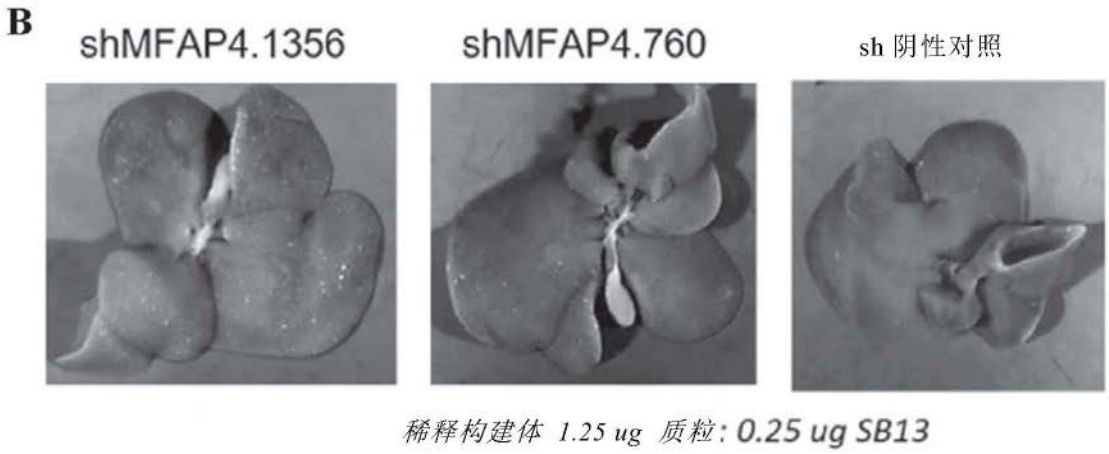


图2(续)


A
IR/DR
CAGGS
FAH
IRES
GFP
shRNA
IR/DR
p/T-FAHIG-shRNA
sh 阴性对照
FAH-/-
Off NTBC
再增殖
更慢
sh 候选物
FAH-/-
Off NTBC
更快


B
shMFAP4.1356
shMFAP4.760
sh 阴性对照
稀释构建体 1.25 ug 质粒: 0.25 ug SB13

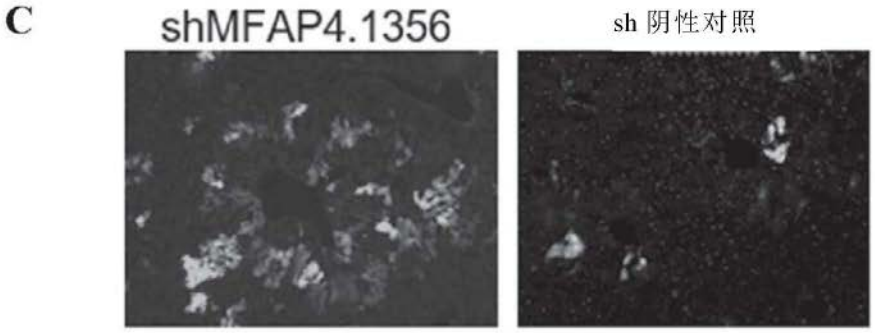
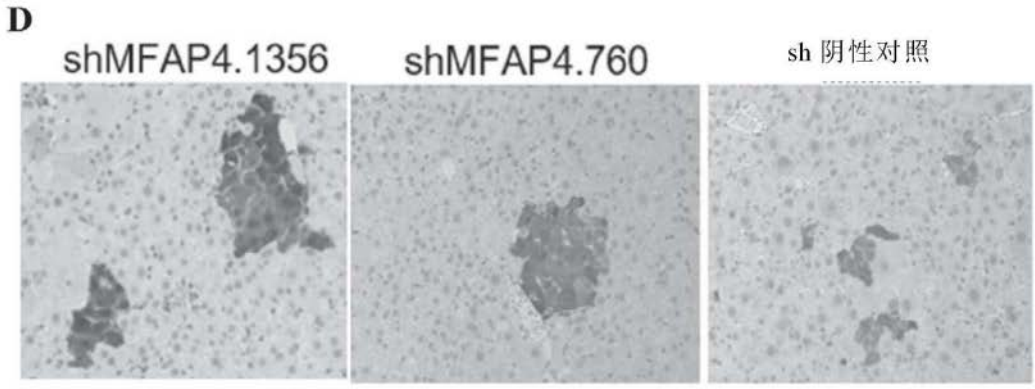
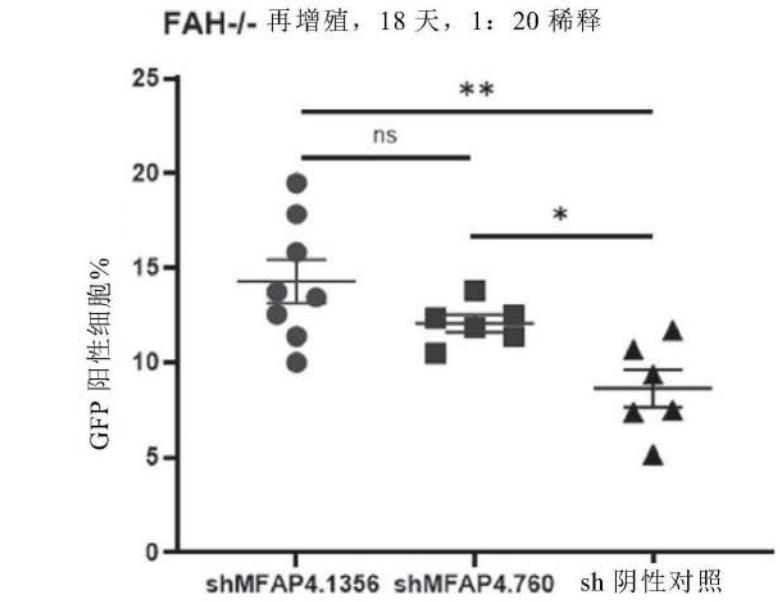

C
shMFAP4.1356
sh 阴性对照

图3


D
shMFAP4.1356
shMFAP4.760
sh 阴性对照


E
FAH-/- 再增殖，18 天，1：20 稀释
**
ns
*
GFP 阳性细胞%
25
20
15
10
5
0
shMFAP4.1356
shMFAP4.760
sh 阴性对照

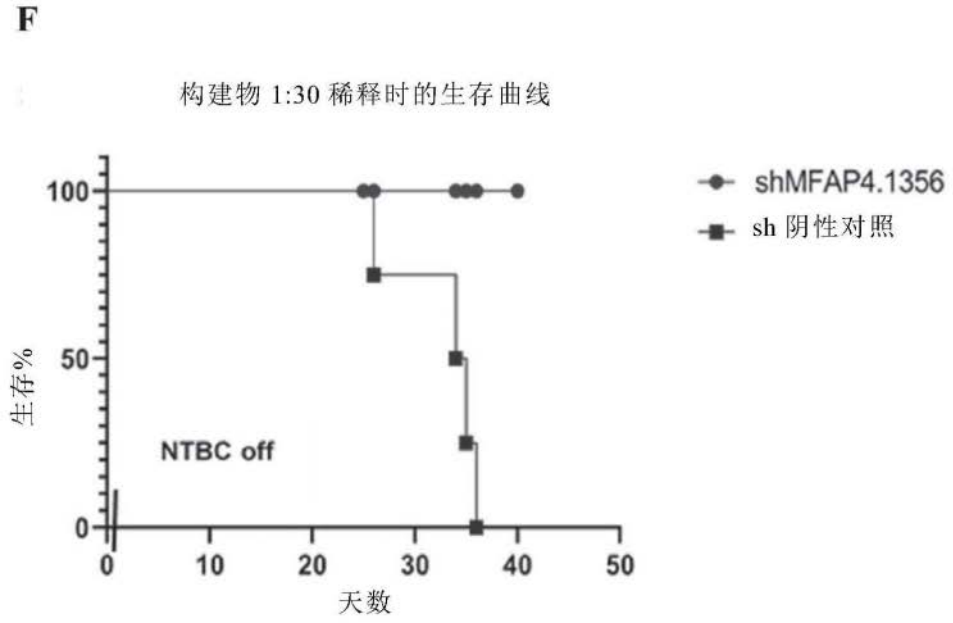

F
构建物 1:30 稀释时的生存曲线
shMFAP4.1356
sh 阴性对照
生存%
100
50
0
NTBC off
0
10
20
30
40
50
天数

图3(续)

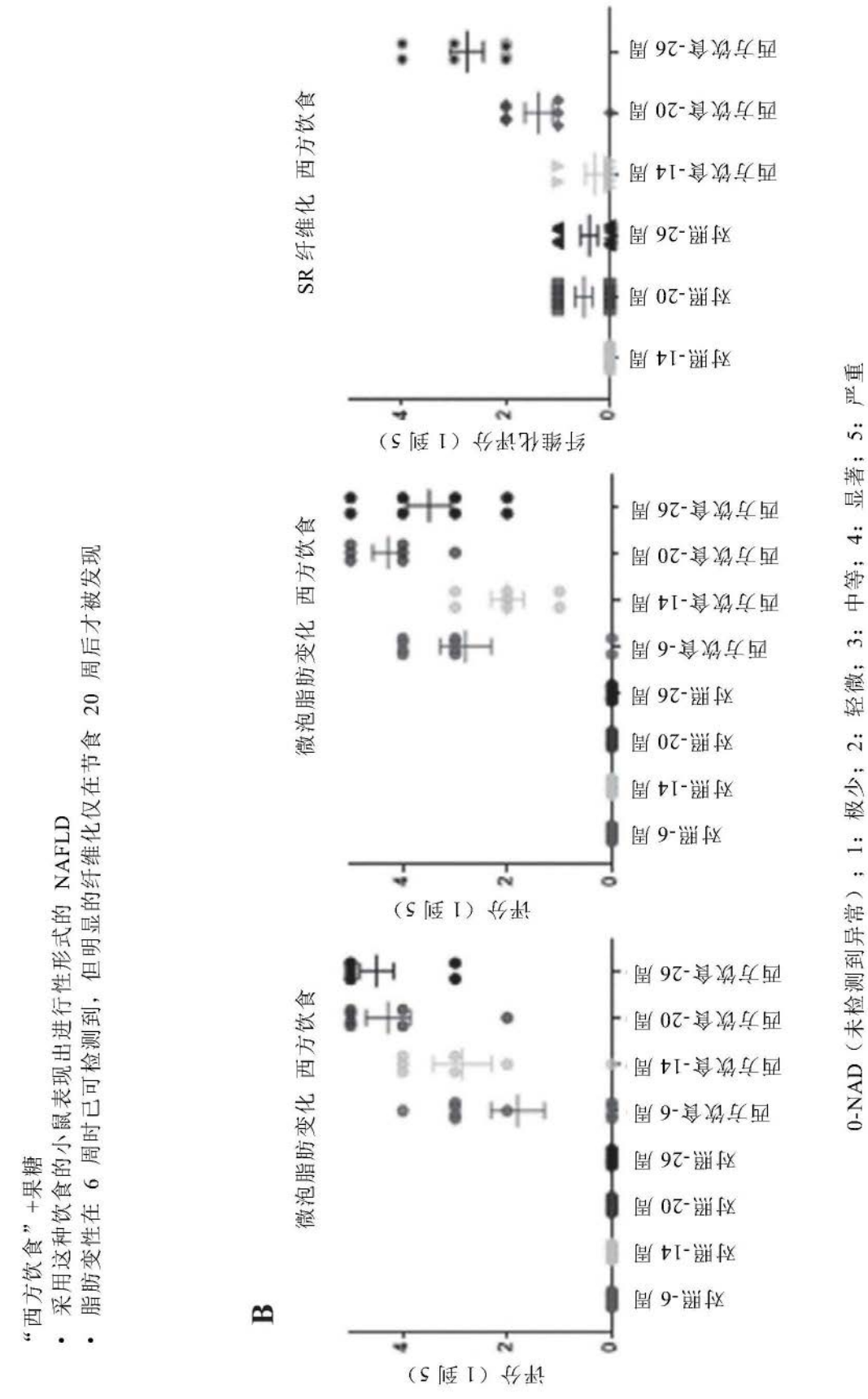

A
“西方饮食”+果糖
• 采用这种饮食的小鼠表现出进行性形式的 NAFLD
• 脂肪变性在 6 周时已可检测到，但明显的纤维化仅在节食 20 周后才被发现
B
微泡脂肪变化 西方饮食
评分（1 到 5）
对照-6 周
对照-14 周
对照-20 周
对照-26 周
西方饮食-6 周
西方饮食-14 周
西方饮食-20 周
西方饮食-26 周
微泡脂肪变化 西方饮食
评分（1 到 5）
SR 纤维化 西方饮食
纤维化评分（1 到 5）
0-NAD（未检测到异常）；1：极少；2：轻微；3：中等；4：显著；5：严重

图4

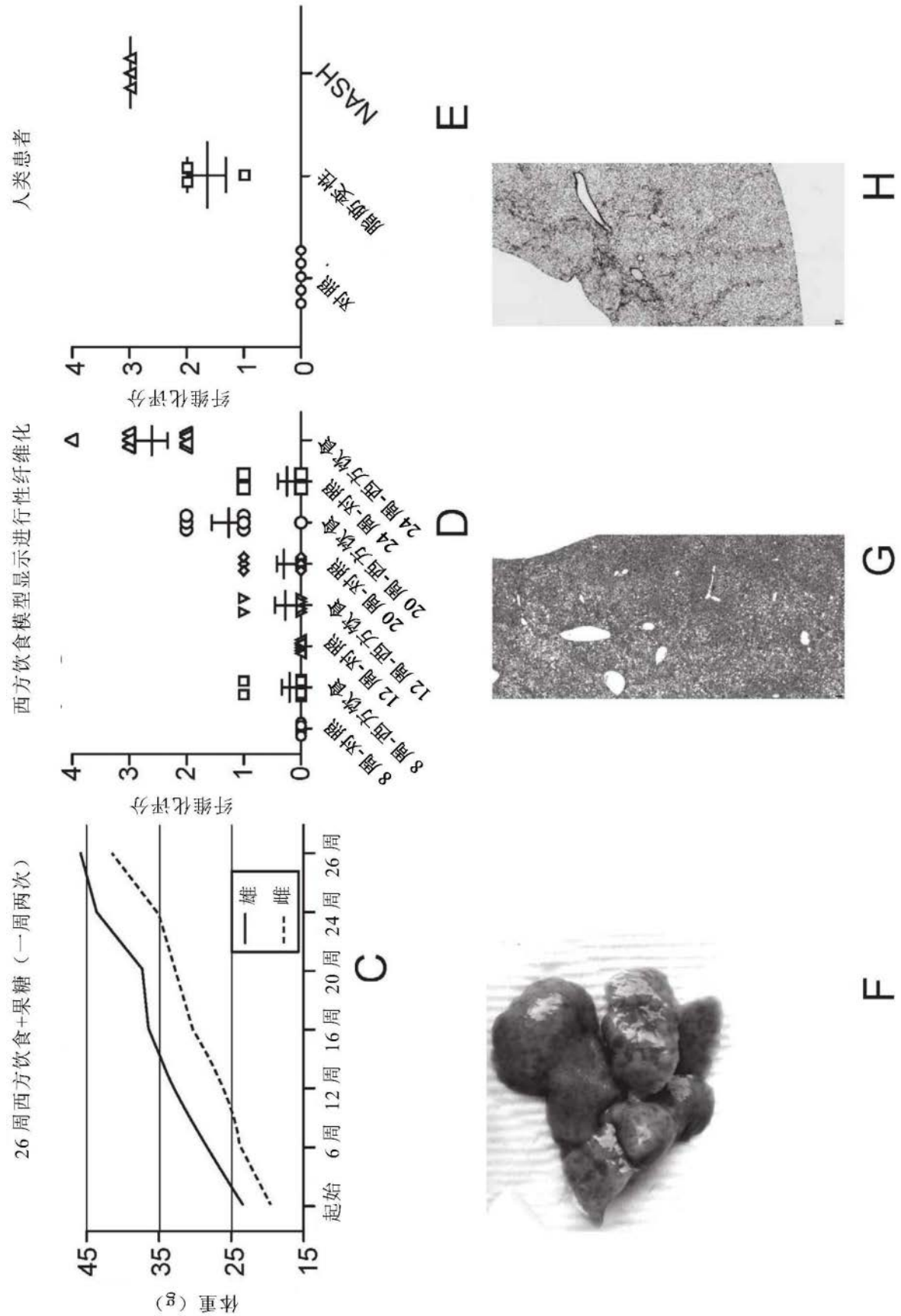

26 周西方饮食+果糖（一周两次）
体重（g）
45
35
25
15
起始 6 周 12 周 16 周 20 周 24 周 26 周
雄
雌
C
西方饮食模型显示进行性纤维化
纤维化评分
4
3
2
1
0
8 周-对照
8 周-西方饮食
12 周-对照
12 周-西方饮食
20 周-对照
20 周-西方饮食
24 周-对照
24 周-西方饮食
D
人类患者
纤维化评分
4
3
2
1
0
对照
脂肪变性
NASH
E
F
G
H

图4(续)

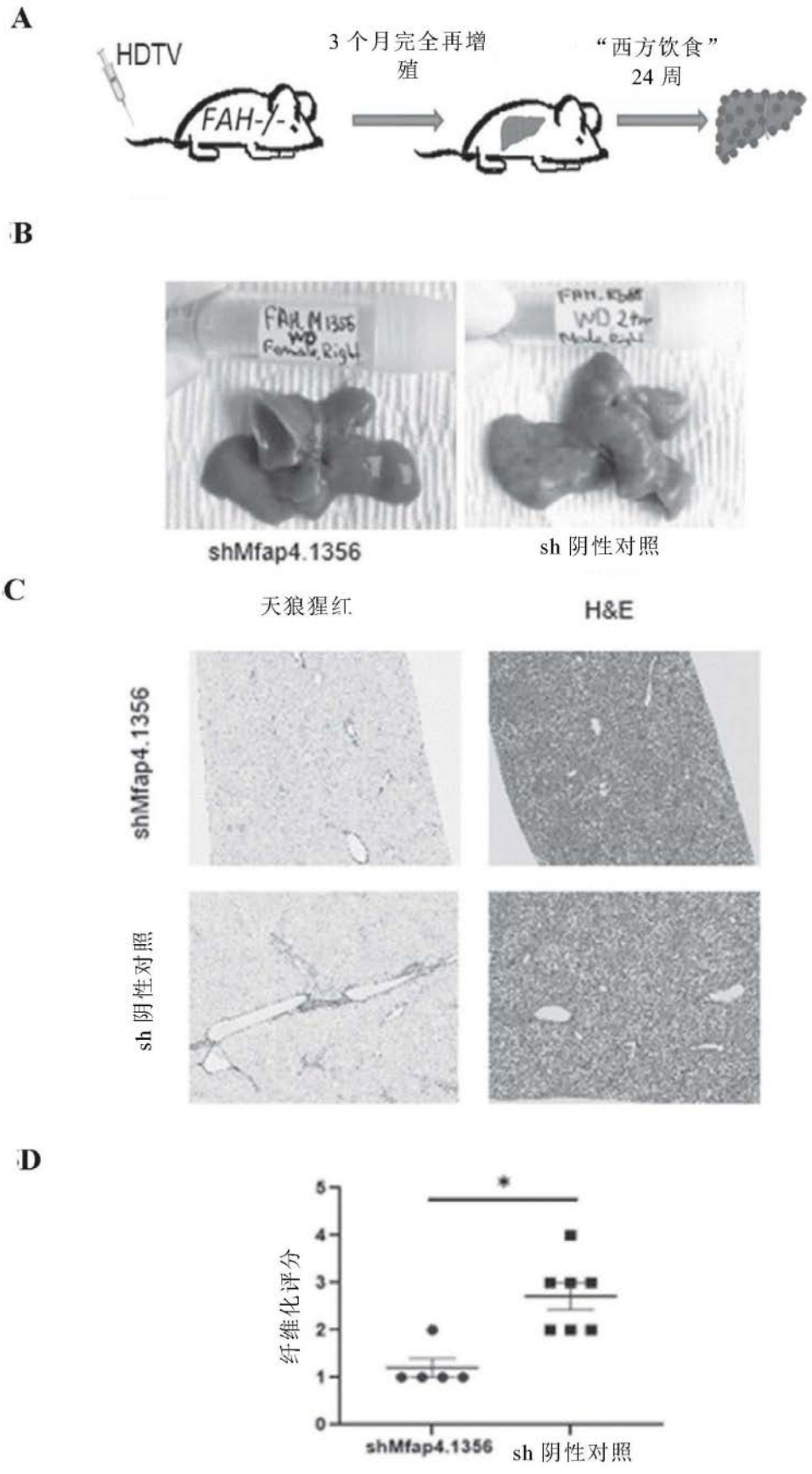

A
HDTV
FAH-/-
3 个月完全再增殖
“西方饮食”
24 周
B
shMfap4.1356
sh 阴性对照
C
天狼猩红
H&E
shMfap4.1356
sh 阴性对照
D
纤维化评分
0
1
2
3
4
5
*
shMfap4.1356
sh 阴性对照

图5

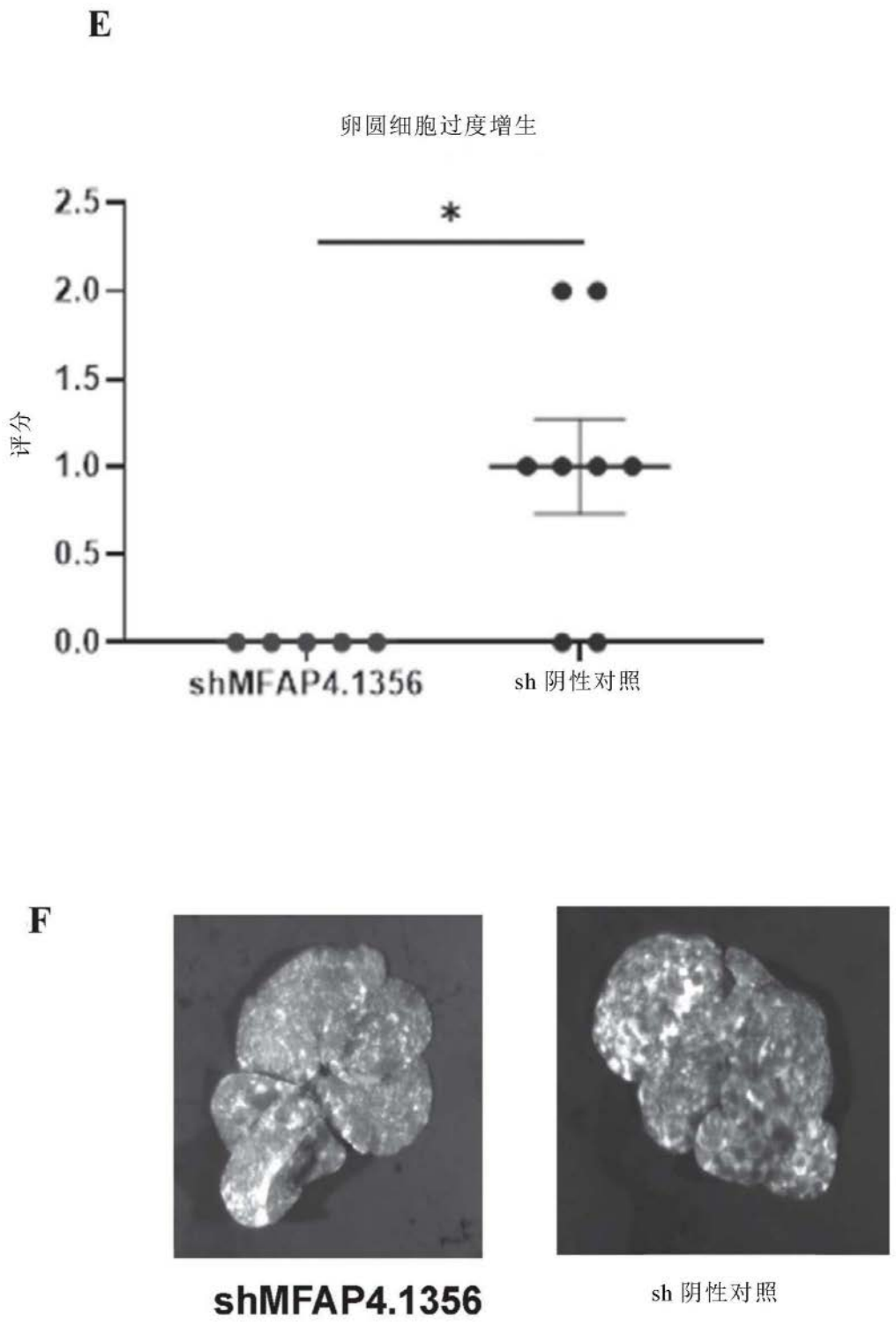
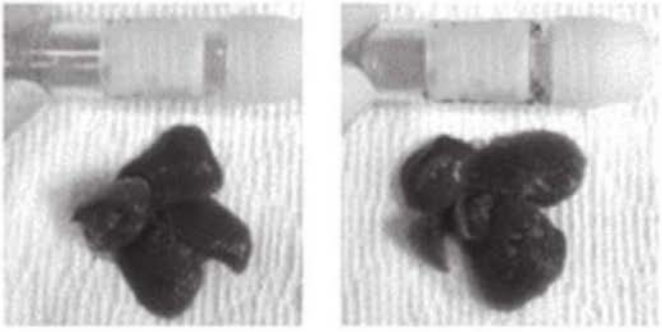

E
卵圆细胞过度增生
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
评分
*
shMFAP4.1356
sh 阴性对照
F
shMFAP4.1356
sh 阴性对照

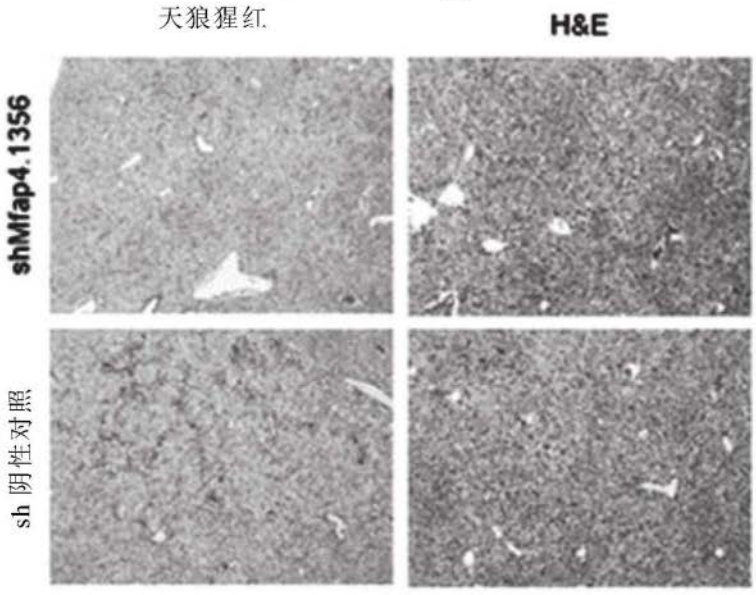
图5(续)

HDTV
3 个月完全再增殖
TAA
8 周
FAH-/-
纤维化

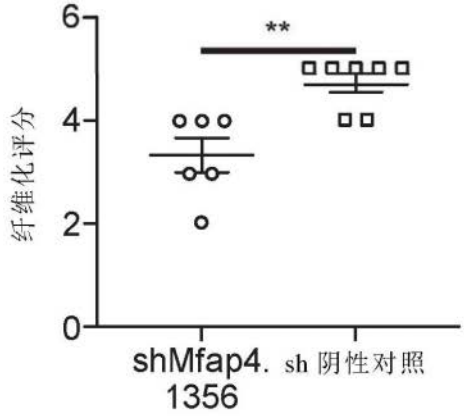
A


shMfap4.1356
sh 阴性对照

B


天狼猩红
H&E
shMfap4.1356
sh 阴性对照

C


6
4
2
0
**
纤维化评分
shMfap4.1356
sh 阴性对照

D

图6

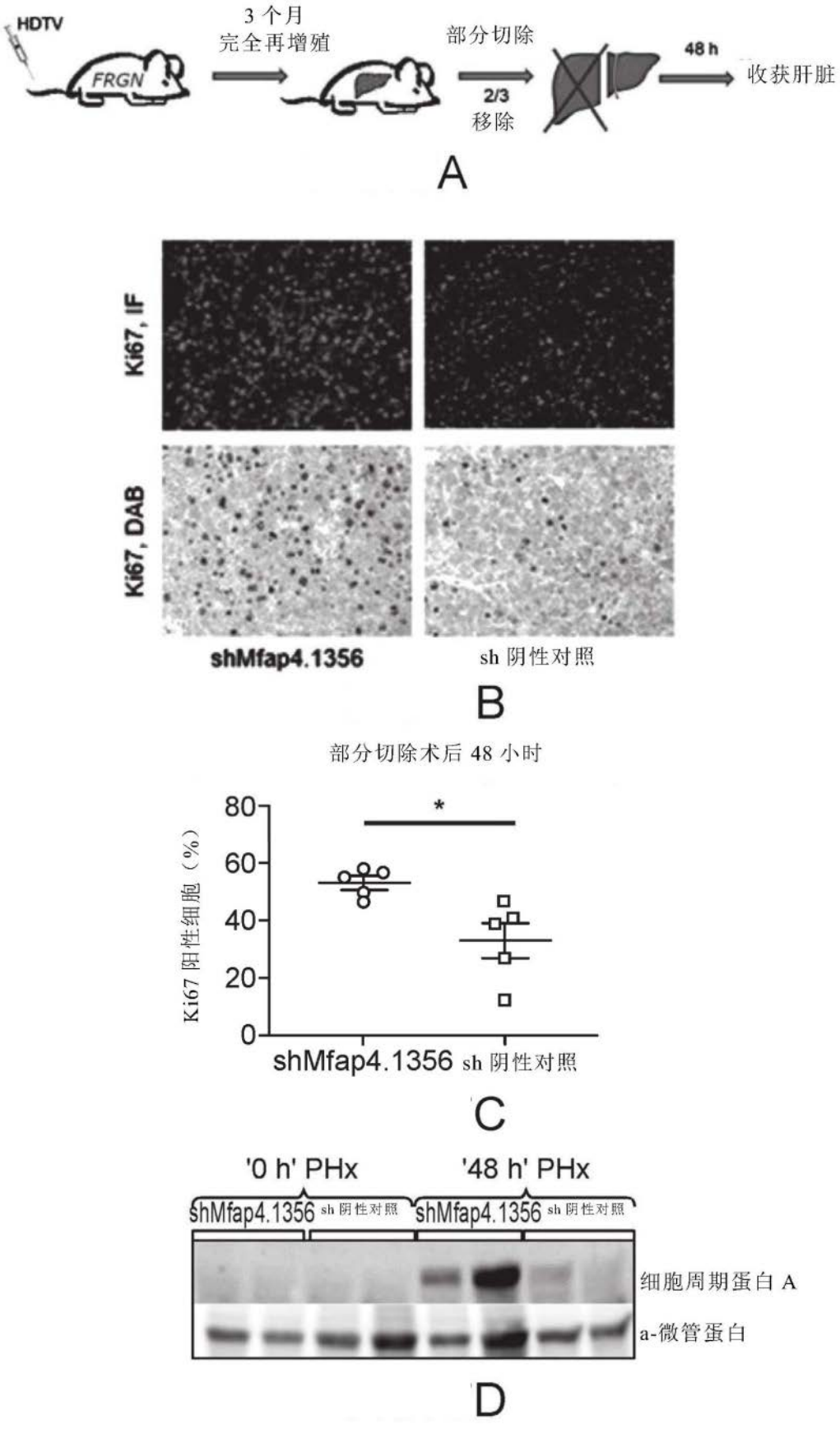

HDTV
FRGN
3 个月
完全再增殖
部分切除
2/3
移除
48 h
收获肝脏
A
Ki67, IF
Ki67, DAB
shMfap4.1356
sh 阴性对照
B
部分切除术后 48 小时
Ki67 阳性细胞（%）
80
60
40
20
0
*
shMfap4.1356
sh 阴性对照
C
'0 h' PHx
'48 h' PHx
shMfap4.1356
sh 阴性对照
shMfap4.1356
sh 阴性对照
细胞周期蛋白 A
a-微管蛋白
D

图7

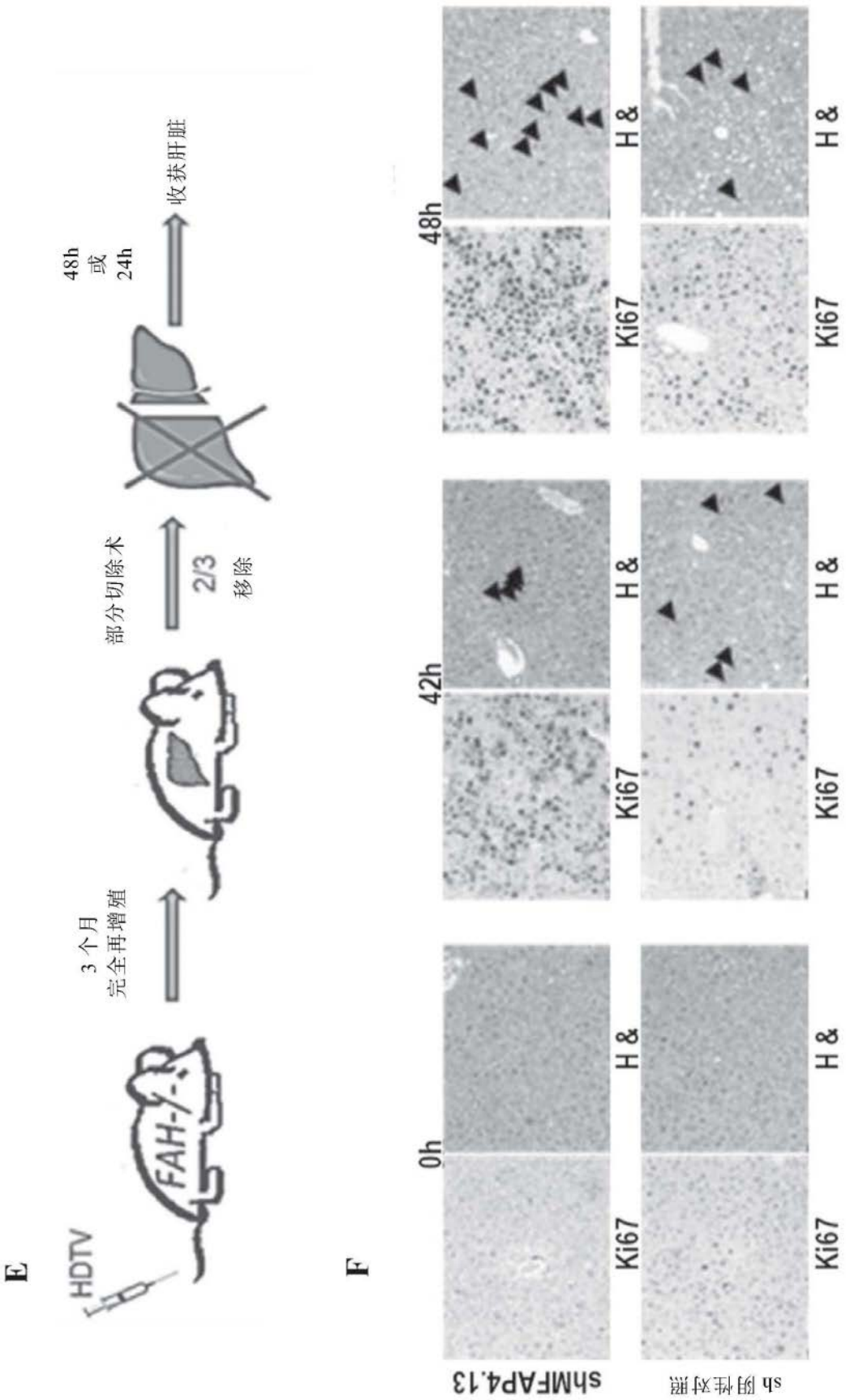

E
HDTV
FAH-/-
3个月
完全再增殖
部分切除术
2/3
移除
48h
或
24h
收获肝脏
F
0h
42h
48h
Ki67
H &
shMFAP4.13
sh 阴性对照

