202345866

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202345866 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：112102833 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 01 月 19 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/713 (2006.01)* *A61K31/712 (2006.01)*
A61K31/7125 (2006.01) *C12N15/113 (2010.01)*
A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/01/20 美國 63/301,454
2022/04/07 美國 63/328,629

(71)申請人：美商艾力克森製藥公司 (美國) ALEXION PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：樂莎羅 梅莉莎 LASARO, MELISSA (US)；麥可奈 蘇珊 妃絲 MCKNIGHT, SUSAN FAAS (US)；督德克 亨利卡 T DUDEK, HENRYK T. (US)；朴智惠 PARK, JIHYE (KR)；布朗 包博 戴爾 BROWN, BOB DALE (US)；賴 正榮 LAI, CHENGJUNG (US)；碧思禮 凱瑟琳 妮可 BEASLEY, KATHLEEN NICOLE (US)；金聖權 KIM, SUNGKWON (KR)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；黃裕煦

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：98 項 圖式數：27 共 407 頁

(54)名稱

用於抑制補體因子 B 的組成物及方法

(57)摘要

本文描述了用於靶向補體因子 B（ CFB）mRNA 的含有有義股和反義股的寡核苷酸（例如，RNAi 寡核苷酸）。該 RNAi 寡核苷酸可用於抑制細胞中的 CFB 表現、水平和/或活性。此外，本文描述了使用寡核苷酸（例如，RNAi 寡核苷酸）來預防或治療由補體途徑活化或失調介導的疾病、障礙或病症之方法。

Described herein are oligonucleotides (e.g., RNAi oligonucleotides) containing sense and antisense strands for targeting complement factor B (CFB) mRNA. The RNAi oligonucleotide may be used to inhibit CFB expression, levels, and/or activity in a cell. Also, described herein are methods for using an oligonucleotide (e.g., an RNAi oligonucleotide) for the prophylaxis or treatment of a disease, disorder, or condition mediated by complement pathway activation or dysregulation.

【發明摘要】

【中文發明名稱】　用於抑制補體因子B的組成物及方法

【英文發明名稱】　COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITING COMPLEMENT FACTOR B

【中文】

本文描述了用於靶向補體因子B（*CFB*）mRNA的含有有義股和反義股的寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）。該RNAi寡核苷酸可用於抑制細胞中的CFB表現、水平和/或活性。此外，本文描述了使用寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）來預防或治療由補體途徑活化或失調介導的疾病、障礙或病症之方法。

【英文】

Described herein are oligonucleotides (e.g., RNAi oligonucleotides) containing sense and antisense strands for targeting complement factor B (*CFB*) mRNA. The RNAi oligonucleotide may be used to inhibit CFB expression, levels, and/or activity in a cell. Also, described herein are methods for using an oligonucleotide (e.g., an RNAi oligonucleotide) for the prophylaxis or treatment of a disease, disorder, or condition mediated by complement pathway activation or dysregulation.

【指定代表圖】　無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】　用於抑制補體因子B的組成物及方法

【英文發明名稱】　COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITING COMPLEMENT FACTOR B

【技術領域】

【先前技術】

【0001】補體系統在免疫複合物的清除和對感染因子、外源抗原、被病毒感染的細胞和腫瘤細胞的免疫應答中起重要作用。補體由一組超過50種形成先天免疫系統的一部分的蛋白質組成。補體系統用於保護身體免受微生物感染並起到維持組織止血的作用。補體係緊密調節的酶促級聯，可藉由以下三種途徑之一活化：經典途徑，其中抗體複合物觸發活化；替代途徑，其藉由稱為「空轉（tickover）」的過程以低水平組成性活化，並且其可藉由細菌病原體或受損的組織表面擴增；以及凝集素途徑，其藉由在某些微生物（包括某些細菌、真菌和病毒）上發現的甘露糖殘基引發。補體途徑的不受控制的活化或不足的調節會導致全身性炎症、細胞損傷和組織損害。因此，補體途徑與許多不同疾病的發病機制有關。補體途徑活性的抑制或調節已被認為係一種有前景的治療策略。可用於該等疾病的治療方案數量有限。因此，開發治療與補體途徑活化或失調相關的疾病的創新策略係顯著未滿足的需求。

【0002】補體因子B（CFB）係活化替代補體途徑級聯的補體途徑的組分。CFB被切割成Ba和Bb片段。Bb片段與C3b締合，它們一起形成C3轉化酶，這係活

化替代補體途徑不可或缺的部分。CFB的失調或過度活化與幾種疾病有關，包括陣發性睡眠性血紅素尿症（PNH）、多發性硬化和類風濕性關節炎。

【0003】需要可用於抑制或緘默患有與補體途徑活化或失調相關的疾病的受試者中CFB的組成物和方法。

【發明內容】

【0004】本文描述了靶向補體因子B（CFB）的寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸，包括有義股寡核苷酸和反義股寡核苷酸），已知補體因子B在補體途徑活化中發揮作用。RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽（例如，其鈉鹽）可用於治療患有與補體途徑活化或失調相關的疾病的患者。

【0005】本揭露之第一方面提供了用於降低補體因子B（*CFB*）表現的RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽（例如，其鈉鹽），其中該寡核苷酸包含有義股和反義股。寡核苷酸的有義股和反義股形成雙股體區域。寡核苷酸的反義股包含與例如SEQ ID NO: 13或14的*CFB* mRNA靶序列的互補區域，並且該互補區域的長度為至少15個連續核苷酸（例如，長度為至少16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30個連續核苷酸）。在一個實施方式中，有義股的長度為15至50個核苷酸（例如，長度為16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50個核苷酸）。在一個實施方式中，有義股的長度為18至36個核苷酸（例如，長度為19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36個核苷酸）。在一個實施方式中，反義股的長度為15至30個核苷酸（例如，長度為16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30個核苷酸）。

【0006】 在一個實施方式中，寡核苷酸的反義股的長度為22個核苷酸，並且反義股和有義股形成長度為至少19個核苷酸、視需要長度為至少20個核苷酸的雙股體區域。在一些實施方式中，有義股的長度為36個核苷酸，並且反義股和有義股形成長度為至少19個核苷酸、視需要長度為至少20個核苷酸的雙股體區域。在一些實施方式中，互補區域的長度為至少19個連續核苷酸，視需要長度為至少20個核苷酸。

【0007】 在一些實施方式中，寡核苷酸的有義股的3'端包含如S1-L-S2所示的莖環，其中S1與S2互補，並且其中L在S1與S2之間形成長度為3-5個核苷酸（例如，3、4或5個核苷酸）的環。在一些實施方式中，L係三環（triloop）或四環（tetraloop）。在一個實施方式中，L係四環。在一個實施方式中，該四環包含5' GAAA 3'（SEQ ID NO:8）之核酸序列。

【0008】 在一些實施方式中，莖環的S1和S2的長度為1-10個核苷酸（例如，長度為2、3、4、5、6、7、8、9或10個核苷酸）。S1和S2可以具有相同的長度。在一些實施方式中，S1和S2的長度為1個核苷酸、2個核苷酸、3個核苷酸、4個核苷酸、5個核苷酸、6個核苷酸、7個核苷酸、8個核苷酸、9個核苷酸或10個核苷酸。在一個實施方式中，S1和S2的長度為6個核苷酸。

【0009】 在一些實施方式中，莖環區域包含與SEQ ID NO:7的核酸序列具有至少85%（例如，至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%）序列同一性之核酸序列。在一些實施方式中，莖環區域包含與SEQ ID NO:7的核酸序列具有至少95%（例如，至少96%、97%、98%、99%或100%）序列同一性之核酸序列。在一些實施方式中，莖環包含序列5'-GCAGCCGAAAGGCUGC-3'（SEQ ID NO: 7）。在一些實施方式中，莖環包含相對於SEQ ID NO: 7的序列具有至多1、2或3個核酸取代 插入或缺失的核酸。

【0010】在一些實施方式中，寡核苷酸的反義股包含長度為一個或多個核苷酸的3'突出端序列。在一些實施方式中，反義股包含至少2個連接核苷酸的3'突出端。在一個實施方式中，3'突出端序列的長度為2個核苷酸，諸如序列為GG。在一些實施方式中，有義股包含至少2個連接核苷酸的5'突出端。

【0011】在一些實施方式中，寡核苷酸包含至少一個經修飾的核苷酸。在一些實施方式中，寡核苷酸包含20至50個經修飾的核苷酸（例如，21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50個經修飾的核苷酸）。在一些實施方式中，寡核苷酸包含20至40個（例如，25至40個、30至40個、35至40個、30至35個、25至35個、20至25個、21至30個和31至40個）經修飾的核苷酸。在一個實施方式中，寡核苷酸的所有核苷酸都被修飾。

【0012】經修飾的核苷酸可以含有2'-修飾。在一些實施方式中，2'-修飾係選自2'-胺基乙基、2'-氟、2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基和2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸的修飾。在一些實施方式中，2'-修飾係2'-氟或2'-O-甲基，其中視需要，2'-氟修飾係2'-氟去氧核糖核苷和/或2'-O-甲基修飾係2'-O-甲基核糖核苷。在一些實施方式中，RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽包含40至50個（例如，41、42、43、44、45、46、47、48、49或50個）2'-O-甲基修飾，其中視需要，RNAi或其藥學上可接受的鹽包含40至50個（例如，41、42、43、44、45、46、47、48、49或50個）2'-O-甲基核糖核苷。

【0013】在一些實施方式中，有義股的核苷酸1-7、12-27和31-36中的至少一個和反義股的核苷酸1、4、6、8、9、11-13和15-22中的至少一個用2'-O-甲基諸如2'-O-甲基核糖核苷修飾。在一些實施方式中，有義股的核苷酸1-7、12-27和31-36中的10至29個（例如，11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28或29個）和反義股的核苷酸1、4、6、8、9、11-13和15-

22中的10至16個（例如，11、12、13、14、15或16個）用2'-O-甲基諸如2'-O-甲基核糖核苷修飾。在一個實施方式中，有義股的核苷酸1-7、12-27和31-36中的全部和反義股的核苷酸1、4、6、8、9、11-13和15-22中的全部用2'-O-甲基諸如2'-O-甲基核糖核苷修飾。在一個實施方式中，有義股的核苷酸1-7、12-27和31-36中的全部和反義股的核苷酸1、6、8、9、11-13和15-22中的全部用2'-O-甲基諸如2'-O-甲基核糖核苷修飾。

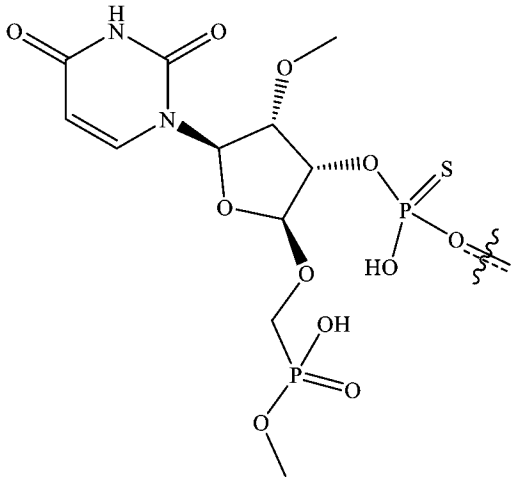
【0014】在一些實施方式中，RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽包含5至15個（例如，6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個）2'-氟修飾的核苷酸，諸如2'-氟去氧核糖核苷。在一些實施方式中，有義股的核苷酸8、9、10和11中的至少一個和反義股的核苷酸2、3、4、5、7、10和14中的至少一個用2'-氟修飾的核苷酸諸如2'-氟去氧核糖核苷修飾。在一些實施方式中，有義股的核苷酸8、9、10和11中的2至4個（例如，2、3和4個）和反義股的核苷酸2、3、4、5、7、10和14中的2至7個（例如，2、3、4、5、6和7個）用2'-氟修飾的核苷酸諸如2'-氟去氧核糖核苷修飾。在一個實施方式中，有義股的核苷酸8、9、10和11中的全部和反義股的核苷酸2、3、5、7、10和14中的全部用2'-氟修飾的核苷酸諸如2'-氟去氧核糖核苷修飾。在一個實施方式中，有義股的核苷酸8、9、10和11中的全部和反義股的核苷酸2、3、4、5、7、10和14中的全部用2'-氟修飾的核苷酸諸如2'-氟去氧核糖核苷修飾。

【0015】在一個實施方式中，有義股具有SEQ ID NO: 37的核酸序列，並且反義股具有SEQ ID NO: 38之核酸序列。在一個實施方式中，有義股具有SEQ ID NO: 66的核酸序列，並且反義股具有SEQ ID NO: 67之核酸序列。

【0016】在一些實施方式中，RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽包含至少一個經修飾的核苷酸間鍵合。在一個實施方式中，至少一個經修飾的核苷酸間鍵合為硫代磷酸酯鍵合。在一些實施方式中，RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受

的鹽在有義股的核苷酸1與2之間以及反義股的核苷酸1與2之間、2與3之間、20與21之間和21與22之間具有硫代磷酸酯鍵合。在一些實施方式中，有義股與反義股之間不存在核苷酸間鍵合。

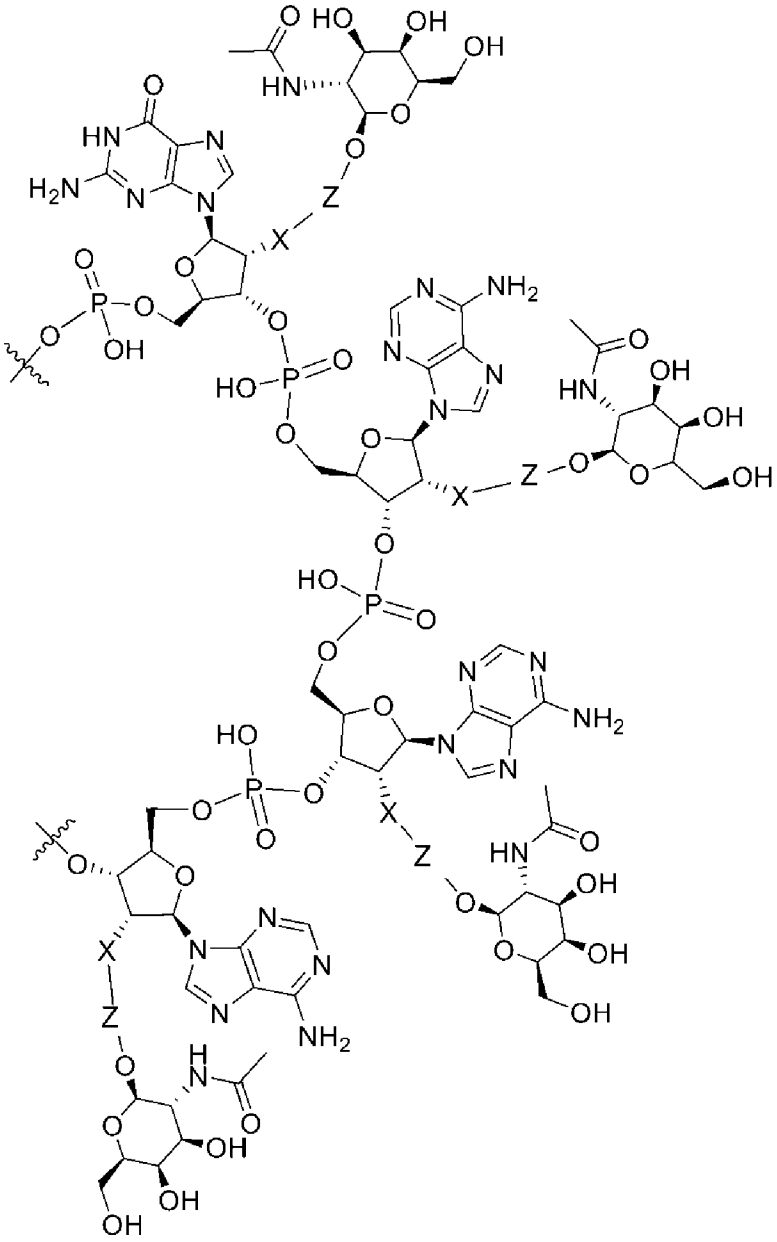
【0017】在一些實施方式中，反義股的5'-核苷酸的糖的4'-碳包含磷酸酯類似物。在一些實施方式中，RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽在反義股的5'端的第一位置處包含尿苷。在一個實施方式中，尿苷包含磷酸酯類似物。在一個實施方式中，磷酸酯類似物為4'-*O*-單甲基膦酸酯。在實施方式中，包含該磷酸酯類似物的尿苷包括以下結構：



。

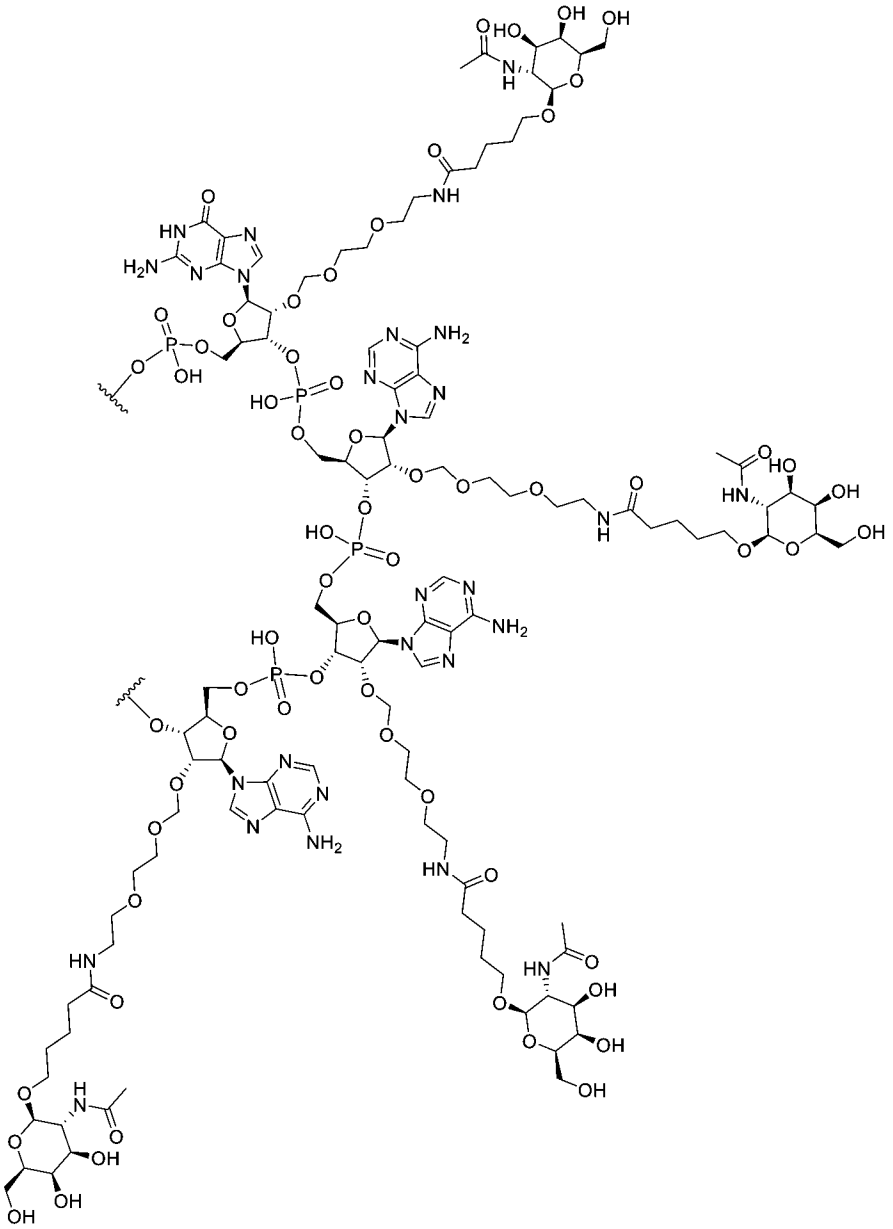
【0018】在一些實施方式中，寡核苷酸的至少一個核苷酸與一個或多個靶向配體軛合。在一些實施方式中，每個靶向配體包含碳水化合物、胺基糖、膽固醇、多肽或脂質。在一些實施方式中，每個靶向配體包含N-乙醯半乳糖胺（GalNAc）部分。在一些實施方式中，GalNAc部分係一價GalNAc部分、二價GalNAc部分、三價GalNAc部分或四價GalNAc部分。在一些實施方式中，RNAi寡核苷酸包含與有義股軛合的一至五個（例如1、2、3、4和5個）2'-O-N-乙醯半乳糖胺（GalNAc）部分。在一個實施方式中，莖環的L的至多4個核苷酸與一價GalNAc部分軛合。在一個實施方式中，莖環的L的3個核苷酸與一價GalNAc部分軛合。在一些實施方式中，在有義股上的核苷酸位置28-30處的核苷酸中的一個

或多個與一價GalNAc部分軛合。在一個實施方式中，在SEQ ID NO: 1、4、17、19、21、23、25、27和29中任一個的位置28-30處的核苷酸中的每一個（及其與其具有至少85%序列同一性的變體）與一價GalNAc部分軛合。在一個實施方式中，在SEQ ID NO: 1、4、17、19、21、23、25、27和29中任一個的位置28-30處的核苷酸（及其與其具有至少85%序列同一性的變體）包括以下結構：



【0019】 其中Z表示鍵、點擊化學手柄或長度為1至20個且包括端值的連續共價鍵合原子的連接子，其選自由以下組成之群組：取代和未取代的伸烷基、取代和未取代的伸烯基、取代和未取代的伸炔基、取代和未取代的雜伸烷基、取代

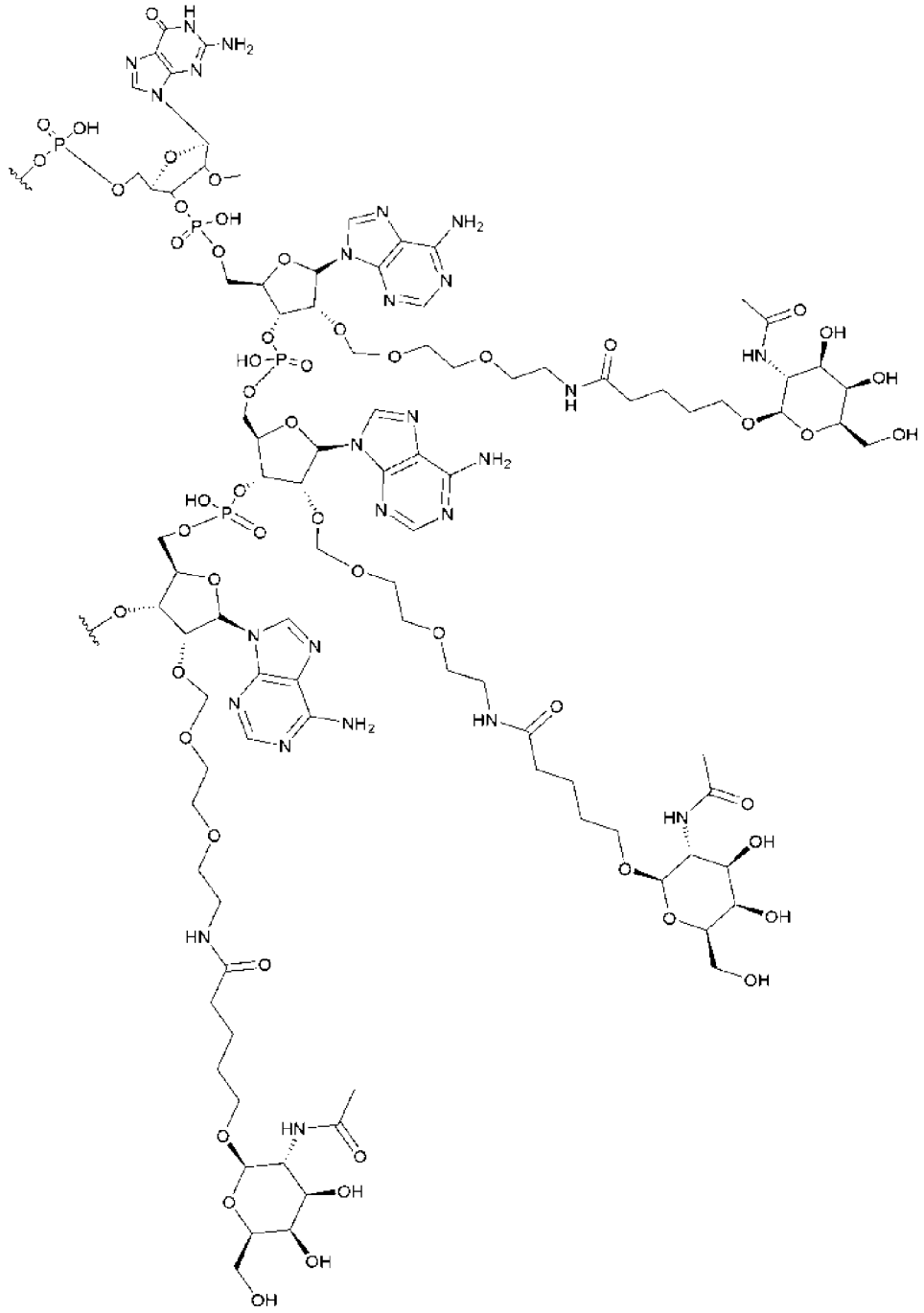
和未取代的雜伸烯基、取代和未取代的雜伸炔基以及它們的組合；並且X為O、S或N。在一些實施方式中，Z為縮醛連接子。在一些實施方式中，X為O。在一個實施方式中，在SEQ ID NO: 1、4、17、19、21、23、25、27和29中任一個的位置28-30處的核苷酸（及其與其具有至少85%序列同一性的變體）包括以下結構：



。

【0020】在一些實施方式中，本文的RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽包含具有四環的有義股，其中三（3）個GalNAc部分與包含該四環的核苷酸軛合，並且其中每個GalNAc部分與一（1）個核苷酸軛合。在一些實施方式中，本文的

寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）包含具有四環的有義股，該四環包含GalNAc-軛合的核苷酸，其中該四環包括以下結構：



【0021】在一些實施方式中，RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽的有義股包含與SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5具有至少85%（例如，至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%）序列同一性的核苷酸序列。在一些實施方式中，

寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）的反義股包含與SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 6具有至少85%（例如，至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%）序列同一性的核苷酸序列。在一些實施方式中，有義股包含與SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5具有至少95%（例如，至少96%、97%、98%、99%或100%）序列同一性的核苷酸序列。在一些實施方式中，反義股包含與SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 6具有至少95%（例如，至少95%、96%、97%、98%、99%或100%）序列同一性的核苷酸序列。在一些實施方式中，有義股包含SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 4的核苷酸序列。在一些實施方式中，反義股包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 6的核苷酸序列。在一些實施方式中，有義股和反義股包含選自由以下組成之群組的核苷酸序列：分別為SEQ ID NO: 1和3，以及分別為SEQ ID NO: 4和6。

【0022】 在一個實施方式中，有義股包含與SEQ ID NO: 1具有至少85%（例如，至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%）序列同一性的核苷酸序列，並且反義股包含與SEQ ID NO: 3具有至少85%（例如，至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%）序列同一性的核苷酸序列。在另一個實施方式中，有義股包含與SEQ ID NO: 4具有至少85%（例如，至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%）序列同一性的核苷酸序列，並且反義股包含與SEQ ID NO: 6具有至少85%（例如，至少86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%）序列同一性的核苷酸序列。在一個實施方式中，有義股包含與SEQ ID NO: 1具有至少95%（例如，至少95%、96%、97%、98%、99%或100%）序列同一性的核苷酸序列，並且反義股包含與SEQ ID NO: 3具有至少95%（例如，至少95%、96%、97%、98%、99%或100%）序列同一性的核

苷酸序列。在另一個實施方式中，有義股包含與SEQ ID NO: 4具有至少95%（例如，至少95%、96%、97%、98%、99%或100%）序列同一性的核苷酸序列，並且反義股包含與SEQ ID NO: 6具有至少95%（例如，至少95%、96%、97%、98%、99%或100%）序列同一性的核苷酸序列。在另一個實施方式中，有義股包含如SEQ ID NO: 1中所示的核苷酸序列，並且反義股包含如SEQ ID NO: 3中所示的核苷酸序列。在另一個實施方式中，有義股包含如SEQ ID NO: 4中所示的核苷酸序列，並且反義股包含如SEQ ID NO: 6中所示的核苷酸序列。在一個實施方式中，有義股具有SEQ ID NO: 37的核酸序列，並且反義股具有SEQ ID NO: 38之核酸序列。在一個實施方式中，有義股具有SEQ ID NO: 66的核酸序列，並且反義股具有SEQ ID NO: 67之核酸序列。

【0023】 在一些實施方式中，RNA寡核苷酸包含藥學上可接受的鹽。在一些實施方式中，藥學上可接受的鹽係鈉鹽。

【0024】 在第二方面，本揭露提供了一種藥物組成物，其包含本文所述之RNA寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽中的任一種以及藥學上可接受的載劑、賦形劑或稀釋劑。

【0025】 在第三方面，本揭露提供了一種載體，其編碼本文所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽的有義股和反義股中的一者或兩者。

【0026】 在第四方面，本揭露提供了一種細胞，其包含編碼本文所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽的全部或一部分的載體。

【0027】 在第五方面，本揭露提供了一種用於治療患有與補體途徑活化或失調（例如，CFB的活化或失調）相關的疾病、障礙或病症的受試者之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的本文所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽、或如本文所述之含有其的藥物組成物、編碼其的載體、或含有寡核苷酸或載體的細胞中的任一種或多種。在一些實施方式中，RNAi寡核苷酸降解受

試者的細胞中的CFB的mRNA轉錄物。在一些實施方式中，*CFB*在受試者的細胞中的表現降低。在一些實施方式中，受試者的細胞中的*CFB*的表現相對於未投與本文所述之RNAi寡核苷酸、藥物組成物、載體或細胞的受試者的細胞中的CFB的表現水平降低10%至100%（例如，10%至90%、10%至70%、10%至50%、10%至30%、20%至100%、40%至100%、60%至100%，以及80%至100%）。在一些實施方式中，受試者中的CFB的水平和/或活性降低。在一些實施方式中，CFB的水平和/或活性相對於未投與本文所述之RNAi寡核苷酸、藥物組成物、載體或細胞的受試者中的CFB的水平和/或活性降低10%至100%（例如，10%至90%、10%至70%、10%至50%、10%至30%、20%至100%、40%至100%、60%至100%，以及80%至100%）。在一些實施方式中，CFB的水平和/或活性相對於未投與本文所述之RNAi寡核苷酸、藥物組成物、載體或細胞的受試者中的CFB的水平和/或活性降低50%至100%（例如，50%至90%、50%至80%、50%至70%、50%至60%、60%至100%、70%至100%、80%至100%，以及90%至100%）。在一些實施方式中，相對於未投與本文所述之RNAi寡核苷酸、藥物組成物、載體或細胞的受試者（未治療的受試者），向有需要的受試者投與如本文所述之RNAi寡核苷酸、藥物組成物、載體或細胞減少了受試者血液中循環的CFB的量。可以將經治療的受試者的血液中CFB的量降低至小於1,000 μg/mL、900 μg/mL、800 μg/mL、700 μg/mL、600 μg/mL、500 μg/mL、400 μg/mL、300 μg/mL、200 μg/mL、100 μg/mL或50 μg/mL或更少。例如，如本文所述之RNAi寡核苷酸、藥物組成物、載體或細胞的投與可以將經治療的受試者的血液中CFB的量降低至50-1000 μg/mL的範圍內（例如，在50-900 μg/mL、50-800 μg/mL、50-700 μg/mL、50-600 μg/mL、50-500 μg/mL、50-400 μg/mL、50-300 μg/mL或50-200 μg/mL的範圍內）或降低至小於50 μg/mL。

【0028】 在第五方面的實施方式中，受試者係哺乳動物，諸如人。

【0029】在一些實施方式中，RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽、藥物組成物、載體或細胞被配製用於每日、每週、每月或每年投與。在一些實施方式中，RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽、藥物組成物、載體或細胞被配製用於靜脈內、皮下、肌肉內、口服、鼻腔、舌下、鞘內和皮內投與。在一個實施方式中，RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽、藥物組成物、載體或細胞被配製用於皮下投與。在一個實施方式中，RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽、藥物組成物、載體或細胞被配製用於以約0.1 mg/kg至約150 mg/kg（例如，0.1 mg/kg至100 mg/kg、0.1 mg/kg至50 mg/kg、0.1 mg/kg至1 mg/kg、1 mg/kg至150 mg/kg、50 mg/kg至150 mg/kg和100 mg/kg至150 mg/kg）的劑量投與。

【0030】在第六方面，本揭露提供了一種用於藉由使細胞、細胞群或受試者與本揭露之寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）、或如本文所述之含有該寡核苷酸的藥物組成物、編碼寡核苷酸的載體、或含有載體的細胞接觸來降低細胞、細胞群或受試者中的*CFB*表現之方法。可以向受試者投與本揭露之寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）、或如本文所述之含有該寡核苷酸的藥物組成物、編碼該寡核苷酸的載體、或含有該載體的細胞。在一些實施方式中，降低*CFB*表現包括降低*CFB* mRNA的量或水平、CFB蛋白的量或水平或兩者。在一些實施方式中，*CFB* mRNA的水平、CFB蛋白的水平或兩者相對於未投與如本文所述之寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）、藥物組成物、載體或細胞的受試者的細胞中的*CFB* mRNA的水平、CFB蛋白的水平或兩者降低10%至100%（例如，10%至80%、10%至60%、10%至40%、10%至20%、20%至100%、40%至100%、60%至100%，以及80%至100%）。在一些實施方式中，*CFB* mRNA的水平、CFB蛋白的水平或兩者相對於未投與如本文所述之RNAi寡核苷酸、藥物組成物、載體或細胞的受試者的細胞中的*CFB* mRNA的水平、CFB蛋白的水平或兩者降低50%至100%（例如，50%至90%、50%至80%、50%至70%、50%至60%、60%至100%、70%至100%、

80%至100%，以及90%至100%）。在一些實施方式中，相對於未投與本文所述之RNAi寡核苷酸、藥物組成物、載體或細胞的受試者（未治療的受試者），向有需要的受試者投與如本文所述之RNAi寡核苷酸、藥物組成物、載體或細胞減少了受試者血液中循環的CFB的量。可以將經治療的受試者的血液中CFB的量降低至小於1,000 μg/mL、900 μg/mL、800 μg/mL、700 μg/mL、600 μg/mL、500 μg/mL、400 μg/mL、300 μg/mL、200 μg/mL、100 μg/mL或50 μg/mL或更少。例如，如本文所述之RNAi寡核苷酸、藥物組成物、載體或細胞的投與可以將經治療的受試者的血液中CFB的量降低至50-1000 μg/mL的範圍內（例如，在50-900 μg/mL、50-800 μg/mL、50-700 μg/mL、50-600 μg/mL、50-500 μg/mL、50-400 μg/mL、50-300 μg/mL或50-200 μg/mL的範圍內）或降低至小於50 μg/mL。

【0031】在第七方面，本揭露提供了一種套組（kit），其包含如本文所述之寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）、藥物組成物、載體或細胞。在一些實施方式中，套組包含藥物組成物，該藥物組成物包含RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，降低本文所述之細胞或受試者中的CFB的水平和/或活性的藥劑，以及視需要藥學上可接受的載劑、賦形劑或稀釋劑。在一些實施方式中，套組包含載體，該載體編碼本文所述之RNAi寡核苷酸、藥物組成物、載體或細胞中的任一種。在一些實施方式中，套組包含包裝插頁，該包裝插頁具有執行本文所述之任何方法的說明書。在一些實施方式中，套組包含藥物組成物，該藥物組成物包含本文所述之降低細胞或受試者中的CFB的水平和/或活性的RNAi寡核苷酸藥劑、藥物組成物、載體或細胞；附加治療劑；以及包裝插頁，該包裝插頁具有執行本文所述之任何方法的說明書。