图7(续)

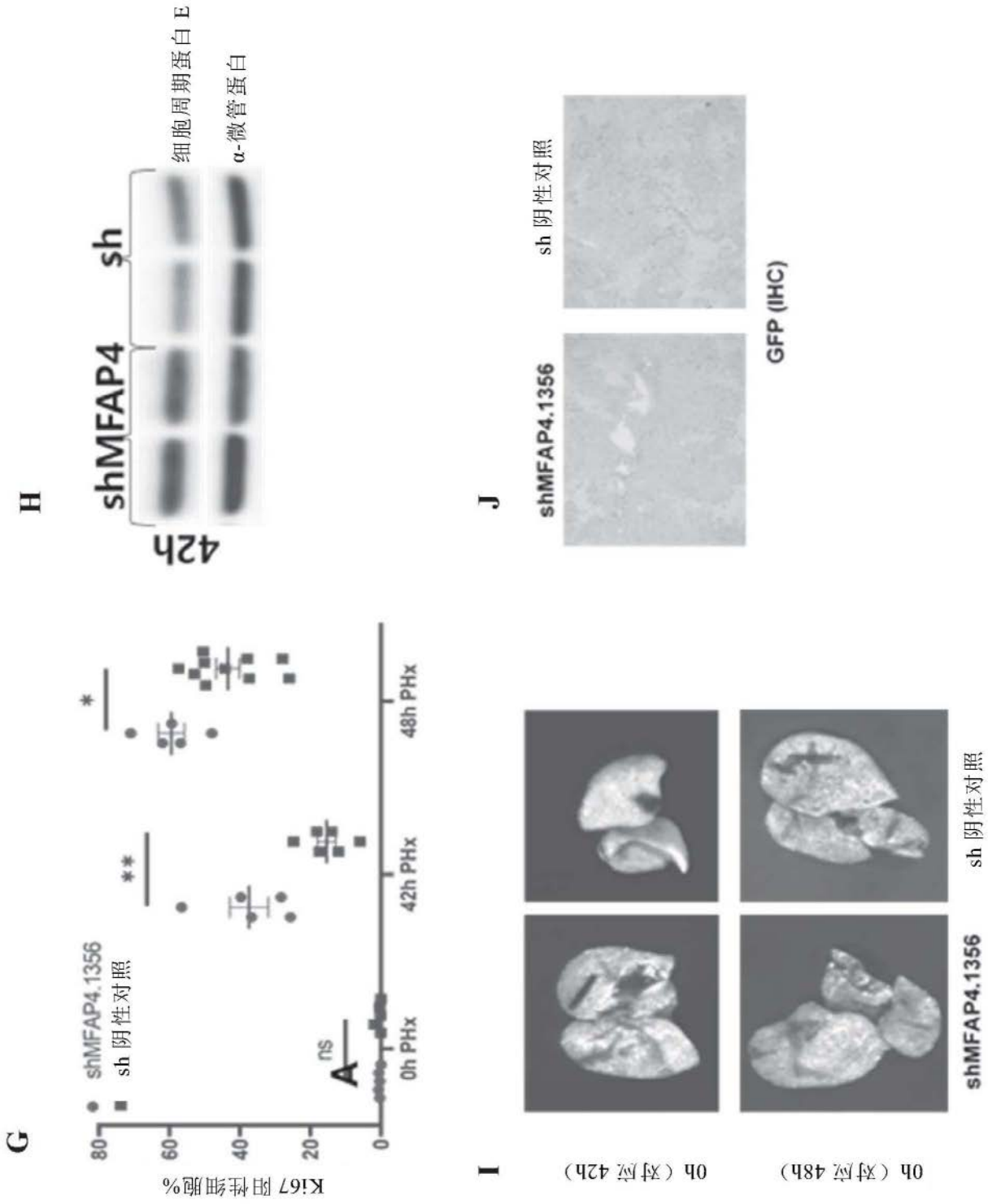

G
shMFAP4.1356
sh 阴性对照
Ki67 阳性细胞%
80
60
40
20
0
NS
**
*
0h PHx
42h PHx
48h PHx
H
shMFAP4
sh
42h
细胞周期蛋白 E
α-微管蛋白
J
shMFAP4.1356
sh 阴性对照
GFP (IHC)
I
0h（对应 42h）
0h（对应 48h）
shMFAP4.1356
sh 阴性对照

图7(续)

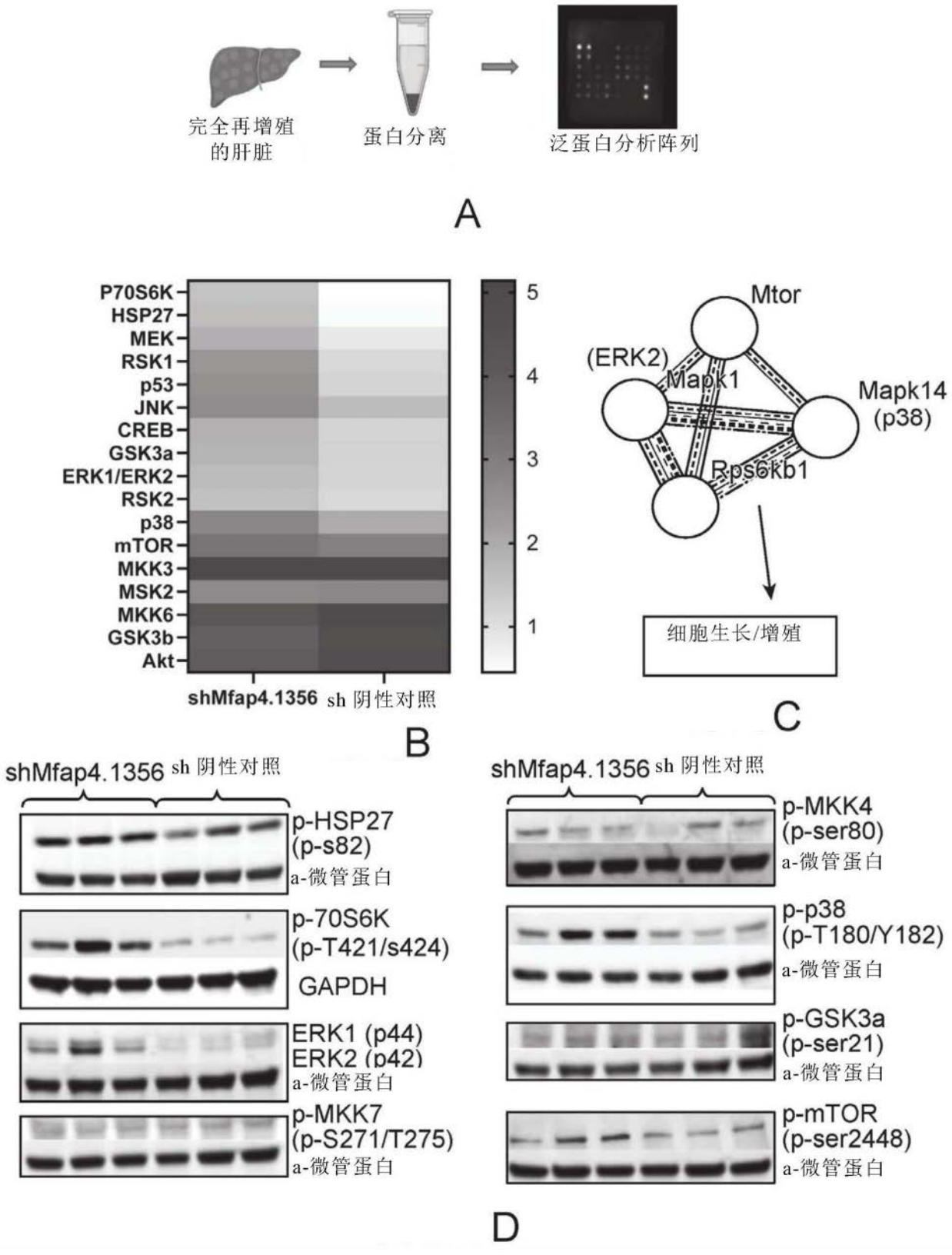
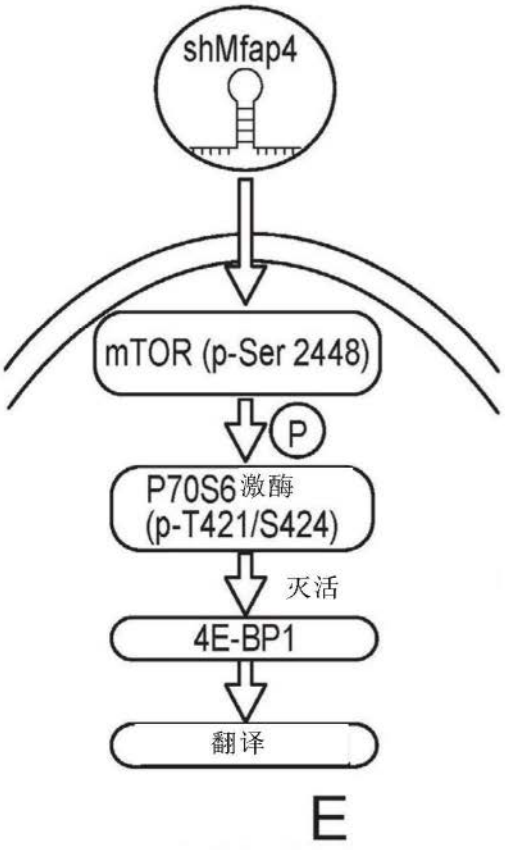
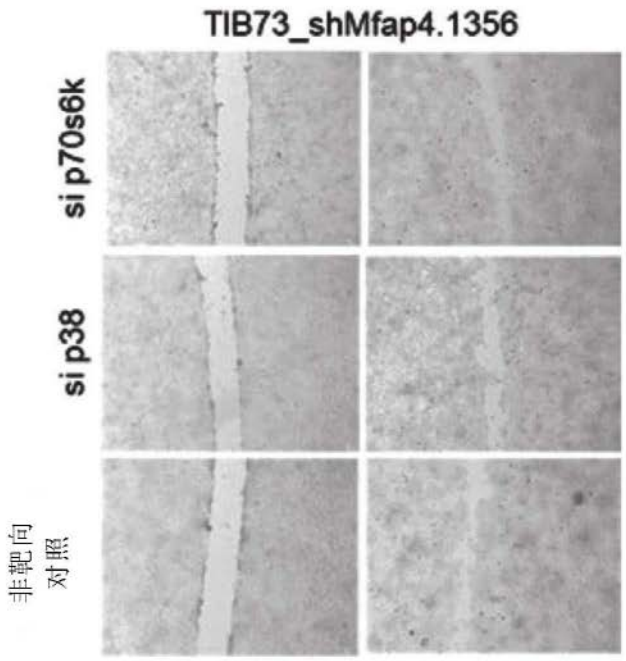

完全再增殖的肝脏
蛋白分离
泛蛋白分析阵列
A
P70S6K
HSP27
MEK
RSK1
p53
JNK
CREB
GSK3a
ERK1/ERK2
RSK2
p38
mTOR
MKK3
MSK2
MKK6
GSK3b
Akt
5
4
3
2
1
shMfap4.1356 sh 阴性对照
B
Mtor
(ERK2)
Mapk1
Mapk14
(p38)
Rps6kb1
细胞生长/增殖
C
shMfap4.1356 sh 阴性对照
p-HSP27
(p-s82)
a-微管蛋白
p-70S6K
(p-T421/s424)
GAPDH
ERK1 (p44)
ERK2 (p42)
a-微管蛋白
p-MKK7
(p-S271/T275)
a-微管蛋白
shMfap4.1356 sh 阴性对照
p-MKK4
(p-ser80)
a-微管蛋白
p-p38
(p-T180/Y182)
a-微管蛋白
p-GSK3a
(p-ser21)
a-微管蛋白
p-mTOR
(p-ser2448)
a-微管蛋白
D

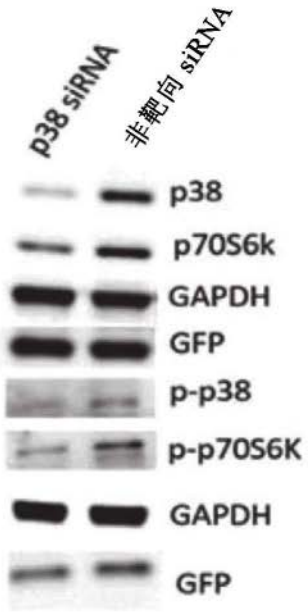
图8


shMfap4
mTOR (p-Ser 2448)
P
P70S6激酶
(p-T421/S424)
灭活
4E-BP1
翻译

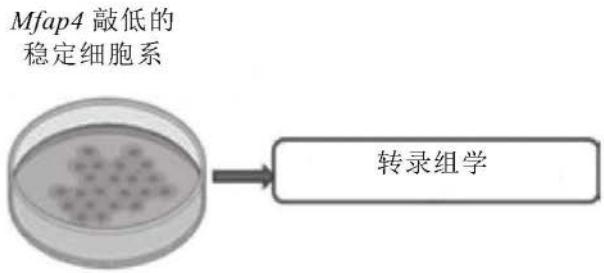
E


TIB73_shMfap4.1356
si p70s6k
si p38
非靶向
对照

F


p38 siRNA
非靶向 siRNA
p38
p70S6k
GAPDH
GFP
p-p38
p-p70S6K
GAPDH
GFP

G


Mfap4 敲低的
稳定细胞系
转录组学

H

图8(续)

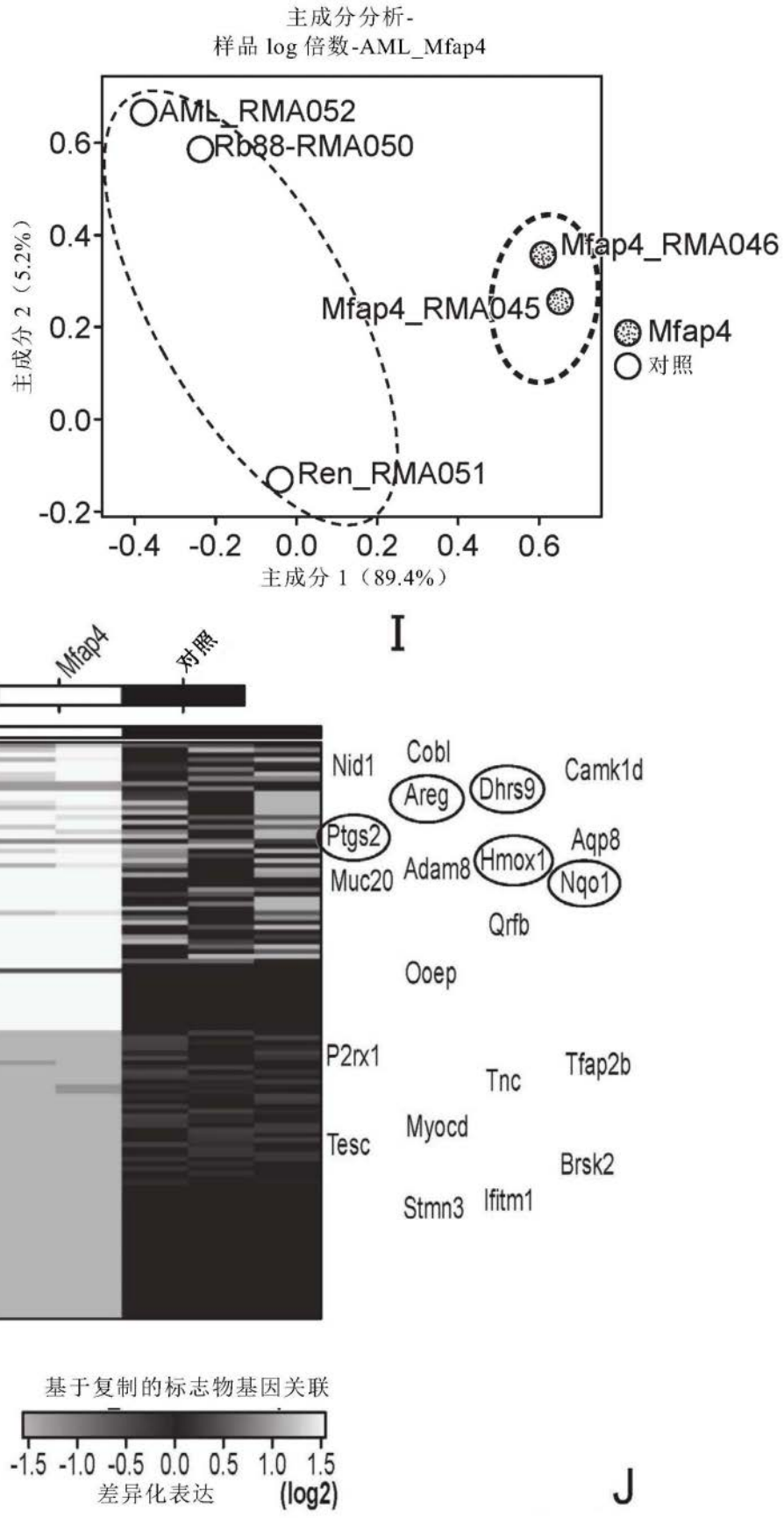
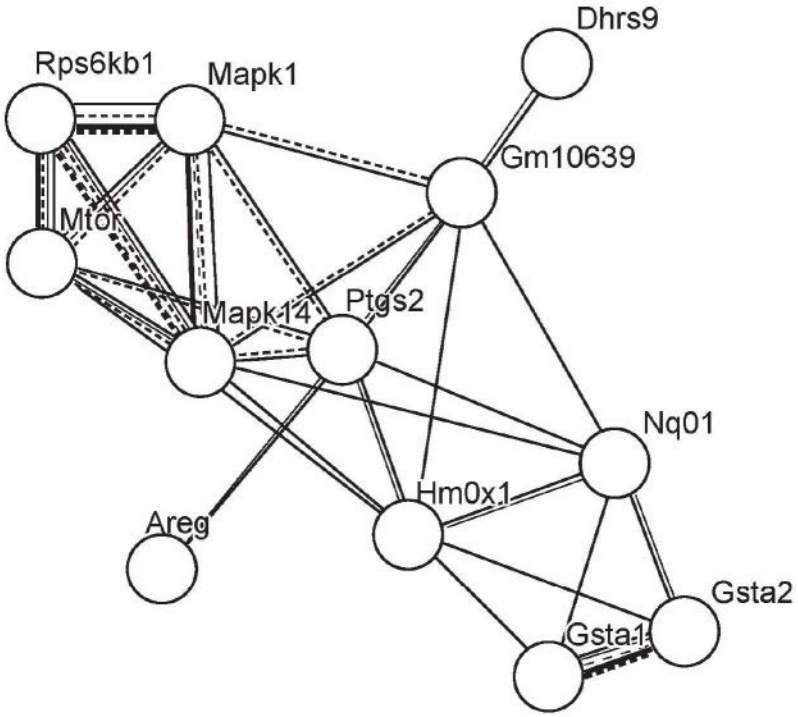

主成分分析-
样品 log 倍数-AML_Mfap4
AML_RMA052
Rb88-RMA050
Mfap4_RMA046
Mfap4_RMA045
Mfap4
对照
Ren_RMA051
主成分 2（5.2%）
主成分 1（89.4%）
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.2
0.0
0.2
0.4
0.6
I
Mfap4
对照
Nid1
Cobl
Areg
Dhrs9
Camk1d
Ptgs2
Aqp8
Hmox1
Nqo1
Adam8
Muc20
Qrfb
Ooep
P2rx1
Tnc
Tfap2b
Myocd
Tesc
Brsk2
Stmn3
Ifitm1
基于复制的标志物基因关联
-1.5 -1.0 -0.5 0.0 0.5 1.0 1.5
差异化表达
(log2)
J

图8(续)


Dhrs9
Rps6kb1
Mapk1
Gm10639
Mtor
Mapk14
Ptgs2
Nq01
Hm0x1
Areg
Gsta2
Gsta1

K

图8(续)

A
huMfap4.350
huMfap4.1642
huMfap4.1812
huMfap4.1602
huMfap4.318
sh 阴性对照
huMfap4
GFP

HepG2 细胞系

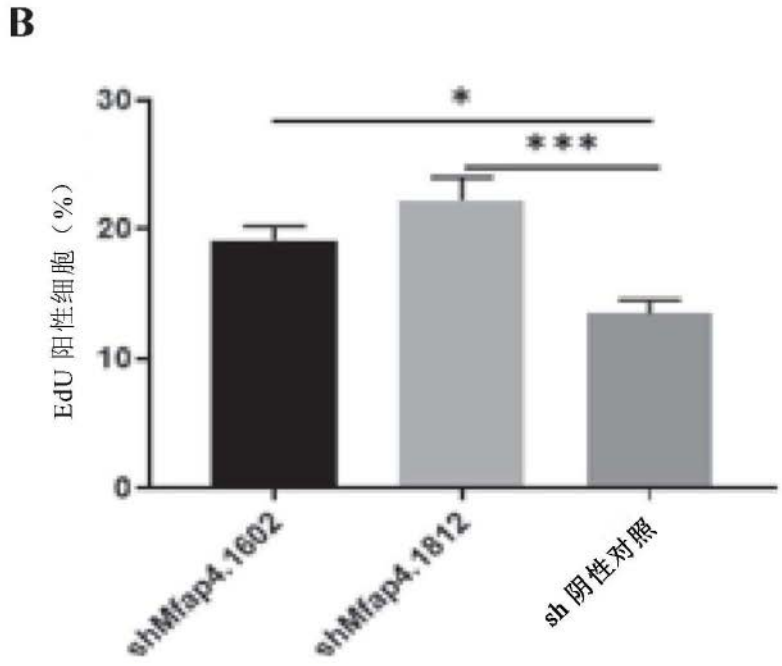

B
EdU 阳性细胞（%）
30
20
10
0
*
***
shMfap4.1602
shMfap4.1812
sh 阴性对照

图9

C)

MFAP4 - ENSG00000166482 - DESeq2 结果

分析	条件	参照	类型	log2FC	Padj
疾病阶段	简单脂肪变性 NAFLD	健康	下调	-0.65738	0.02524
疾病阶段	不完全 NAFLD	健康	下调	-0.19538	0.64616
疾病阶段	NASH 早期纤维化	健康	下调	-0.21561	0.49226
疾病阶段	NASH 晚期纤维化	健康	上调	-0.16541	0.60341
疾病阶段	肝硬化	健康	上调	-0.88823	0.0118
脂肪变性组	脂肪变性 1	脂肪变性 0	下调	-0.44538	0.05956
脂肪变性组	脂肪变性 2	脂肪变性 0	下调	-0.43594	0.21988
脂肪变性组	脂肪变性 3	脂肪变性 0	下调	-0.28024	0.47768
气球样变组	气球样变 1	气球样变 0	下调	-0.0802	0.8563
气球样变组	气球样变 2	气球样变 0	上调	0.10305	0.75647
炎症组	炎症 1	炎症 0	下调	-0.08564	0.79674
炎症组	炎症 2	炎症 0	下调	-0.12357	0.80301
炎症组	炎症 3	炎症 0	下调	-0.17805	0.78264
纤维化组	纤维化 1	纤维化 0	下调	-0.08642	0.80676
纤维化组	纤维化 2	纤维化 0	上调	0.29554	0.37281
纤维化组	纤维化 3	纤维化 0	上调	0.09348	0.81973
纤维化组	纤维化 4	纤维化 0	上调	1.00541	3.378e-06

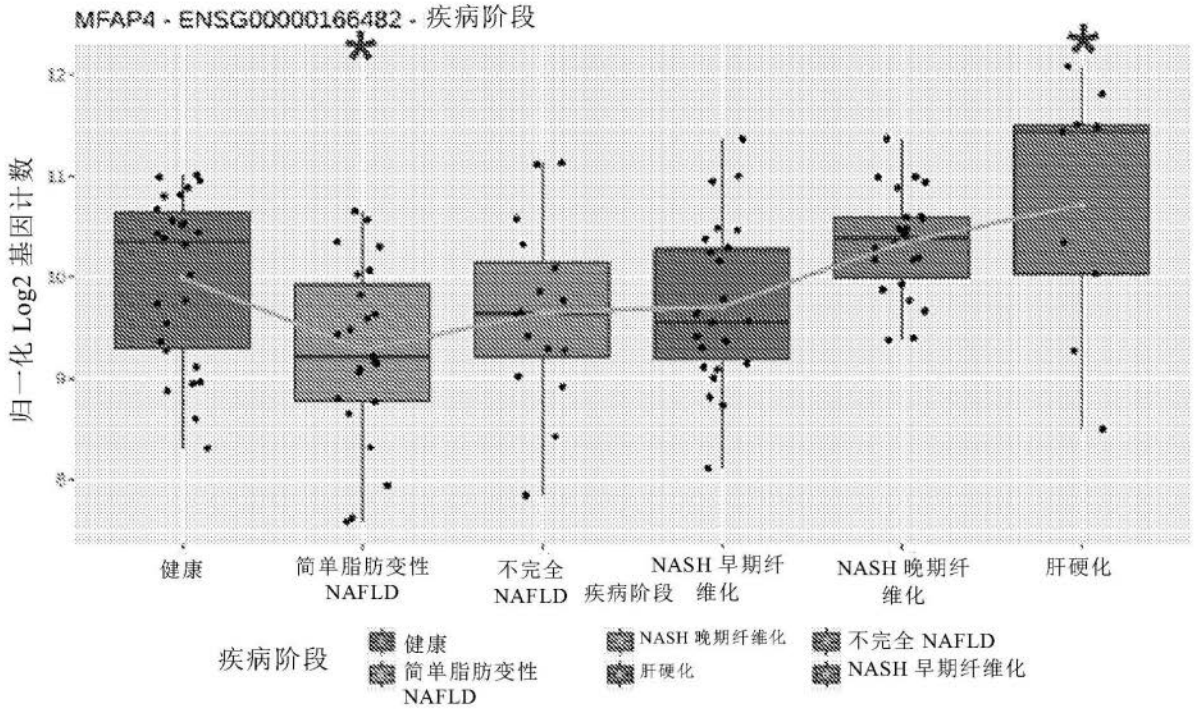


图9(续)

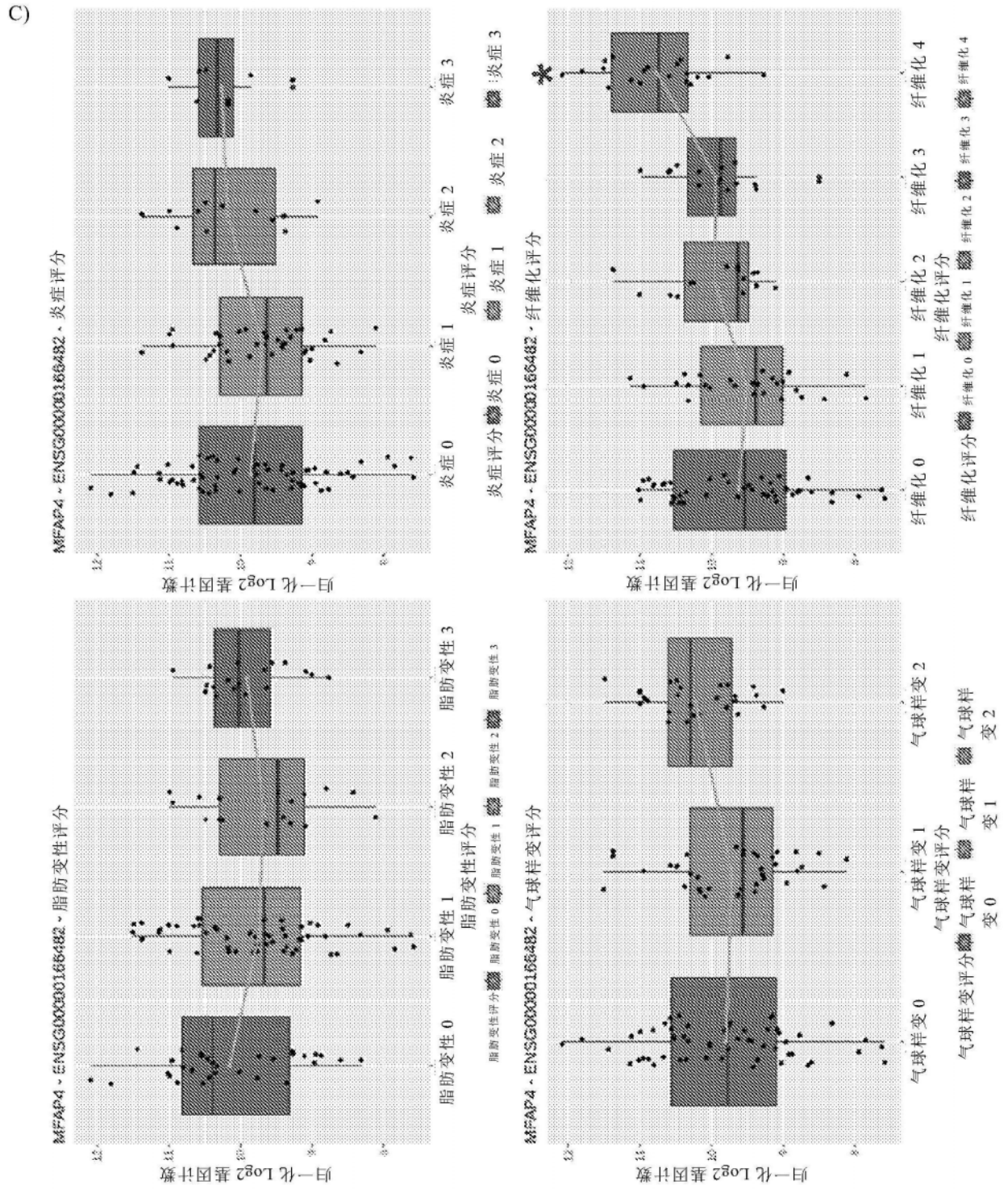
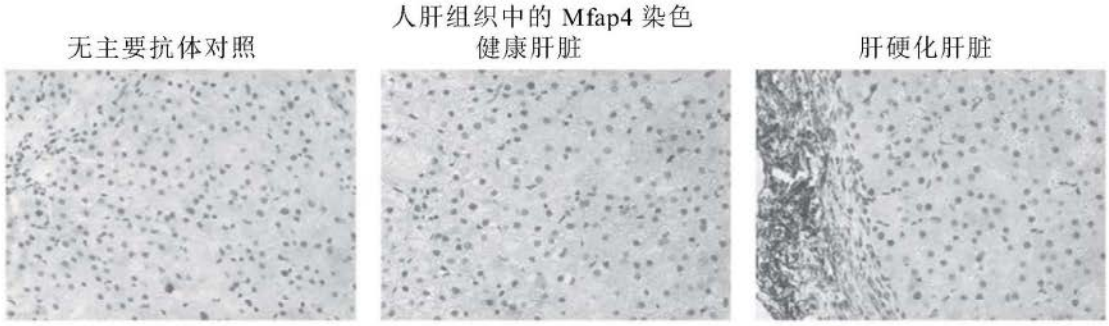

C)
MFAP4 - ENSG00000166482 - 炎症评分
MFAP4 - ENSG00000166482 - 纤维化评分
MFAP4 - ENSG00000166482 - 脂肪变性评分
MFAP4 - ENSG00000166482 - 气球样变评分
归一化 Log2 基因计数
炎症评分
炎症 0
炎症 1
炎症 2
炎症 3
纤维化评分
纤维化 0
纤维化 1
纤维化 2
纤维化 3
纤维化 4
脂肪变性评分
脂肪变性 0
脂肪变性 1
脂肪变性 2
脂肪变性 3
气球样变评分
气球样变 0
气球样变 1
气球样变 2

图9(续)

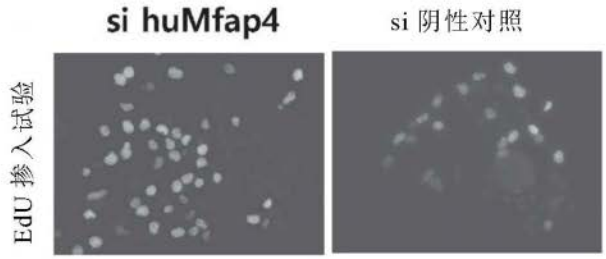
D)



- *人肝脏中的特异性 Mfap4 染色*
- *肝硬化肝脏中染色更强*
- *有趣的是我们还看到了核染色*

E)

F)



G)

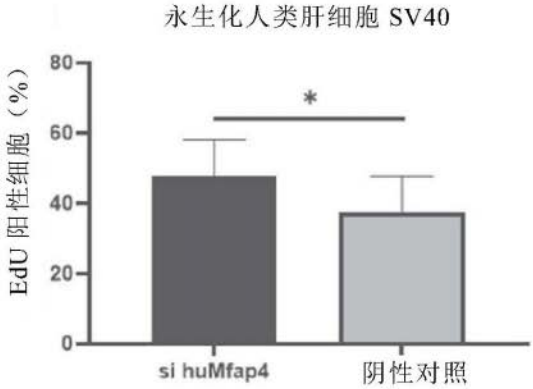
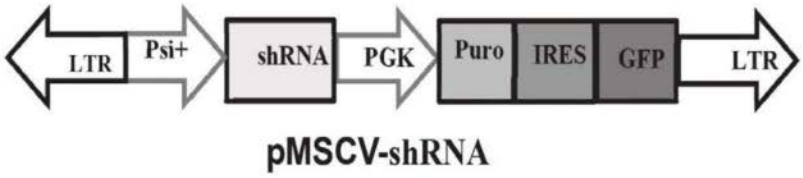


图9(续)

H)