【0032】在第八方面，本揭露之特徵在於如本文所述之寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）、藥物組成物、載體或細胞用於預防或治療有需要的受試者的

由補體途徑活化或失調（例如，CFB活化或失調）介導的疾病、障礙或病症的用途。

【0033】在第五方面、第六方面或第八方面中的任一方面中，受試者被鑒定為患有由補體途徑活化或失調（例如，CFB活化或失調）介導的疾病、障礙或病症。在一些實施方式中，疾病係陣發性睡眠性血紅素尿症（PNH）、C3腎絲球病變（C3G）、免疫球蛋白A腎病（IgAN）、包括原發性膜性腎病（MN）在內的MN、大腸桿菌誘導的或典型的溶血性尿毒性症候群（HUS）、非典型溶血性尿毒性症候群（aHUS）、年齡相關性黃斑點退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病變、眼色素層炎、中間性眼色素層炎、白塞氏眼色素層炎、色素性視網膜炎、黃斑水腫、多灶性脈絡膜炎、福格特-小柳-原田綜合症、鳥槍彈樣脈絡膜視網膜病變、交感性眼炎、眼部瘢痕性類天皰瘡（OCP）、眼部天皰瘡、非關節炎缺血性視神經病變、術後炎症、視網膜靜脈阻塞、神經障礙、多發性硬化、中風、格林巴厘綜合症、創傷性腦損傷、巴金森氏病、血液透析併發症、超急性同種異體移植物排斥反應、異種移植物排斥反應、IL-2治療期間白細胞介素-2（IL-2）誘導的毒性反應、炎症性障礙、自體免疫性疾病的炎症、克羅恩氏病、成人呼吸窘迫症候群、心肌炎、缺血性再灌注後病症、心肌梗塞、球囊血管成形術、心肺分流術或腎分流術中的泵後綜合症、動脈粥樣硬化、血液透析、腎缺血、主動脈重建後腸系膜動脈再灌注、傳染病或敗血症、免疫複合物障礙和自體免疫性疾病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡（SLE）、SLE腎炎、增生性腎炎、肝纖維化、溶血性貧血、重症肌無力、組織再生、神經再生、呼吸困難、咯血、急性呼吸窘迫症候群（ARDS）、氣喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、肺氣腫、肺栓塞和梗塞、肺炎、纖維化性粉塵病、肺纖維化、過敏、支氣管收縮、過敏性肺炎、寄生蟲病、古巴士德氏症候群、肺血管炎、寡免疫性血管炎、免疫複合物相關炎症、抗磷脂質症候群、腎小球性腎炎、肥胖、關節炎、自體免疫性心臟病、炎症性腸

病、缺血再灌注損傷、巴拉克爾-西蒙斯綜合症、血液透析、抗中性粒細胞胞質抗體（ANCA）血管炎、冷凝球蛋白血症、牛皮癬、移植術、中樞神經系統疾病諸如阿爾茨海默氏病和其他神經退行性疾病、密度沉積病、起泡性皮膚病、膜性增生性腎絲球腎炎II型（MPGN II）、慢性移植物抗宿主疾病、費耳蒂綜合症、壞疽性膿皮病（PG）、化膿性汗腺炎（HS）、肺動脈高壓、原發性乾燥綜合症、原發性膽汁性膽管炎、常染色體顯性遺傳性多囊腎病和髓鞘少突膠質細胞糖蛋白抗體病（MOGAD）。在一些實施方式中，疾病係類風濕性關節炎。

【0034】在一些實施方式中，本文所述之RNA寡核苷酸包含藥學上可接受的鹽。在一些實施方式中，藥學上可接受的鹽係或包括乙酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一酸鹽、戊酸鹽、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺或乙胺，或者係鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽。在一些實施方式中，鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽選自由鈉、鋰、鉀、鈣、鎂和銨（例如，季銨和四甲基銨）組成之群組。在一些實施方式中，藥學上可接受的鹽係鈉鹽。

【圖式簡單說明】

【0035】本專利或申請文件包含至少一張彩色附圖。在請求支付必要費用後，將由專利局提供具有彩色附圖的本專利或專利申請公開的副本。

[圖1A]示出了化合物A的有義股之化學結構。

[圖1B]示出了化合物A的反義股之化學結構。

[圖1C]示出了化合物A的有義股和反義股之核酸序列。

[圖2A]示出了化合物B的有義股之化學結構。

[圖2B]示出了化合物B的反義股之化學結構。

[圖2C]示出了化合物B的有義股和反義股之核酸序列。

[圖2D]示出了化合物B的有義股和反義股的示意圖。

[圖2E]示出了化合物B的RNAi寡核苷酸之化學結構。

[圖3A]係示出在體外用1 nM的量的多種寡核苷酸處理HuH-7細胞後剩餘的*CFB* mRNA的百分比之圖。具體鑒定了化合物A和B促進的CFB敲低的影響。

[圖3B]係示出在體外用0.03 nM、0.1 nM和1 nM的量的多種寡核苷酸處理HuH-7細胞後剩餘的*CFB* mRNA的百分比之圖。具體鑒定了化合物B促進的CFB敲低的影響。

[圖4A]係示出在皮下投與單劑量的0.25 mg/kg、0.5 mg/kg、1.0 mg/kg或3.0 mg/kg的化合物A或化合物C後4天小鼠體內剩餘的*CFB* mRNA的量之圖。

[圖4B]係示出在皮下投與單劑量的0.3 mg/kg的化合物A或化合物D後4天小鼠體內剩餘的*CFB* mRNA的量之圖。

[圖4C]係示出在皮下投與單劑量的0.5 mg/kg的化合物A、B、E、F、G、H或I後4天小鼠體內剩餘的*CFB* mRNA的量之圖。

[圖5]係示出與作為對照投與的PBS相比，用單劑量的4 mg/kg化合物A-I處理前和處理後28天和56天食蟹猴（cynomolgus macaques）肝臟中CFB mRNA百分比的測量結果之圖。

[圖6A]係示出與作為對照投與的PBS相比，在第0、28、56和84天用1 mg/kg或2 mg/kg化合物A或化合物B處理後食蟹猴肝臟中CFB mRNA百分比的測量結果之圖。

[圖6B]係示出與作為對照投與的PBS相比，用1 mg/kg或2 mg/kg化合物A或化合物B處理後食蟹猴血清中CFB百分比的測量結果之圖。

圖7]係示出在單次劑量的2 mg/kg的化合物A或化合物B後28天食蟹猴肝臟中以CFB mRNA測量的化合物A和化合物B的近似ED_{50}之圖。

[圖8]係示出在第0、28、56和84天用2 mg/kg化合物A或化合物B處理後食蟹猴血清中補體活性（AP）百分比的圖，如藉由基於WIESLAB® ELISA的功能測定所測量的。以與對照組相同的多劑量方案投與PBS。

[圖9]係示出在第0、28、56和84天用1 mg/kg或2 mg/kg化合物B處理後食蟹猴血清的裂解百分比之圖，如藉由兔紅血球溶血方法所測量的。以與對照組相同的多劑量方案投與PBS。

[圖10A]係示出與作為對照投與的PBS相比，在投與單次皮下劑量的0.25 mg/kg、0.5 mg/kg和3 mg/kg化合物J後CD-1小鼠肝臟中CFB mRNA百分比的RT-qPCR測量結果之圖。跟蹤肝臟敲低水平63天，並在每個時間點處死5隻小鼠用於測量。

[圖10B]係示出與作為對照（最左邊的柱）投與的PBS相比，在投與單次皮下劑量的0.25 mg/kg（最左邊的第二柱）、0.5 mg/kg（最左邊的第三柱）和3 mg/kg（最右邊的柱）化合物J後42天期間藉由免疫印跡定性測量CD-1小鼠血清中CFB循環蛋白百分比之圖。

[圖11]係示出投與單次皮下劑量的3 mg/kg化合物J的CD-1小鼠的血漿、脾臟、肝臟和腎臟組織中siRNA暴露量的莖環-qPCR測量之圖。測量的時程為672小時。在每個時間點處死五隻小鼠用於測量。

[圖12A]係示出與作為對照投與的PBS相比，在第0、14、28和42天投與4個劑量的0.5 mg/kg（僅56天）或3 mg/kg化合物J後70天期間CD-1小鼠肝臟中CFB mRNA百分比的RT-qPCR測量結果之圖。

[圖12B]係示出在第0、14、28和42天投與4個劑量的0.5 mg/kg或3 mg/kg化合物J後70天期間藉由免疫印跡定性測量CD-1小鼠中CFB血清蛋白之圖。CFB水平計算為相對於從PBS對照組（n = 5/時間點）測量的CFB血清水平的百分比。

[圖13A]係示出在第0、14、28和42天給藥4個劑量的0.5 mg/kg化合物J的CD-1小鼠的肝臟組織中化合物J的濃度的莖環-qPCR測量結果之圖。

[圖13B]係示出在第0、14、28和42天給藥4個劑量的0.5 mg/kg化合物J的CD-1小鼠的血漿中化合物J的濃度的莖環-qPCR測量結果之圖。

[圖14A]係示出來自膠原抗體誘導的關節炎模型的後爪的臨床評分之圖，其中在第0天誘導關節炎並在第3天誘導LPS加強免疫，然後在第-7、0和7天用3個劑量的0.5 mg/kg或3 mg/kg劑量的化合物J進行預防性處理。PBS處理的CAIA動物用作對照組。

[圖14B]係示出來自膠原抗體誘導的關節炎模型的後爪的臨床評分之圖，其中關節炎在第0天誘導並在第3天用LPS加強劑誘導，然後在疾病誘導後第5天用單個劑量的0.5 mg/kg或3 mg/kg劑量的化合物J進行治療性處理。PBS處理的CAIA動物用作對照組。

[圖15A]係CAIA小鼠模型第11天的後爪炎症之圖像，其中關節炎在第0天用投與的膠原抗體誘導並在第3天用LPS加強劑誘導，然後在第-7、0和7天用3劑量的3 mg/kg劑量的化合物J進行預防性處理。PBS處理的CAIA動物用作對照組。

[圖15B]係CAIA小鼠模型第13天的後爪炎症之圖像，其中關節炎在第0天用投與的膠原抗體誘導並在第3天用LPS加強劑誘導，然後在疾病誘導後第5天用單個3 mg/kg劑量的化合物J進行治療性處理。PBS處理的CAIA動物用作對照組。

[圖16]係證明在第-7、0和7天用3劑量的3 mg/kg劑量的化合物J預防性處理後單核細胞浸潤到後爪的減少之H&E染色圖像。原初和PBS處理的CAIA動物分別用作炎症的陰性和陽性對照。

[圖17]係證明在第-7、0和7天用3劑量的3 mg/kg化合物J預防性處理動物後CAIA誘導的關節炎模型的膝關節中軟骨侵蝕和血管翳形成的預防的番紅O染色和證實單核細胞浸潤減少的H&E染色之圖像。原初和PBS處理的CAIA動物分別用作陰性和陽性對照。

[圖18]係證明在第-7、0和7天用3劑量的3 mg/kg化合物J預防性處理動物後CAIA誘導的關節炎模型的膝關節中軟骨侵蝕和血管翳形成的預防的番紅O染色之圖像。原初和PBS處理的CAIA動物分別用作陰性和陽性對照。

[圖19]係CAIA誘導的關節炎動物的後爪的淋巴細胞（CD45+）染色之圖像，證明在疾病誘導後第5天用單劑量的3 mg/kg化合物J治療性處理後免疫細胞浸潤的減少。原初和PBS處理的CAIA動物分別用作陰性和陽性對照。

[圖20]係CAIA誘導的關節炎動物的後爪的中性粒細胞和巨噬細胞（CD11b+）染色之圖像，證明在疾病誘導後第5天用單劑量的3 mg/kg化合物J治療性處理後免疫細胞浸潤的減少。原初和PBS處理的CAIA動物分別用作陰性和陽性對照。

[圖21]係CAIA誘導的關節炎動物的後爪的巨噬細胞（F4/80+）染色之圖像，證明在疾病誘導後第5天用單劑量的3 mg/kg化合物J治療性處理後免疫細胞浸潤的減少。原初和PBS處理的CAIA動物分別用作陰性和陽性對照。

[圖22]示出了在疾病誘導後第5天用單次3 mg/kg劑量的化合物J治療性處理後螢光標記與CFB mRNA（紅色）原位雜交以監測局部補體表現和CD45+細胞（綠色-淋巴細胞）浸潤到CAIA誘導的動物的後爪之圖像。

[圖 23]係示出來自使用 MOG 誘導的實驗性自體免疫性腦脊髓炎（EAE）小鼠的 2 個實驗的平均臨床評分之圖，其中在第 0 天誘導疾病並在第 0 天和第 1 天接受 2 劑量的百日咳毒素，並且然後在疾病誘導後第 7 天開始用每週 5 劑量的 3 mg/kg 劑量的化合物 J 進行治療性處理。PBS 處理的 EAE 動物用作疾病陽性對照。

[圖24]示出了與原初、PBS處理的EAE小鼠用作疾病陽性對照相比，在每週5劑量的3 mg/kg化合物J後MOG誘導的EAE小鼠的魯克索固藍脊髓染色之代表性圖像。

[圖25A]係示出與原初、PBS處理的EAE小鼠（疾病陽性對照）相比，在每週5劑量的3 mg/kg化合物J後MOG誘導的EAE小鼠中肝臟CFB mRNA的量之圖。

[圖25B]係示出與原初、PBS處理的EAE小鼠（疾病陽性對照）相比，在每週5劑量的3 mg/kg化合物J後MOG誘導的EAE小鼠中血清CFB的量之圖。

[圖26]係示出與PBS處理的PHN動物（疾病陽性對照）和健康動物相比，在第0天用單劑量的綿羊抗大鼠Fx1A誘導蛋白尿並在第-14、-7和0天用3個劑量的12 mg/kg的化合物J預防性處理的被動海曼腎炎（PHN）大鼠模型的點尿收集測量的蛋白尿:肌酐比率之圖。

[圖27]係示出與PBS處理的PHN動物（疾病陽性對照）和健康動物相比，在疾病誘導前（第-1天）或疾病誘導後6天藉由兔紅血球溶血方法測量的在第-14、-7和0天用12 mg/kg化合物J處理後被動海曼腎炎（PHN）大鼠的血清裂解百分比之圖。

定義

【0036】 如本文所用，術語「約」和「大約」係指為所述值的±10%並且視需要為所述值的±5%或更視需要為所述值的±2%的量。

【0037】如本文所用，「投與」係指向受試者提供藥物製劑的任何方法。本文所述之寡核苷酸可以藉由熟悉該項技術者已知的任何方法投與。用於投與寡核苷酸的合適方法可以包括例如口服、注射（例如，靜脈內、腹膜內、肌肉內、玻璃體內和皮下）、滴注製劑等。投與寡核苷酸之方法可以包括皮下投與。如本文所述製備的寡核苷酸可以多種形式投與，這取決於待治療的障礙和受試者的年齡、狀況和體重，如本領域已知的。製劑可以預防性地投與；也就是說，投與以降低發展疾病或病症的可能性。

【0038】如本文所用，「降低CFB的水平和/或活性的藥劑」係指本文揭露的寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸），其可使用（例如，投與）以降低細胞或受試者（諸如受試者的細胞或血清）中CFB的水平或表現。「降低CFB的水平」、「降低CFB的表現」和「減少CFB的轉錄」係指降低細胞或受試者中的*CFB* mRNA和/或CFB蛋白的水平、降低其表現或減少其轉錄，例如，藉由向細胞或受試者投與寡核苷酸藥劑（諸如本文所述之那些）。*CFB* mRNA和/或CFB蛋白的水平可以使用本領域已知的任何方法測量（例如，藉由測量細胞或受試者中的*CFB* mRNA的水平或CFB蛋白的水平）。降低可以是細胞或受試者中的*CFB* mRNA和/或CFB蛋白的水平、表現或轉錄與治療前相比或相對於未治療的受試者（例如，患有與補體活化或失調（例如，CFB的活化或失調）相關的疾病或障礙的受試者）或相對於對照受試者（例如，健康受試者（例如，未患有與補體活化或失調（例如，CFB的活化或失調）相關的疾病或障礙的受試者））中*CFB* mRNA或CFB蛋白的水平降低約5%或更多（例如，約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或約100%）。CFB可以是任何CFB（例如，小鼠CFB、大鼠CFB、猴CFB或人CFB），以及CFB的變體或突變體。因此，在遺傳操作的細胞、細胞群或生物體的情況下，CFB可以是野生型CFB、突變型CFB或轉基因CFB。「降低CFB的活性」還意指降低與CFB相關的活性的水平（例

如，藉由降低與由補體途徑活化或失調介導的疾病相關的補體途徑的活化）。CFB的活性可以降低約5%或更多（例如，約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或約100%）。可以使用本領域已知的任何方法測量CFB的活性水平。降低可以是*CFB* mRNA和/或CFB蛋白的水平、表現或轉錄降低至少約5%或更多（例如，相對於未用本文揭露的寡核苷酸藥劑治療的細胞或受試者，約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或約100%或更多）。*CFB* mRNA和/或CFB蛋白的水平、表現或轉錄的這種降低可以持續至少一天或更長時間（例如，至少2天、3天、4天、5天、10天、15天、20天、30天、40天、50天、60天、70天、80天、90天、100天、110天、120天或更長時間）。降低可以是經治療的受試者（例如，人類受試者）的血液中CFB蛋白的量降低至少5 μg/mL（例如，介於至少5-1000 μg/mL之間），諸如持續至少1天（例如，至少2天、3天、4天、5天、10天、15天、20天、30天、40天、50天、60天、70天、80天或更長時間）的時間段。

【0039】 術語「替代核苷」或「替代核苷酸」係指具有替代糖或替代核鹼基的核苷，諸如本文所述之那些。替代核苷可以包括這樣的核苷，其中藉由將嘌呤或嘧啶改變為經修飾的嘌呤或嘧啶來修飾核鹼基部分，諸如取代的嘌呤或取代的嘧啶，諸如選自以下的「替代核鹼基」：異胞嘧啶、假異胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、5-噻唑基-胞嘧啶、5-丙炔基-胞嘧啶、5-丙炔基-尿苷、5-溴尿苷、5-噻唑基-尿苷、2-硫代-尿苷、假尿苷、1-甲基假尿苷、5-甲氧基尿苷、2'-硫代-胸腺嘧啶、肌苷、二胺基嘌呤、6-胺基嘌呤、2-胺基嘌呤、2,6-二胺基嘌呤和2-氯-6-胺基嘌呤。替代核苷還可以包括其中糖部分被修飾的核苷；例如，2'-O-甲基腺苷、2'-O-甲基鳥苷、2'-O-甲基胞嘧啶、2'-O-甲基尿苷、2-氟-去氧腺苷、2-氟-去氧鳥苷、2-氟-去氧胞苷和2-氟-去氧尿苷。

【0040】具有替代尿嘧啶的示例性核鹼基包括假尿苷（ψ）、吡啶-4-酮核糖核苷、5-氮雜-尿苷、6-氮雜-尿苷、2-硫代-5-氮雜-尿苷、2-硫代-尿苷（s^2U）、4-硫代-尿苷（s^4U）、4-硫代-假尿苷、2-硫代-假尿苷、5-羥基-尿苷（ho^5U）、5-胺基烯丙基-尿苷、5-鹵代-尿苷（例如，5-碘代-尿苷或5-溴代-尿苷）、3-甲基-尿苷（m^3U）、5-甲氧基-尿苷（mo^5U）、尿苷5-氧基乙酸（cmo^5U）、尿苷5-氧基乙酸甲基酯（$mcmo^5U$）、5-羧甲基-尿苷（cm^5U）、1-羧甲基-假尿苷、5-羧基羥甲基-尿苷（chm^5U）、5-羧基羥甲基-尿苷甲基酯（$mchm^5U$）、5-甲氧基羰基甲基-尿苷（mcm^5U）、5-甲氧基羰基甲基-2-硫代-尿苷（mcm^5s^2U）、5-胺基甲基-2-硫代-尿苷（nm^5s^2U）、5-甲基胺基甲基-尿苷（mnm^5U）、5-甲基胺基甲基-2-硫代-尿苷（mnm^5s^2U）、5-甲基胺基甲基-2-硒代-尿苷（mnm^5se^2U）、5-胺基甲醯基甲基-尿苷（ncm^5U）、5-羧甲基胺基甲基-尿苷（$cmnm^5U$）、5-羧甲基胺基甲基-2-硫代-尿苷（$cmnm^5s^2U$）、5-丙炔基-尿苷、1-丙炔基-假尿苷、5-牛磺酸甲基-尿苷（τm^5U）、1-牛磺酸甲基-假尿苷、5-牛磺酸甲基-2-硫代-尿苷（τm^5s^2U）、1-牛磺酸甲基-4-硫代-假尿苷、5-甲基-尿苷（m^5U，即，具有核鹼基去氧胸腺嘧啶）、1-甲基-假尿苷（$m^1\psi$）、5-甲基-2-硫代-尿苷（m^5s^2U）、1-甲基-4-硫代-假尿苷（$m^1s^4\psi$）、4-硫代-1-甲基-假尿苷、3-甲基-假尿苷（$m^3\psi$）、2-硫代-1-甲基-假尿苷、1-甲基-1-脫氮-假尿苷、2-硫代-1-甲基-1-脫氮-假尿苷、二氫尿苷（D）、二氫假尿苷、5,6-二氫尿苷、5-甲基-二氫尿苷（m^5D）、2-硫代-二氫尿苷、2-硫代-二氫假尿苷、2-甲氧基-尿苷、2-甲氧基-4-硫代-尿苷、4-甲氧基-假尿苷、4-甲氧基-2-硫代-假尿苷、N1-甲基-假尿苷、3-(3-胺基-3-羧丙基)尿苷（acp^3U）、1-甲基-3-(3-胺基-3-羧丙基)假尿苷（$acp^3\psi$）、5-(異戊烯基胺基甲基)尿苷（inm^5U）、5-(異戊烯基胺基甲基)-2-硫代-尿苷（inm^5s^2U）、α-硫代-尿苷、2'-O-甲基-尿苷（Um）、5,2'-O-二甲基-尿苷（m^5Um）、2'-O-甲基-假尿苷（ψm）、2-硫代-2'-O-甲基-尿苷（s^2Um）、5-甲氧基羰基甲基-2'-O-甲基-尿苷（mcm^5Um）、5-胺基甲

醯基甲基-2'-O-甲基-尿苷（ncm^{5}Um）、5-羧甲基胺基甲基-2'-O-甲基-尿苷（cmnm^{5}Um）、3,2'-O-二甲基-尿苷（m^{3}Um）和5-(異戊烯基胺基甲基)-2'-O-甲基-尿苷（inm^{5}Um）、1-硫代-尿苷、去氧胸苷、2'-F-ara-尿苷、2'-F-尿苷、2'-OH-ara-尿苷、5-(2-甲酯基乙烯基)尿苷和5-[3-(1-E-丙烯基胺基)尿苷。

【0041】具有替代胞嘧啶的示例性核鹼基包括5-氮雜-胞苷、6-氮雜-胞苷、假異胞苷、3-甲基-胞苷（m^{3}C）、N4-乙醯基-胞苷（ac^{4}C）、5-甲醯基-胞苷（f^{5}C）、N4-甲基-胞苷（m^{4}C）、5-甲基-胞苷（m^{5}C）、5-鹵代-胞苷（例如，5-碘代-胞苷）、5-羥甲基-胞苷（hm^{5}C）、1-甲基-假異胞苷、吡咯并-胞苷、吡咯并-假異胞苷、2-硫代-胞苷（s^{2}C）、2-硫代-5-甲基-胞苷、4-硫代-假異胞苷、4-硫代-1-甲基-假異胞苷、4-硫代-1-甲基-1-脫氮-假異胞苷、1-甲基-1-脫氮-假異胞苷、澤布林（zebularine）、5-氮雜-澤布林、5-甲基-澤布林、5-氮雜-2-硫代-澤布林、2-硫代-澤布林、2-甲氧基-胞苷、2-甲氧基-5-甲基-胞苷、4-甲氧基-假異胞苷、4-甲氧基-1-甲基-假異胞苷、離胺酸（k$_2$C）、α-硫代-胞苷、2'-O-甲基-胞苷（Cm）、5,2'-O-二甲基-胞苷（m^{5}Cm）、N4-乙醯基-2'-O-甲基-胞苷（ac^{4}Cm）、N4,2'-O-二甲基-胞苷（m^{4}Cm）、5-甲醯基-2'-O-甲基-胞苷（f^{5}Cm）、N4,N4,2'-O-三甲基-胞苷（m$^4_2$Cm）、1-硫代-胞苷、2'-F-ara-胞苷、2'-F-胞苷和2'-OH-ara-胞苷。

【0042】具有替代腺嘌呤的示例性核鹼基包括2-胺基-嘌呤、2,6-二胺基嘌呤、2-胺基-6-鹵代-嘌呤（例如，2-胺基-6-氯代-嘌呤）、6-鹵代-嘌呤（例如，6-氯代-嘌呤）、2-胺基-6-甲基-嘌呤、8-疊氮基-腺苷、7-脫氮-腺嘌呤、7-脫氮-8-氮雜-腺嘌呤、7-脫氮-2-胺基-嘌呤、7-脫氮-8-氮雜-2-胺基-嘌呤、7-脫氮-2,6-二胺基嘌呤、7-脫氮-8-氮雜-2,6-二胺基嘌呤、1-甲基-腺苷（m^{1}A）、2-甲基-腺嘌呤（m^{2}A）、N6-甲基-腺苷（m^{6}A）、2-甲硫基-N6-甲基-腺苷（ms^{2}m^{6}A）、N6-異戊烯基-腺苷（i^{6}A）、2-甲硫基-N6-異戊烯基-腺苷（ms^{2}i^{6}A）、N6-(順式-羥基異戊烯基)腺苷（io^{6}A）、2-甲硫基-N6-(順式-羥基異戊烯基)腺苷（ms^{2}io^{6}A）、N6-甘胺醯基胺

基甲醯基-腺苷（g^6A）、N6-蘇胺醯基胺基甲醯基-腺苷（t^6A）、N6-甲基-N6-蘇胺醯基胺基甲醯基-腺苷（m^6t^6A）、2-甲硫基-N6-蘇胺醯基胺基甲醯基-腺苷（ms^2g^6A）、N6,N6-二甲基-腺苷（$m^6{}_2A$）、N6-羥基正纈胺醯基胺基甲醯基-腺苷（hn^6A）、2-甲硫基-N6-羥基正纈胺醯基胺基甲醯基-腺苷（ms^2hn^6A）、N6-乙醯基-腺苷（ac^6A）、7-甲基-腺嘌呤、2-甲硫基-腺嘌呤、2-甲氧基-腺嘌呤、α-硫代-腺苷、2'-O-甲基-腺苷（Am）、N6,2'-O-二甲基-腺苷（m^6Am）、N6,N6,2'-O-三甲基-腺苷（$m^6{}_2Am$）、1,2'-O-二甲基-腺苷（m^1Am）、2'-O-核糖基腺苷（磷酸酯）（Ar(p)）、2-胺基-N6-甲基-嘌呤、1-硫代-腺苷、8-疊氮基-腺苷、2'-F-ara-腺苷、2'-F-腺苷、2'-OH-ara-腺苷和N6-(19-胺基-五氧雜十九烷基)-腺苷。

【0043】具有替代鳥嘌呤的示例性核鹼基包括肌苷(I)、1-甲基-肌苷(m^1I)、懷俄苷（imG）、甲基懷俄苷（mimG）、4-去甲基-懷俄苷（imG-14）、異懷俄苷（imG2）、懷丁苷（yW）、過氧懷丁苷（o_2yW）、羥基懷丁苷（OhyW）、修飾不足的羥基懷丁苷（OhyW*）、7-脫氮-鳥苷、辮苷（Q）、環氧辮苷（oQ）、半乳糖基-辮苷（galQ）、甘露糖基-辮苷（manQ）、7-氰基-7-脫氮-鳥苷（$preQ_0$）、7-胺基甲基-7-脫氮-鳥苷（$preQ_1$）、古嘌苷（G^+）、7-脫氮-8-氮雜-鳥苷、6-硫代-鳥苷、6-硫代-7-脫氮-鳥苷、6-硫代-7-脫氮-8-氮雜-鳥苷、7-甲基-鳥苷（m^7G）、6-硫代-7-甲基-鳥苷、7-甲基-肌苷、6-甲氧基-鳥苷、1-甲基-鳥苷（m^1G）、N2-甲基-鳥苷（m^2G）、N2,N2-二甲基-鳥苷（$m^2{}_2G$）、N2,7-二甲基-鳥苷（$m^{2,7}G$）、N2、N2,7-二甲基-鳥苷（$m^{2,2,7}G$）、8-側氧基-鳥苷、7-甲基-8-側氧基-鳥苷、1-甲基-6-硫代-鳥苷、N2-甲基-6-硫代-鳥苷、N2,N2-二甲基-6-硫代-鳥苷、α-硫代-鳥苷、2'-O-甲基-鳥苷（Gm）、N2-甲基-2'-O-甲基-鳥苷（m^2Gm）、N2,N2-二甲基-2'-O-甲基-鳥苷（$m^2{}_2Gm$）、1-甲基-2'-O-甲基-鳥苷（m^1Gm）、N2,7-二甲基-2'-O-甲基-鳥苷（$m^{2,7}Gm$）、2'-O-甲基-肌苷（Im）、1,2'-O-二甲基-肌苷（m^1Im）、

2'-O-核糖基鳥苷（磷酸酯）（Gr(p)）、1-硫代-鳥苷、O6-甲基-鳥苷、2'-F-ara-鳥苷和2'-F-鳥苷。

【0044】 核鹼基部分可由每個相應核鹼基的字母代碼表示，例如A、T、G、C或U，其中每個字母可視需要包括具有等同功能的替代核鹼基。

【0045】 如本文所用，術語「替代補體途徑」係指補體活化的三種途徑之一，其他途徑係經典途徑和凝集素途徑。

【0046】 如本文所用，術語「反義」係指與基因、初級轉錄物或加工的mRNA（例如，*CFB*的序列（例如，SEQ ID NO: 12））的全部或一部分充分互補以干擾內源基因（例如，*CFB*）的表現的寡核苷酸。

【0047】 術語「反義股」和「嚮導股」係指包括與靶序列（例如，*CFB* mRNA（例如，SEQ ID NO: 12））基本上互補的區域的RNAi寡核苷酸的股。

【0048】 在一個數字或一系列數字之前的術語「至少」應理解為包括與術語「至少」相鄰的數字，以及邏輯上可以包括的所有隨後的數字或整數，如從上下文清楚的。例如，核酸分子中的核苷酸數目必須是整數。例如，「21個核苷酸的核酸分子的至少10個核苷酸」係指10-21個核苷酸的範圍，例如10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21個核苷酸，具有指定的性質。當「至少」出現在一系列數字或範圍之前時，應理解「至少」可以修飾該系列或範圍中的每個數字。

【0049】 如本文所用，術語「減弱」意指減少或有效地停止。作為非限制性實例，本文提供的一種或多種治療可以減少或有效地停止受試者中由補體途徑活化或失調（例如，CFB活化或失調）介導的疾病的發作或進展。這種減弱可以藉由例如與補體途徑活化或失調相關的疾病（例如，本文所述之疾病）的一個或多個方面（例如，症狀、組織特徵和細胞、炎性或免疫活性等）的減少來舉例說明。

【0050】 術語「cDNA」係指與mRNA序列DNA等同的核酸序列（即，具有被胸苷取代的尿苷）。通常，術語cDNA和mRNA可以在提及特定基因（例如，*CFB*基因）時互換使用，因為熟悉該項技術者將理解cDNA序列與mRNA序列相同，除了尿苷被解讀為胸苷。

【0051】 如本文所用，術語「CFB」和「補體因子B」係指編碼補體因子B的蛋白質或基因，這取決於使用該術語的上下文。術語「CFB」還涵蓋野生型CFB蛋白的天然變體，諸如與NCBI參考號：NP_001701.2中所示的野生型人CFB的胺基酸序列（SEQ ID NO: 11）具有至少85%序列同一性（例如，86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99.9%序列同一性或更高）的蛋白質。術語「CFB」還指野生型*CFB*基因的天然變體，諸如與NCBI參考號NM_001710.5中所示的野生型人CFB的核酸序列（SEQ ID NO: 12）具有至少85%同一性（例如，85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.9%同一性或更高）的那些。

【0052】 如本文所用，術語「補體途徑活化或失調」係指補體途徑（包括經典途徑、替代途徑和凝集素途徑）提供針對病原體的宿主防禦和清除免疫複合物和受損細胞的能力和免疫調節的異常。替代補體途徑活化或失調可發生在流體相和細胞表面，並可導致過度的補體活化或調節不足，兩者都會引起組織損傷。

【0053】 如本文所用，「互補的」當用於描述與第二核苷酸或核苷序列相關的第一核苷酸或核苷序列時，係指包含第一核苷酸或核苷序列的寡核苷酸在某些條件下與包含第二核苷酸序列的寡核苷酸雜交並形成雙鏈體結構的能力，如熟悉該項技術者所理解的。此類條件可以例如是嚴格條件，其中嚴格條件可以包括：400 mM NaCl，40 mM PIPES pH 6.4，1 mM EDTA，50°C或70°C，持續12-16小時，然後洗滌（參見例如Molecular Cloning: A Laboratory Manual [分子選殖

實驗指南], Sambrook等人 (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press [冷泉港實驗室出版社]）。可以應用其他條件，諸如生物體內可能遇到的生理相關條件。熟悉該項技術者將能夠根據雜交核苷酸或核苷的最終應用來確定最適於測試兩個序列的互補性的一組條件。如本文所用，「互補」序列還可以包括非沃森-克裡克鹼基對和/或由非天然和替代核苷酸或核苷形成的鹼基對或完全由它們形成，只要滿足上述關於它們的雜交能力的要求。此類非沃森-克裡克鹼基對包括但不限於G:U Wobble或Hoogstein鹼基配對。如本文所述，寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）內或寡核苷酸與靶序列之間的互補序列包括在一個或兩個核苷酸或核苷序列的全長上包含第一核苷酸或核苷序列的寡核苷酸與包含第二核苷酸或核苷序列的寡核苷酸的鹼基配對。此類序列在本文中可稱為彼此「完全互補」。當第一序列被稱為相對於第二序列「基本上互補」時，這兩個序列可以是完全互補的，或者它們可以在雜交後形成一個或多個，但通常不超過5、4、3或2個錯配鹼基對，形成至多30個鹼基對的雙鏈體，同時保留在與其最終應用最相關的條件下雜交的能力，例如，藉由RISC途徑降低表現。「基本上互補」還可以指與感興趣的mRNA（例如，編碼CFB的mRNA）的連續部分基本上互補的寡核苷酸。例如，如果序列與編碼CFB的mRNA的非中斷部分基本上互補，則寡核苷酸與*CFB* mRNA的至少一部分互補。然而，當兩個寡核苷酸被設計成在雜交時形成一個或多個單股突出端時，就互補性的確定而言，該等突出端不應被視為錯配。例如，出於本文所述之目的，包含一個長度為22個連接核苷的寡核苷酸和另一個長度為20個核苷的寡核苷酸的寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）可被稱為「完全互補」，即使它們具有不同的長度。

【0054】 如本文所用，「互補寡核苷酸」係能夠根據標準沃森-克裡克互補規則進行鹼基配對的那些。具體地，嘌呤將與嘧啶鹼基配對形成鳥嘌呤與胞嘧啶配對的組合（G:C），並且在DNA的情況下腺嘌呤與胸腺嘧啶配對（A:T）或在