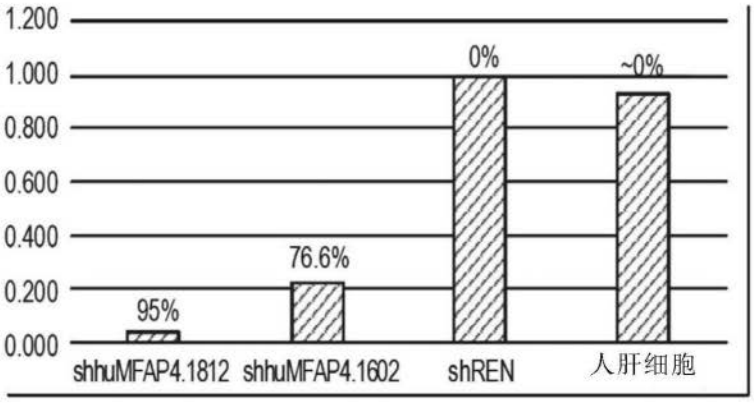


pMSCV-shRNA

I)

GFP 成像

J)



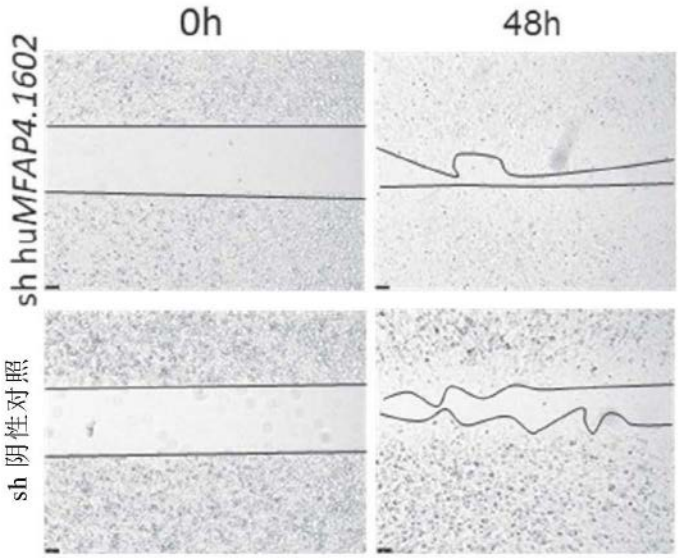
K)

永生化人类肝细胞 SV40

M

图9(续)

L)


0h
48h
sh huMFAP4.1602
sh 阴性对照

M)

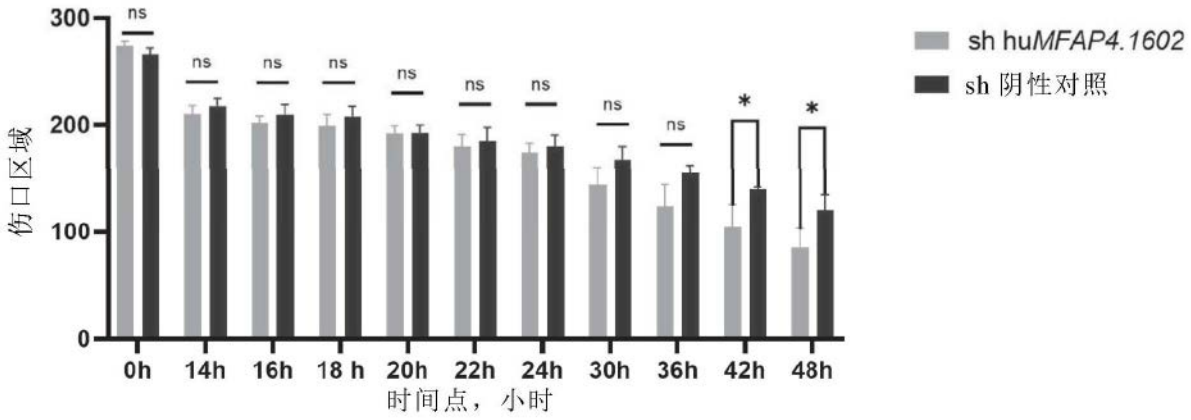

300
200
100
0
伤口区域
ns
*
0h
14h
16h
18 h
20h
22h
24h
30h
36h
42h
48h
时间点，小时
sh huMFAP4.1602
sh 阴性对照

图9(续)

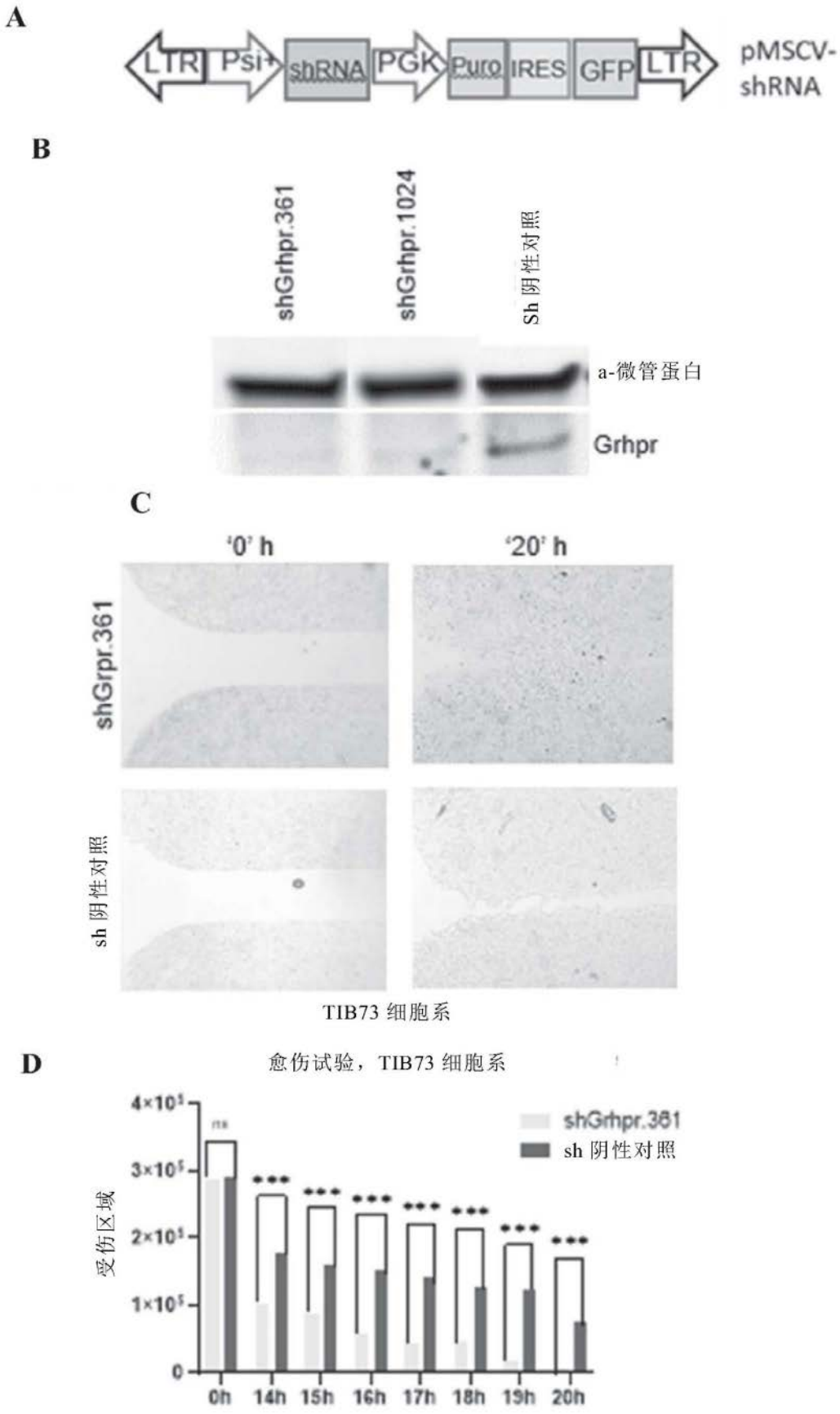

A
LTR
Psi+
shRNA
PGK
Puro
IRES
GFP
LTR
pMSCV-shRNA
B
shGrhpr.361
shGrhpr.1024
Sh 阴性对照
a-微管蛋白
Grhpr
C
'0' h
'20' h
shGrpr.361
sh 阴性对照
TIB73 细胞系
D
愈伤试验，TIB73 细胞系
受伤区域
4×10⁵
3×10⁵
2×10⁵
1×10⁵
0
shGrhpr.361
sh 阴性对照
0h
14h
15h
16h
17h
18h
19h
20h

图10

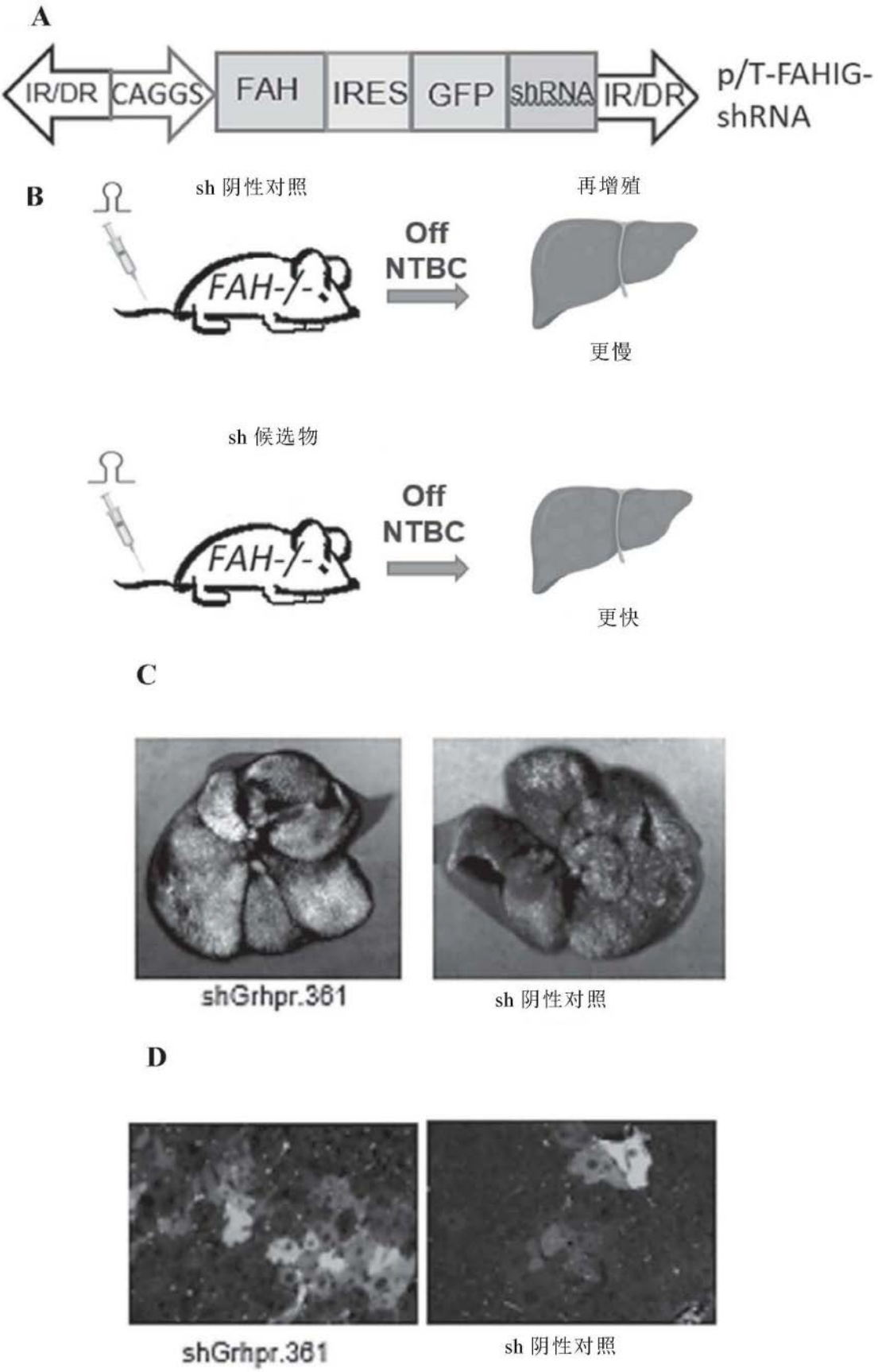
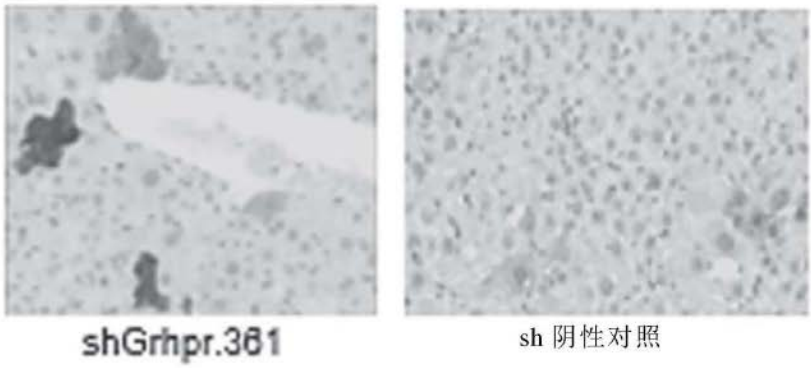
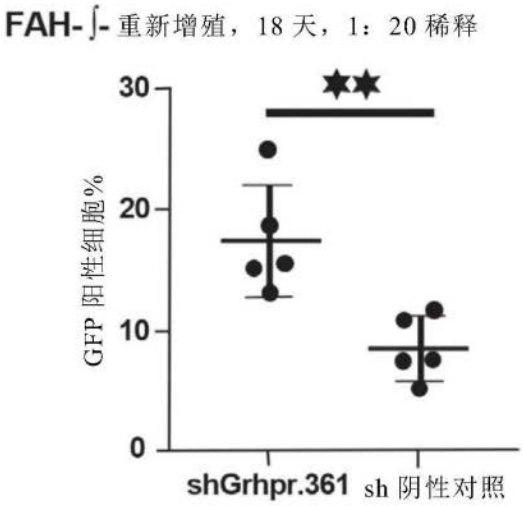

A
IR/DR
CAGGS
FAH
IRES
GFP
shRNA
IR/DR
p/T-FAHIG-shRNA
B
sh 阴性对照
再增殖
Off
NTBC
FAH-/-
更慢
sh 候选物
Off
NTBC
FAH-/-
更快
C
shGrhpr.361
sh 阴性对照
D
shGrhpr.361
sh 阴性对照

图11

E


shGrhpr.361
sh 阴性对照

F


FAH-∫- 重新增殖，18 天，1：20 稀释
GFP 阳性细胞%
30
20
10
0
shGrhpr.361
sh 阴性对照

G

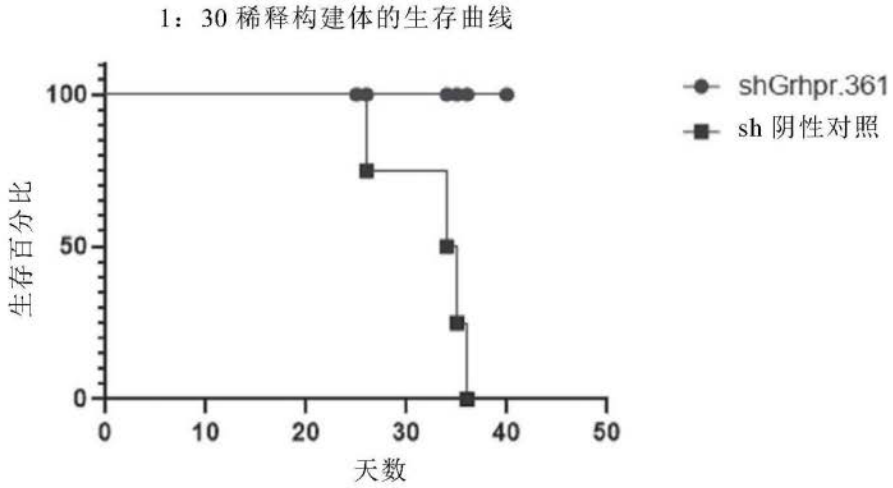

1：30 稀释构建体的生存曲线
生存百分比
100
50
0
0
10
20
30
40
50
天数
shGrhpr.361
sh 阴性对照

图11(续)

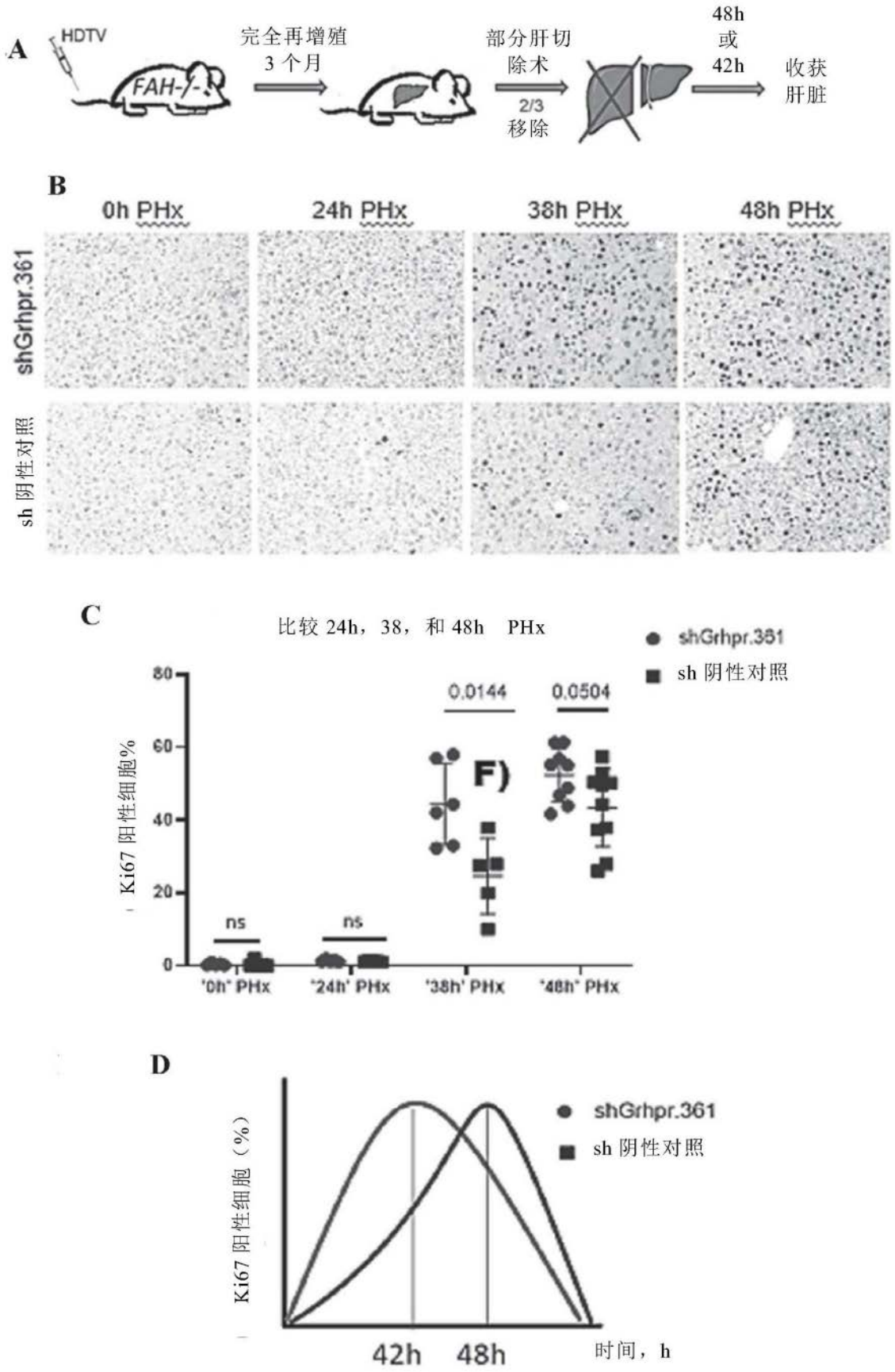
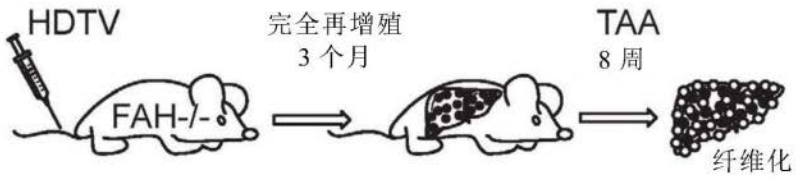
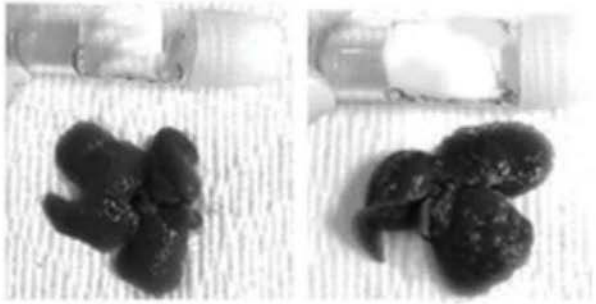

A
HDTV
FAH-/-
完全再增殖
3 个月
部分肝切
除术
2/3
移除
48h
或
42h
收获
肝脏
B
0h PHx
24h PHx
38h PHx
48h PHx
shGrhpr.361
sh 阴性对照
C
比较 24h，38，和 48h PHx
shGrhpr.361
sh 阴性对照
Ki67 阳性细胞%
0.0144
0.0504
F)
ns
ns
'0h' PHx
'24h' PHx
'38h' PHx
'48h' PHx
D
shGrhpr.361
sh 阴性对照
Ki67 阳性细胞（%）
42h
48h
时间，h

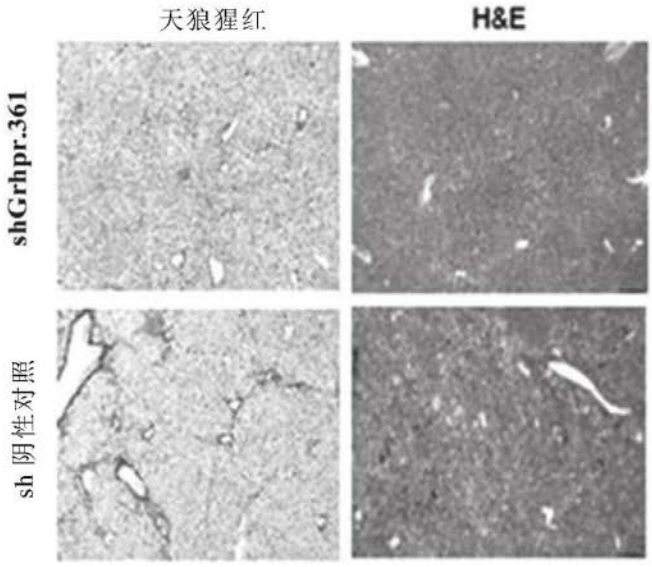
图12


HDTV
FAH-/-
完全再增殖
3 个月
TAA
8 周
纤维化

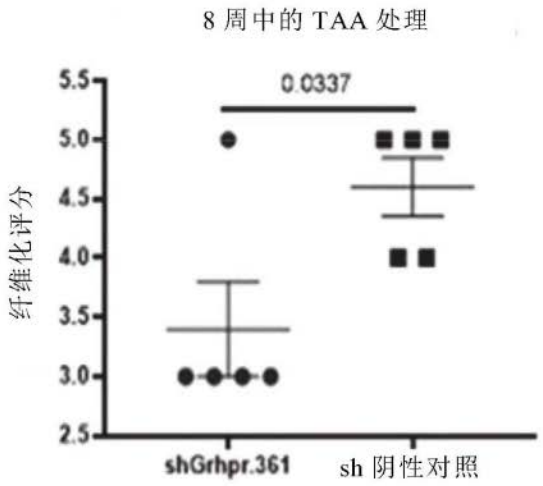
A


shGrhpr.361
sh 阴性对照

B


天狼猩红
H&E
shGrhpr.361
sh 阴性对照

C

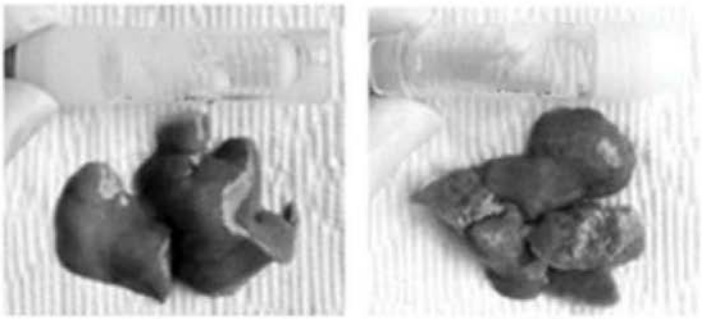

8 周中的 TAA 处理
0.0337
纤维化评分
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
shGrhpr.361
sh 阴性对照

D

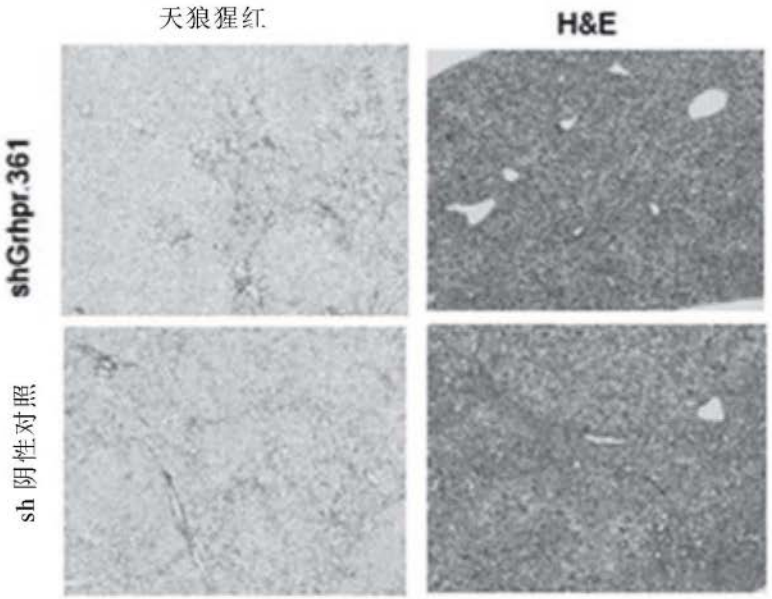
图13

HDTV
FAH-/-
完全再增殖
3 个月
'西方饮食'
24 周
纤维化

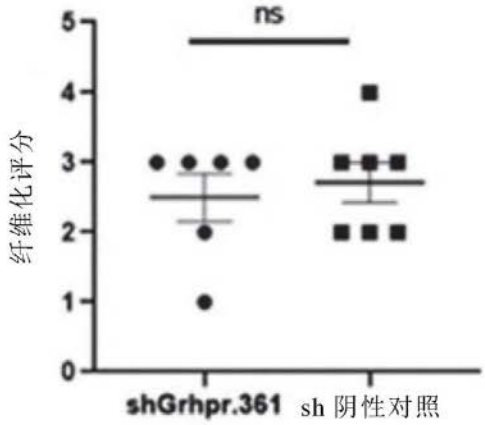
A


shGrhpr.361
sh 阴性对照

B


天狼猩红
H&E
shGrhpr.361
sh 阴性对照

C


ns
纤维化评分
0
1
2
3
4
5
shGrhpr.361
sh 阴性对照

D

图14

GRHPR - ENSG00000137106 - DESeq2 结果

分析	条件	参照	类型	log2FC	Padj
疾病阶段	简单脂肪变性 NAFLD	健康	下调	-0.07756	0.74212
疾病阶段	不完全 NAFLD	健康	下调	-0.2226	0.235
疾病阶段	NASH 早期纤维化	健康	下调	-0.12171	0.47047
疾病阶段	NASH 晚期纤维化	健康	下调	-0.55533	1.272e-05
疾病阶段	肝硬化	健康	下调	-0.41341	0.03565
脂肪变性组	脂肪变性 1	脂肪变性 0	下调	-0.16201	0.24255
脂肪变性组	脂肪变性 2	脂肪变性 0	下调	-0.03488	0.90046
脂肪变性组	脂肪变性 3	脂肪变性 0	下调	-0.28299	0.12262
气球样变组	气球样变 1	气球样变 0	下调	-0.05693	0.79197
气球样变组	气球样变 2	气球样变 0	下调	-0.28321	0.0232
炎症组	炎症 1	炎症 0	下调	-0.08329	0.59634
炎症组	炎症 2	炎症 0	下调	-0.2518	0.19706
炎症组	炎症 3	炎症 0	下调	-0.32229	0.19893
纤维化组	纤维化 1	纤维化 0	下调	-0.01972	0.9242
纤维化组	纤维化 2	纤维化 0	上调	-0.23604	0.15306
纤维化组	纤维化 3	纤维化 0	上调	-0.33703	0.02634
纤维化组	纤维化 4	纤维化 0	上调	-0.54181	3.345e-06

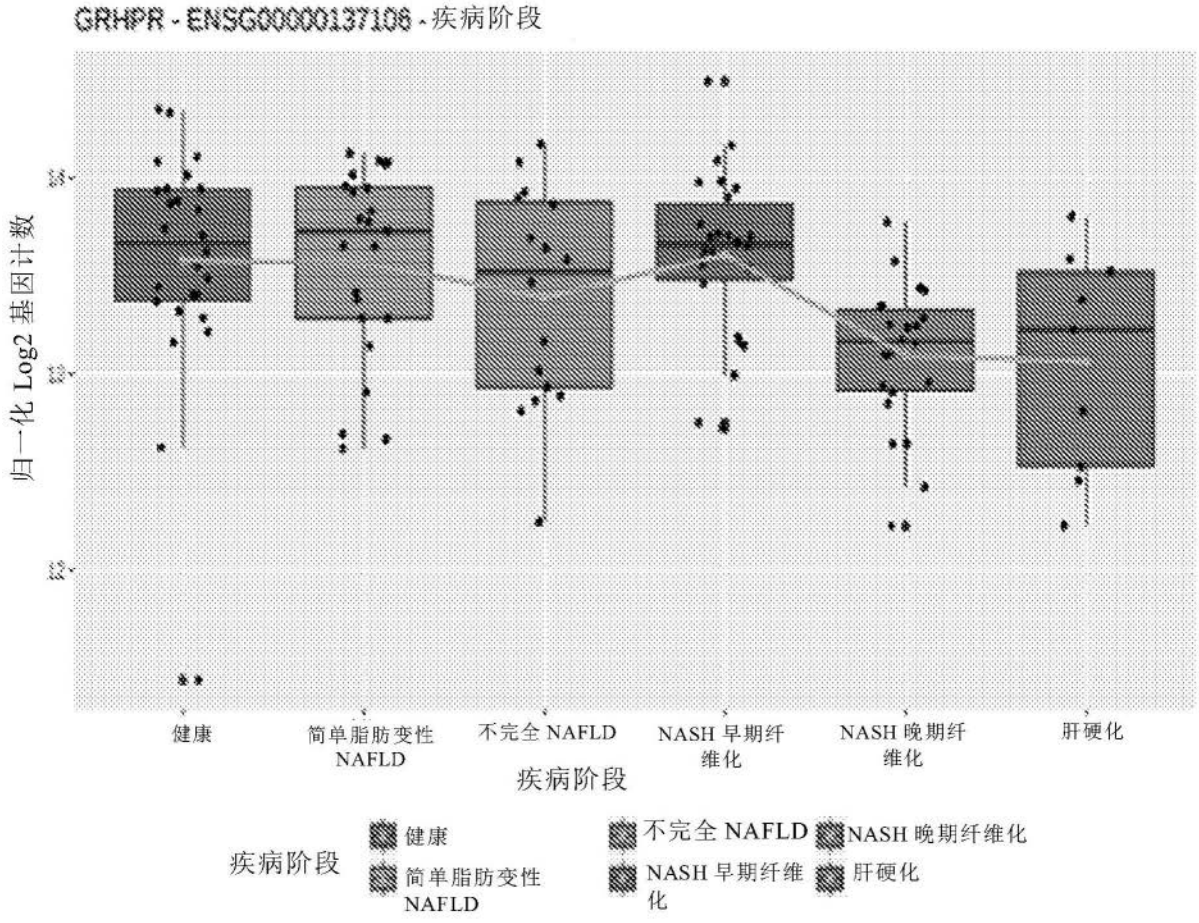


图15

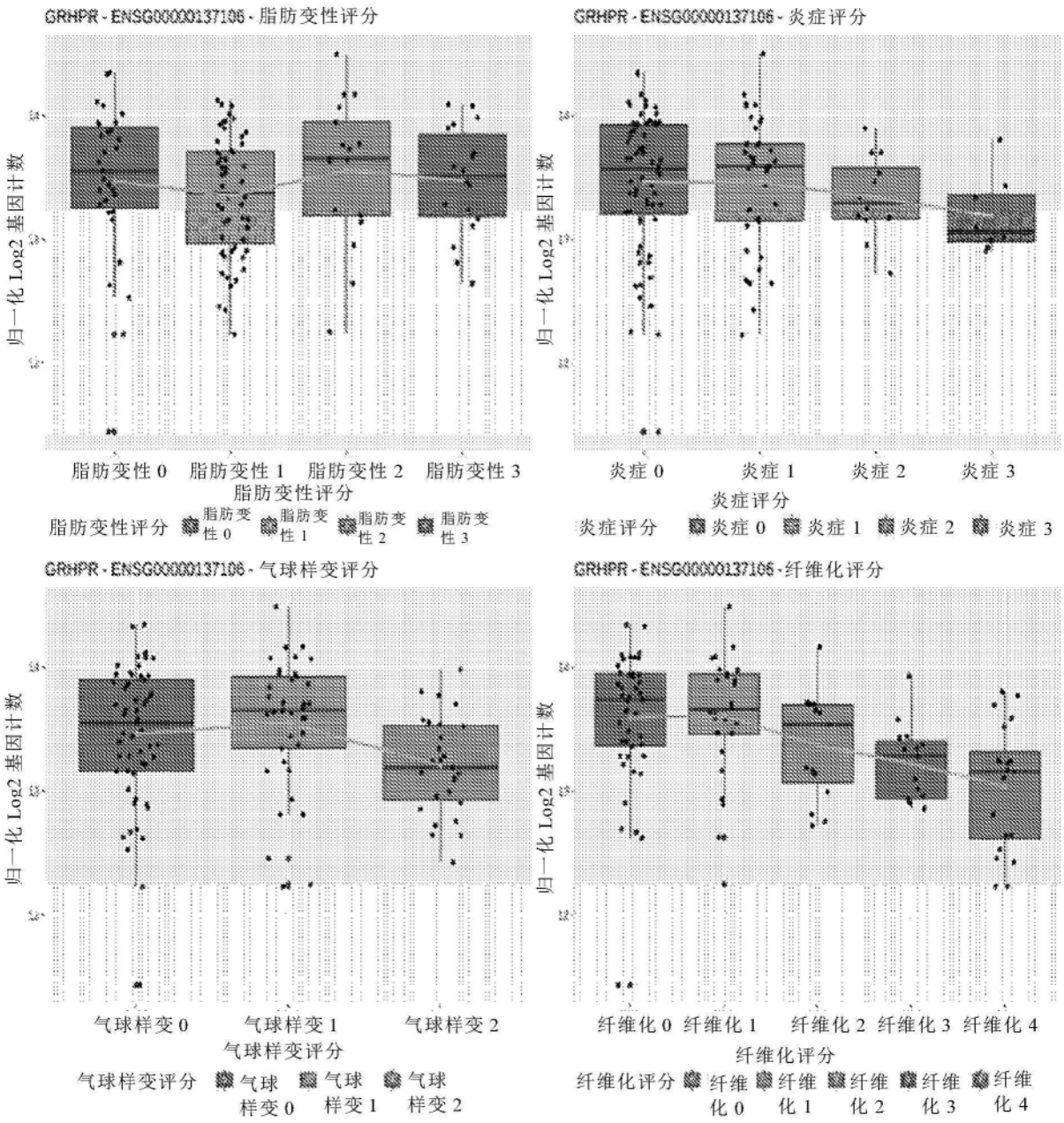
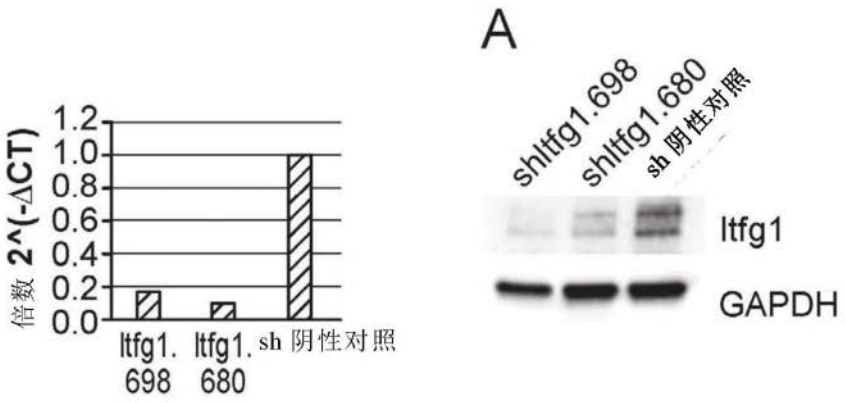
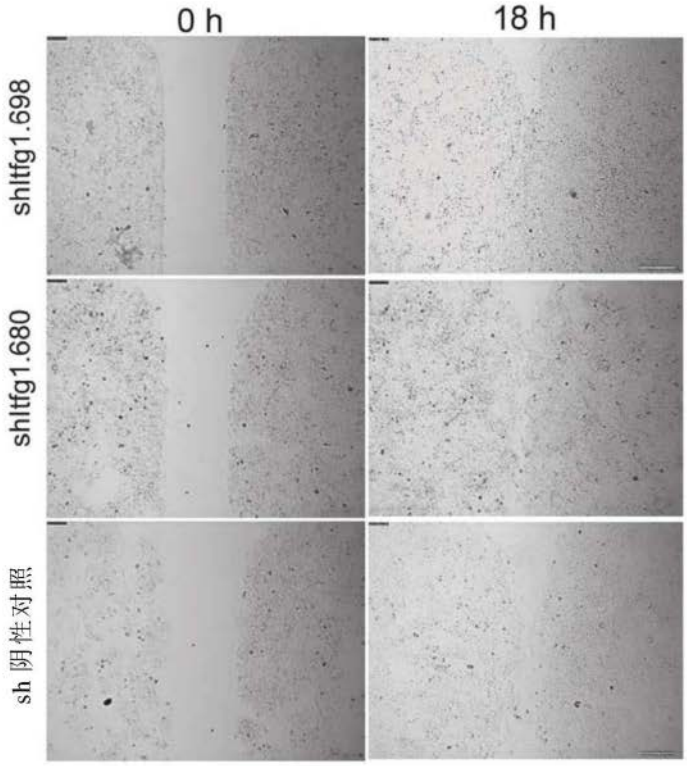