RNA的情況下腺嘌呤與尿嘧啶配對（A:U）。應當理解，即使兩個寡核苷酸彼此不完全互補，它們也可以彼此雜交，條件係每個寡核苷酸具有至少一個與另一個基本上互補的區域。

【0055】 如本文所用，短語「使細胞與寡核苷酸接觸」包括藉由本領域已知之方法使細胞與寡核苷酸諸如RNAi寡核苷酸（例如，單股寡核苷酸或形成雙股體的雙股寡核苷酸）接觸。使細胞與寡核苷酸接觸包括使細胞在體外與寡核苷酸接觸或使細胞在體內與寡核苷酸接觸。接觸可以直接或間接進行。因此，例如，可以由執行該方法的個體將寡核苷酸置於與細胞物理接觸，或者替代性地，可以將寡核苷酸藥劑置於將允許或導致其隨後與細胞接觸的情況。體外接觸細胞可以例如藉由將細胞與寡核苷酸一起孵育來進行。體內接觸細胞可以例如藉由將寡核苷酸注射到細胞所在的組織中或其附近，或藉由將寡核苷酸藥劑注射到另一個區域（例如，血流或皮下空間）中，使得該藥劑隨後將到達待接觸的細胞所在的組織來進行。例如，寡核苷酸可以包含和/或偶聯至將寡核苷酸引導至感興趣的位點的配體，或者可以整合至將寡核苷酸遞送至感興趣的靶位點的載體（例如，病毒載體）中。體外和體內接觸方法的組合也是可能的。例如，細胞也可以在體外與寡核苷酸接觸並隨後移植到受試者中。

【0056】 術語「連續核鹼基區域」係指與靶核酸互補的寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸的反義股）的區域。該術語在本文中可以與術語「連續核苷酸序列」或「連續核鹼基序列」互換使用。在一些實施方式中，寡核苷酸的所有核苷酸都存在於連續的核苷酸或核苷區域中。在一些實施方式中，寡核苷酸包含連續的核苷酸區域並且可以視需要包含另外的核苷酸或核苷。核苷酸連接子區域可以與靶核酸互補或不互補。存在於連續的核苷酸區域的核苷酸之間的核苷間鍵合可以包括硫代磷酸酯核苷間鍵合。另外，連續的核苷酸區域可以包括一個或多個糖修飾的核苷。

【0057】如本文所用，術語「去氧核糖核苷酸」係指與核糖核苷酸相比在其戊糖的2'位置處具有替代羥基的氫的核苷酸。經修飾的去氧核糖核苷酸係具有除2'位置之外的原子的一個或多個修飾或取代的去氧核糖核苷酸，包括糖、磷酸酯基團或鹼基中的修飾或取代。

【0058】如本文所用，術語「疾病」係指身體功能、系統或器官的中斷、停止或障礙。感興趣的疾病或障礙包括將受益於用靶向CFB的如本文所述之寡核苷酸（例如，形成如本文所述之雙股體的單股或雙股RNA構建體）治療的那些，諸如藉由本文所述之治療方法。可以使用本文所述之組成物和方法治療的由補體途徑活化或失調（例如，CFB的失調或活化）介導或與之相關的疾病或病症的非限制性實例包括例如皮膚病症、神經病症、腎病學病症、急性護理、風濕性病症、肺病症、皮膚病學病症、血液學病症和眼科病症，例如，陣發性睡眠性血紅素尿症（PNH）、C3腎絲球病變（C3G）、免疫球蛋白A腎病（IgAN）、包括原發性膜性腎病（MN）在內的MN、大腸桿菌誘導的或典型的溶血性尿毒性症候群（HUS）、非典型溶血性尿毒性症候群（aHUS）、年齡相關性黃斑點退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病變、眼色素層炎、中間性眼色素層炎、白塞氏眼色素層炎、色素性視網膜炎、黃斑水腫、多灶性脈絡膜炎、福格特-小柳-原田綜合症、鳥槍彈樣脈絡膜視網膜病變、交感性眼炎、眼部瘢痕性類天皰瘡、眼部天皰瘡、非關節炎缺血性視神經病變、術後炎症、視網膜靜脈阻塞、神經障礙、多發性硬化、中風、格林巴厘綜合症、創傷性腦損傷、巴金森氏病、血液透析併發症、超急性同種異體移植物排斥反應、異種移植物排斥反應、IL-2治療期間白細胞介素-2誘導的毒性反應、炎症性障礙、自體免疫性疾病的炎症、克羅恩氏病、成人呼吸窘迫症候群、心肌炎、缺血性再灌注後病症、心肌梗塞、球囊血管成形術、心肺分流術或腎分流術中的泵後綜合症、動脈粥樣硬化、血液透析、腎缺血、主動脈重建後腸系膜動脈再灌注、傳染病或敗血症、免疫複合物障礙和自體免疫

性疾病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡（SLE）、SLE腎炎、增生性腎炎、肝纖維化、溶血性貧血、重症肌無力、組織再生、神經再生、呼吸困難、咯血、急性呼吸窘迫症候群（ARDS）、氣喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、肺氣腫、肺栓塞和梗塞、肺炎、纖維化性粉塵病、肺纖維化、過敏、支氣管收縮、過敏性肺炎、寄生蟲病、古巴士德氏症候群、肺血管炎、寡免疫性血管炎、免疫複合物相關炎症、抗磷脂質症候群、腎小球性腎炎、肥胖、關節炎、自體免疫性心臟病、炎症性腸病、缺血再灌注損傷、巴拉克爾-西蒙斯綜合症、血液透析、抗中性粒細胞胞質抗體（ANCA）血管炎、冷凝球蛋白血症、牛皮癬、移植術、中樞神經系統疾病諸如阿爾茨海默氏病和其他神經退行性疾病、密度沉積病、起泡性皮膚病、膜性增生性腎絲球腎炎II型（MPGN II）、慢性移植物抗宿主疾病、費耳蒂綜合症、壞疽性膿皮病（PG）、化膿性汗腺炎（HS）、肺動脈高壓、原發性乾燥綜合症、原發性膽汁性膽管炎、常染色體顯性遺傳性多囊腎病和髓鞘少突膠質細胞糖蛋白抗體病（MOGAD）。

【0059】 如本文所用，關於核酸（例如，寡核苷酸）的術語「雙鏈體」係指藉由兩個反平行核苷酸序列的互補鹼基配對形成的結構。

【0060】 如本文所用，降低（例如，細胞或受試者中）CFB的水平和/或活性的藥劑（例如，本文所述之寡核苷酸）的術語「有效量」、「治療有效量」和「足夠量」係指當向受試者（包括人）投與時足以產生有益或期望的結果（包括臨床結果）的量，並且因此，「有效量」或其同義詞取決於其投與的上下文。例如，在治療與補體途徑活化或失調相關的疾病的情況下，它係與不投與降低CFB的水平和/或活性的藥劑而獲得的反應相比足以實現治療反應的降低CFB的水平和/或活性的藥劑的量。將對應於這樣的量的降低本文所述之CFB的水平和/或活性的給定藥劑的量將根據各種因素而變化，諸如給定的藥劑、藥物製劑、投與途徑、疾病或障礙的類型、受試者的身份（例如，年齡、性別和/或體重）或接受

治療的宿主等，但仍然可以由熟悉該項技術者常規地確定。此外，如本文所用，降低本揭露之CFB的水平和/或活性的藥劑的「治療有效量」係與對照相比在受試者中產生有益或期望結果的量。如本文所定義，降低本揭露之CFB的水平和/或活性的藥劑的治療有效量可由普通技術人員藉由本領域已知的常規方法容易地確定。可以調整劑量方案以提供最佳治療反應。

【0061】 如本文所用，術語「賦形劑」係指可包含在組成物中以例如提供或有助於所需稠度或穩定作用的非治療劑。

【0062】 「G」、「C」、「A」、「T」和「U」通常分別表示分別含有鳥嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤、胸苷和尿嘧啶作為鹼基的核苷酸，但除了核糖和去氧核糖之外，還可以包含替代的糖部分。還應當理解，術語「核苷酸」還可以指替代的核苷酸，如下文進一步詳述的，或替代物置換部分。技術人員很清楚，鳥嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤和尿嘧啶可以被其他部分置換，而基本上不改變包含帶有這種置換部分的核苷酸的寡核苷酸的鹼基配對性質。例如但不限於，包含肌苷作為其鹼基的核苷酸可以與包含腺嘌呤、胞嘧啶或尿嘧啶的核苷酸鹼基對。因此，包含尿嘧啶、鳥嘌呤或腺嘌呤的核苷酸可以在本揭露中表徵的寡核苷酸的核苷酸序列中被包含例如肌苷的核苷酸置換。在另一個實例中，寡核苷酸中任何位置的腺嘌呤和胞嘧啶可以分別用鳥嘌呤和尿嘧啶置換，以與靶mRNA形成G-U Wobble鹼基配對。含有此類置換部分的序列適用於本揭露中表徵的組成物和方法。

【0063】 如本文所用，術語「抑制劑」係指降低蛋白質（例如，CFB）的水平和/或活性的任何藥劑。抑制劑的非限制性實例包括寡核苷酸（例如，dsRNA、siRNA或shRNA）。如本文所用，術語「降低」可與「緘默」、「下調」、「抑制」和其他類似術語互換使用，並包括降低5%或更多（例如，10%、15%、25%、35%、50%、75%和100%）的任何水平。健康人血清中CFB蛋白的典型水平為約

200 μg/mL；因此，降低的CFB蛋白水平可以是例如小於約200 μg/mL（例如，5 μg/mL、25 μg/mL、50 μg/mL、100 μg/mL、150 μg/mL和190 μg/mL）的量。

【0064】「水平」係指蛋白質或編碼該蛋白質的mRNA（例如，CFB）的水平或活性，視需要與參比相比。該參比可以是任何有用的參比，如本文所定義的。蛋白質的「降低的水平」或「增加的水平」分別是指與參比相比，蛋白質水平的降低或增加（例如與參比相比，例如，降低或增加約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、約150%、約200%、約300%、約400%、約500%或更多；例如與參比相比，降低或增加大於約10%、約15%、約20%、約50%、約75%、約100%或約200%；例如與參比相比，降低或增加小於約0.01倍、約0.02倍、約0.1倍、約0.3倍、約0.5倍、約0.8倍或更少；或者例如與參比相比，降低或增加大於約1.2倍、約1.4倍、約1.5倍、約1.8倍、約2.0倍、約3.0倍、約3.5倍、約4.5倍、約5.0倍、約10倍、約15倍、約20倍、約30倍、約40倍、約50倍、約100倍、約1000倍或更多）。蛋白質或mRNA的水平可以質量/體積（例如，g/dL、mg/mL、μg/mL、ng/mL）或相對於樣本中總蛋白質或mRNA的百分比表示。

【0065】如本文所用，術語「環」係指核酸（例如，寡核苷酸）的未配對區域，其兩側為彼此充分互補的核酸的兩個反平行區域，使得在適當的雜交條件下（例如，在磷酸鹽緩衝液中或在細胞中），位於未配對區域兩側的兩個反平行區域雜交形成雙鏈體（稱為「莖」）。

【0066】如本文所用，術語「經修飾的核苷酸間鍵合」係指與包含磷酸二酯鍵的參比核苷酸間鍵合相比具有一個或多個化學修飾的核苷酸間鍵合。在一些實施方式中，經修飾的核苷酸係非天然存在的鍵合。通常，經修飾的核苷酸間鍵合賦予存在經修飾的核苷酸間鍵合的核酸一種或多種期望的性質。例如，經修

飾的核苷酸可以提高熱穩定性、抗降解性、核酸酶抗性、溶解度、生體可用率、生物活性、降低的免疫原性等。

【0067】 如本文所用，術語「經修飾的核苷酸」係指與選自以下的相應參比核苷酸相比具有一個或多個化學修飾的核苷酸：腺嘌呤核糖核苷酸、鳥嘌呤核糖核苷酸、胞嘧啶核糖核苷酸、尿嘧啶核糖核苷酸、腺嘌呤去氧核糖核苷酸、鳥嘌呤去氧核糖核苷酸、胞嘧啶去氧核糖核苷酸和胸苷去氧核糖核苷酸。在一些實施方式中，經修飾的核苷酸係非天然存在的核苷酸。在一些實施方式中，經修飾的核苷酸在其糖、核鹼基和/或磷酸酯基團中具有一個或多個化學修飾。在一些實施方式中，經修飾的核苷酸具有一個或多個與相應參比核苷酸軛合的化學部分。通常，經修飾的核苷酸賦予存在經修飾的核苷酸的核酸一種或多種期望的性質。例如，經修飾的核苷酸可以提高熱穩定性、抗降解性、核酸酶抗性、溶解度、生體可用率、生物活性、降低的免疫原性等。

【0068】 「帶切口的四環結構」係RNAi寡核苷酸的結構，其特徵在於存在分開的有義（乘客）股和反義（嚮導）股，其中有義股具有與反義股互補的區域，並且其中至少一條股，通常是有義股，具有被構造成穩定在至少一條股中形成的相鄰莖區域的四環。帶切口的四環結構引起有義股和反義股的核苷酸發生單個斷裂，使得它們不再在該位點藉由共價鍵合連接。

【0069】 術語「核鹼基」和「鹼基」包括存在於在核酸雜交中形成氫鍵的核苷和核苷酸中的嘌呤（例如，腺嘌呤和鳥嘌呤）和嘧啶（例如，尿嘧啶、胸腺嘧啶和胞嘧啶）部分。在本揭露之上下文中，術語核鹼基還涵蓋可以不同於天然存在的核鹼基但在核酸雜交過程中是功能性的替代核鹼基。在本文中，「核鹼基」係指天然存在的核鹼基，諸如腺嘌呤、鳥嘌呤、胞嘧啶、胸苷、尿嘧啶、黃嘌呤和次黃嘌呤，以及替代的核鹼基。此類變體在例如Hirao等人（Accounts of Chemical Research [化學研究評述], 第45卷: 第2055頁, 2012）和Bergstrom（Current

Protocols in Nucleic Acid Chemistry Suppl. [核酸化學實驗室指南增刊] 37 1.4.1, 2009）中進行了描述。

【0070】 術語「核苷」係指具有核鹼基和糖部分的寡核苷酸的單體單元。核苷可包括天然存在的那些以及替代核苷，諸如本文所述之那些。核苷的核鹼基可以是天然存在的核鹼基或替代核鹼基。類似地，核苷的糖部分可以是天然存在的糖或替代糖。

【0071】 如本文所用，「核苷酸」係指包含核苷和核苷間鍵合的寡核苷酸的單體單元。核苷間鍵合可以包括或不包括磷酸酯鍵合。類似地，「連接的核苷」可以藉由或不藉由磷酸酯鍵合連接。許多「替代核苷間鍵合」係本領域已知的，包括但不限於磷酸酯鍵合、硫代磷酸酯鍵合和硼代磷酸酯鍵合。替代核苷包括雙環核苷（BNA）（例如，鎖定核苷（LNA）和限制乙基（cEt）核苷）、肽核苷（PNA）、磷酸三酯、硫代磷酸酯、胺基磷酸酯和天然核苷的磷酸酯主鏈的其他變體，包括本文所述之那些。

【0072】 如本文所用，術語「寡核苷酸」係指短核酸，例如，長度小於100個核苷酸的短核酸。寡核苷酸可以是單股的或RNAi。寡核苷酸可以具有或不具有雙鏈體區域。作為一組非限制性實例，寡核苷酸可以是但不限於小干擾RNA（siRNA）、微RNA（miRNA）、短髮夾RNA（shRNA）、dicer底物干擾RNA（dsiRNA）、反義寡核苷酸、短siRNA或單股siRNA。在一些實施方式中，寡核苷酸係RNAi寡核苷酸。

【0073】 如本文所用，術語「突出端」係指由延伸超過互補股末端的一條股或區域產生的末端非鹼基配對核苷酸，該一條股或區域與該互補股形成雙股體。在一些實施方式中，突出端包含從寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）的5'末端或3'末端處的雙鏈體區域延伸的一個或多個未配對核苷酸。在某些實施方式

中，突出端係寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）的反義股或有義股上的3'或5'突出端。

【0074】 如本文所用，術語「有需要的患者」或「有需要的受試者」係指基於對治療疾病或障礙的需要鑒定受試者，該疾病或病症諸如由替代補體失調（例如，與CFB相關的失調，諸如一種或所有補體途徑（例如，替代、經典和/或凝集素途徑）的失調）介導的疾病。例如，可以將受試者鑒定為需要治療疾病或障礙，例如，基於熟悉該項技術者（例如，醫師）的早期診斷。

【0075】 關於參比寡核苷酸或多肽序列的「百分比（%）序列同一性」定義為在比對序列並引入缺口（如果需要）以實現最大百分比序列同一性之後，候選序列中與參比寡核苷酸或多肽序列中的核酸或胺基酸相同的核酸或胺基酸的百分比。用於確定百分比核酸或胺基酸序列同一性的比對可以熟悉該項技術者能力範圍內的各種方式實現，例如使用公眾可獲得的電腦軟體，諸如BLAST、BLAST-2或Megalign軟體。熟悉該項技術者可以確定用於比對序列的適當參數，包括在被比較的序列的全長上實現最大比對所需的任何演算法。例如，可以使用序列比較電腦程式BLAST生成百分比序列同一性值。作為說明，給定核酸或胺基酸序列A與給定核酸或胺基酸序列B的百分比序列同一性（其可替代地表述為給定核酸或胺基酸序列A與給定核酸或胺基酸序列B具有一定的百分比序列同一性）計算如下：

100乘以（分數X/Y）

【0076】 其中X係在A和B的程式比對中藉由序列比對程式（例如,BLAST）評分為相同匹配的核苷酸或胺基酸的數目，並且其中Y係B中的核酸總數。應當理解，當核酸或胺基酸序列A的長度不等於核酸或胺基酸序列B的長度時，A與B的百分比序列同一性將不等於B與A的百分比序列同一性。

【0077】如本文所用，「藥學上可接受的賦形劑」係指除本文所述之化合物之外的任何成分（例如，能夠懸浮或溶解活性化合物的媒介物），並且具有對患者基本上無毒和無炎的性質。賦形劑可包括例如：抗黏劑、抗氧化劑、黏合劑、塗料、壓縮助劑、崩解劑、染料（著色劑）、潤膚劑、乳化劑、填料（稀釋劑）、成膜劑或塗料、調味劑、香料、助流劑（流動增強劑）、潤滑劑、防腐劑、印刷油墨、吸附劑、懸浮劑或分散劑、甜味劑和水合水。示例性賦形劑包括但不限於：丁基化羥基甲苯（BHT）、碳酸鈣、磷酸鈣（磷酸氫鈣）、硬脂酸鈣、交聯羧甲基纖維素、交聯聚乙烯吡咯啶酮、檸檬酸、交聚維酮、半胱胺酸、乙基纖維素、明膠、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、乳糖、硬脂酸鎂、麥芽糖醇、甘露醇、甲硫胺酸、甲基纖維素、對羥基苯甲酸甲酯、微晶纖維素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯啶酮、聚維酮、預膠化澱粉、對羥基苯甲酸丙酯、棕櫚酸視黃酯、蟲膠、二氧化矽、羧甲基纖維素鈉、檸檬酸鈉、羥基乙酸澱粉鈉、山梨醇、澱粉（玉米）、硬脂酸、蔗糖、滑石、二氧化鈦、維生素A、維生素E、維生素C和木糖醇。

【0078】如本文所用，術語「藥學上可接受的鹽」意指本文所述之任何化合物的化合物的任何藥學上可接受的鹽。例如，本文所述之任何化合物的藥學上可接受的鹽包括在合理的醫學判斷範圍內的那些，其適用於與人和動物的組織接觸而沒有過度的毒性、刺激、過敏反應，並且與合理的益處/風險比相稱。藥學上可接受的鹽係本領域熟知的。例如，藥學上可接受的鹽在Berge等人, J. Pharmaceutical Sciences [醫藥科學雜誌] 66:1-19, 1977和Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use [藥用鹽：性質、選擇和使用], (Eds. P.H. Stahl和C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008中進行了描述。鹽可以在本文所述化合物的最終分離和純化過程中原位製備或藉由使游離鹼基團與合適的有機酸反應單獨製備。本文所述之化合物可以具有可電離基團，以便能夠製備為藥學上可接受的鹽。該等鹽可以是涉及無機酸或有機酸的酸加成鹽，或者在本文所述化合物的酸性形

式的情況下，該等鹽可以由無機鹼或有機鹼製備。通常，化合物作為藥學上可接受的鹽製備或使用，該等藥學上可接受的鹽作為藥學上可接受的酸或鹼的加成產物製備。合適的藥學上可接受的酸和鹼以及製備合適的鹽之方法係本領域熟知的。鹽可以由藥學上可接受的無毒酸和鹼（包括無機和有機酸和鹼）製備。代表性的酸加成鹽包括乙酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一酸鹽和戊酸鹽。代表性的鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉、鋰、鉀、鈣和鎂，以及無毒的銨、季銨和胺陽離子，包括但不限於銨、四甲基銨、四乙基銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺和乙胺。

【0079】 如本文所用，術語「藥物組成物」表示含有與藥學上可接受的賦形劑一起配製的如本文所述之化合物（例如，寡核苷酸藥劑）的組成物，並且該組成物視需要作為用於治療哺乳動物疾病的治療方案的一部分在政府監管機構的批准下製造或銷售。藥物組成物可以被配製成例如用於皮下投與、用於靜脈內投與（例如，作為不含微粒栓子的無菌溶液並且在適合於靜脈內使用的溶劑系統中）；用於鞘內注射；用於腦室內注射；用於實質內注射；用於以單位劑量形式（例如，片劑、膠囊、囊片、膠囊錠或糖漿）口服投與；用於局部投與（例如，作為乳膏、凝膠、洗劑或軟膏）；或任何其他藥學上可接受的製劑。

【0080】 如本文所用，術語「磷酸酯類似物」係指模擬磷酸酯基團的靜電和/或空間性質的化學部分。在一些實施方式中，磷酸酯類似物位於寡核苷酸的5'末端核苷酸處代替5'-磷酸酯，其通常易於酶促去除。在一些實施方式中，5'磷酸酯類似物含有磷酸酶抗性鍵合。磷酸酯類似物的實例包括5'膦酸酯，諸如5'亞甲基膦酸酯（5'-MP）和5'-(E)-乙烯基膦酸酯（5'-VP）。在一些實施方式中，寡核苷酸在5'-末端核苷酸處的糖的4'-碳位置處具有磷酸酯類似物（稱為「4'-磷酸酯類似物」）。4'-磷酸酯類似物的實例係氧甲基膦酸酯（其中氧甲基的氧原子與糖部分結合（例如，在其4'-碳處））或其類似物。參見例如US 2019/0177729，其中每一者的涉及磷酸酯類似物的內容藉由援引併入本文。已針對寡核苷酸的5'端開發了其他修飾（參見例如WO 2011/133871；美國專利號8,927,513；以及Prakash等人 (2015), Nucleic Acids Res. [核酸研究], 43(6):2993-3011，其中每一者的涉及磷酸酯類似物的內容藉由援引併入本文）。

【0081】 如本文所用，術語「探針」係指能夠選擇性結合特定序列的任何分子，例如，核酸分子，諸如mRNA。探針可以使用本領域熟知且常規之方法合成或衍生自適當的生物製劑。探針可以專門設計用於標記。可用作探針的分子的實例包括但不限於RNA、DNA、蛋白質、抗體和有機分子。

【0082】 如本文所用，術語基因的「降低的表現」係指與適當的參比細胞或受試者相比，細胞或受試者中由基因編碼的RNA轉錄物或蛋白質的量的降低和/或基因活性的量的降低。例如，與未用RNAi寡核苷酸處理的細胞相比，用RNAi寡核苷酸（例如，具有與*CFB* mRNA序列互補的反義股的RNAi寡核苷酸）處理細胞的行為可導致RNA轉錄物、蛋白質和/或活性（例如，由*CFB*基因編碼）的量的降低。類似地，如本文所用，「降低表現」係指導致基因（例如，*CFB*）表現降低的行為。表現的降低可以藉由CFB的血清濃度的降低（例如，相對於例如未與本文所述之寡核苷酸接觸的細胞）來評估，如本文所述。替代性地，表現

的降低可以藉由*CFB* mRNA的轉錄和/或翻譯水平的降低（例如，相對於例如未與本文所述之寡核苷酸接觸的細胞，降低至少1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、55%或60%或更多，諸如降低1%-60%或更多的範圍）來評估。可以使用WIESLAB®補體測定、ELISA測定、溶血測定或本領域已知的測定來測量CFB表現的減少。

【0083】「參比」係指用於比較蛋白質或mRNA水平或活性的任何有用的參比。參比可以是用於比較目的的任何樣本、標準品、標準曲線或水平。參比可以是正常參比樣本或參比標準品或水平。「參比樣本」可以是例如對照，例如預定的陰性對照值，諸如「正常對照」或取自同一受試者的先前樣本；來自正常健康受試者的樣本，例如正常細胞或正常組織；來自未患有疾病的受試者的樣本（例如，細胞或組織）；來自被診斷患有疾病但尚未用本文所述之化合物治療的受試者的樣本；來自已經用本文所述之化合物治療的受試者的樣本；或已知正常濃度的純化的寡核苷酸或蛋白質（例如，本文所述之任一種）的樣本。「參比標準品或水平」係指源自參比樣本的值或數字。「正常對照值」係指示非疾病狀態的預定值，例如健康對照受試者中預期的值。通常，正常對照值表示為範圍(「介於X和Y之間」）、高閾值（「不高於X」）或低閾值（「不低於X」）。具有特定生物標誌物的正常對照值內的測量值的受試者通常被稱為該生物標誌物的「在正常限度內」。正常參比標準品或水平可以是源自未患有疾病或障礙(例如，與補體途徑活化或失調相關的疾病或障礙）的正常受試者的值或數字；已經用本文所述之化合物治療的受試者。在一些實施方式中，參比樣本、標準品或水平藉由以下標準中的至少一個與受試者樣本匹配：年齡、體重、性別、疾病階段和總體健康狀況。在正常參考範圍內的純化的寡核苷酸或蛋白質（例如，本文所述之任一種）的水平的標準曲線也可用作參考。

【0084】 如本文所用，術語「互補區域」係指寡核苷酸的反義股上與基因、初級轉錄物、序列（例如，靶序列，例如，CFB核苷酸序列）或加工的mRNA的全部或一部分基本上互補以便干擾內源基因（例如，*CFB*）的表現的區域。在互補區域與靶序列不完全互補的情況下，錯配可以在分子的內部或末端區域。通常，最耐受的錯配在末端區域，例如，在寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）的5'-和/或3'-末端的5、4、3或2個核苷酸內。

【0085】 如本文所用，術語「核糖核苷酸」係指具有核糖作為其戊糖的核苷酸，其在其2'位置處含有羥基。經修飾的核糖核苷酸係具有除2'位置之外的原子的一個或多個修飾或取代的核糖核苷酸，包括核糖、磷酸酯基團或鹼基中的修飾或取代。

【0086】 如本文所用，術語「RNAi寡核苷酸」係指 (a) 具有有義股（乘客）和反義股（嚮導）的雙股寡核苷酸，其中反義股或反義股的一部分被Argonaute 2（Ago2）內切核酸酶用於切割靶mRNA，或 (b) 具有單條反義股的單股寡核苷酸，其中反義股（或反義股的一部分）被Ago2內切核酸酶用於切割靶mRNA。在一些實施方式中，RNAi寡核苷酸包括含有如本文所定義的術語的核苷的環區，諸如莖環。RNAi寡核苷酸包括例如dsRNA、siRNA和shRNA，它們藉由RNA誘導的緘默複合物（RISC）途徑介導RNA轉錄物的靶向切割。RNAi寡核苷酸藉由稱為RNA干擾（RNAi）的過程指導mRNA的序列特異性降解。RNAi寡核苷酸降低細胞中C3的表現，該細胞例如受試者諸如哺乳動物受試者中的細胞。通常，RNAi寡核苷酸的大部分核苷係核糖核苷，但如本文詳細描述的，每條股或兩條股還可以包含一個或多個非核糖核苷，例如，去氧核糖核苷和/或替代核苷。RNAi寡核苷酸基本上係雙鏈體形式。在一些實施方式中，RNAi寡核苷酸的雙股體區域的互補鹼基配對在共價分離的核酸股的反平行核苷酸序列之間形成。在一些實施方式中，RNAi寡核苷酸的雙股體區域的互補鹼基配對在共價連接的核酸股的反

平行核苷酸序列之間形成。在一些實施方式中，RNAi寡核苷酸的雙股體區域的互補鹼基配對由折疊（例如，藉由髮夾）以提供鹼基配對在一起的互補反平行核苷酸序列的單條核酸股形成。在一些實施方式中，RNAi寡核苷酸包含兩條彼此完全雙股化的共價分離的核酸股。然而，在一些實施方式中，RNAi寡核苷酸包含兩條共價分離的核酸股，它們部分雙股化，例如，在一端或兩端具有突出端。在一些實施方式中，RNAi寡核苷酸包含部分互補的反平行核苷酸序列，並且因此可以具有一個或多個錯配，其可以包括內部錯配或末端錯配。

【0087】 如本文所用，術語「有義股」和「乘客股」係指包含與反義股的區域基本上互補的區域的dsRNA的股。與反義股的區域互補的有義股的區域與靶基因（例如，*CFB*基因）的一部分至少85%（例如，86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%和100%）相同。例如，有義股可具有與SEQ ID NO: 12的一部分至少85%相同的區域，例如，至少10至36個核苷酸，例如，10至31個核苷酸、10至26個核苷酸、10至20個核苷酸或10至15個核苷酸的長度。

【0088】 術語「siRNA」和「短干擾RNA」也稱為「小干擾RNA」，係指長度為約10-50個核苷酸的RNA藥劑，視需要RNAi藥劑，該等股視需要具有包含例如1、2或3個突出連接的核苷的突出端，其能夠指導或介導RNA干擾。天然存在的siRNA藉由細胞的RNAi機制（例如，Dicer或其同源物）從較長的dsRNA分子（例如，長度 > 25個連接的核苷）產生。

【0089】 如本文所用，術語「股」係指藉由核苷酸間鍵合（例如，磷酸二酯鍵合、硫代磷酸酯鍵合）連接在一起的單個連續核苷酸序列。在一些實施方式中，股具有兩個自由端，例如，5'端和3'端。

【0090】 如本文所用，術語「受試者」係指可以投與根據本揭露之組成物的任何生物體，例如，用於實驗、診斷、預防和/或治療目的。典型的受試者包

括任何動物（例如，哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、兔、非人靈長類動物和人）。受試者可能尋求或需要治療、要求治療、正在接受治療、將來會接受治療、或係因特定疾病或病症而接受過訓練有素的專業人員護理的人或動物。

【0091】「糖」或「糖部分」包括具有呋喃糖環的天然存在的糖。糖還包括「替代糖」，定義為能夠替代核苷的呋喃糖環的結構。在某些實施方式中，替代糖係非呋喃糖（或4'-取代的呋喃糖）環或環系統或開放系統。此類結構包括相對於天然呋喃糖環（諸如六元環）的簡單變化，或者可能更複雜，如在肽核酸中使用的非環系統的情況。替代糖還可以包括糖替代物，其中呋喃糖環已被另一個環系統（例如，味啉代或己糖醇環系統）替代。可用於製備具有模體的寡核苷酸的糖部分包括但不限於β-D-核糖、β-D-2'-去氧核糖、取代糖（諸如2'、5'和雙取代糖）、4'-S-糖（諸如4'-S-核糖、4'-S-2'-去氧核糖和4'-S-2'-取代核糖）、雙環替代糖（諸如2'-O-CH_2-4'或2'-O-$(CH_2)_2$-4'橋接核糖衍生的雙環糖）和糖替代物（諸如當核糖環已被味啉代或己糖醇環系統替代時）。在每個位置處使用的雜環鹼基和核苷間鍵合的類型係可變的，並且不是決定模體的因素。在大多數具有替代糖部分的核苷中，通常保持雜環核鹼基以允許雜交。

【0092】如本文所用，術語「莖環」係指寡核苷酸的一個區域，其中當一個區域在5'至3'方向上讀取並且另一個區域在3'至5'方向上讀取時，兩個區域具有互補核苷酸序列，並且兩個區域之間的核苷酸形成不配對的環。莖環區域也可稱為髮夾或髮夾環。

【0093】如本文所用，術語「股」係指包含連接的核苷股的寡核苷酸。「包含核鹼基序列的股」係指包含由使用標準核鹼基命名法提及的序列描述的連接核苷的股的寡核苷酸。

【0094】如本文所用，術語「合成的」係指人工合成的（例如，使用機器（例如，固態核酸合成儀））或以其他方式不是源自正常產生分子的天然來源（例如，細胞或生物體）的核酸或其他分子。

【0095】如本文所用，術語「靶」或「靶向」係指能夠特異性結合*CFB*基因或編碼CFB基因產物的*CFB* mRNA的寡核苷酸。例如，它係指能夠藉由熟悉該項技術者已知之方法（例如，在反義和RNA干擾領域）抑制所述基因或所述mRNA（例如，藉由降低由該基因或mRNA編碼的蛋白質的水平）的寡核苷酸。

【0096】如本文所用，術語「靶向配體」係指選擇性地結合感興趣的組織或細胞的同源分子（例如，受體）並且可與另一種物質軛合以將另一種物質靶向感興趣的組織或細胞的分子（例如，碳水化合物、胺基糖、膽固醇、多肽或脂質）。例如，在一些實施方式中，靶向配體可以與寡核苷酸或包含寡核苷酸的載體（例如，病毒載體）軛合，用於將寡核苷酸靶向感興趣的特定組織或細胞。在一些實施方式中，靶向配體選擇性地結合細胞表面受體。因此，在一些實施方式中，靶向配體當與寡核苷酸或載體軛合時，藉由選擇性結合細胞表面上表現的受體和細胞對包含寡核苷酸、靶向配體和受體的複合物的內體內化，促進寡核苷酸遞送至特定細胞中。在一些實施方式中，靶向配體藉由連接子與寡核苷酸軛合，該連接子在細胞內化之後或期間被切割，使得寡核苷酸從細胞中的靶向配體釋放。

【0097】如本文所用，術語「四環」係指增加由核苷酸側翼序列雜交形成的相鄰雙鏈體的穩定性的環。當相鄰莖雙鏈體的解鏈溫度（Tm）升高高於平均的預期相鄰莖雙鏈體的Tm時，從由隨機選擇的核苷酸序列組成的具有可比長度的一組環中可檢測到穩定性的增加。例如，四環可賦予包含長度為至少2個鹼基對的雙鏈體的髮夾在10 mM $NaHPO_4$中至少50°C、至少55°C、至少56°C、至少58°C、至少60°C、至少65°C或至少75°C的解鏈溫度。在一些實施方式中，四環可藉由堆疊相互作用穩定相鄰莖雙鏈體中的鹼基對。此外，四環中核苷酸之間的