GRHPR - ENSG00000137106 - 脂肪变性评分
归一化 Log2 基因计数
脂肪变性 0
脂肪变性 1
脂肪变性 2
脂肪变性 3
脂肪变性评分
脂肪变性评分
GRHPR - ENSG00000137106 - 炎症评分
归一化 Log2 基因计数
炎症 0
炎症 1
炎症 2
炎症 3
炎症评分
炎症评分
GRHPR - ENSG00000137106 - 气球样变评分
归一化 Log2 基因计数
气球样变 0
气球样变 1
气球样变 2
气球样变评分
气球样变评分
GRHPR - ENSG00000137106 - 纤维化评分
归一化 Log2 基因计数
纤维化 0
纤维化 1
纤维化 2
纤维化 3
纤维化 4
纤维化评分
纤维化评分

图15(续)

LTR
Psi+
shRNA
PGK
Puro
IRES
GFP
LTR
pMSCV-shRNA


A
倍数 2^(-ΔCT)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
ltfg1.698
ltfg1.680
sh 阴性对照
shltfg1.698
shltfg1.680
sh 阴性对照
ltfg1
GAPDH


B
0 h
18 h
shltfg1.698
shltfg1.680
sh 阴性对照

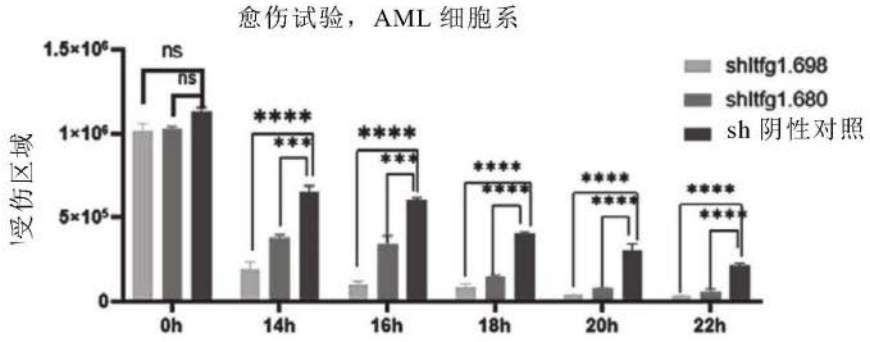
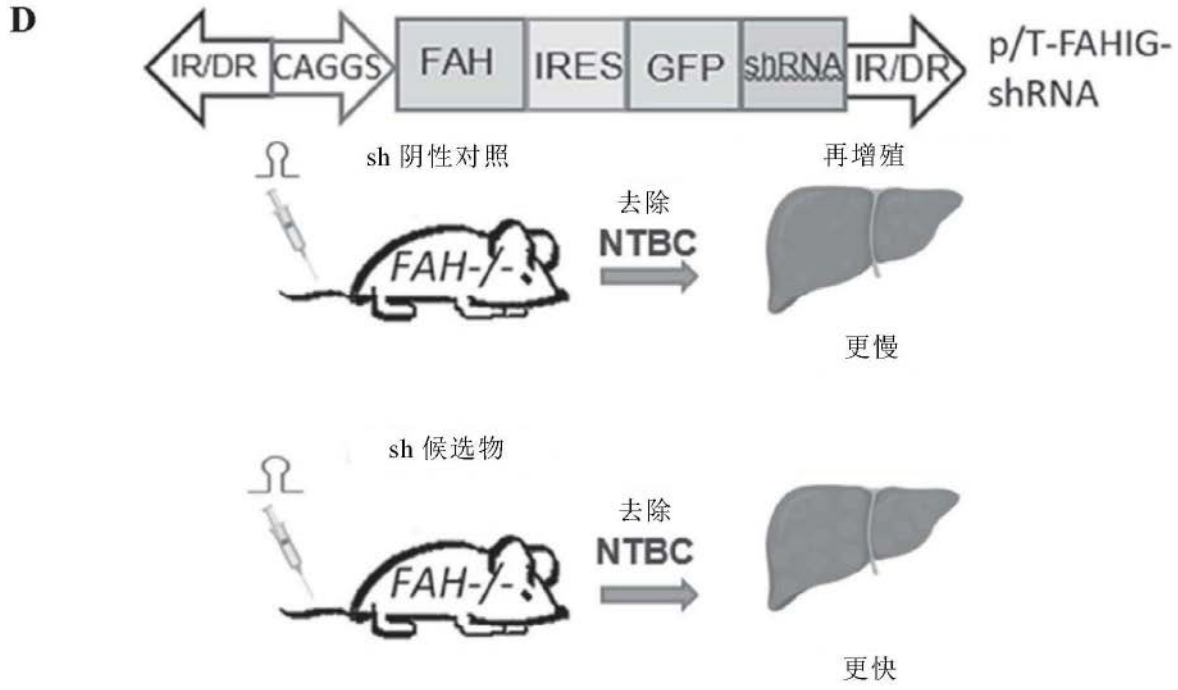
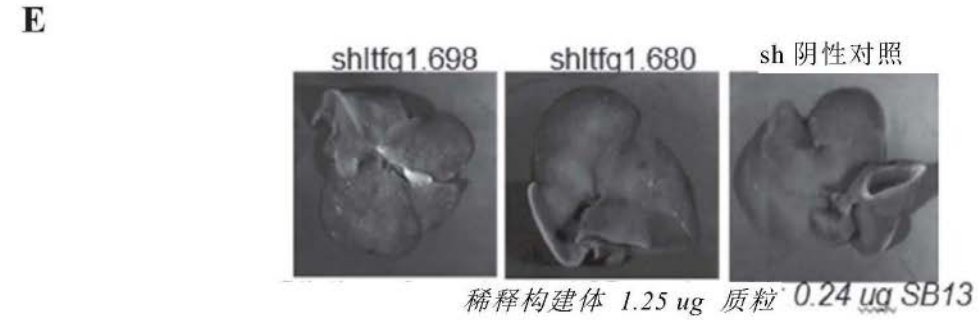

愈伤试验，AML 细胞系
受伤区域
1.5×10⁶
1×10⁶
5×10⁵
0
ns
ns
****
***
****
***
****
****
****
****
****
****
0h
14h
16h
18h
20h
22h
shltfg1.698
shltfg1.680
sh 阴性对照
C

图16


D
IR/DR
CAGGS
FAH
IRES
GFP
shRNA
IR/DR
p/T-FAHIG-shRNA
sh 阴性对照
再增殖
去除
NTBC
FAH-/-
更慢
sh 候选物
去除
NTBC
FAH-/-
更快


E
shltfg1.698
shltfg1.680
sh 阴性对照
稀释构建体 1.25 ug 质粒 0.24 ug SB13

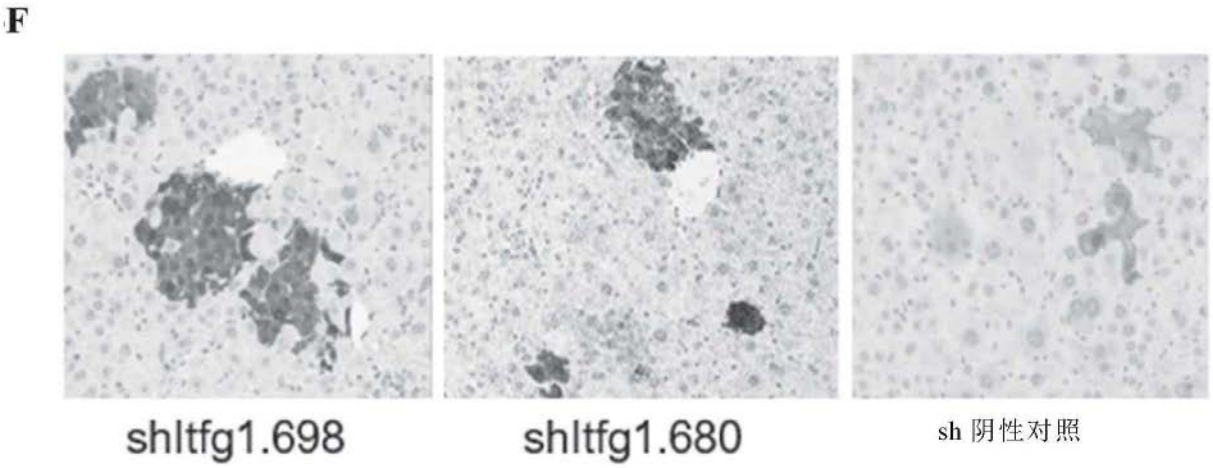
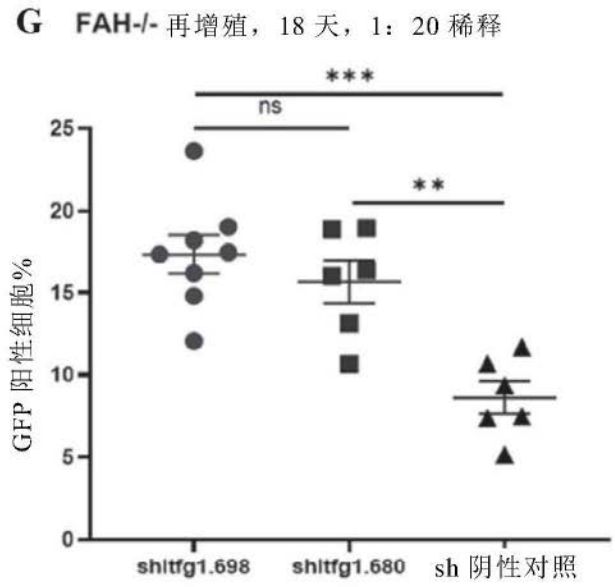

F
shltfg1.698
shltfg1.680
sh 阴性对照

图16(续)


G FAH-/- 再增殖，18 天，1：20 稀释
***
ns
**
25
20
15
10
5
0
GFP 阳性细胞%
shltfg1.698
shltfg1.680
sh 阴性对照

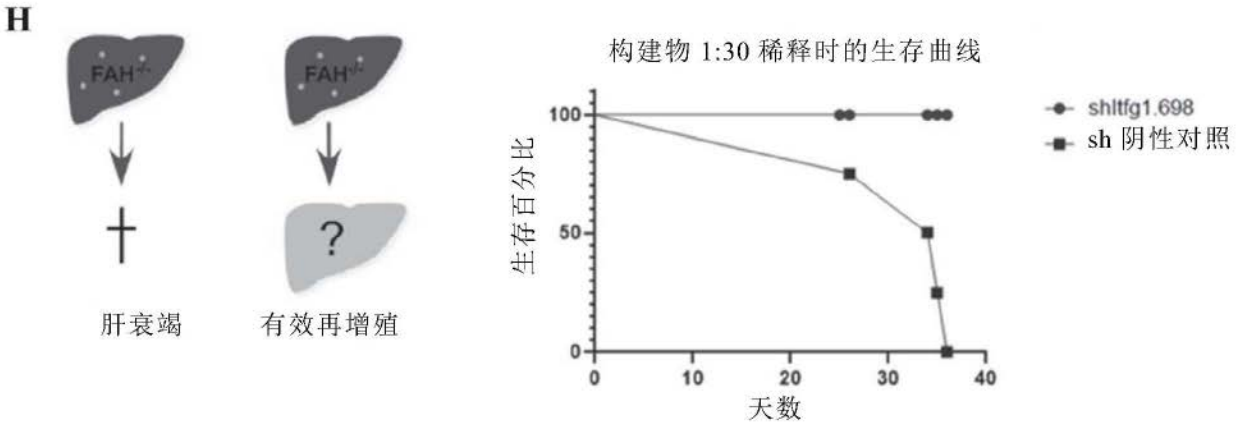

H
FAH-/-
FAH-/-
?
肝衰竭
有效再增殖
构建物 1:30 稀释时的生存曲线
100
50
0
生存百分比
0
10
20
30
40
天数
shltfg1.698
sh 阴性对照

图16(续)

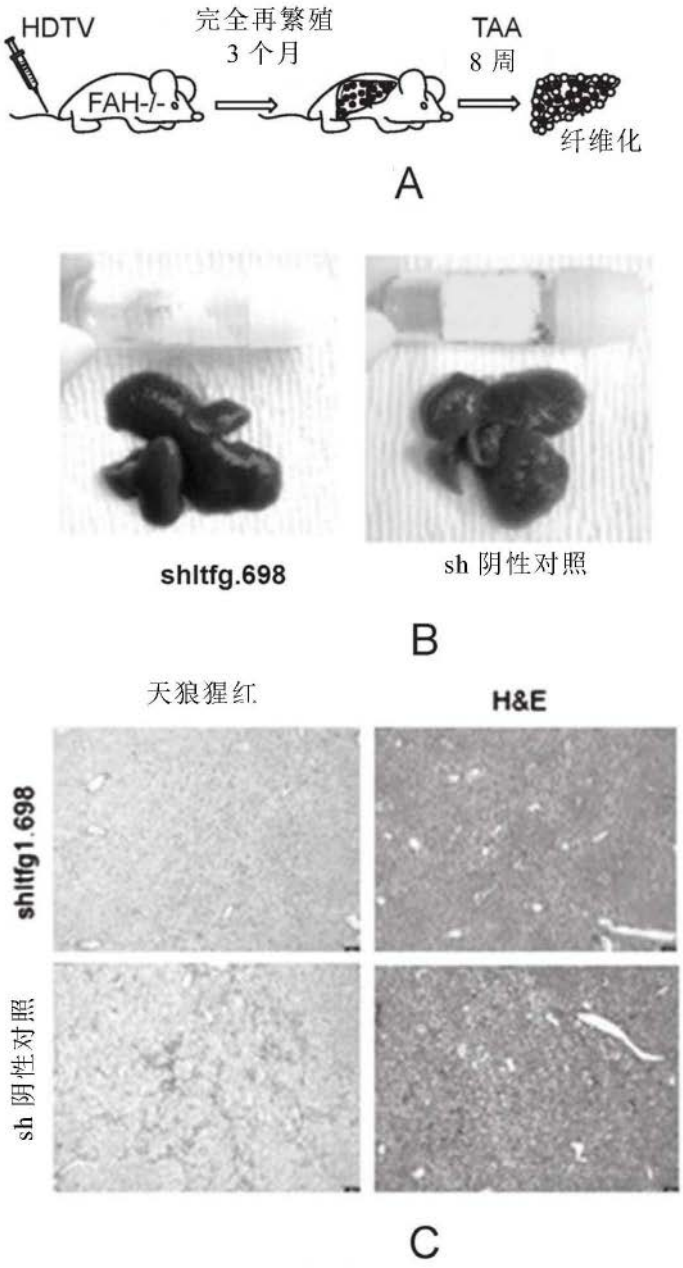

HDTV
完全再繁殖
3 个月
TAA
8 周
FAH-/-
纤维化
A
shltfg.698
sh 阴性对照
B
天狼猩红
H&E
shltfg1.698
sh 阴性对照
C

图17

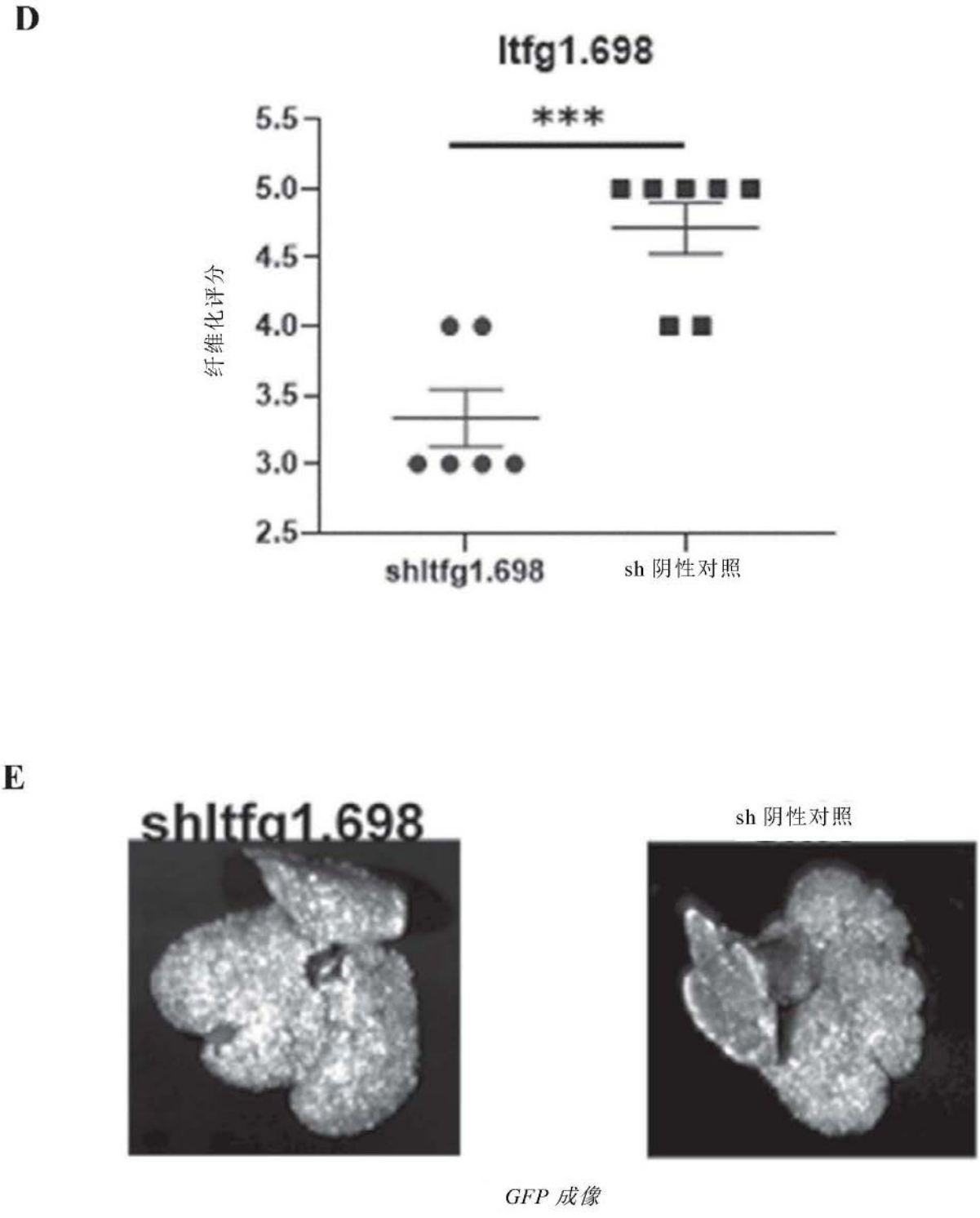

D
ltfg1.698
***
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
纤维化评分
shltfg1.698
sh 阴性对照
E
shltfg1.698
sh 阴性对照
GFP 成像

图17(续)

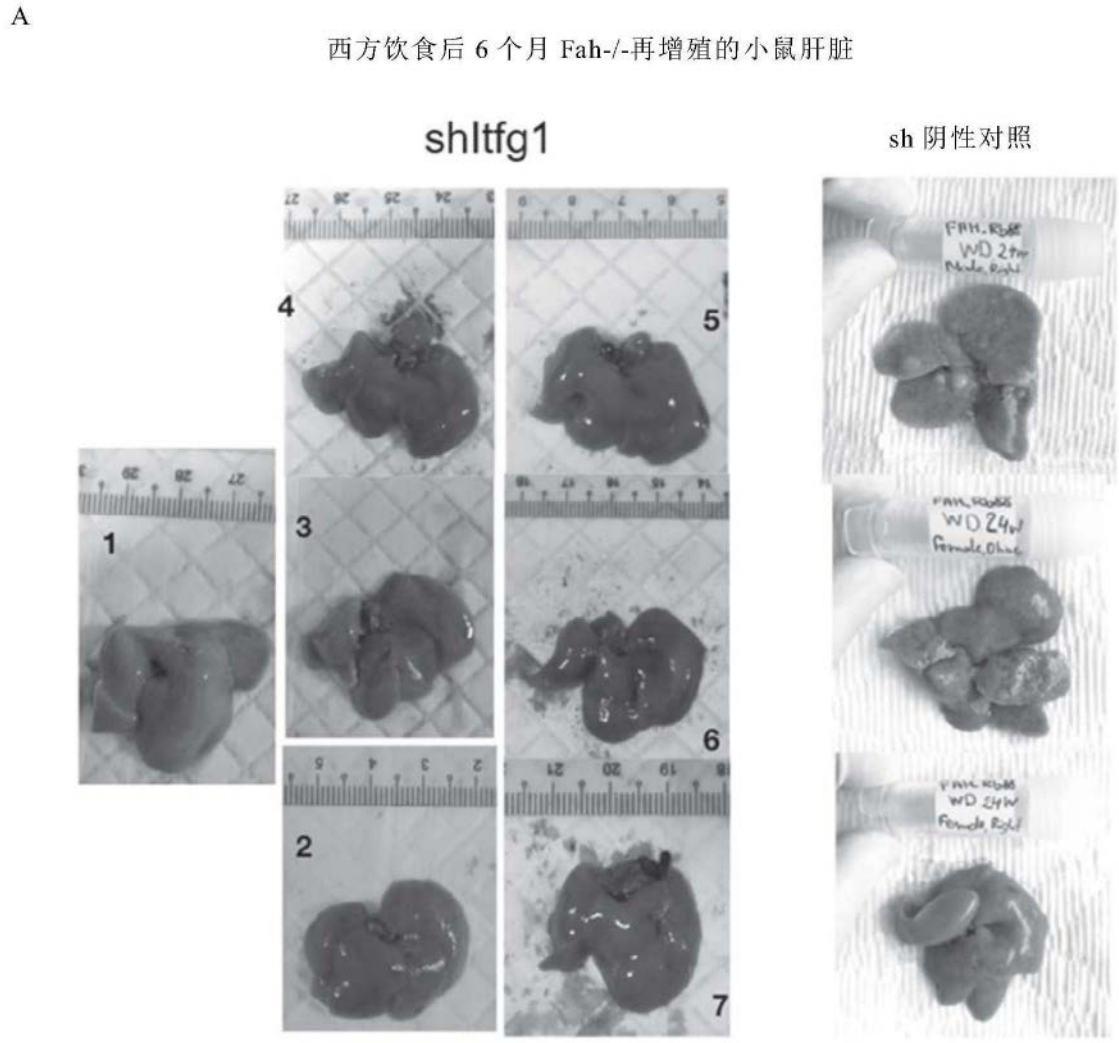


图18

B)

ITFG1 - ENSG00000129636 - DESeq2 结果

分析	条件	参照	类型	log2FC	Padj
疾病阶段	简单脂肪变性 NAFLD	健康	上调	0.14418	0.36633
疾病阶段	不完全 NAFLD	健康	上调	0.02061	0.93103
疾病阶段	NASH 早期纤维化	健康	上调	0.0405	0.80014
疾病阶段	NASH 晚期纤维化	健康	下调	-0.04966	0.74318
疾病阶段	肝硬化	健康	上调	0.00485	0.98494
脂肪变性组	脂肪变性 1	脂肪变性 0	上调	0.05017	0.69477
脂肪变性组	脂肪变性 2	脂肪变性 0	上调	0.16766	0.25128
脂肪变性组	脂肪变性 3	脂肪变性 0	上调	0.09268	0.58054
气球样变组	气球样变 1	气球样变 0	上调	0.10344	0.42485
气球样变组	气球样变 2	气球样变 0	下调	-0.04851	0.70435
炎症组	炎症 1	炎症 0	上调	-0.06393	0.58538
炎症组	炎症 2	炎症 0	下调	-0.05675	0.76298
炎症组	炎症 3	炎症 0	下调	-0.26781	0.1435
纤维化组	纤维化 1	纤维化 0	下调	-0.10001	0.44571
纤维化组	纤维化 2	纤维化 0	上调	-0.11816	0.44046
纤维化组	纤维化 3	纤维化 0	上调	-0.1251	0.40393
纤维化组	纤维化 4	纤维化 0	上调	-0.11509	0.34234

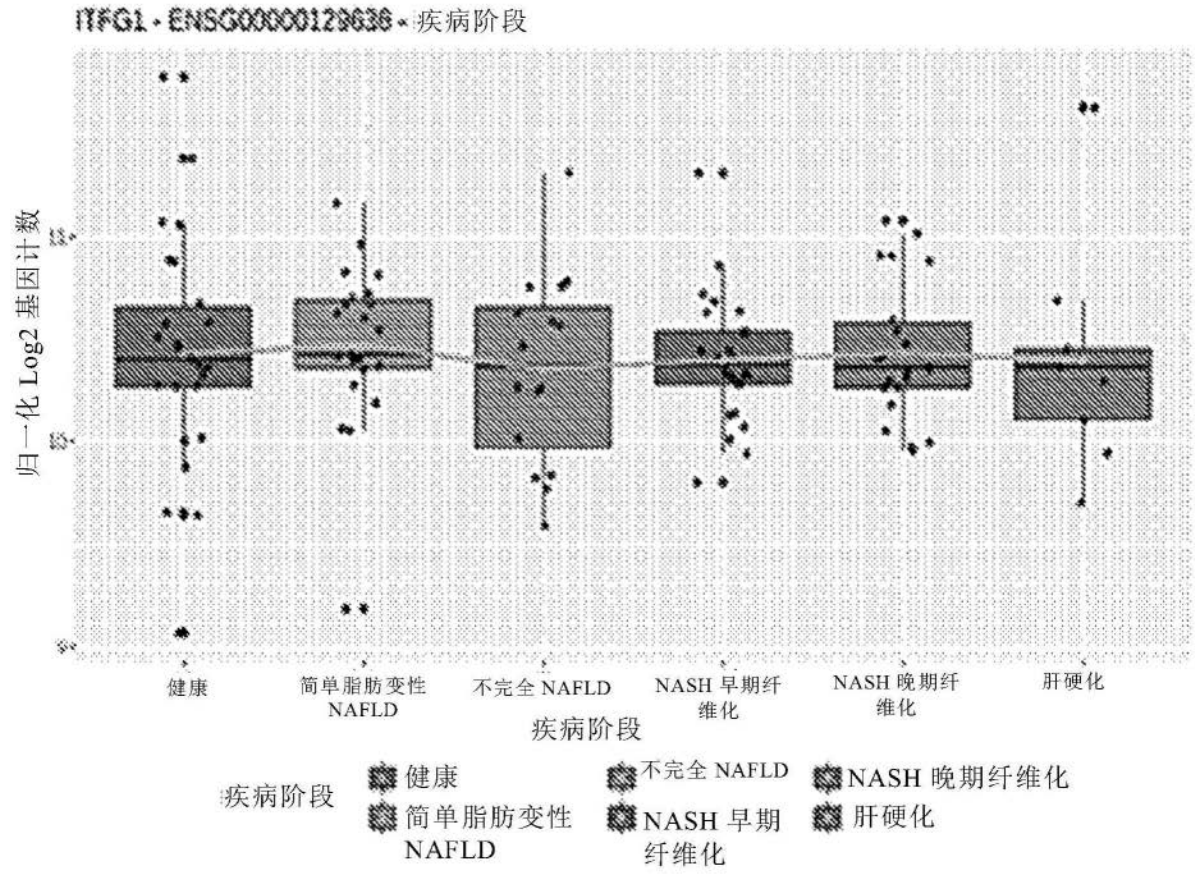


图18(续)

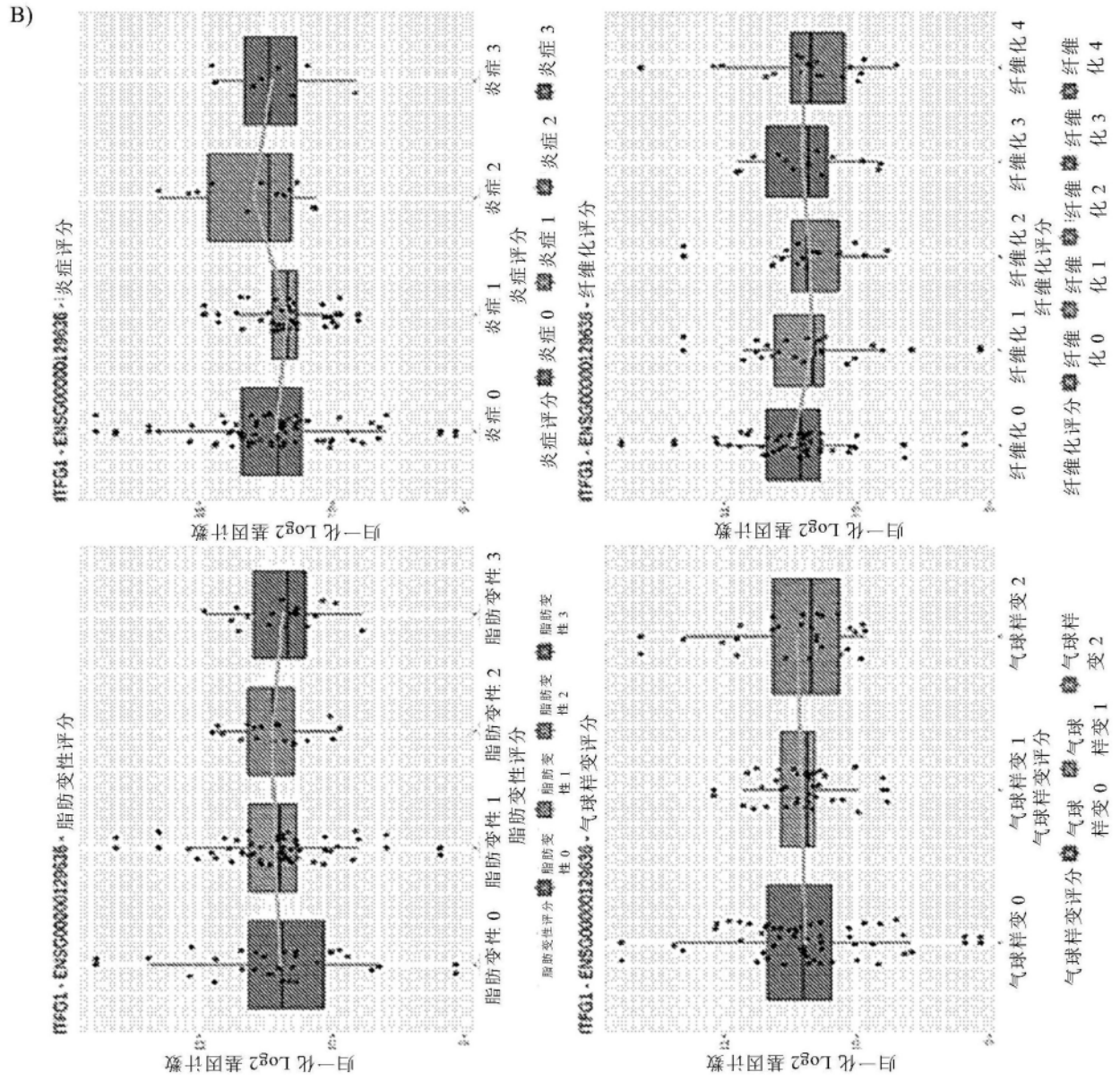
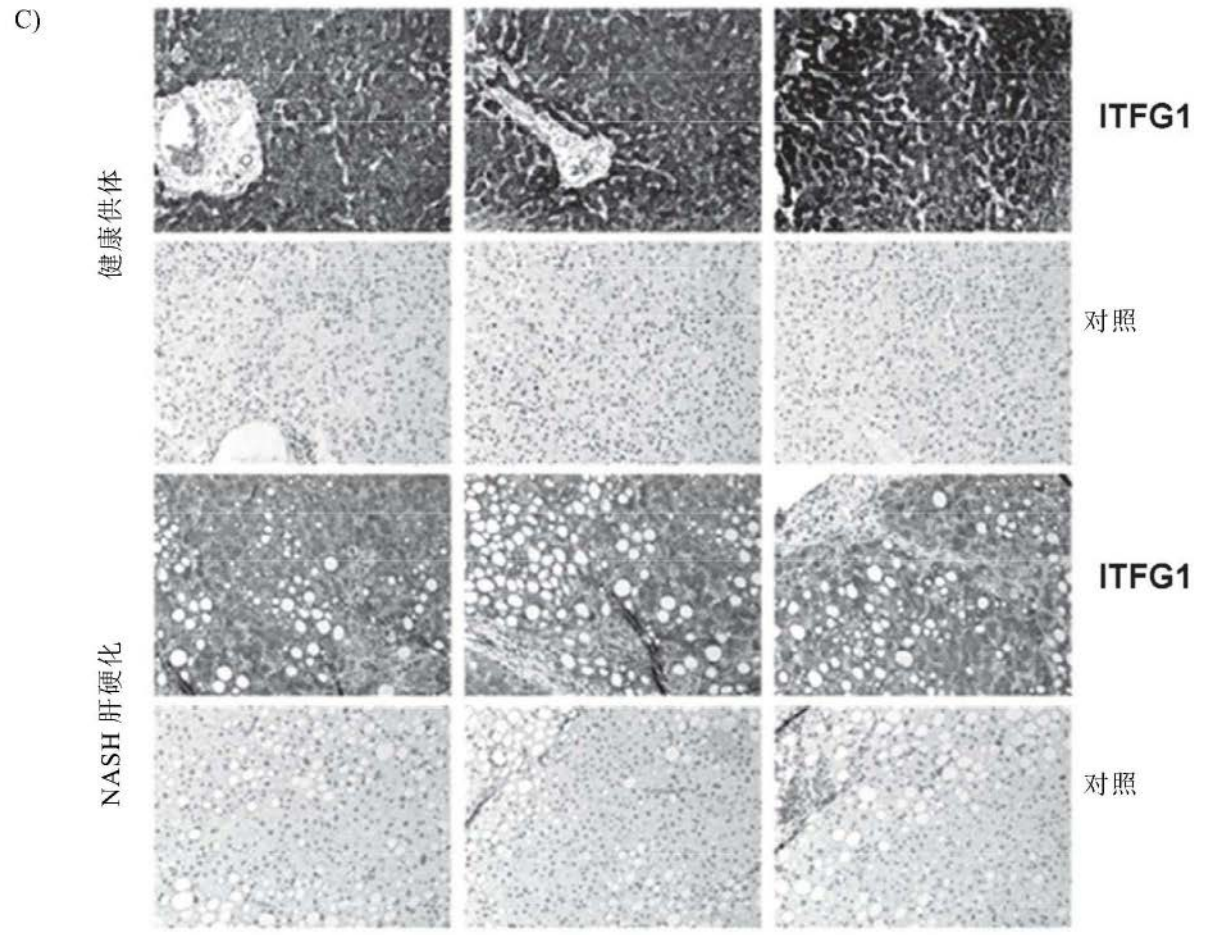