相互作用包括但不限於非沃森-克裡克鹼基配對、堆疊相互作用、氫鍵和接觸相互作用（Cheong等人, Nature [自然] 1990年8月16日; 346(6285):680-2；Heus和Pardi, Science [科學] 1991年7月12日; 253(5016):191-4）。在一些實施方式中，四環包含3至6個核苷酸或由3至6個核苷酸組成，並且通常為4至5個核苷酸。在某些實施方式中，四環包含三、四、五或六個核苷酸或由三、四、五或六個核苷酸組成，該等核苷酸可以被修飾或不被修飾（例如，其可以與或不與靶向部分軛合）。在一個實施方式中，四環由四個核苷酸組成。任何核苷酸都可以用於四環，並且該等核苷酸的標準IUPAC-IUB符號可以如Cornish-Bowden (1985) Nucl. Acids Res. [核酸研究] 13: 3021-3030中所述使用。例如，字母「N」可用於表示任何鹼基可以位於該位置，字母「R」可用於表示A（腺嘌呤）或G（鳥嘌呤）可以位於該位置，而「B」可用於表示C（胞嘧啶）、G（鳥嘌呤）或T（胸腺嘧啶）可以位於該位置。四環的實例包括環的UNCG家族（例如，UUCG）、四環的GNRA家族（例如，GAAA）和CUUG四環。（Woese等人, Proc Natl Acad Sci USA. [美國國家科學院院刊] 1990年11月; 87(21):8467-71；Antao等人, Nucleic Acids Res. [核酸研究] 1991年11月11日; 19(21):5901-5）。DNA四環的實例包括四環的d(GNNA)家族（例如，d(GTTA)、d(GNRA)）家族、四環的d(GNAB)家族、四環的d(CNNG)家族和四環的d(TNCG)家族（例如，d(TTCG)）。參見例如：Nakano等人Biochemistry [生物化學], 41 (48), 14281-14292, 2002. SHINJI等人Nippon Kagakkai Koen Yokoshu第78卷; 第2期; 第731頁 (2000)，它們的相關揭露內容藉由援引併入本文。在一些實施方式中，四環包含在帶切口的四環結構內。

【0098】「治療有效量」或「預防有效量」係指產生期望的局部或全身作用的本揭露之寡核苷酸組成物（例如，RNAi寡核苷酸諸如dsRNA）的量（以單劑量或以多劑量投與）。例如，治療由補體途徑活化或失調引起的疾病的一種或

多種症狀。在本揭露之方法中使用的寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）可以按足以產生適用於此類治療的合理益處/風險比的量投與。

【0099】 如本文所用，術語「治療」係指為有需要的受試者提供護理的行為，例如，藉由向受試者投與治療劑（例如，本文所述之寡核苷酸），目的是相對於現有病症（例如，疾病、障礙）改善受試者的健康和/或福祉，或預防或降低病症發生的可能性。在一些實施方式中，治療涉及降低受試者經歷的病症（例如，疾病、障礙）的至少一種體征、症狀或促成因素的頻率或嚴重性。在一些實施方式中，本文所述之核酸或RNAi寡核苷酸藥劑（例如，dsRNA）用於控制補體途徑障礙（例如，由CFB的活化或失調引起的疾病或障礙）的細胞和臨床表現。

【實施方式】

序列表

【0100】 本申請與電子格式的序列表一起提交。該序列表以創建於2022年7月7日的名稱為50694-092003_Sequence_Listing_7_7_22_ST26.xml的檔形式提供，其大小為354千位元組。電子格式的序列表中的資訊藉由援引以其全文併入本文。

【0101】 本文描述了靶向補體因子B（CFB）的寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸），包括有義股寡核苷酸和反義股寡核苷酸，及其藥學上可接受的鹽，已知補體因子B在替代補體途徑活化中發揮作用。可以投與寡核苷酸以降低細胞（例如，肝細胞）或受試者（例如，人）中CFB的水平和/或活性。例如，寡核苷酸可以在體內投與並且可以被細胞（例如，肝細胞；諸如藉由結合唾液酸糖蛋白受體（ASGPR））內化。細胞內化後，寡核苷酸可以被RNA誘導的緘默複合物（RISC）結合並靶向*CFB* mRNA，從而引發*CFB* mRNA的降解並阻斷其翻譯。

【0102】由替代補體失調介導的疾病通常是補體過度活化的結果。本文描述了藉由投與本文所述之寡核苷酸來治療由補體途徑活化或失調介導或與之相關的疾病之方法，該等寡核苷酸降低CFB的表現水平和/或活性。可由本文所述之寡核苷酸和組成物治療的由補體途徑活化或失調介導或與之相關的障礙的實例包括例如皮膚病症、神經病症、腎病學病症、急性護理、風濕性病症、肺病症、皮膚病學病症、血液學病症和眼科病症，例如，陣發性睡眠性血紅素尿症（PNH）、C3腎絲球病變（C3G）、免疫球蛋白A腎病（IgAN）、包括原發性膜性腎病（MN）在內的MN、大腸桿菌誘導的或典型的溶血性尿毒性症候群（HUS）、非典型溶血性尿毒性症候群（aHUS）、年齡相關性黃斑點退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病變、眼色素層炎、中間性眼色素層炎、白塞氏眼色素層炎、色素性視網膜炎、黃斑水腫、多灶性脈絡膜炎、福格特-小柳-原田綜合症、鳥槍彈樣脈絡膜視網膜病變、交感性眼炎、眼部瘢痕性類天皰瘡、眼部天皰瘡、非關節炎缺血性視神經病變、術後炎症、視網膜靜脈阻塞、神經障礙、多發性硬化、中風、格林巴厘綜合症、創傷性腦損傷、巴金森氏病、血液透析併發症、超急性同種異體移植物排斥反應、異種移植物排斥反應、IL-2治療期間白細胞介素-2誘導的毒性反應、炎症性障礙、自體免疫性疾病的炎症、克羅恩氏病、成人呼吸窘迫症候群、心肌炎、缺血性再灌注後病症、心肌梗塞、球囊血管成形術、心肺分流術或腎分流術中的泵後綜合症、動脈粥樣硬化、血液透析、腎缺血、主動脈重建後腸系膜動脈再灌注、傳染病或敗血症、免疫複合物障礙和自體免疫性疾病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡（SLE）、SLE腎炎、增生性腎炎、肝纖維化、溶血性貧血、重症肌無力、組織再生、神經再生、呼吸困難、咯血、急性呼吸窘迫症候群（ARDS）、氣喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、肺氣腫、肺栓塞和梗塞、肺炎、纖維化性粉塵病、肺纖維化、過敏、支氣管收縮、過敏性肺炎、寄生蟲病、古巴士德氏症候群、肺血管炎、寡免疫性血管炎、免疫複合物相關炎症、抗磷脂質症

候群、腎小球性腎炎、肥胖、關節炎、自體免疫性心臟病、炎症性腸病、缺血再灌注損傷、巴拉克爾-西蒙斯綜合症、血液透析、抗中性粒細胞胞質抗體（ANCA）血管炎、冷凝球蛋白血症、牛皮癬、移植術、中樞神經系統疾病諸如阿爾茨海默氏病和其他神經退行性疾病、密度沉積病、起泡性皮膚病、膜性增生性腎絲球腎炎II型（MPGN II）、慢性移植物抗宿主疾病、費耳蒂綜合症、壞疽性膿皮病（PG）、化膿性汗腺炎（HS）、肺動脈高壓、原發性乾燥綜合症、原發性膽汁性膽管炎、常染色體顯性遺傳性多囊腎病和髓鞘少突膠質細胞糖蛋白抗體病（MOGAD）。

【0103】本文所述之組成物和方法的特徵在於包含有義股和反義股的寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）及其藥學上可接受的鹽（例如，其鈉鹽），該有義股和反義股與*CFB*基因（例如，人*CFB*基因）的區域具有基本序列同一性。

【0104】寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）可用於調節補體途徑活性，例如，藉由降低細胞（例如，肝細胞）中CFB的水平和/或活性，該細胞諸如有需要的受試者（例如，人）中的細胞。寡核苷酸藥劑靶向補體途徑的CFB，並保持替代、經典和凝集素途徑的其他途徑的活化（保護）完整。因此，本揭露之特徵在於用於治療由補體途徑活化或失調介導的疾病或障礙（例如，由CFB的活化或失調介導的疾病或障礙）的組成物和方法。

補體因子B靶序列

【0105】本文提供了可用於實現治療益處的基於寡核苷酸的*CFB*表現抑制劑。藉由檢查*CFB* mRNA（參見例如實例1）以及體外和體內測試，已經發現*CFB* mRNA的序列可用作靶向序列，因為它們可經受基於寡核苷酸的抑制。例如，*CFB*靶序列可以包括SEQ ID NO: 13或14中所示的序列或可以由該等所示的序列組成，該等所示的序列分別對應於具有參考序列NM_001710.6（SEQ ID NO: 12）的智人補體因子B的核苷酸1827-1845和489-507。該等*CFB*序列可以分別是化合物A和化合物B的靶序列，以及本文所述之與其具有高達85%序列同一性的其變

體。化合物A和B（以及本文所述之它們的變體）也可以有效地靶向具有參考序列XM_015122636.2的恒河猴（*Rhesus macaque*）CFB。此外，*CFB*靶序列可以包括SEQ ID NO: 31中所示的序列或可以由該所示的序列組成，該所示的序列對應於具有參考序列NM_008198.2（SEQ ID NO: 32）的小家鼠（*mus musculus*）補體因子B的核苷酸770-789，其係化合物J的靶標（例如，具有SEQ ID NO: 15的有義序列和SEQ ID NO: 16的反義序列的RNAi寡核苷酸）。化合物J還可以靶向具有參考序列NM_212466.3的褐家鼠（*Rattus norvegicus*）補體CFB。為了抑制*CFB* mRNA表現和隨後的CFB蛋白表現，可以使用本文所述之寡核苷酸諸如dsRNA藥劑靶向*CFB* mRNA的該等區域。

【0106】在一些實施方式中，本文所述之寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）藥劑的反義股可以被設計成具有與*CFB* mRNA互補的區域（例如，在*CFB* mRNA的靶序列內），用於靶向細胞中的mRNA並抑制其表現。互補區域通常具有合適的長度和鹼基含量以促進寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）或其股退火至*CFB* mRNA，從而抑制其轉錄。互補區域的長度可以是至少11個，例如，至少12個、至少13個、至少14個、至少15個、至少16個、至少17個、至少18個、至少19個或至少20個核苷酸。例如，本文提供的寡核苷酸可具有長度在12至30（例如，12至30、12至22、15至25、17至21、18至27、19至27或15至30）個核苷酸範圍內的與*CFB* mRNA的互補區域。因此，本文提供的寡核苷酸可具有長度為12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30個核苷酸的與*CFB*的互補區域。在一些情況下，本文提供的寡核苷酸可具有長度為19個核苷酸的與*CFB* mRNA的互補區域。

【0107】在某些情況下，本揭露之寡核苷酸藥劑可包含與SEQ ID NO: 12中所示的序列至少部分互補的互補區域（例如，在RNAi寡核苷酸的反義股上）。例如，本文揭露的寡核苷酸可包含與SEQ ID NO: 12中所示的序列完全互補的互

補區域（例如，在RNAi寡核苷酸的反義股上）。寡核苷酸的互補區域（例如，在RNAi寡核苷酸的反義股上）可以與SEQ ID NO: 12中所示序列的長度在12至20（例如，12至20、12至18、12至16、12至14、14至20、14至18、14至16、16至20、16至18或18至20）個核苷酸的範圍內的連續核苷酸序列互補。在一些實施方式中，寡核苷酸的互補區域（例如，在RNAi寡核苷酸的反義股上）可以與SEQ ID NO: 12中所示序列的長度為19個核苷酸的連續核苷酸序列互補。在某些實施方式中，寡核苷酸的互補區域（例如，RNAi寡核苷酸的反義股）可以與SEQ ID NO: 12中所示序列的長度為20個核苷酸的連續核苷酸序列互補。

【0108】 與SEQ ID NO: 12中所示的序列的連續核苷酸互補的寡核苷酸的互補區域可以跨越反義股全長的一部分。例如，與SEQ ID NO: 12中所示的序列的連續核苷酸互補的寡核苷酸的互補區域可以跨越反義股全長的至少85%（例如，至少86%、至少90%、至少95%和至少99%）。在某些實施方式中，與SEQ ID NO: 12中所示的連續核苷酸互補的寡核苷酸的互補區域可以跨越反義股的全長。

【0109】 與*CFB* mRNA的互補區域與*CFB* mRNA的相應序列相比可具有一個或多個錯配。例如，寡核苷酸（例如，長度為20至50個核苷酸的寡核苷酸，諸如長度為20-25個核苷酸（例如，長度為22個核苷酸）的寡核苷酸）上的互補區域可具有至多1個、至多2個、至多3個、至多4個或至多5個錯配，條件係其在適當的雜交條件下保持與*CFB* mRNA形成互補鹼基對的能力。替代性地，寡核苷酸的互補區域可具有不超過1個、不超過2個、不超過3個、不超過4個或不超過5個錯配，條件係其在適當的雜交條件下保持與*CFB* mRNA形成互補鹼基對的能力。如果在互補區域中存在多於一個錯配，則錯配可以連續定位（例如，連續2、3、4或5個）或散佈在整個互補區域，條件係寡核苷酸在適當的雜交條件下保持與*CFB* mRNA形成互補鹼基對的能力。例如，寡核苷酸藥劑可包含這樣的有義寡核苷酸，其具有相對於SEQ ID NO: 12的相應*CFB*序列具有至多1、2、3、4或5個錯

配的SEQ ID NO: 4的序列及其變體，或相對於SEQ ID NO: 4的序列具有至多1、2、3、4或5個錯配的SEQ ID NO: 6的相應反義序列及其變體。

寡核苷酸類型

【0110】在本揭露之方法中存在可用於靶向CFB的寡核苷酸的多種結構，包括RNAi、反義miRNA、shRNA等。本文或別處描述的任何結構可用作摻入或靶向本文描述的序列（例如，CFB的熱點序列，諸如SEQ ID NO: 13和14的那些）的框架。

【0111】本文所述之組成物係寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸），其編碼靶向*CFB* mRNA（例如，SEQ ID NO: 12）的抑制性構建體（例如，編碼其的核酸載體）。用於降低*CFB*表現的寡核苷酸可以參與dicer參與的上游或下游的RNA干擾（RNAi）途徑。例如，已經開發了長度為19-25個核苷酸並且具有有義股或反義股（具有介於1和5個核苷酸之間的3'突出端）中的至少一種的寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）（參見例如美國專利號8,372,968，其藉由援引併入本文）。還開發了被dicer加工以產生活性RNAi產物的更長的寡核苷酸（參見例如美國專利號8,883,996，其藉由援引併入本文）。此外，已經產生了延長的寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸），其中反義股和有義股中的任一條或兩條的5'或3'端中的任一者或兩者延伸超過雙股體靶向區域，使得有義股或反義股包括熱力學穩定的四環結構（參見例如美國專利號8,513,207和8,927,705，以及WO 2010033225，該等寡核苷酸的揭露內容藉由援引併入本文）。此類結構可以包括在分子的5'和3'端中的一者或兩者上的單股延伸，以及RNAi延伸。

【0112】另外地或替代性地，本文提供的寡核苷酸可以被設計成參與dicer參與的下游的RNA干擾途徑，即在dicer切割之後。此類寡核苷酸可以具有在有義股的3'端處包含1、2或3個核苷酸的突出端。此類寡核苷酸（諸如siRNA）可以包括與靶RNA（例如，SEQ ID NO: 13和14）反義的22個核苷酸的嚮導股和互補

的乘客股，其中兩條股退火以形成20個bp的雙股體和在3'端的任一端或兩端的2個核苷酸突出端。也可以使用較長的寡核苷酸設計，包括具有23個核苷酸的嚮導股和21個核苷酸的乘客股的寡核苷酸，其中在乘客股的3'-端和嚮導股的5'-端上有一個鈍端，並且在乘客股的5'-端和嚮導股的3'-端的分子的左側上有兩個核苷酸3'-嚮導股突出端。在此類分子中，有一個21個鹼基對的雙鏈體區域（參見美國專利號9,012,138、9,012,621和9,193,753，其關於較長的寡核苷酸的揭露內容藉由援引併入本文）。

【0113】 如本文所揭露的寡核苷酸可包含長度均在17至26（例如，17至26、20至25或21-23）個核苷酸範圍內的有義股和反義股。例如，本文揭露的寡核苷酸可包含長度均在19-22個核苷酸範圍內的有義股和反義股。有義股和反義股的長度也可以相等。替代性地，寡核苷酸可包含有義股和反義股，使得在有義股或反義股任一者上或有義股和反義股兩者上有一個3'-突出端。例如，有義股、反義股或有義股和反義股兩者上的3'突出端的長度可以是1或2個核苷酸。在一些實施方式中，寡核苷酸具有22個核苷酸的反義股和20個核苷酸的有義股，其中在分子的「右」側（即，在乘客股的3'-端和嚮導股的5'-端）有一個鈍端，並且在分子的「左」側（即，在乘客股的5'-端和嚮導股的3'-端）有兩個核苷酸3'-嚮導股突出端。在此類分子中，可以存在例如20個鹼基對的雙鏈體區域。

【0114】 與本文揭露的組成物和方法一起使用的其他寡核苷酸設計包括例如16聚體siRNA（參見例如Nucleic Acids in Chemistry and Biology. [化學和生物學中的核酸] Blackburn（編輯）, Royal Society of Chemistry [英國皇家化學學會], 2006）、shRNAs（例如，具有19個bp或較短的莖；參見例如Moore等人Methods Mol. Biol. [分子生物學方法] 2010; 629:141-158）、鈍性siRNA（例如，長度為19個bp；參見：例如，Kraynack和Baker, RNA第12卷, 第163-176頁 (2006)）、不對稱siRNA（aiRNA；參見例如Sun等人Nat. Biotechnol. [自然生物技術] 26, 1379–

1382 (2008)）、不對稱的較短雙鏈體siRNA（參見例如，Chang等人, Mol Ther. [分子治療] 2009年4月; 17(4): 725-32）、叉形siRNA（參見例如Hohjoh, FEBS Letters [歐洲生物化學聯合會雜誌], 第557卷, 第1-3期; 2004年1月, 第193-198頁）、單股siRNA（Elsner；Nature Biotechnology [自然生物技術] 30, 1063 (2012)）、啞鈴形環狀siRNA（參見例如Abe等人J Am Chem Soc [美國化學會誌] 129: 15108-15109 (2007)）和小的內部分段的干擾RNA（siRNA；參見例如Bramsen等人, Nucleic Acids Res. [核酸研究] 2007年9月; 35(17): 5886–5897）。前述參考文獻中的每一篇中的相關揭露內容藉由援引以其全文併入本文。可在一些實施方式中用於降低或抑制CFB表現的寡核苷酸結構的其他非限制性實例係微RNA（miRNA）、短髮夾RNA（shRNA）和短siRNA（參見Hamilton等人, Embo J. [歐洲分子生物學學會雜誌], 2002, 21(17): 4671-4679；還參見美國專利申請公佈號2009/0099115）。