B)
ITFG1 - ENSG00000129638 - 炎症评分
归一化 Log2 基因计数
炎症 0
炎症 1
炎症 2
炎症 3
炎症评分
ITFG1 - ENSG00000129638 - 纤维化评分
纤维化 0
纤维化 1
纤维化 2
纤维化 3
纤维化 4
纤维化评分
ITFG1 - ENSG00000129638 - 脂肪变性评分
脂肪变性 0
脂肪变性 1
脂肪变性 2
脂肪变性 3
脂肪变性评分
ITFG1 - ENSG00000129638 - 气球样变评分
气球样变 0
气球样变 1
气球样变 2
气球样变评分
气球
样变 0
样变 1
样变 2

图18(续)


C)
健康供体
NASH 肝硬化
ITFG1
对照
ITFG1
对照

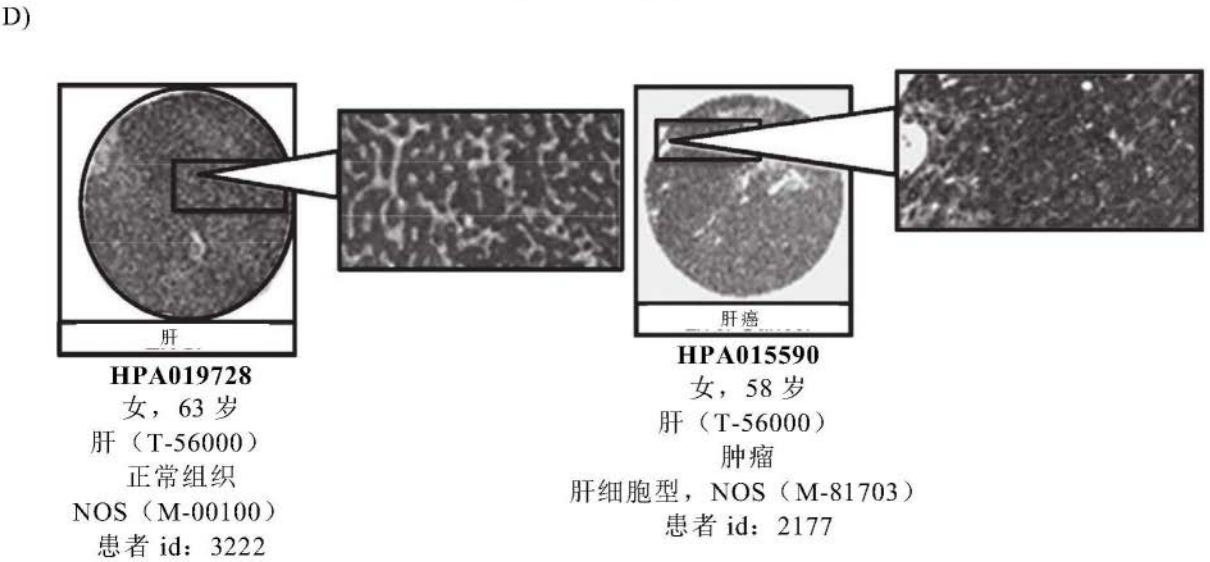
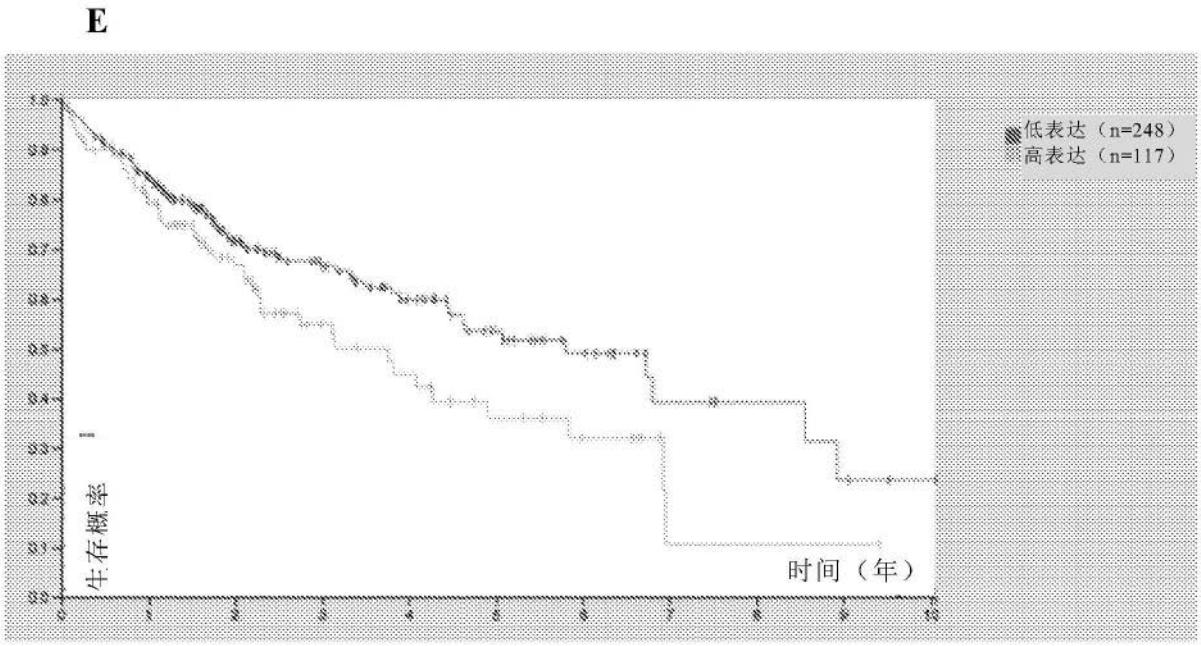
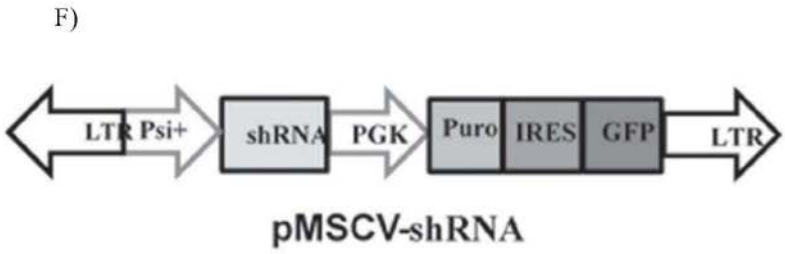

D)
肝
肝癌
HPA019728
女，63 岁
肝（T-56000）
正常组织
NOS（M-00100）
患者 id：3222
HPA015590
女，58 岁
肝（T-56000）
肿瘤
肝细胞型，NOS（M-81703）
患者 id：2177

图18


E
低表达（n=248）
高表达（n=117）
生存概率
时间（年）
人类蛋白质图谱


F)
LTR
Psi+
shRNA
PGK
Puro
IRES
GFP
LTR
pMSCV-shRNA

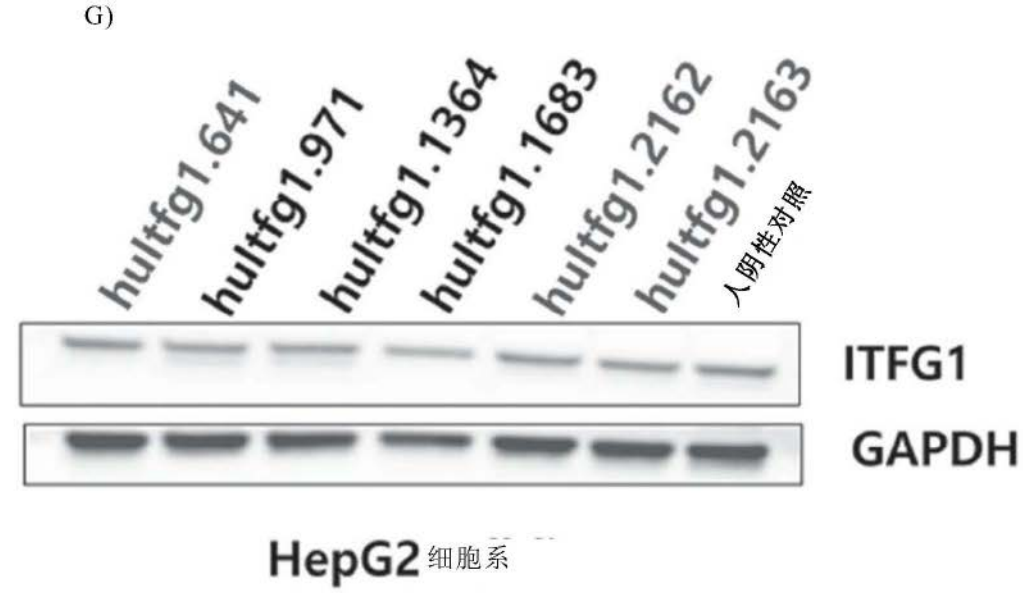
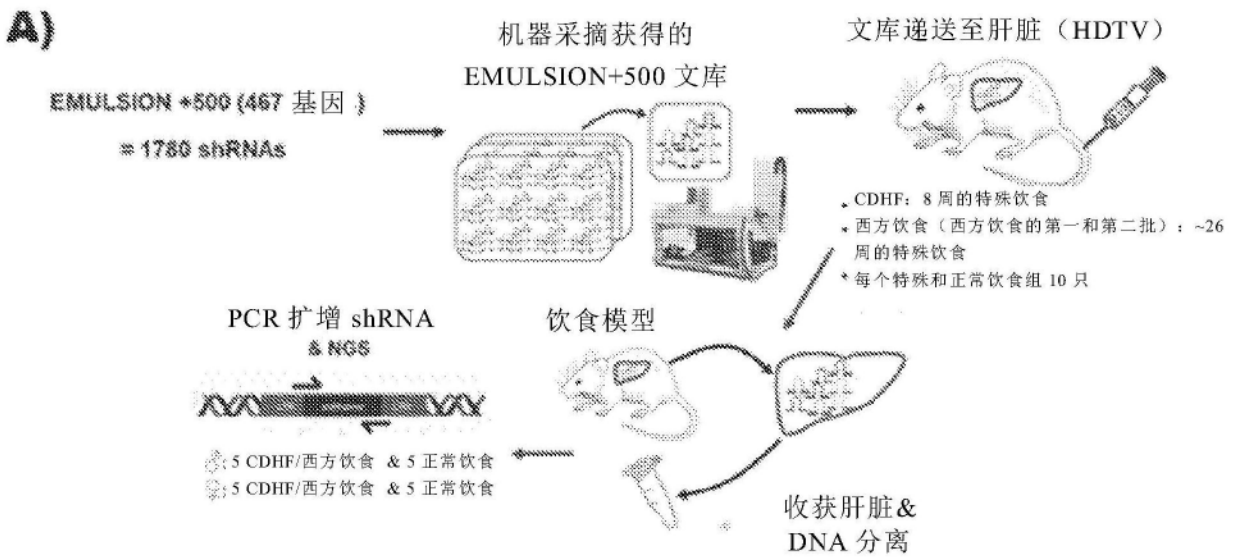

G)
hultfg1.641
hultfg1.971
hultfg1.1364
hultfg1.1683
hultfg1.2162
hultfg1.2163
人阴性对照
ITFG1
GAPDH
HepG2 细胞系

图18(续)


A)
EMULSION *500 (467 基因)
= 1780 shRNAs
机器采摘获得的
EMULSION+500 文库
文库递送至肝脏（HDTV）
CDHF：8 周的特殊饮食
西方饮食（西方饮食的第一和第二批）：~26 周的特殊饮食
每个特殊和正常饮食组 10 只
饮食模型
收获肝脏&
DNA 分离
PCR 扩增 shRNA
& NGS
5 CDHF/西方饮食 & 5 正常饮食
5 CDHF/西方饮食 & 5 正常饮食

B)

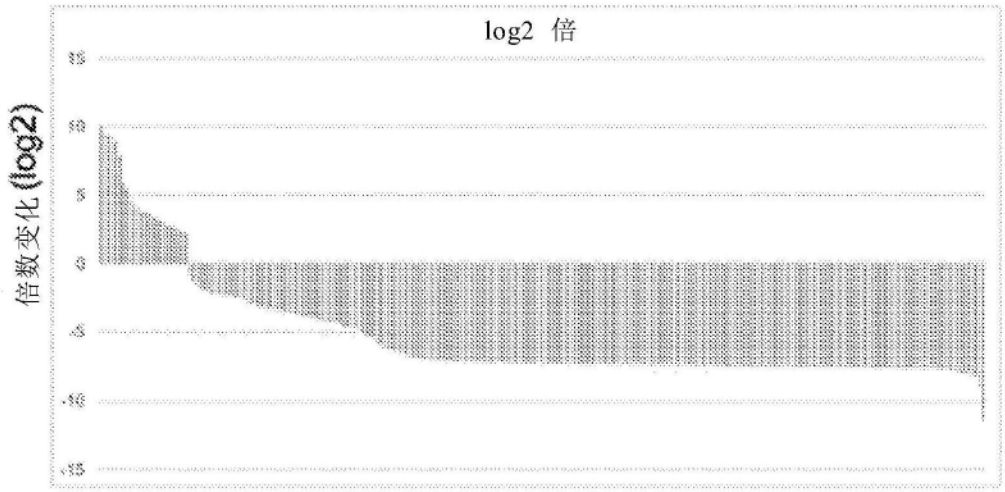

log2 倍
倍数变化 (log2)

图19

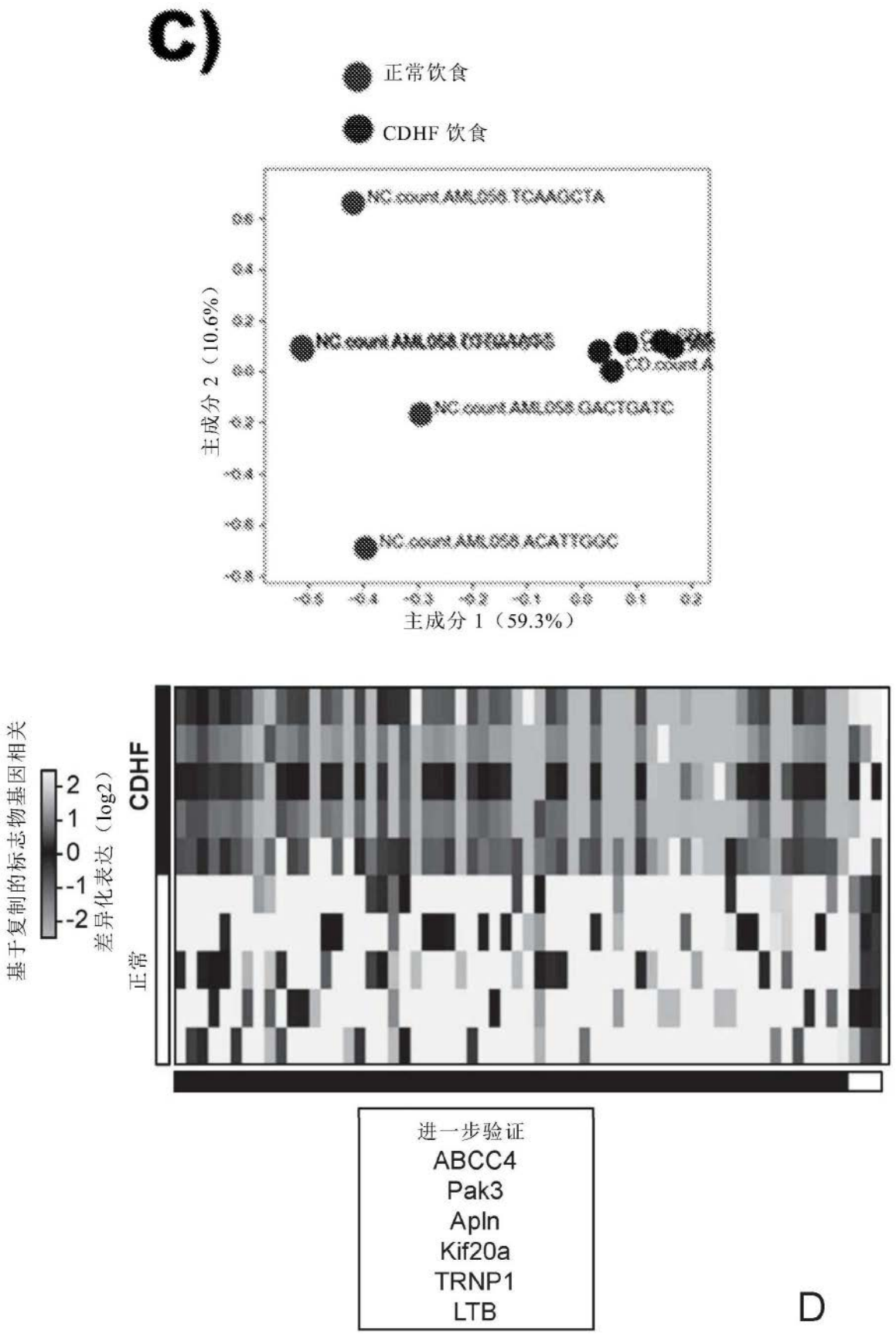

C)
正常饮食
CDHF 饮食
主成分 2（10.6%）
主成分 1（59.3%）
基于复制的标志物基因相关
差异化表达（log2）
CDHF
正常
进一步验证
ABCC4
Pak3
Apln
Kif20a
TRNP1
LTB
D

图19(续)

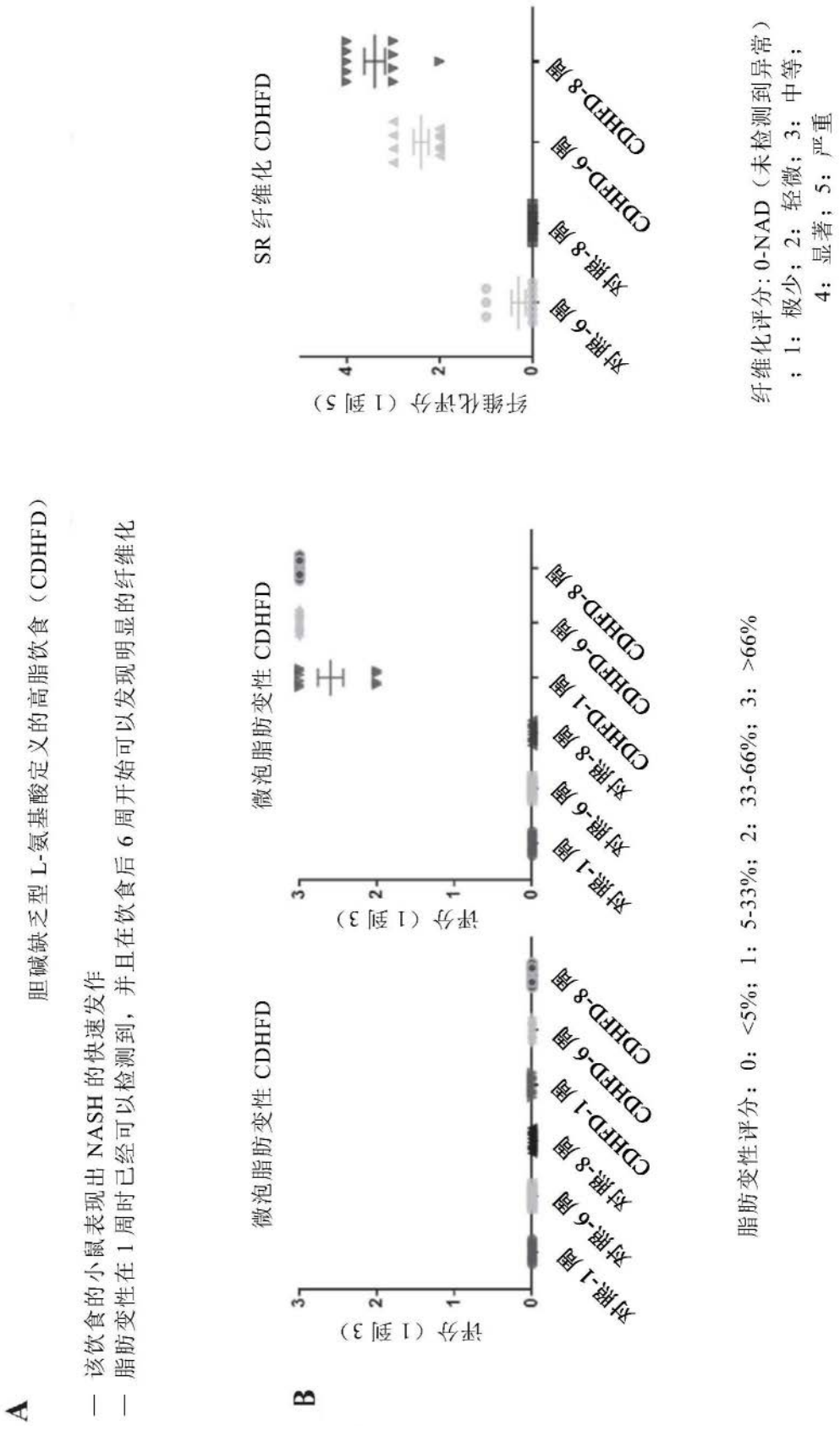
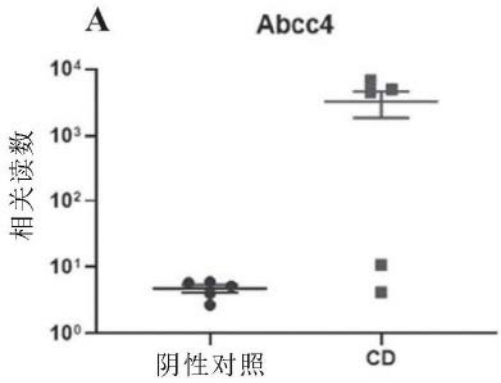

A
胆碱缺乏型 L-氨基酸定义的高脂饮食（CDHFD）
— 该饮食的小鼠表现出 NASH 的快速发作
— 脂肪变性在 1 周时已经可以检测到，并且在饮食后 6 周开始可以发现明显的纤维化
B
微泡脂肪变性 CDHFD
评分（1 到 3）
对照-1 周
对照-6 周
对照-8 周
CDHFD-1 周
CDHFD-6 周
CDHFD-8 周
脂肪变性评分：0：<5%；1：5-33%；2：33-66%；3：>66%
SR 纤维化 CDHFD
纤维化评分（1 到 5）
纤维化评分：0-NAD（未检测到异常）
；1：极少；2：轻微；3：中等；
4：显著；5：严重

图20



B

阴性对照	CDHFD	倍数变化	Log2 倍数
4.780691	3254.714	680.8042	9.411096

图21

C)

ABCC4 - ENSG00000125257 - DESeq2 结果

分析	条件	参照	类型	log2FC	Padj
疾病阶段	简单脂肪变性 NAFLD	健康	上调	0.03529	0.94176
疾病阶段	不完全 NAFLD	健康	上调	0.35973	0.25999
疾病阶段	NASH 早期纤维化	健康	上调	0.39334	0.10876
疾病阶段	NASH 晚期纤维化	健康	上调	1.05661	4.654e-07
疾病阶段	肝硬化	健康	上调	1.25398	2.084e-05
脂肪变性组	脂肪变性 1	脂肪变性 0	上调	0.13083	0.66783
脂肪变性组	脂肪变性 2	脂肪变性 0	上调	0.26221	0.50863
脂肪变性组	脂肪变性 3	脂肪变性 0	上调	0.37656	0.29659
气球样变组	气球样变 1	气球样变 0	上调	0.14645	0.67677
气球样变组	气球样变 2	气球样变 0	上调	0.65781	0.00178
炎症组	炎症 1	炎症 0	上调	0.27564	0.26112
炎症组	炎症 2	炎症 0	上调	0.68084	0.03106
炎症组	炎症 3	炎症 0	上调	0.66608	0.11873
纤维化组	纤维化 1	纤维化 0	上调	0.14675	0.60152
纤维化组	纤维化 2	纤维化 0	上调	0.45237	0.08889
纤维化组	纤维化 3	纤维化 0	上调	0.82423	0.00045
纤维化组	纤维化 4	纤维化 0	上调	1.21599	8.43e-11

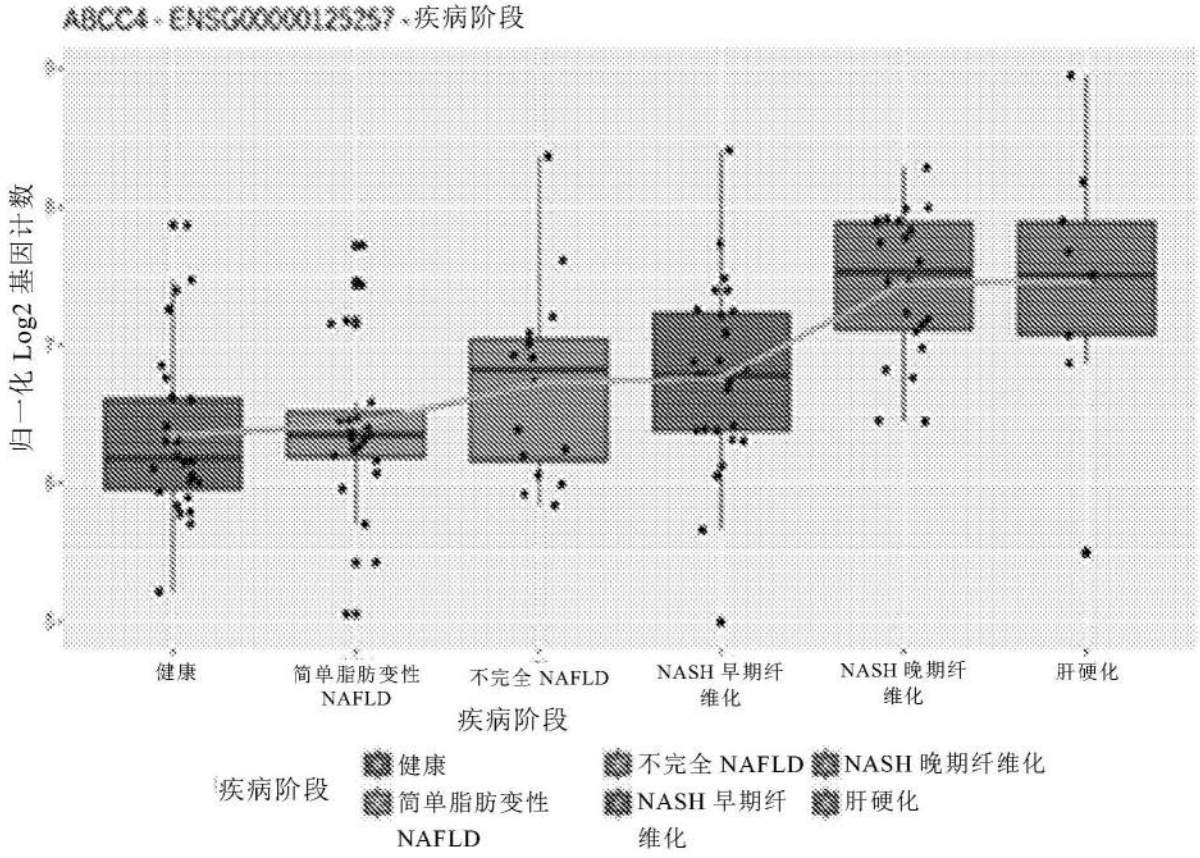


图21(续)

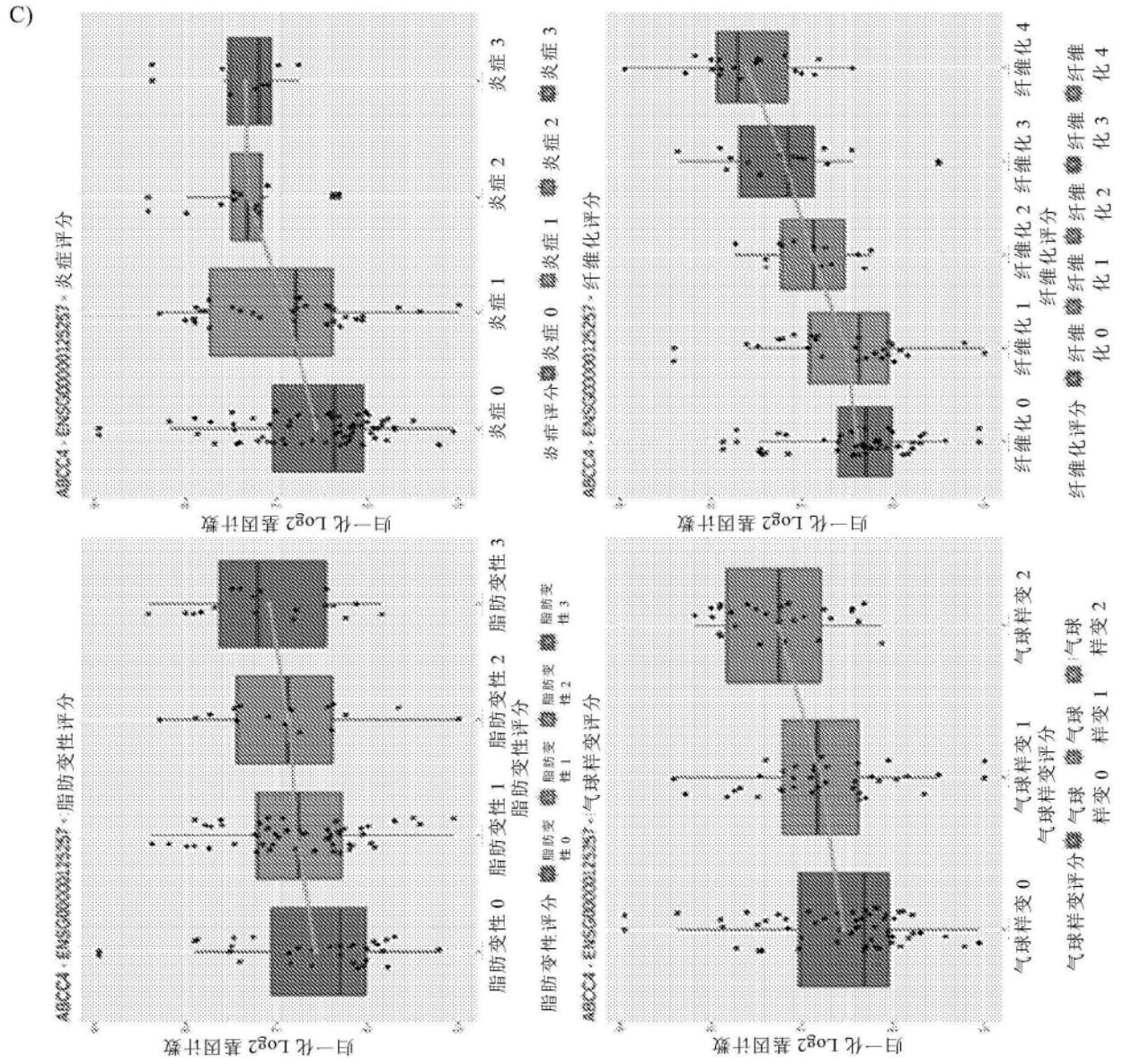
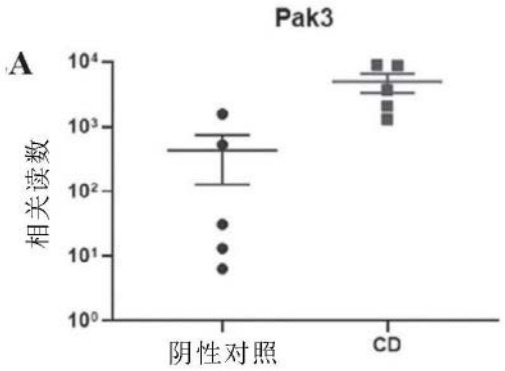


图21(续)



B

阴性对照	CDHFD	倍数变化	Log2 倍数
433.4867	4919.911	11.34962	3.504572

图22

C)

PAK3 - ENSG00000077264 - DESeq2 结果

分析	条件	参照	类型	log2FC	Padj
疾病阶段	简单脂肪变性 NAFLD	健康	下调	-0.16368	0.84552
疾病阶段	不完全 NAFLD	健康	下调	-0.12792	0.88807
疾病阶段	NASH 早期纤维化	健康	下调	0.14496	0.82063
疾病阶段	NASH 晚期纤维化	健康	上调	0.85831	0.05391
疾病阶段	肝硬化	健康	上调	1.46315	0.01412
脂肪变性组	脂肪变性 1	脂肪变性 0	下调	-0.43411	0.33816
脂肪变性组	脂肪变性 2	脂肪变性 0	下调	-0.23978	0.76018
脂肪变性组	脂肪变性 3	脂肪变性 0	下调	-0.22464	0.76815
气球样变组	气球样变 1	气球样变 0	下调	-0.03067	0.97259
气球样变组	气球样变 2	气球样变 0	上调	0.46121	0.29955
炎症组	炎症 1	炎症 0	上调	0.33696	0.47722
炎症组	炎症 2	炎症 0	下调	-0.07474	0.93477
炎症组	炎症 3	炎症 0	上调	0.21098	0.85307
纤维化组	纤维化 1	纤维化 0	上调	0.03773	0.95866
纤维化组	纤维化 2	纤维化 0	上调	0.39784	0.51875
纤维化组	纤维化 3	纤维化 0	上调	0.46919	0.43218
纤维化组	纤维化 4	纤维化 0	上调	1.29834	0.00075

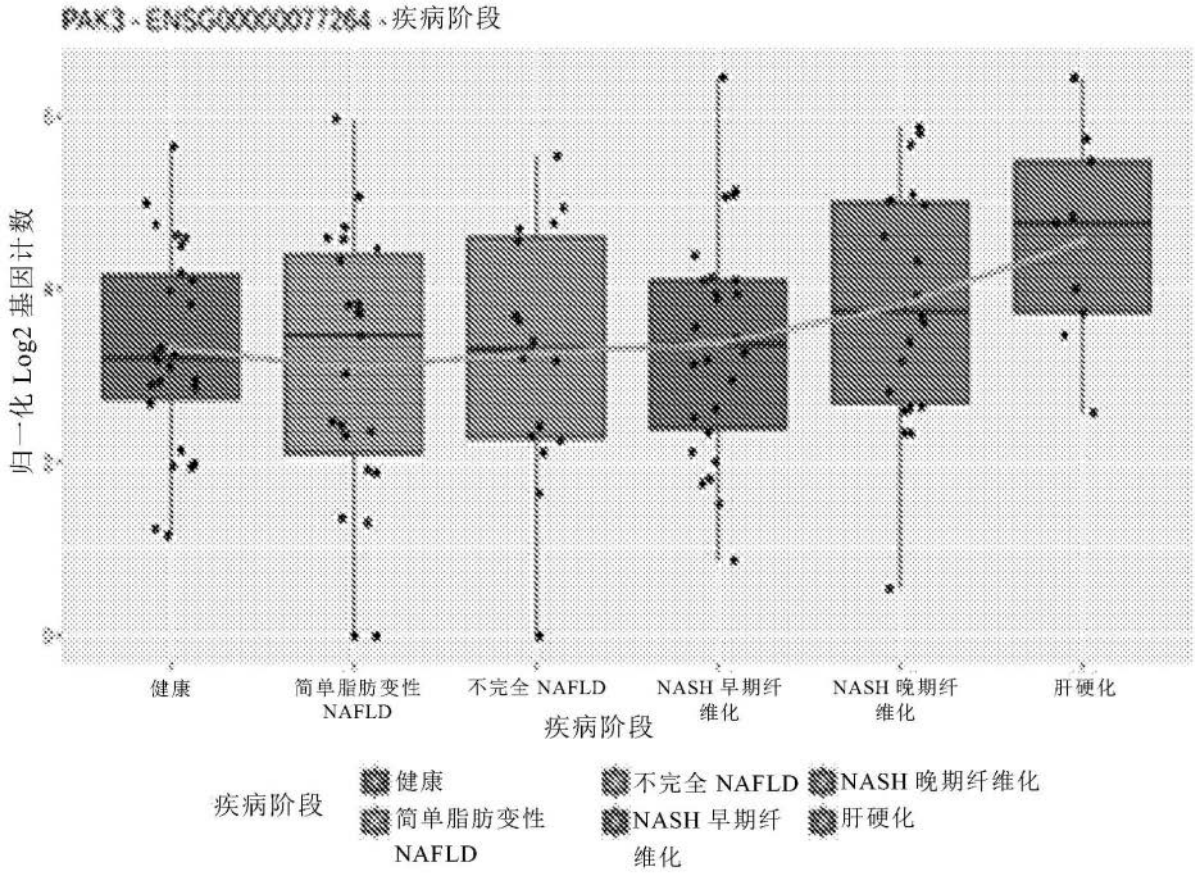


图22(续)

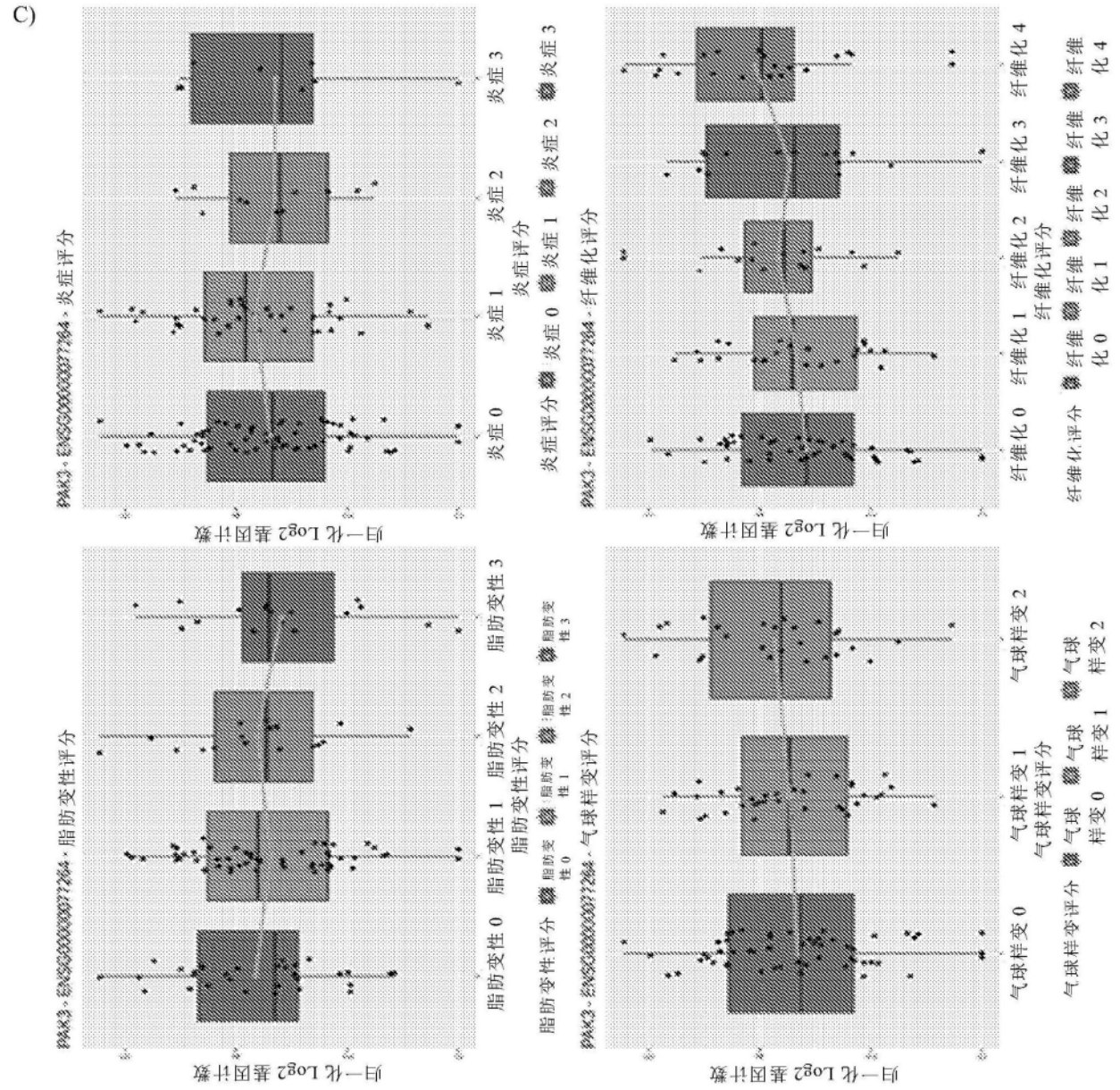
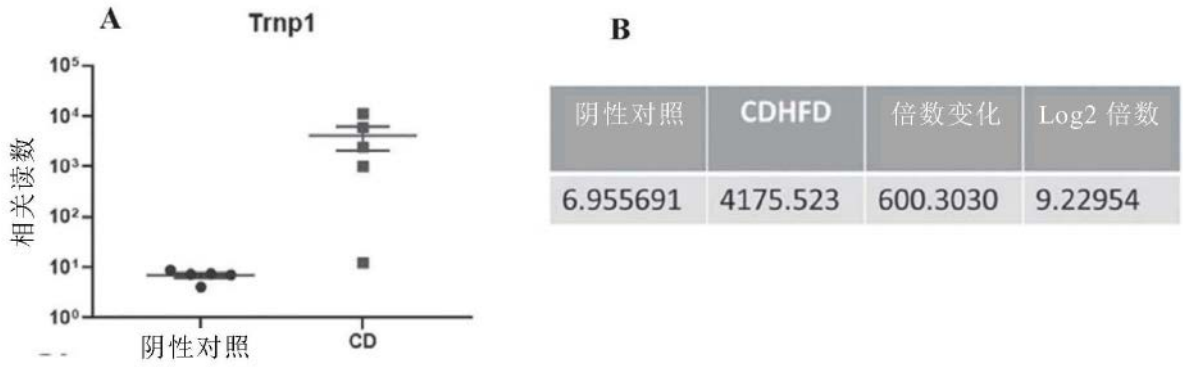


图22(续)



阴性对照	CDHFD	倍数变化	Log2 倍数
6.955691	4175.523	600.3030	9.22954

图23

C) TRNP1 - ENSG00000253368 - DESeq2 结果

分析	条件	参照	类型	log2FC	Padj
疾病阶段	简单脂肪变性 NAFLD	健康	下调	-0.64861	0.07497
疾病阶段	不完全 NAFLD	健康	下调	-0.35404	0.42503
疾病阶段	NASH 早期纤维化	健康	下调	-1.2262	8.29e-06
疾病阶段	NASH 晚期纤维化	健康	下调	-0.30003	0.38301
疾病阶段	肝硬化	健康	上调	1.44143	0.00619
脂肪变性组	脂肪变性 1	脂肪变性 0	下调	-0.76245	0.00389
脂肪变性组	脂肪变性 2	脂肪变性 0	下调	-1.35663	0.00434
脂肪变性组	脂肪变性 3	脂肪变性 0	下调	-1.29131	0.00054
气球样变组	气球样变 1	气球样变 0	下调	-0.29377	0.52188
气球样变组	气球样变 2	气球样变 0	下调	-0.53692	0.1094
炎症组	炎症 1	炎症 0	下调	-0.8874	0.0017
炎症组	炎症 2	炎症 0	下调	-0.89481	0.03614
炎症组	炎症 3	炎症 0	下调	-0.92611	0.1057
纤维化组	纤维化 1	纤维化 0	下调	-0.5369	0.09211
纤维化组	纤维化 2	纤维化 0	下调	-0.72535	0.04614
纤维化组	纤维化 3	纤维化 0	下调	-0.21906	0.64405
纤维化组	纤维化 4	纤维化 0	上调	1.17441	1.46e-05

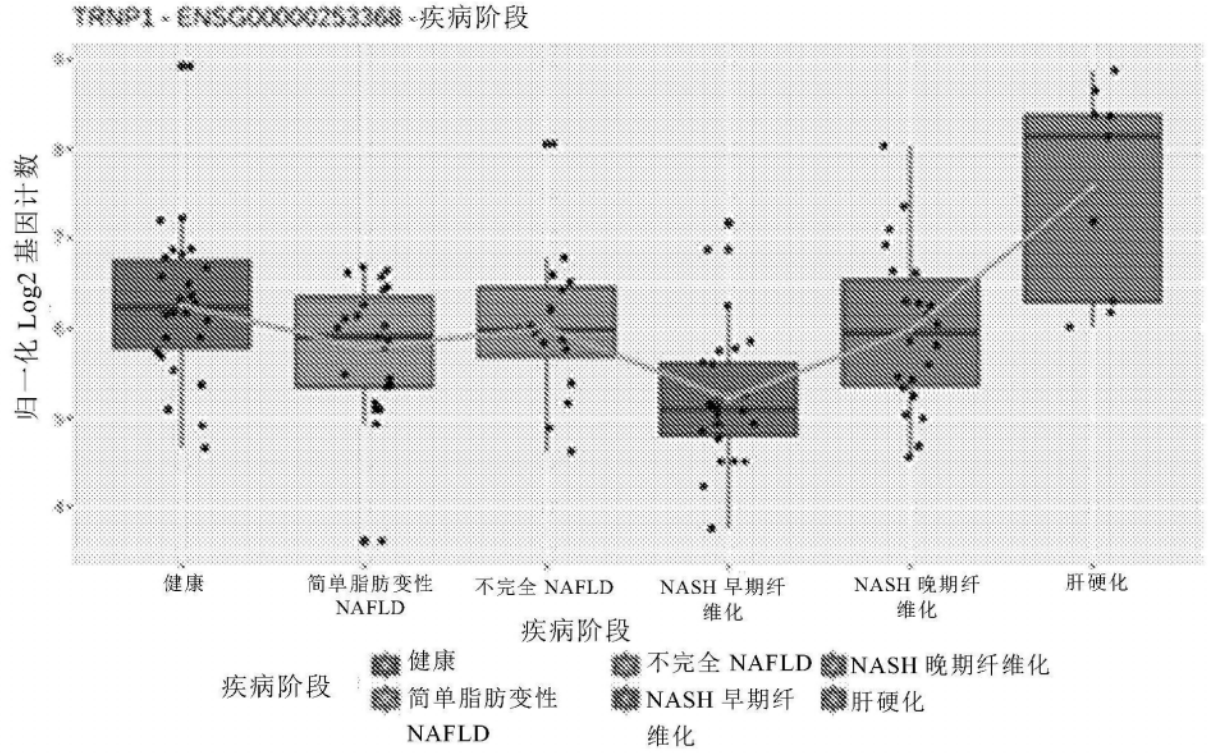


图23(续)

C)

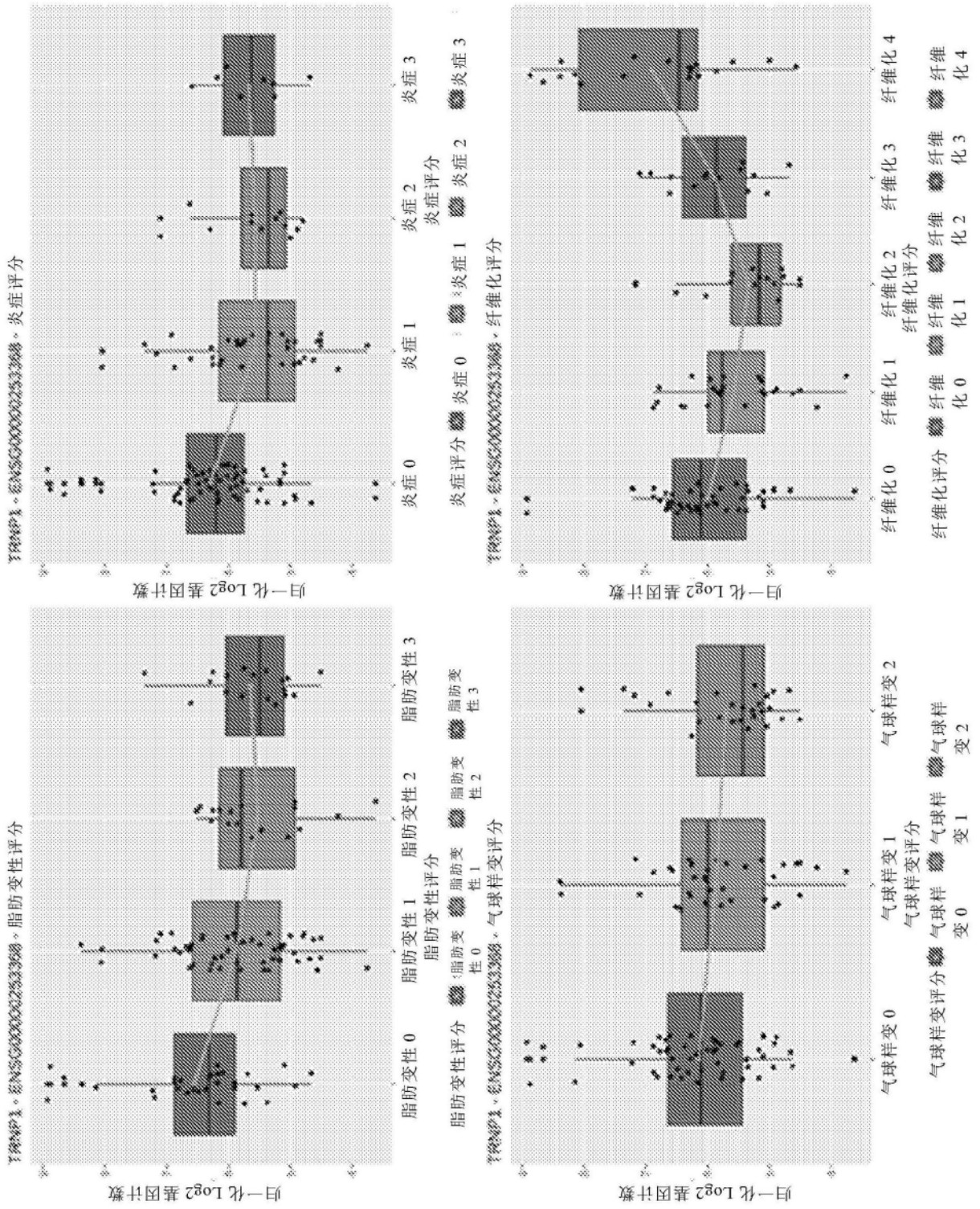
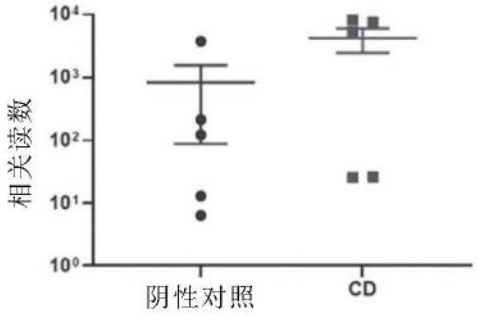

归一化 Log2 基因计数
炎症评分
炎症 0
炎症 1
炎症 2
炎症 3
纤维化评分
纤维化 0
纤维化 1
纤维化 2
纤维化 3
纤维化 4
脂肪变性评分
脂肪变性 0
脂肪变性 1
脂肪变性 2
脂肪变性 3
气球样变评分
气球样变 0
气球样变 1
气球样变 2

图23(续)

A



B

阴性对照	CDHFD	倍数变化	Log2 倍数
819.7533	4174.455	5.092330	2.348326

图24

C)

APLN - ENSG00000171388 - DESeq2 结果

分析	条件	参照	类型	log2FC	Padj
疾病阶段	简单脂肪变性 NAFLD	健康	下调	-0.42061	0.51014
疾病阶段	不完全 NAFLD	健康	上调	0.10152	0.90618
疾病阶段	NASH 早期纤维化	健康	下调	-0.19591	0.73029
疾病阶段	NASH 晚期纤维化	健康	下调	-0.12857	0.82464
疾病阶段	肝硬化	健康	上调	2.30945	6.398e-06
脂肪变性组	脂肪变性 1	脂肪变性 0	下调	-0.61394	0.14837
脂肪变性组	脂肪变性 2	脂肪变性 0	下调	-0.34948	0.63534
脂肪变性组	脂肪变性 3	脂肪变性 0	下调	-0.65674	0.29672
气球样变组	气球样变 1	气球样变 0	上调	0.251	0.7052
气球样变组	气球样变 2	气球样变 0	上调	0.03859	0.95326
炎症组	炎症 1	炎症 0	下调	-0.50195	0.24597
炎症组	炎症 2	炎症 0	下调	-1.32571	0.01819
炎症组	炎症 3	炎症 0	下调	-1.2991	0.08982
纤维化组	纤维化 1	纤维化 0	下调	-0.17699	0.76801
纤维化组	纤维化 2	纤维化 0	上调	0.31572	0.61136
纤维化组	纤维化 3	纤维化 0	下调	-0.28593	0.6619
纤维化组	纤维化 4	纤维化 0	上调	1.63457	6.599e-06

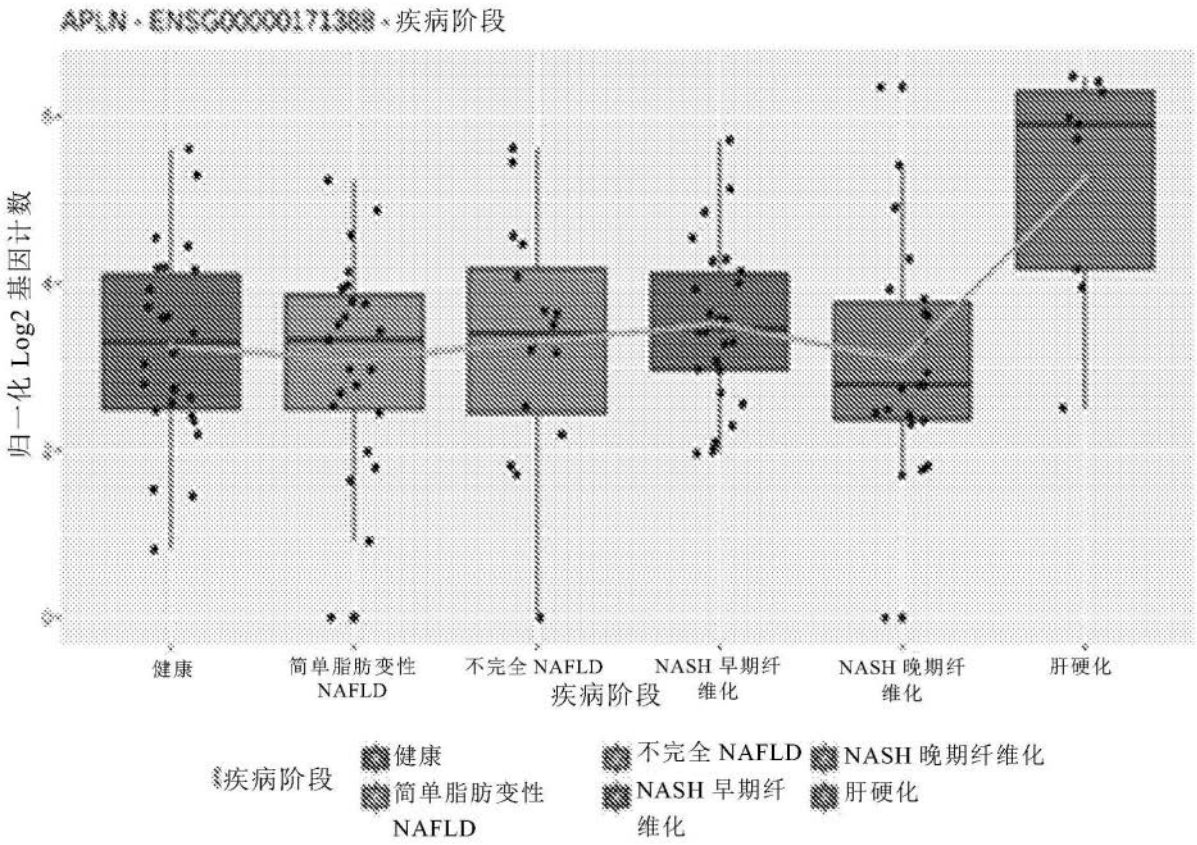


图24(续)

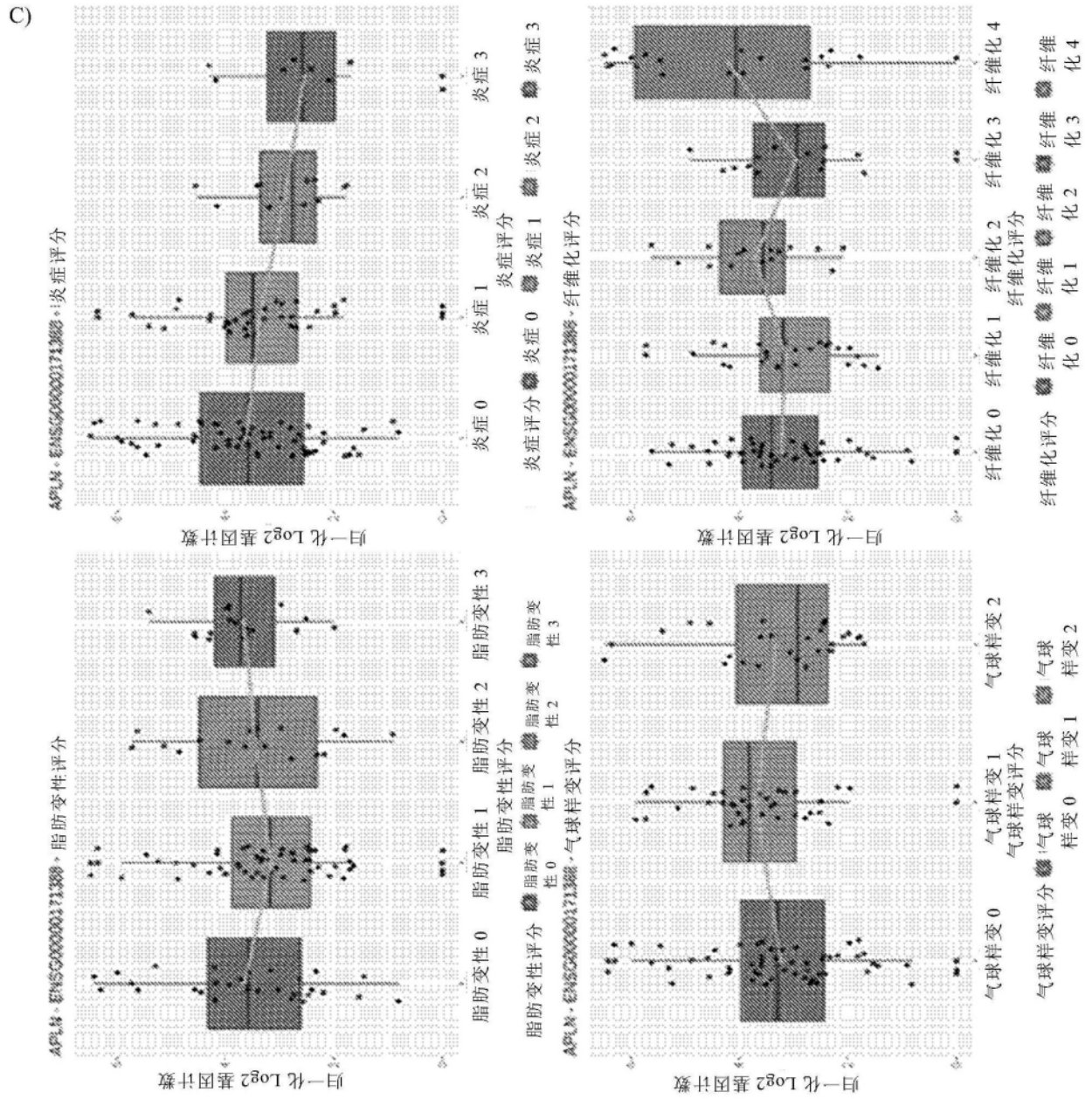
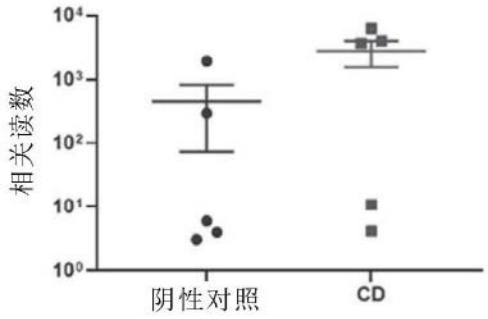

C)
归一化 Log2 基因计数
炎症评分
炎症 0
炎症 1
炎症 2
炎症 3
脂肪变性评分
脂肪变性 0
脂肪变性 1
脂肪变性 2
脂肪变性 3
气球样变评分
气球样变 0
气球样变 1
气球样变 2
纤维化评分
纤维化 0
纤维化 1
纤维化 2
纤维化 3
纤维化 4

图24(续)

A



B

阴性对照	CDHFD	倍数变化	Log2 倍数
450.7744	2767.215	6.138803	2.617957

图25

C) KIF20A - ENSG00000112984 - DESeq2 结果

分析	条件	参照	类型	log2FC	Padj
疾病阶段	简单脂肪变性 NAFLD	健康	上调	0.9208	0.0676
疾病阶段	不完全 NAFLD	健康	上调	1.08962	0.02935
疾病阶段	NASH 早期纤维化	健康	上调	1.26271	0.00115
疾病阶段	NASH 晚期纤维化	健康	上调	1.56607	2.746e-05
疾病阶段	肝硬化	健康	上调	0.7301	0.26908
脂肪变性组	脂肪变性 1	脂肪变性 0	上调	0.71699	0.0327
脂肪变性组	脂肪变性 2	脂肪变性 0	上调	1.35345	0.00164
脂肪变性组	脂肪变性 3	脂肪变性 0	上调	1.41914	0.00082
气球样变组	气球样变 1	气球样变 0	上调	0.62828	0.11474
气球样变组	气球样变 2	气球样变 0	上调	0.73117	0.03456
炎症组	炎症 1	炎症 0	上调	0.69073	0.04541
炎症组	炎症 2	炎症 0	上调	0.66031	0.21231
炎症组	炎症 3	炎症 0	上调	0.683	0.34276
纤维化组	纤维化 1	纤维化 0	上调	0.47663	0.29531
纤维化组	纤维化 2	纤维化 0	上调	0.85595	0.07347
纤维化组	纤维化 3	纤维化 0	上调	0.75997	0.11651
纤维化组	纤维化 4	纤维化 0	上调	0.73117	0.06143

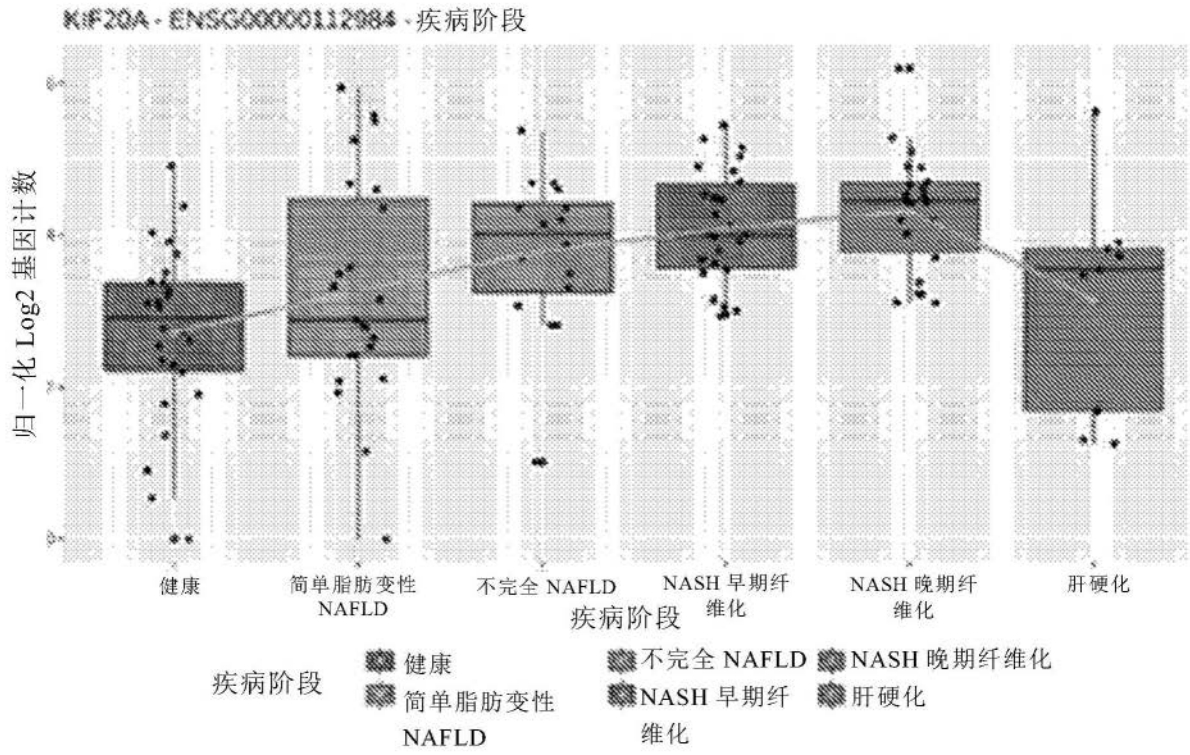


图25(续)

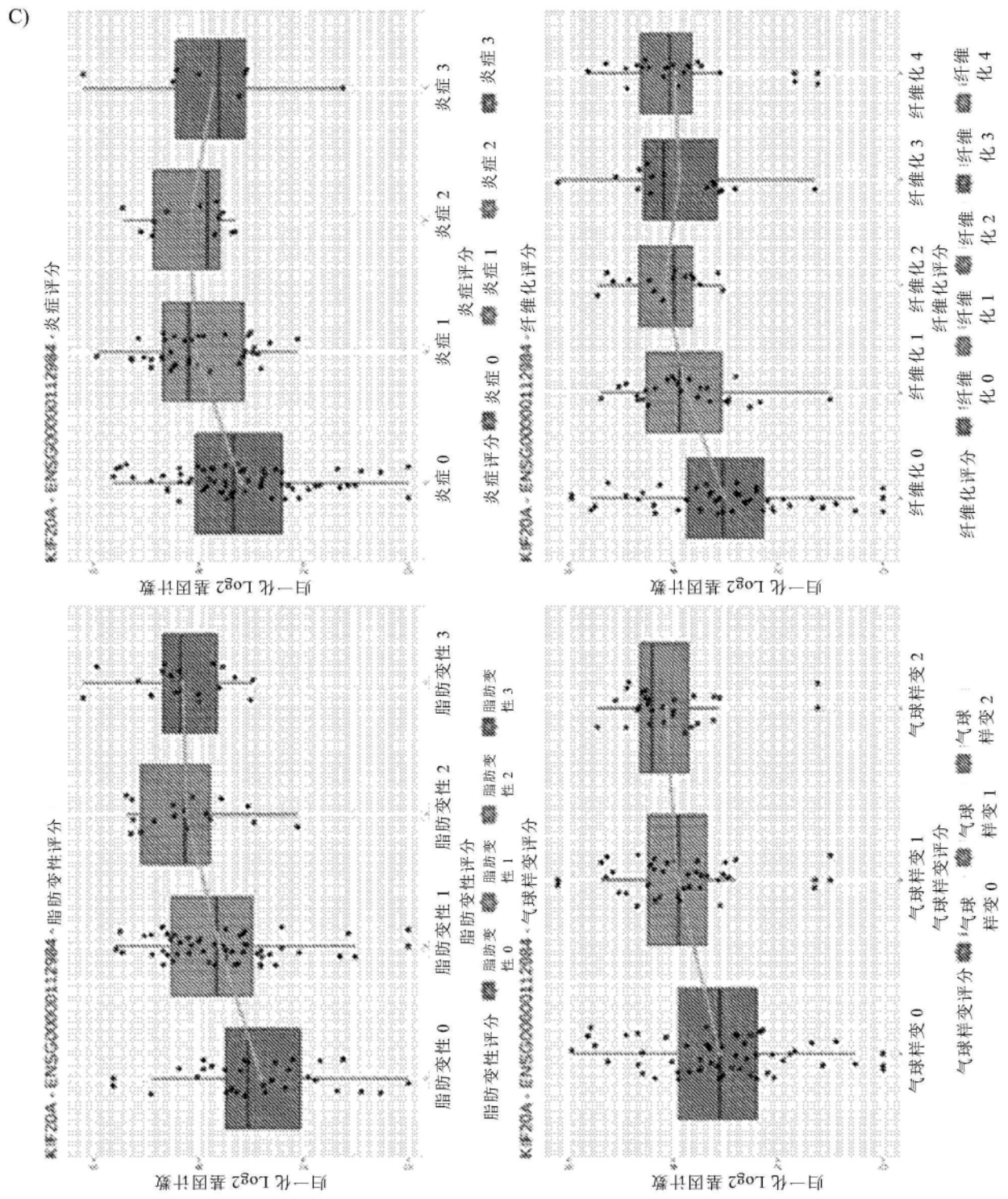
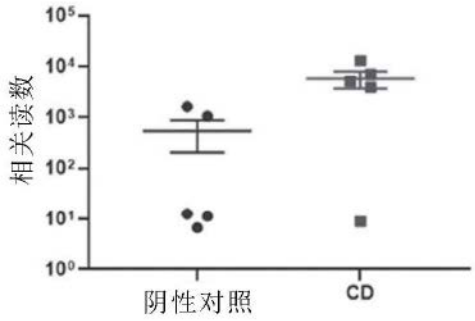

C)
KIF20A - ENSG00000112984 - 炎症评分
归一化 Log2 基因计数
炎症评分
炎症 0
炎症 1
炎症 2
炎症 3
KIF20A - ENSG00000112984 - 纤维化评分
纤维化评分
纤维化 0
纤维化 1
纤维化 2
纤维化 3
纤维化 4
KIF20A - ENSG00000112984 - 脂肪变性评分
脂肪变性评分
脂肪变性 0
脂肪变性 1
脂肪变性 2
脂肪变性 3
KIF20A - ENSG00000112984 - 气球样变评分
气球样变评分
气球样变 0
气球样变 1
气球样变 2
气球

图25(续)

A



B

阴性对照	CDHFD	倍数变化	Log2 倍数
450.7744	2767.215	6.138803	2.617957

图26

C)

LTB - ENSG00000227507 - DESeq2 结果

分析	条件	参照	类型	log2FC	Padj
疾病阶段	简单脂肪变性 NAFLD	健康	上调	0.77672	0.05295
疾病阶段	不完全 NAFLD	健康	上调	0.96838	0.01388
疾病阶段	NASH 早期纤维化	健康	上调	1.10855	0.00034
疾病阶段	NASH 晚期纤维化	健康	上调	1.5525	1.236e-07
疾病阶段	肝硬化	健康	上调	1.23855	0.00428
脂肪变性组	脂肪变性 1	脂肪变性 0	上调	0.76774	0.00467
脂肪变性组	脂肪变性 2	脂肪变性 0	上调	0.76214	0.05904
脂肪变性组	脂肪变性 3	脂肪变性 0	上调	1.17745	0.00129
气球样变组	气球样变 1	气球样变 0	上调	0.47569	0.16194
气球样变组	气球样变 2	气球样变 0	上调	0.9027	0.00063
炎症组	炎症 1	炎症 0	上调	0.48322	0.10561
炎症组	炎症 2	炎症 0	上调	0.44956	0.32318
炎症组	炎症 3	炎症 0	上调	1.26002	0.00969
纤维化组	纤维化 1	纤维化 0	上调	0.46428	0.19242
纤维化组	纤维化 2	纤维化 0	上调	0.63739	0.11172
纤维化组	纤维化 3	纤维化 0	上调	1.13633	0.00115
纤维化组	纤维化 4	纤维化 0	上调	0.89188	0.00264

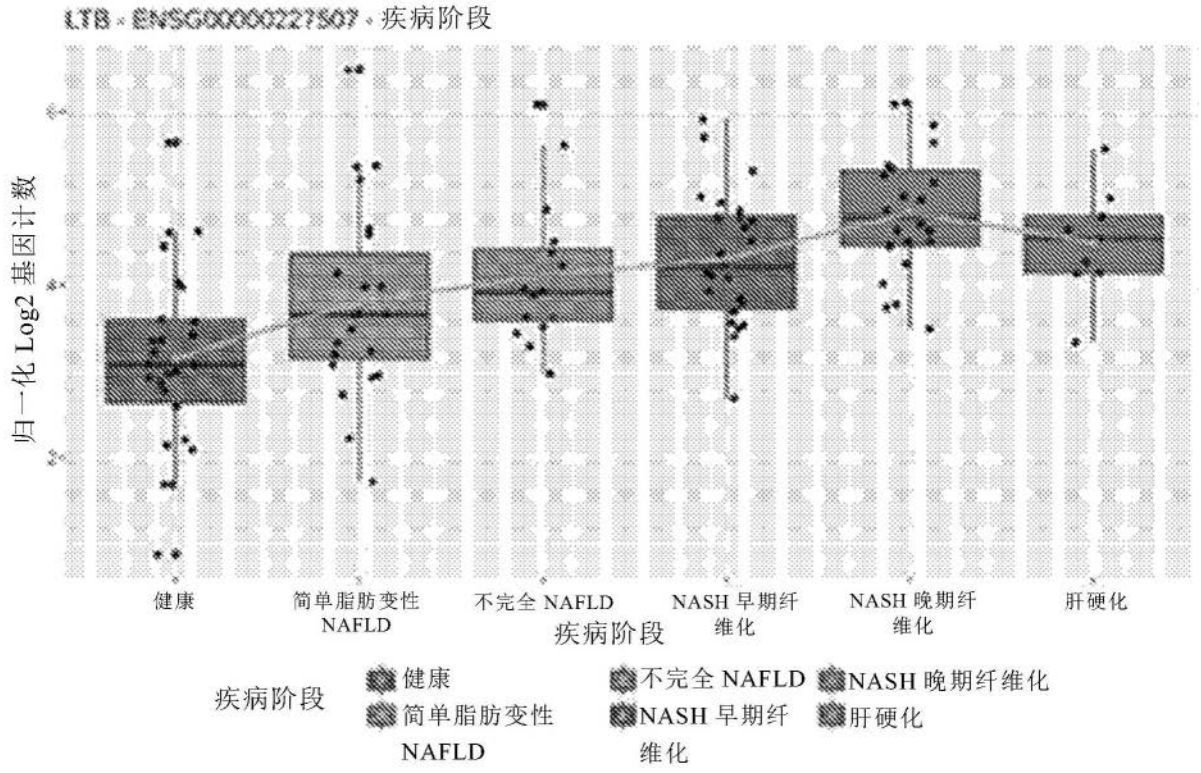


图26(续)

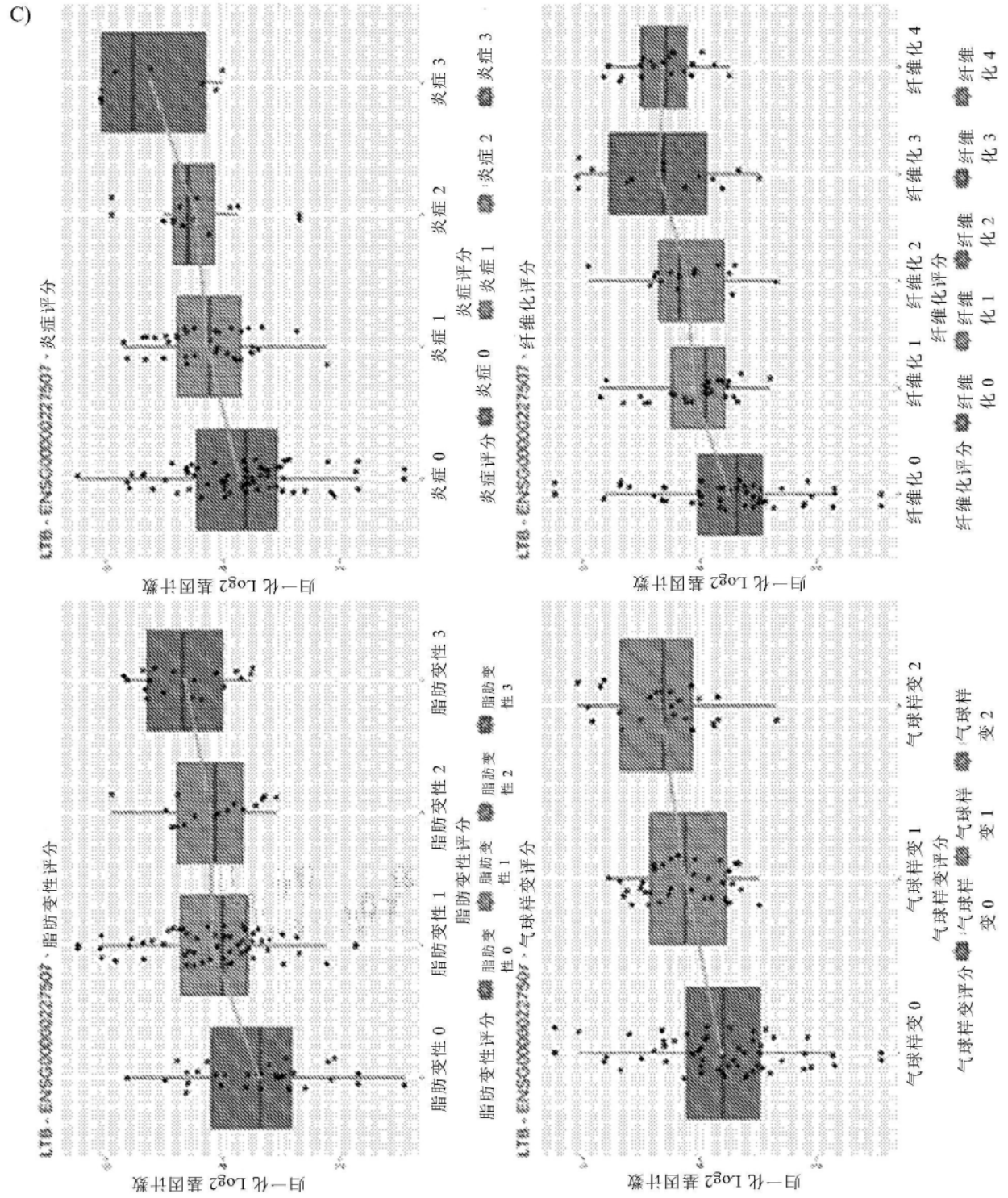

C)
LTB4 - ENSG00000227507 - 炎症评分
归一化 Log2 基因计数
炎症 0
炎症 1
炎症 2
炎症 3
炎症评分
炎症评分 炎症 0 炎症 1 炎症 2 炎症 3
LTB4 - ENSG00000227507 - 纤维化评分
纤维化 0
纤维化 1
纤维化 2
纤维化 3
纤维化 4
纤维化评分
纤维化评分 纤维化 0 纤维化 1 纤维化 2 纤维化 3 纤维化 4
LTB4 - ENSG00000227507 - 脂肪变性评分
脂肪变性 0
脂肪变性 1
脂肪变性 2
脂肪变性 3
脂肪变性评分
脂肪变性评分 脂肪变性 0 脂肪变性 1 脂肪变性 2 脂肪变性 3
LTB4 - ENSG00000227507 - 气球样变评分
气球样变 0
气球样变 1
气球样变 2
气球样变评分
气球样变评分 气球样变 0 气球样变 1 气球样变 2

图26(续)

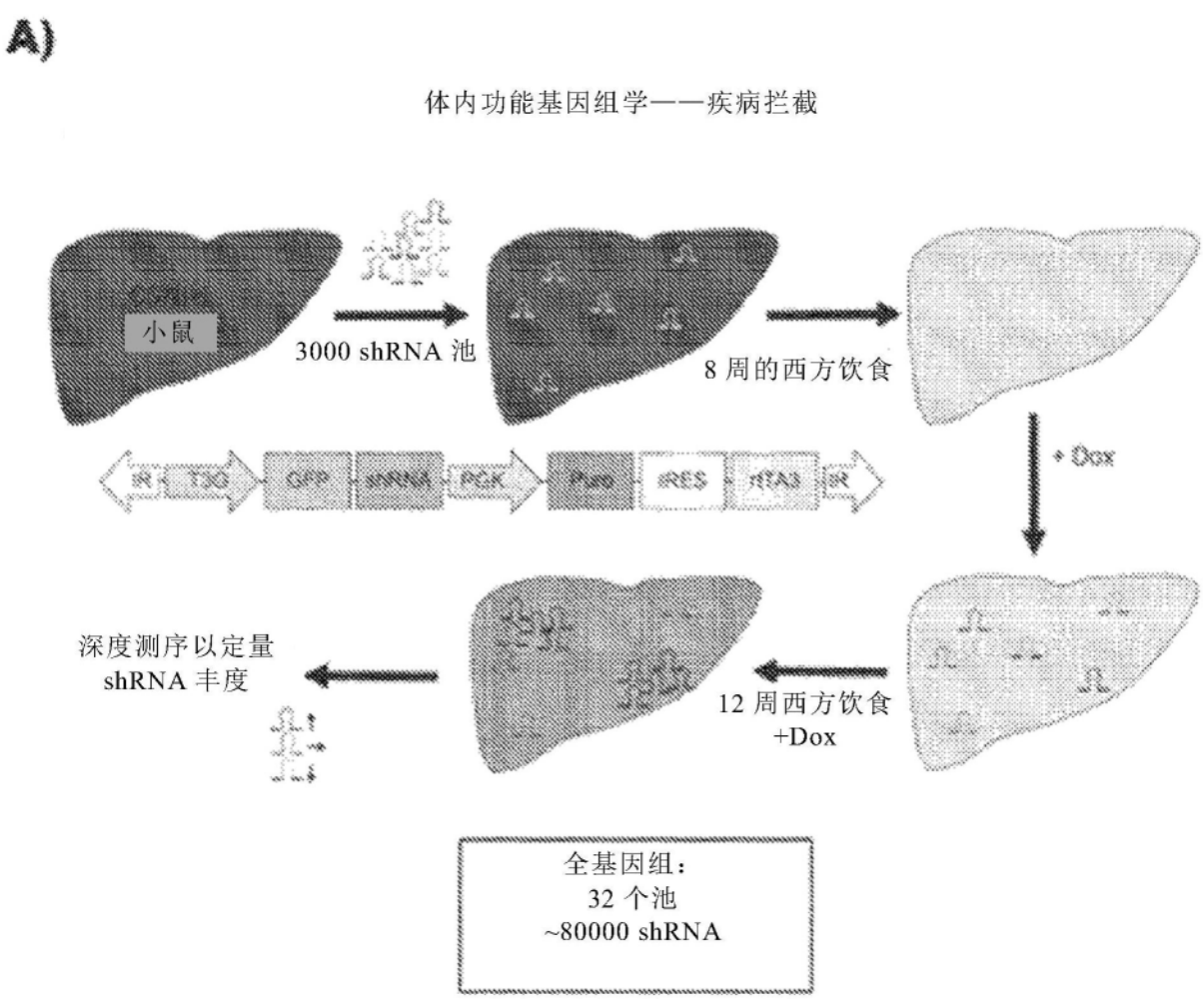

A)
体内功能基因组学——疾病拦截
小鼠
3000 shRNA 池
8 周的西方饮食
+ Dox
IR
T3G
GFP
shRNA
PGK
Puro
IRES
rtTA3
IR
深度测序以定量
shRNA 丰度
12 周西方饮食
+Dox
全基因组：
32 个池
~80000 shRNA

图27

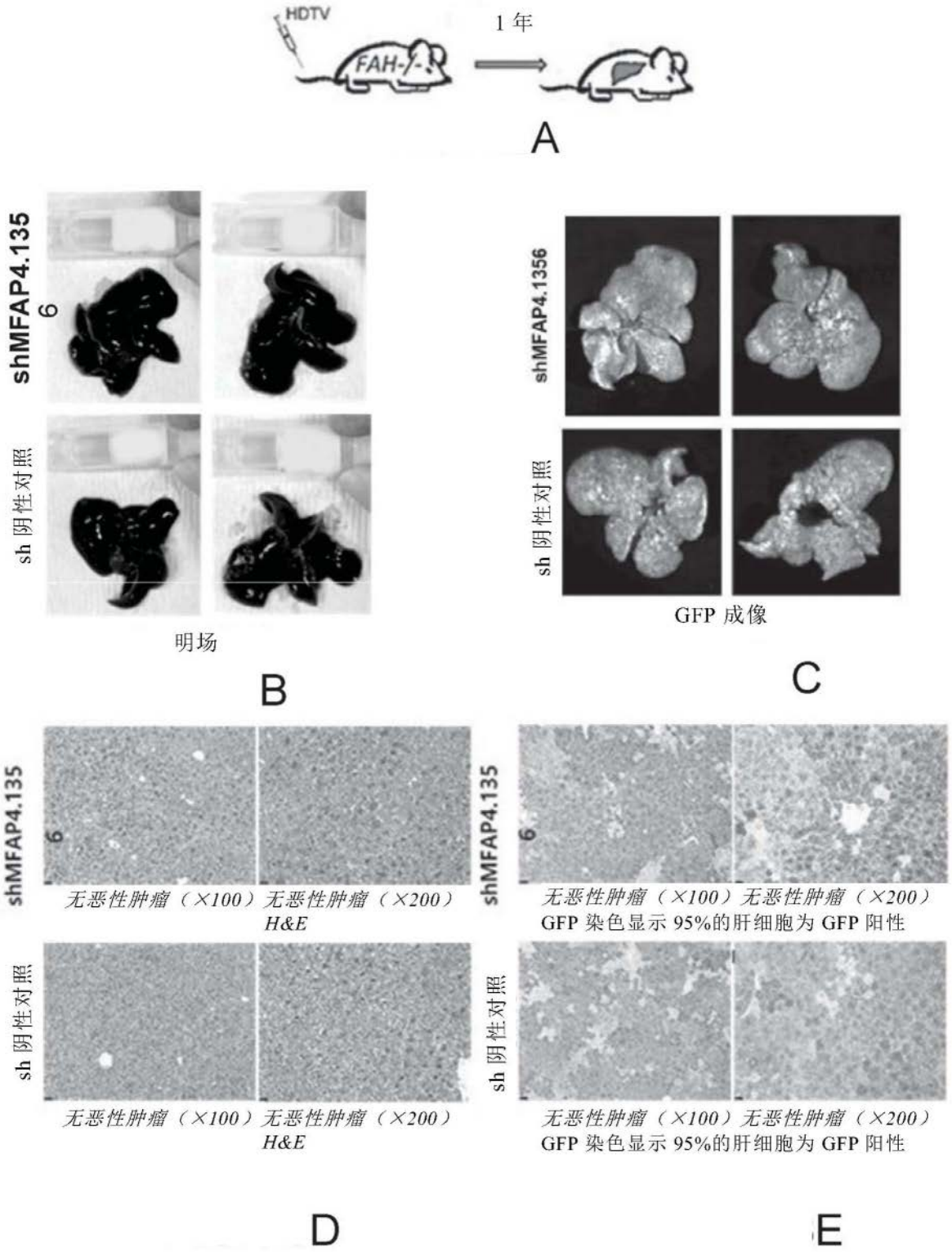

HDTV
1 年
FAH-/-
A
shMFAP4.135
6
sh 阴性对照
明场
B
shMFAP4.1356
sh 阴性对照
GFP 成像
C
shMFAP4.135
6
无恶性肿瘤（×100）无恶性肿瘤（×200）
H&E
sh 阴性对照
无恶性肿瘤（×100）无恶性肿瘤（×200）
H&E
D
shMFAP4.135
6
无恶性肿瘤（×100）无恶性肿瘤（×200）
GFP 染色显示 95%的肝细胞为 GFP 阳性
sh 阴性对照
无恶性肿瘤（×100）无恶性肿瘤（×200）
GFP 染色显示 95%的肝细胞为 GFP 阳性
E

图28

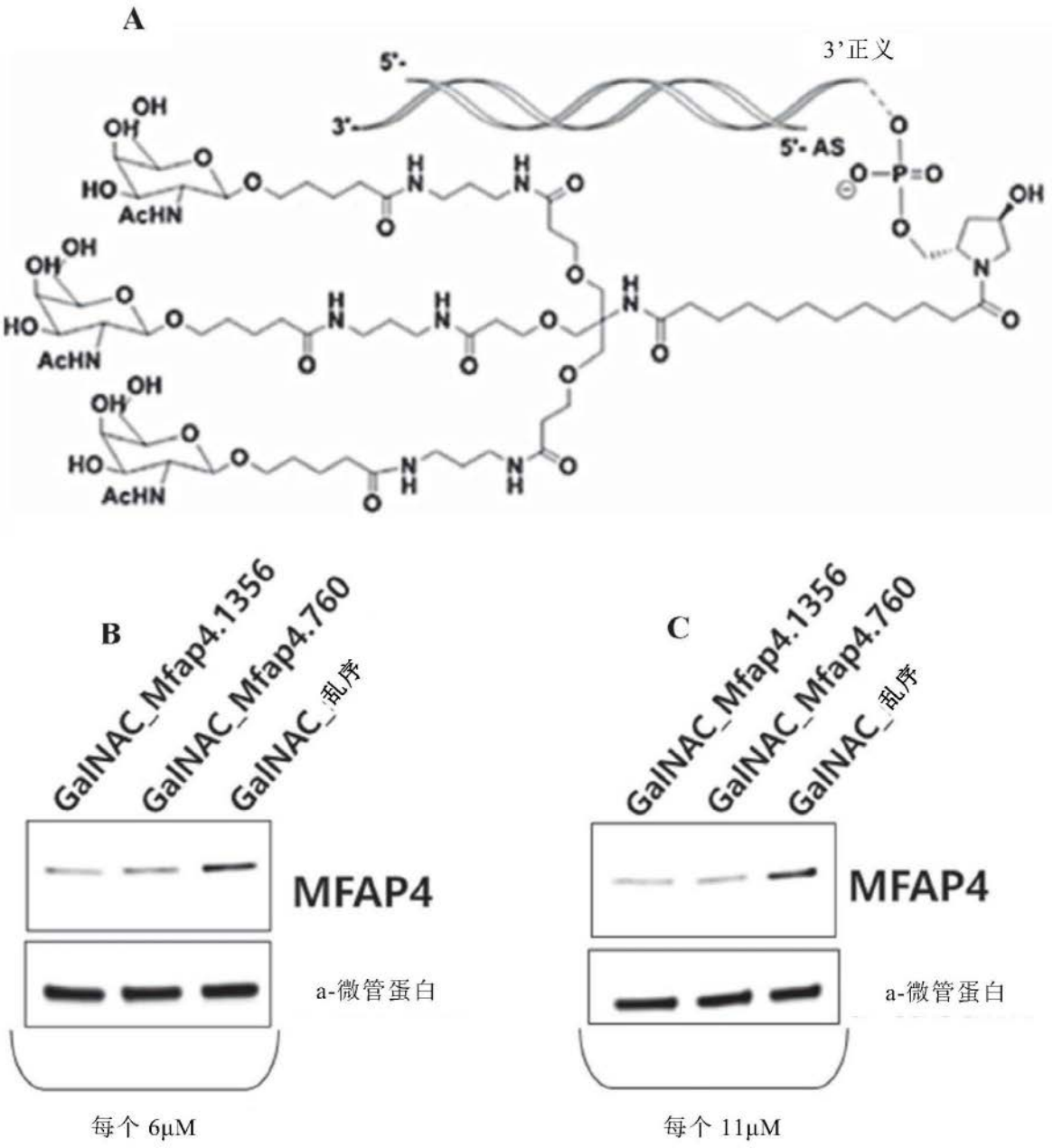

A
3'正义
5'-
3'-
5'-AS
OH
HO
AcHN
O
N
H
P
B
GalNAC_Mfap4.1356
GalNAC_Mfap4.760
GalNAC_乱序
MFAP4
a-微管蛋白
每个 6μM
C
GalNAC_Mfap4.1356
GalNAC_Mfap4.760
GalNAC_乱序
MFAP4
a-微管蛋白
每个 11μM

图29

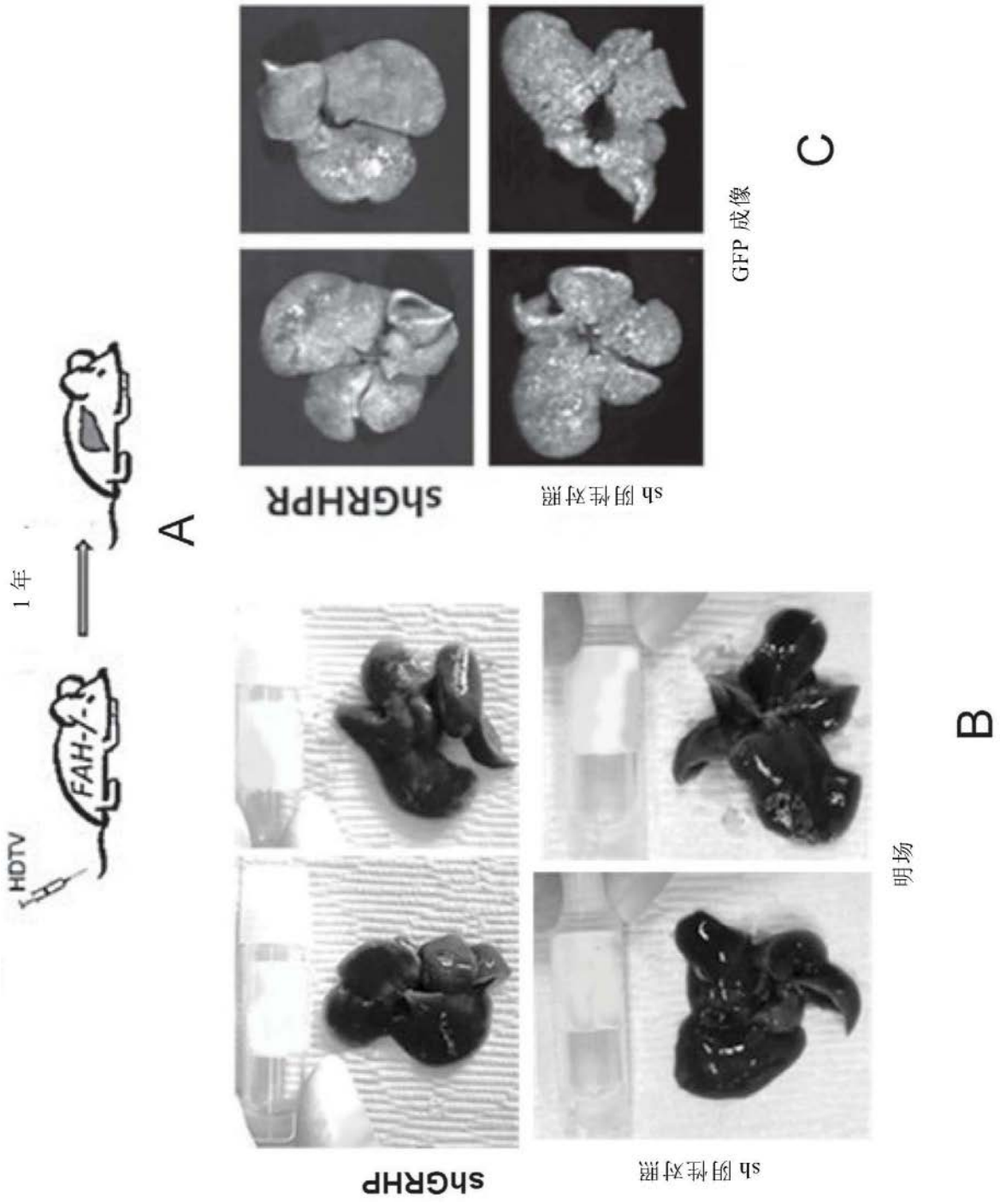


图30

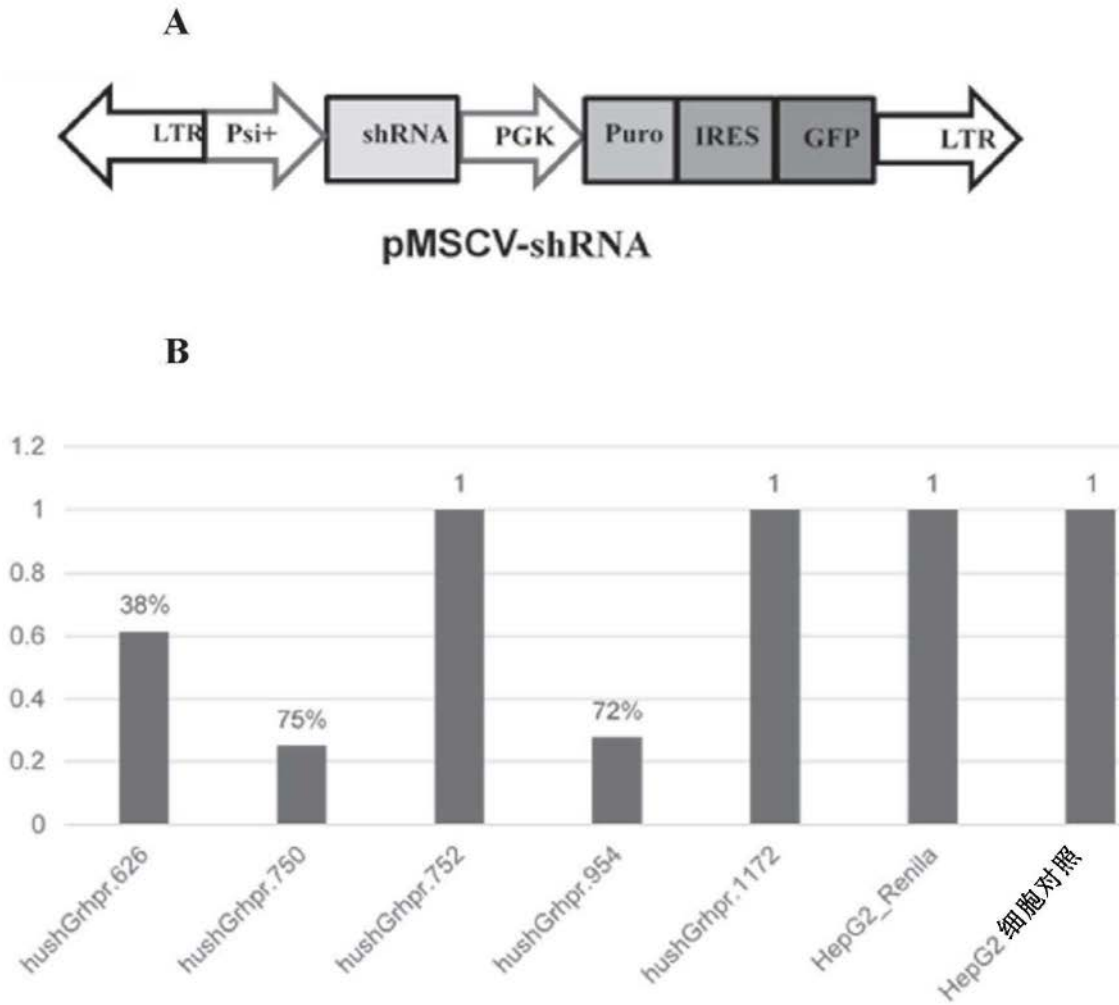

A
LTR
Psi+
shRNA
PGK
Puro
IRES
GFP
LTR
pMSCV-shRNA
B
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
38%
75%
1
72%
1
1
1
hushGrhpr.626
hushGrhpr.750
hushGrhpr.752
hushGrhpr.954
hushGrhpr.1172
HepG2_Renila
HepG2 细胞对照
C
hu shGrhpr.626
hu shGrhpr.750
hu shGrhpr.752
hu shGrhpr.954
hu shGrhpr.1172
人 sh 阴性对照
GRHPR
a-微管蛋白
HepG2 细胞系

图31

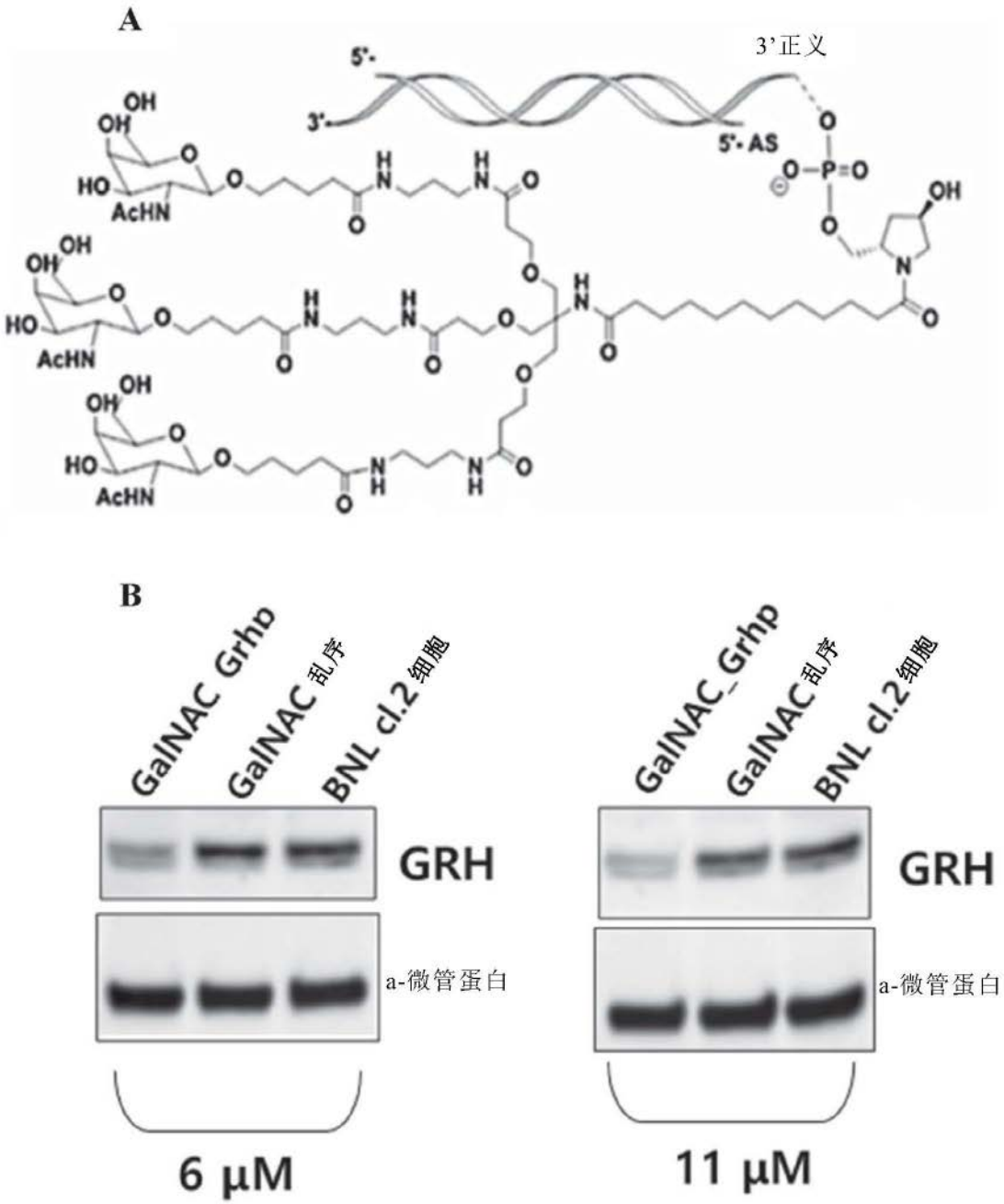

A
3'正义
5'-
3'-
5'-AS
OH
HO
AcHN
O
N
H
B
GalNAC Grhp
GalNAC乱序
BNL cl.2细胞
GRH
a-微管蛋白
6 μM
GalNAC_Grhp
GalNAC乱序
BNL cl.2细胞
GRH
a-微管蛋白
11 μM

图32

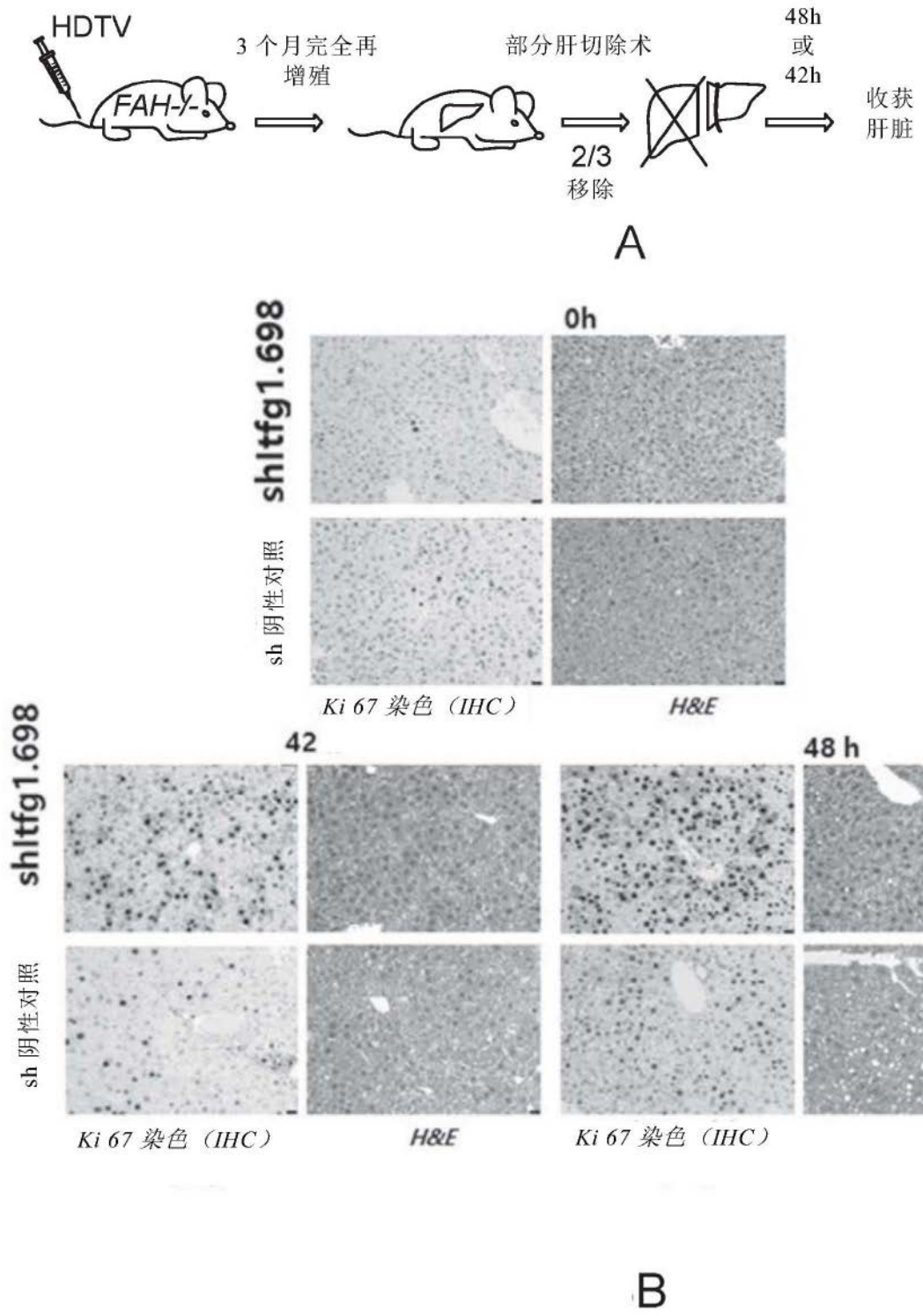

HDTV
FAH-/-
3 个月完全再增殖
部分肝切除术
2/3 移除
48h 或 42h
收获肝脏
A
shItfg1.698
sh 阴性对照
0h
Ki 67 染色（IHC）
H&E
42
48 h
B

图33

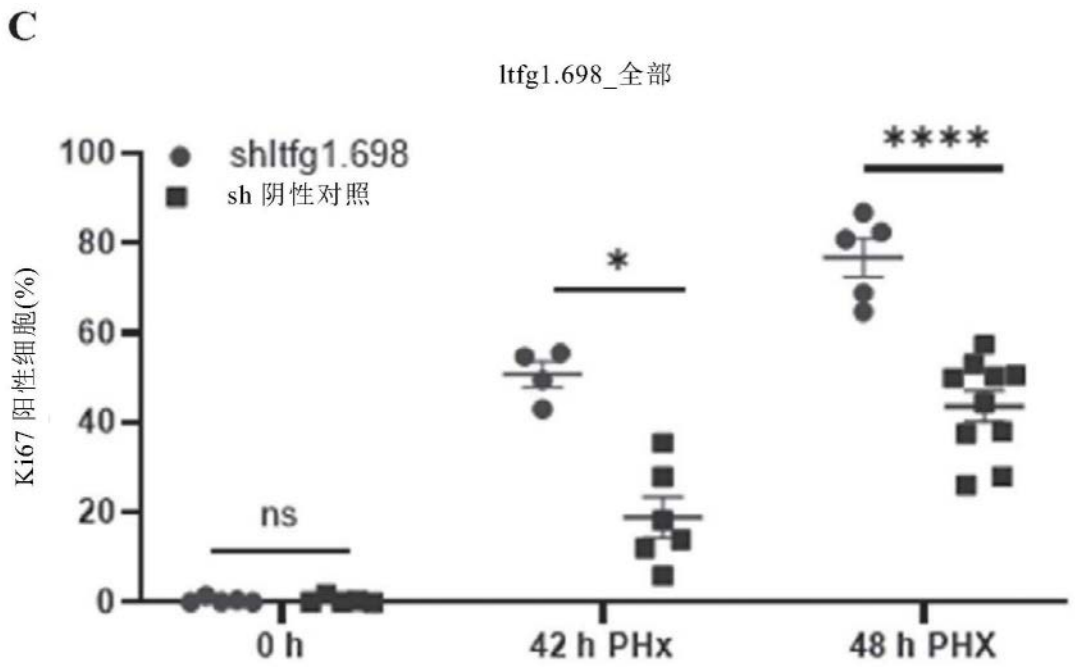

C
ltfg1.698_全部
shltfg1.698
sh 阴性对照
Ki67 阳性细胞(%)
100
80
60
40
20
0
ns
*
****
0 h
42 h PHx
48 h PHX

图33(续)

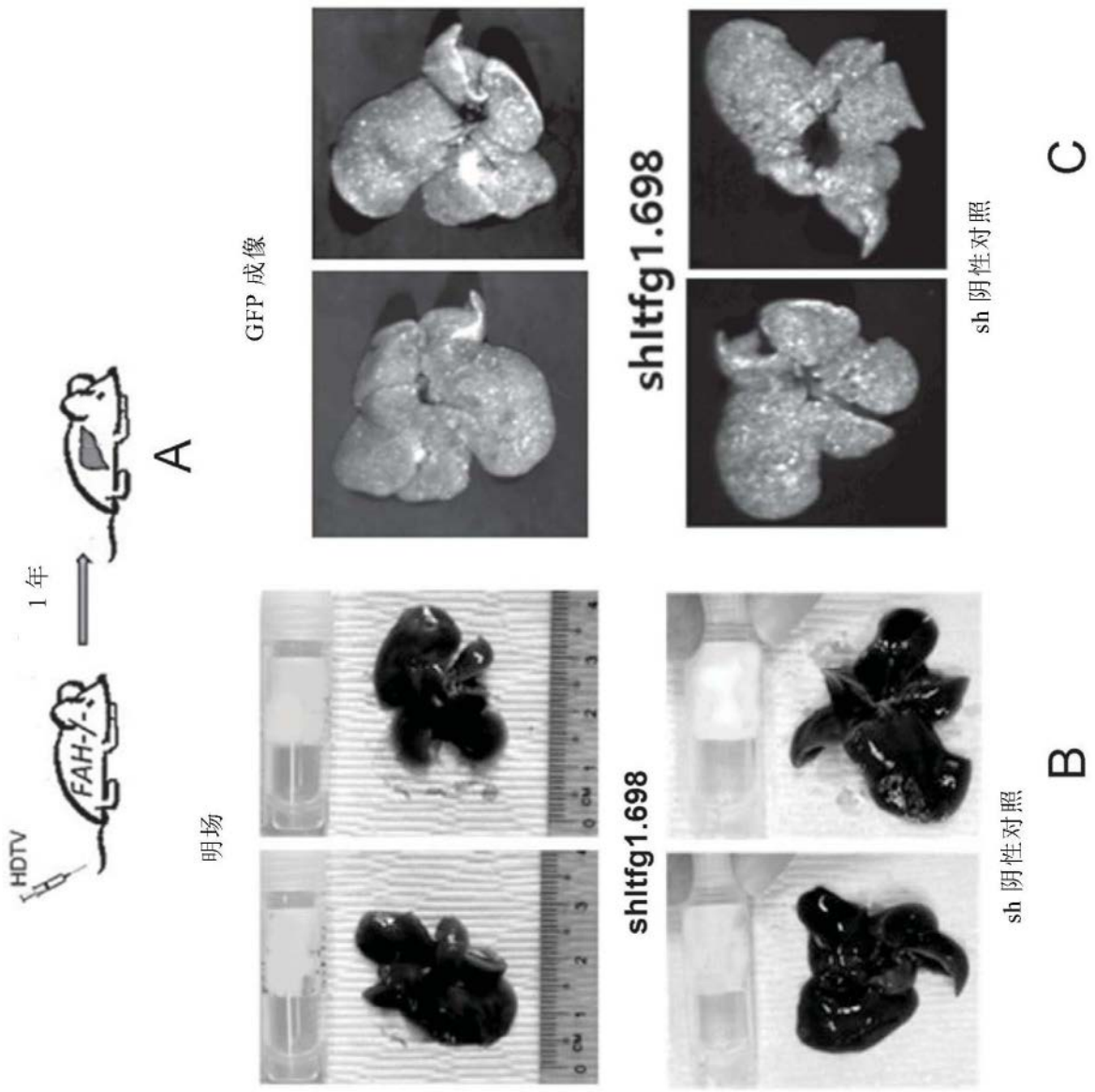

HDTV
FAH-/-
1 年
A
明场
GFP 成像
shltfg1.698
sh 阴性对照
B
shltfg1.698
sh 阴性对照
C

图34

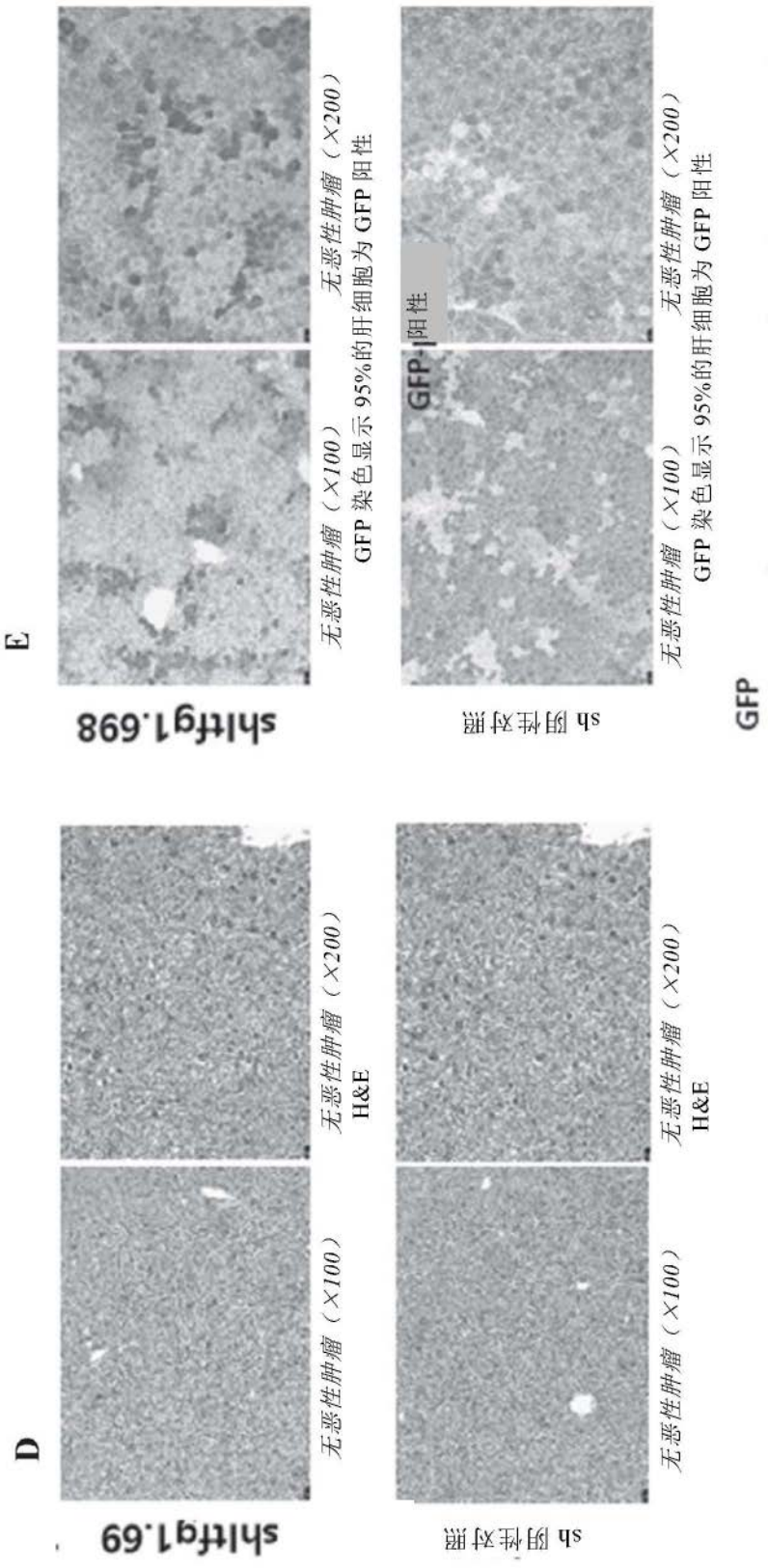

D
shttg1.69
sh 阴性对照
无恶性肿瘤（×100）
无恶性肿瘤（×200）
H&E
E
shttg1.698
sh 阴性对照
GFP 阳性
无恶性肿瘤（×100）
无恶性肿瘤（×200）
GFP 染色显示 95%的肝细胞为 GFP 阳性
GFP

图34(续)

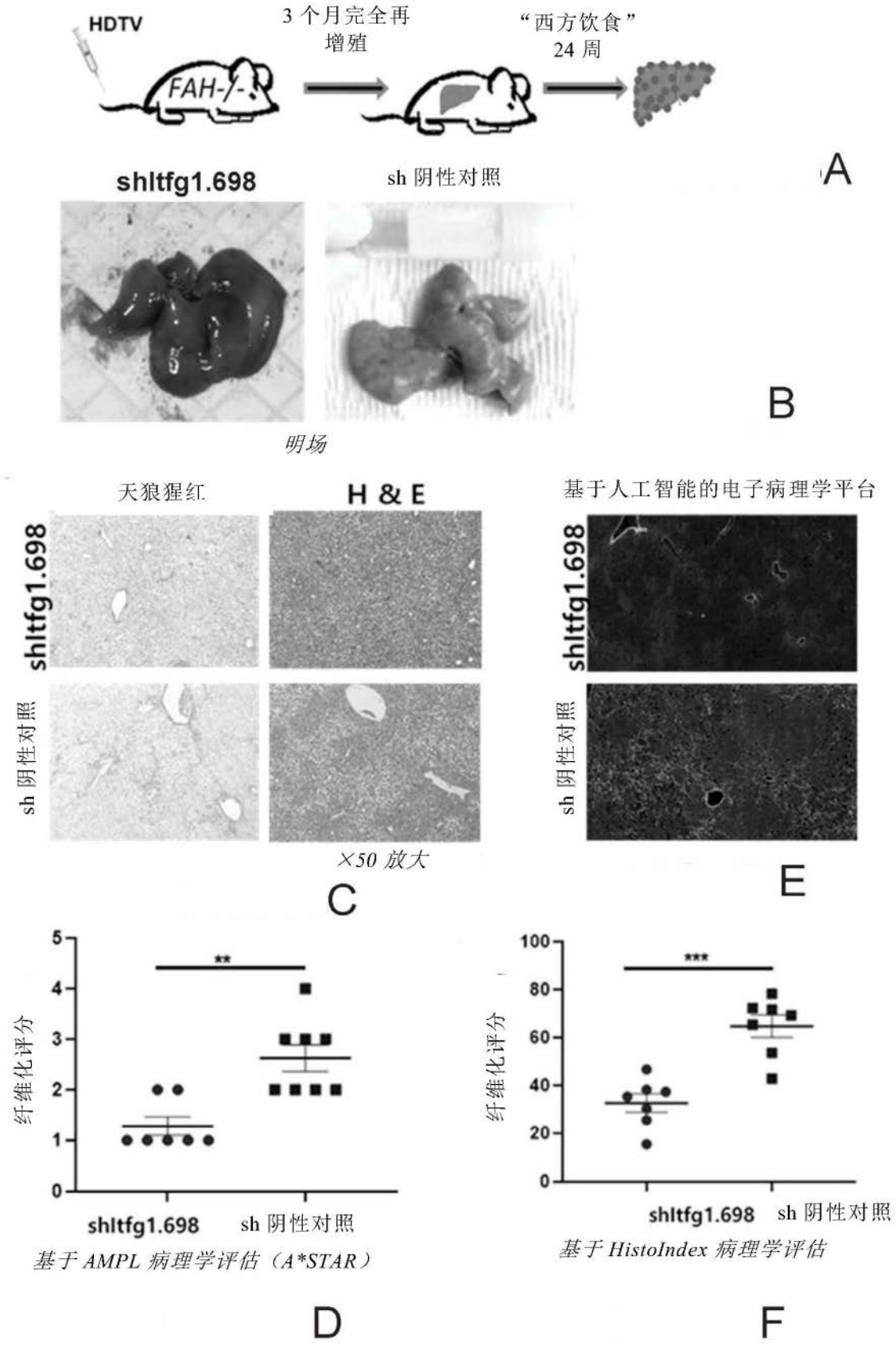

HDTV
FAH-/-
3 个月完全再增殖
“西方饮食”24 周
A
shltfg1.698
sh 阴性对照
B
明场
天狼猩红
H & E
基于人工智能的电子病理学平台
shltfg1.698
sh 阴性对照
×50 放大
C
E
纤维化评分
**
shltfg1.698
sh 阴性对照
基于 AMPL 病理学评估（A*STAR）
D
***
基于 HistoIndex 病理学评估
F

图35

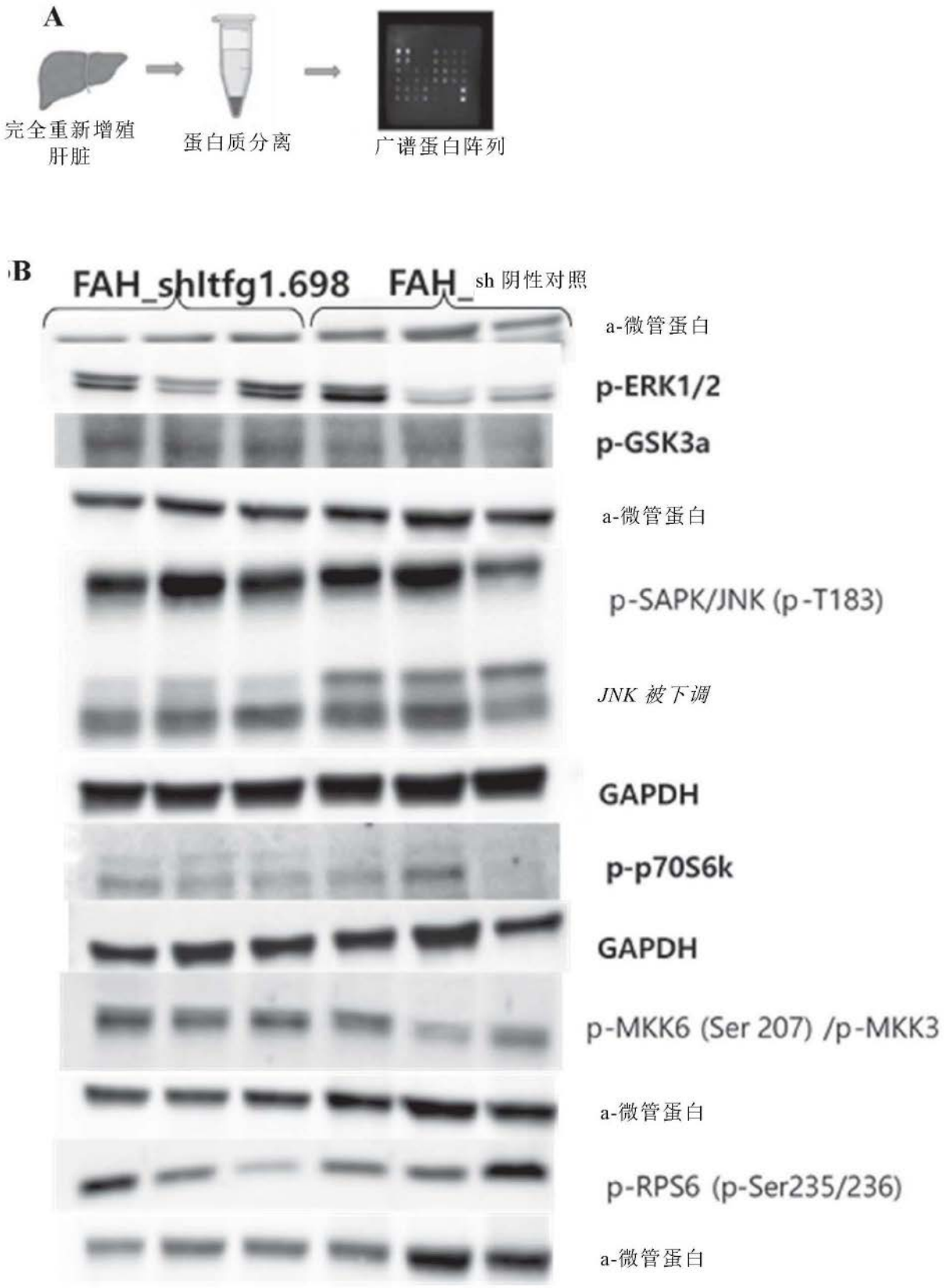

A
完全重新增殖肝脏
蛋白质分离
广谱蛋白阵列
B
FAH_shItfg1.698
FAH_sh 阴性对照
a-微管蛋白
p-ERK1/2
p-GSK3a
a-微管蛋白
p-SAPK/JNK (p-T183)
JNK 被下调
GAPDH
p-p70S6k
GAPDH
p-MKK6 (Ser 207) /p-MKK3
a-微管蛋白
p-RPS6 (p-Ser235/236)
a-微管蛋白

图36

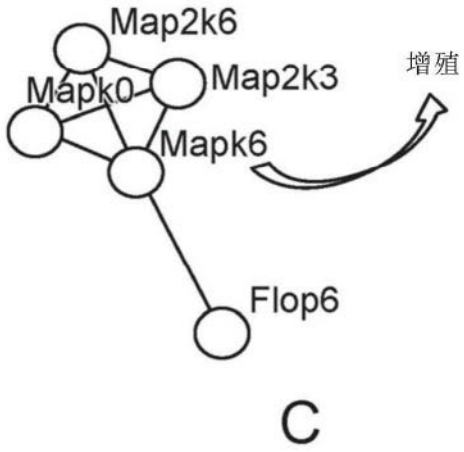
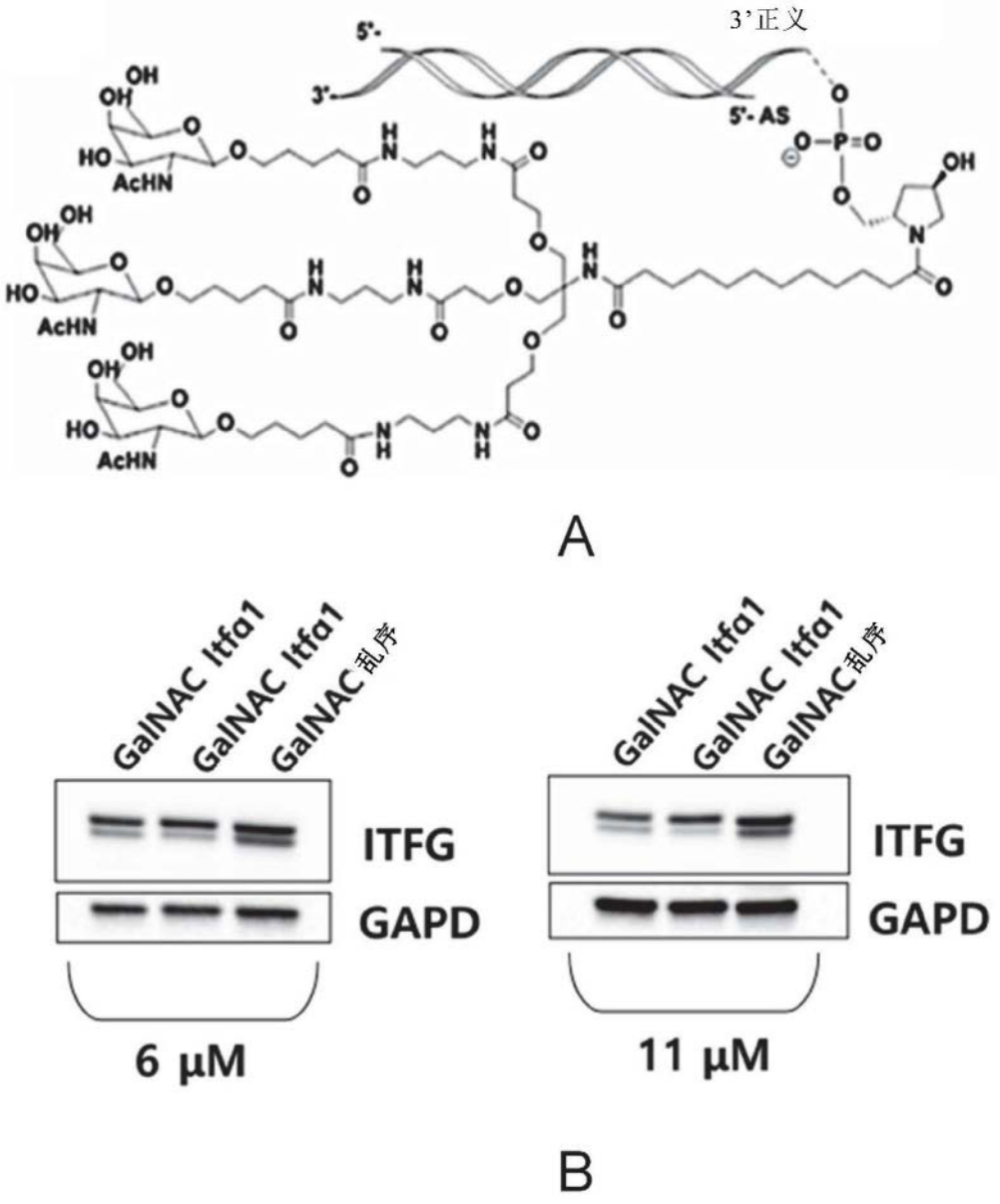


图36(续)


3'正义
5'-
3'-
5'-AS
OH
HO
AcHN
O
N
H
O-P=O

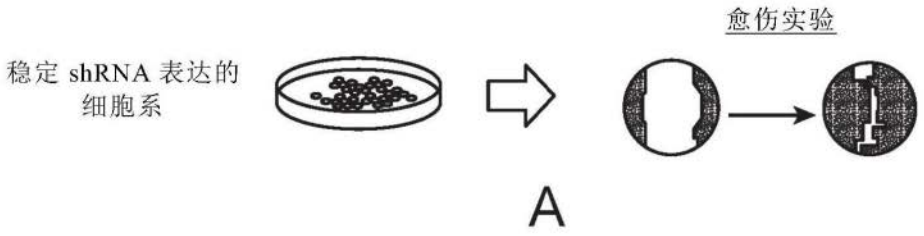
A

GalNAC Itfa1
GalNAC Itfa1
GalNAC乱序
ITFG
GAPD
6 μM
GalNAC Itfa1
GalNAC Itfa1
GalNAC乱序
ITFG
GAPD
11 μM

B

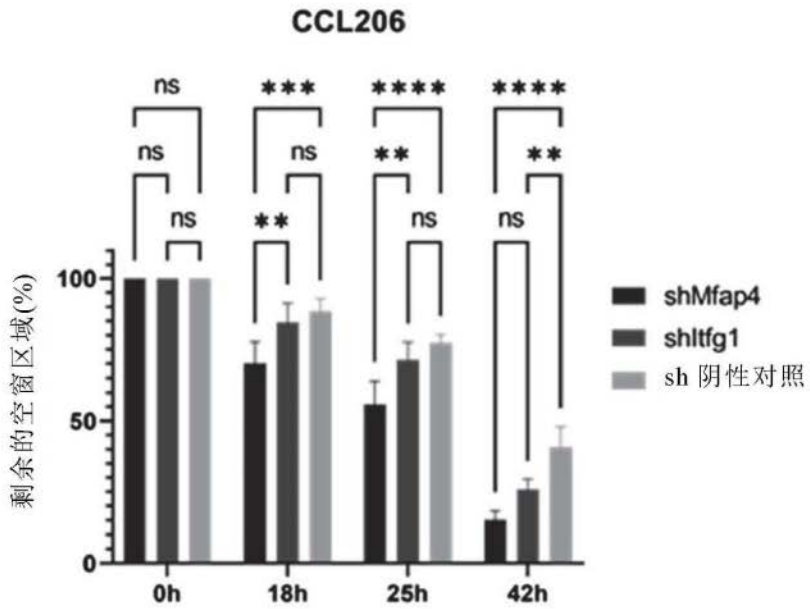
图37

敲低 Mfap4 或 ltfg1 增强肝脏以外的增殖和再生



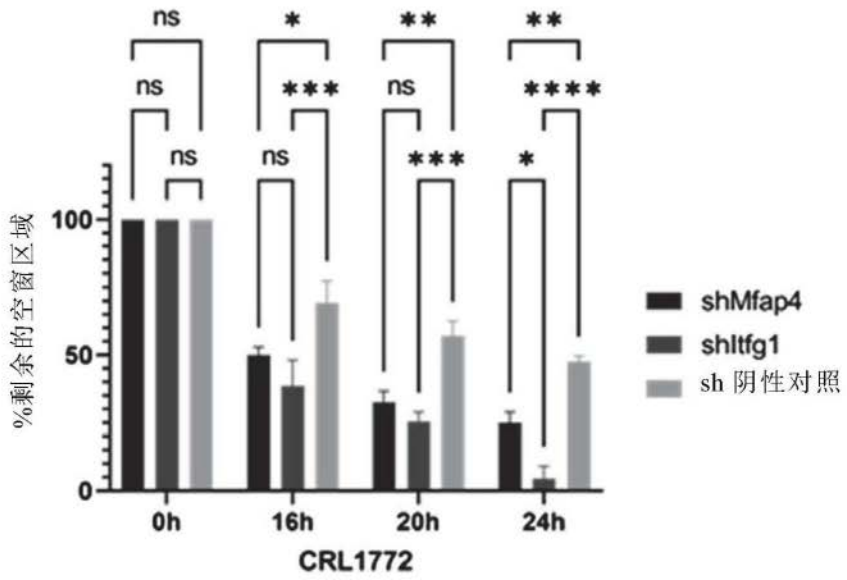
A

小鼠肺细胞系



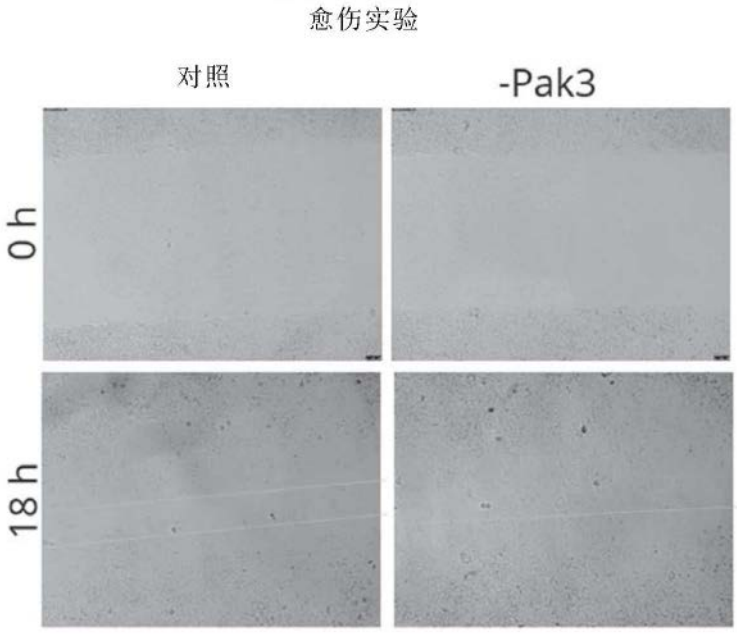
B

成肌细胞



C

图38



➢ Pak3 敲低显示肝细胞系（AML12）再生增强

图39