寡核苷酸

【0115】 用於藉由RNAi途徑靶向*CFB*表現的寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）通常具有彼此形成雙股體的有義股和反義股。寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）可以是單股或雙股核糖核酸（dsRNA）。此外，有義股和反義股可以不是共價連接的；例如，寡核苷酸可以在有義股和反義股之間切口。寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）可以是藥學上可接受的鹽的形式。例如，寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）可以是鈉鹽的形式。

【0116】 前述寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）序列表示為可以在細胞內合成的RNA序列；然而，該等序列也可以表示為可以併入本揭露之載體中的相應DNA（例如，cDNA）。熟悉該項技術者應當理解，除了用胸苷取代尿苷之外，cDNA序列等同於mRNA序列，並且可用於本文的相同目的，即生成用於抑制*CFB* mRNA表現的反義寡核苷酸。在DNA的情況下，含有反義核酸的多核苷酸係DNA序列。DNA序列可以對應於化合物A或化合物B的反義股，並且可以分別具有

SEQ ID NO: 34或SEQ ID NO: 36的多核苷酸序列，或者可以與其具有至少85%或更多的序列同一性。DNA序列可以對應於化合物A或化合物B的有義股，並且可以分別具有SEQ ID NO: 33或SEQ ID NO: 35的多核苷酸序列，或者可以與其具有至少85%或更多的序列同一性。在RNA載體的情況下，轉基因盒摻入了本文所述之反義DNA序列的RNA等同物。

【0117】 在某些實施方式中，有義股可以包含與SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5具有至少85%（例如，至少87%、至少90%、至少95%、至少97%和至少99%）序列同一性的寡核苷酸序列。例如，有義股可以包含SEQ ID NO: 4的寡核苷酸序列，如化合物B的情況。在其他實施方式中，有義股可以包含與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 2具有至少85%（例如，至少87%、至少90%、至少95%、至少97%和至少99%）序列同一性的寡核苷酸序列。例如，有義股可以包含SEQ ID NO: 1的寡核苷酸序列，如化合物A的情況。

【0118】 在一些實施方式中，反義股可以包含與SEQ ID NO: 6具有至少85%（例如，至少87%、至少90%、至少95%、至少97%和至少99%）序列同一性的寡核苷酸序列。在其他實施方式中，反義股可以包含與SEQ ID NO: 3具有至少85%（例如，至少87%、至少90%、至少95%、至少97%和至少99%）序列同一性的寡核苷酸序列。例如，反義股可以包含SEQ ID NO: 6的寡核苷酸序列，如化合物B的情況，和/或反義股可以包含SEQ ID NO: 3的寡核苷酸序列，如化合物A的情況。

【0119】 此外，有義股可以包含與SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5具有至少85%（例如，至少87%、至少90%、至少95%、至少97%和至少99%）序列同一性的寡核苷酸序列，並且反義股可以包含與SEQ ID NO: 6具有至少85%（例如，至少87%、至少90%、至少95%、至少97%和至少99%）序列同一性的寡核苷酸序列。寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）可以含有包含SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO:

5的寡核苷酸序列的有義股和包含SEQ ID NO: 6的寡核苷酸序列的反義股，如圖2C中化合物B所示。

【0120】另外，有義股可以包含與SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 2具有至少85%（例如，至少87%、至少90%、至少95%、至少97%和至少99%）序列同一性的寡核苷酸序列，並且反義股可以包含與SEQ ID NO: 3具有至少85%（例如，至少87%、至少90%、至少95%、至少97%和至少99%）序列同一性的寡核苷酸序列。此外，寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）可以含有包含SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 2的寡核苷酸序列的有義股和包含SEQ ID NO: 3的寡核苷酸序列的反義股，如圖1C中化合物A所示。

【0121】此外，有義股可以包含SEQ ID NO: 37的寡核苷酸序列，並且反義股可以包含SEQ ID NO: 38的寡核苷酸序列，如下所示。

有義股（SEQ ID NO: 37）：

5' mA-S-mC-mA-mA-mU-mG-mU-fG-fA-fG-fU-mG-mA-mU-mG-mA-mG-mA-mU-mA-mG-mC-mA-mG-mC-mC-mG-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-[ademA-GalNAc]-mG-mG-mC-mU-mG-mC 3'

雜交至：

反義股（SEQ ID NO: 38）：

5' [Me膦酸酯-4*O*-mU]-S-fA-S-fU-fC-fU-mC-fA-mU-mC-fA-mC-mU-mC-fA-mC-mA-mU-mU-mG-mU-S-mG-S-mG 3'

【0122】其中mX係2'-*O*-甲基核糖核苷酸，fX係2'-氟-去氧核糖核苷酸，[ademA-GalNAc]係2'-*O*-GalNAc-修飾的腺苷，[Me膦酸酯-4*O*-mU]係4'-*O*-單甲基膦酸酯-2'-*O*-甲基尿苷，「-」表示磷酸二酯鍵合，並且「-S-」表示硫代磷酸酯鍵合，如圖2D中所示。在一些實施方式中，反義股可以是SEQ ID NO: 38的藥學上

可接受的鹽（例如，鈉鹽）。在一些實施方式中，有義股可以是SEQ ID NO: 37的藥學上可接受的鹽（例如，鈉鹽）。

【0123】有義股可以包含與SEQ ID NO: 15具有至少85%（例如，至少87%、至少90%、至少95%、至少97%和至少99%）序列同一性的寡核苷酸序列，並且反義股可以包含與SEQ ID NO: 16具有至少85%（例如，至少87%、至少90%、至少95%、至少97%和至少99%）序列同一性的寡核苷酸序列。例如，寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）可以含有包含SEQ ID NO: 15的寡核苷酸序列的有義股和包含SEQ ID NO: 16的寡核苷酸序列的反義股，如化合物J所示。有關有義股和反義股對的實例，參見表1。

[表1]：靶向*CFB* mRNA的RNAi寡核苷酸

構建體	**有義股**	**SEQ ID NO:**	**反義股**	**SEQ ID NO:**	**靶序列核苷酸（*CFB* mRNA）**
1	CAGGAAUUCCUGAAUUUUAAGCAGCCGAAAGGCUGC	1	UUAAAAUUCAGGAAUUCCUGGG	3	SEQ ID NO: 12的1827-1845
2	CAGGAAUUCCUGAAUUUUAA	2	UUAAAAUUCAGGAAUUCCUGGG	3	
3	ACAAUGUGAGUGAUGAGAUAGCAGCCGAAAGGCUGC	4	UAUCUCAUCACUCACAUUGUGG	6	SEQ ID NO: 12的489-507
4	ACAAUGUGAGUGAUGAGAUA	5	UAUCUCAUCACUCACAUUGUGG	6	
5	GUGACCAGAUUUCUUUUCAAGCAGCCGAAAGGCUGC	15	UUUGAAAAGAAAUCUGGUCACGG	16	SEQ ID NO: 32的770-789

【0124】寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）包括在有義股與反義股之間的雙股體區域。在有義股與反義股之間形成的雙股體的長度可以為10至30個核苷酸（例如，長度為10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29和30個核苷酸）。因此，在有義股與反義股之間形成的雙股體的長度可以為15至25個核苷酸（例如，長度為15、16、17、18、19、20、21、22、23、24和25個核苷酸）。在一些實施方式中，雙鏈體區域的長度可以為20個核苷酸。

【0125】有義股上與反義股形成雙股體的區域可以具有與SEQ ID NO: 2和5中任一個的寡核苷酸序列至少85%相同（例如，86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多）的核苷酸序列。例如，有義股上與反義股形成雙股體的區域可以具有SEQ ID NO: 2和5中任一個的寡核苷酸序列。

【0126】此外，在有義股與反義股之間形成的雙股體可以不跨越有義股和/或反義股的全長。

【0127】寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）可以包含長於22個核苷酸的有義股（例如，長度為23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40個核苷酸），諸如36個核苷酸的有義股，以及長度為18-36個核苷酸的反義股，諸如22個核苷酸的反義股。寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）的長度使得當被dicer酶作用時，結果係被引入成熟RISC中的反義股。

【0128】本文提供的寡核苷酸可以具有一個5'端，其與另一個5'端相比在熱力學上不太穩定。本文提供的寡核苷酸可以是不對稱寡核苷酸，其包含在有義股的3'端的平端和在反義股的3'端的突出端。反義股上的3'突出端長度可以為1-8個核苷酸（例如，長度為1、2、3、4、5、6、7或8個核苷酸）。例如，反義股上的3'突出端的長度可以為兩個核苷酸。通常，用於RNAi的寡核苷酸在反義（嚮導）

股的3'端上具有雙核苷酸突出端；然而，其他突出端也是可能的。在其他實施方式中，3'突出端可以具有1至6個核苷酸，視需要1至5、1至4、1至3、1至2、2至6、2至5、2至4、2至3、3至6、3至5、3至4、4至6、4至5、5至6個核苷酸或1、2、3、4、5或6個核苷酸的長度。在一些情況下，寡核苷酸可以在5'端具有突出端。突出端可以為5'突出端，其包括1至6個核苷酸，視需要1至5、1至4、1至3、1至2、2至6、2至5、2至4、2至3、3至6、3至5、3至4、4至6、4至5、5至6個核苷酸或1、2、3、4、5或6個核苷酸的長度。

【0129】 反義股的3'端上的兩個末端核苷酸可以被修飾。在某些實施方式中。反義股的3'端上的兩個末端核苷酸可以與靶*CFB* mRNA互補。替代性地，反義股的3'端上的兩個末端核苷酸可以與靶*CFB* mRNA不互補。在一些實施方式中，反義股的3'端上的兩個末端核苷酸可以是GG。通常，寡核苷酸的每個3'端上的兩個末端GG核苷酸中的一個或兩個與靶標不互補。

【0130】 在有義股與反義股之間的互補性中可以存在一個或多個（例如，1、2、3、4、5個）錯配。如果在有義股與反義股之間存在多於一個錯配，則它們可以連續定位（例如，連續2、3或更多個），或散佈在整個互補區域。例如，有義股的3'端可以含有一個或多個錯配。因此，可以在有義股的3'端處引入兩個錯配。寡核苷酸有義股3'端處的區段的鹼基錯配或不穩定可能藉由促進dicer的加工而提高RNAi中合成雙股體的效力。

【0131】 應當理解，在一些實施方式中，在描述寡核苷酸或其他核酸的結構時可以參考序列表中提供的序列。在此類實施方式中，與指定序列相比，實際的寡核苷酸或其他核酸可以具有一個或多個替代核苷酸（例如，DNA核苷酸的RNA對應物或RNA核苷酸的DNA對應物）和/或一個或多個經修飾的核苷酸和/或一個或多個經修飾的核苷酸間鍵合和/或一個或多個其他修飾，同時保留與指定序列基本上相同或相似的互補性質。

反義股

【0132】寡核苷酸的反義股可稱為嚮導股。例如，如果反義股可以與RNA誘導的緘默複合物（RISC）接合並結合Argonaute蛋白，或者與一種或多種類似因子接合或結合，並指導靶基因的緘默，則可以將其稱為嚮導股。

【0133】在某些實施方式中，反義股在長度上比有義股具有更少的核苷酸。在一些實例中，本文提供的寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）可具有包含長度為10至40個核苷酸（例如，10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39和40個核苷酸）的反義股。因此，本文提供的寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）可具有包含長度為15至30個核苷酸（例如，15、16、17、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29和30個核苷酸）的反義股。例如，反義股可以包含20至25個核苷酸（例如，20、21、22、23、24和25個核苷酸）長度。在某些實施方式中，反義股的長度可以是22個核苷酸。

【0134】本文揭露的寡核苷酸可以包含反義股，該反義股包含與SEQ ID NO: 12的序列互補的長度為12至22個核苷酸（例如，12、13、14、15、16、17、18、19、20、21和22個核苷酸）的連續序列。例如，寡核苷酸可以包含反義股，該反義股包含與SEQ ID NO: 12的序列互補的長度為15至21個核苷酸（例如，15、16、17、18、19、20和21個核苷酸）的連續序列。在一些實施方式中，寡核苷酸可以包含反義股，該反義股具有與SEQ ID NO: 12的序列互補的長度為19個核苷酸的連續序列。

【0135】本文揭露的寡核苷酸可以包含具有SEQ ID NO: 3或6中任一個的序列的反義股。例如，本文揭露的寡核苷酸可以包含具有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的反義股，如在圖2C所示的化合物B中。在一些實施方式中，反義股可以是SEQ ID NO: 6的藥學上可接受的鹽（例如，鈉鹽）。SEQ ID NO: 6可以具有如圖

2B所示之化學結構。替代性地，反義股可以具有SEQ ID NO: 3的序列，如在圖1C所示的化合物A中。在一些實施方式中，反義股可以是SEQ ID NO: 3的藥學上可接受的鹽（例如，鈉鹽）。

【0136】另外，反義股的5'端的第一位置可以是尿苷。尿苷可以包括磷酸酯類似物；例如，尿苷可以是4'-*O*-單甲基膦酸酯-2'-*O*-甲基尿苷。

有義股

【0137】寡核苷酸的有義股可稱為乘客股。在某些實施方式中，乘客股在長度上比嚮導股具有更多數目的核苷酸。在一些實例中，本文提供的寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）可具有包含長度為10至45個核苷酸（例如，10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44和45個核苷酸）的有義股。因此，本文提供的寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）可具有包含長度為20至50個核苷酸（例如，20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49和50個核苷酸）的有義股。在某些實施方式中，有義股的長度可以是20個核苷酸。在其他實施方式中，有義股的長度可以是36個核苷酸。

【0138】寡核苷酸可以具有有義股，該有義股包含相對於SEQ ID NO: 12的序列長度為7至36個核苷酸（例如，長度為7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35和36個核苷酸）的連續序列。因此，有義股可以包含相對於SEQ ID NO: 12的序列長度為10至30個核苷酸（例如，長度為10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29和30個核苷酸）的連續序列。在一些實施方式中，本文揭露的寡核苷酸可以包含有義股，該有義股包含相對於SEQ ID NO: 12的序列長度為19個核苷酸的連續核苷酸序列。

【0139】有義股可以在其3'-端包含莖環。在一些實施方式中，有義股在其5'端包含莖環。包含莖環的有義股的長度可以在10至50個核苷酸的範圍內（例如，長度為10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49和50個核苷酸）。因此，包含莖環的有義股的長度可以在20至40個核苷酸的範圍內（例如，長度為20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39和40個核苷酸）。例如，包含莖環的有義股的長度可以為36個核苷酸。

【0140】此外，有義股上的莖環區域可以與其自身形成雙股體區域。包含在莖環中的雙鏈體區域的長度可以為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14個核苷酸。例如，包含在莖環中的雙鏈體區域的長度可以為6個核苷酸。莖環可以為寡核苷酸藥劑提供防止降解（例如，酶促降解）的保護，並且可以促進遞送至靶細胞的靶向特性。例如，環可以提供添加的核苷酸，可以對其進行修飾而基本上不影響寡核苷酸的基因表現抑制活性。在某些實施方式中，本文提供了寡核苷酸，其中有義股包含（例如，在其3'-端）如下所示的莖環：S_1-L-S_2，其中S_1與S_2互補，並且其中L在S_1與S_2之間形成長度為至多10個核苷酸（例如，長度為1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個核苷酸）的環。因此，S_1與S_2之間的環的長度可以為4個核苷酸，從而形成四環，如本文所述。在一些實施方式中，S_1區域的長度為6個核苷酸，S_2區域的長度為6個核苷酸，並且L區域為4個核苷酸的四環。

【0141】寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）的有義股可以包含莖環區域和與反義股形成雙股體的區域。莖環區域可以包含與SEQ ID NO: 7的寡核苷酸序列至少85%相同（例如，86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、9%、94%、

95%、96%、97%、98%、99%或更高）的核苷酸序列。在一些實施方式中，莖環區域具有SEQ ID NO: 7的寡核苷酸序列。

【0142】 莖環的環（L）可以是四環（例如，在帶切口的四環結構內）。莖環的環可以具有SEQ ID NO: 8的核苷酸序列。四環可以含有核糖核苷酸、去氧核糖核苷酸、經修飾的核苷酸以及它們的組合。通常，莖環的環具有4至5個核苷酸。然而，在一些實施方式中，莖環的環可以包含3至6個核苷酸。例如，莖環的環可以包含3、4、5或6個核苷酸。莖環的環可以包含鳥苷和腺苷核酸殘基的組合。

【0143】 本文揭露的寡核苷酸可以包含具有SEQ ID NO: 1、2、4和5中任一個的多核苷酸序列的有義股序列。有義股可以具有SEQ ID NO: 4的序列，如在圖2C所示的化合物B中。SEQ ID NO: 4可以具有如圖2A所示之化學結構。在一些實施方式中，有義股可以是SEQ ID NO: 4的藥學上可接受的鹽（例如，鈉鹽）。替代性地，有義股可以具有SEQ ID NO: 1的核苷酸序列，如在圖1C所示的化合物A中。SEQ ID NO: 1可以具有如圖1A所示之化學結構。在一些實施方式中，有義股可以是SEQ ID NO: 1的藥學上可接受的鹽（例如，鈉鹽）。

寡核苷酸修飾

【0144】 可以按多種方式修飾寡核苷酸以提高或控制特異性、穩定性、遞送、生體可用率、對核酸酶降解的抗性、免疫原性、鹼基配對性質、RNA分佈和細胞攝取以及與治療或研究用途相關的其他特徵，參見Bramsen等人, Nucleic Acids Res. [核酸研究], 2009, 37, 2867-2881；Bramsen等人, Frontiers in Genetics [遺傳學前沿], 3 (2012): 1-22）。因此，在一些實施方式中，本揭露之寡核苷酸可以包含一個或多個合適的修飾。經修飾的核苷酸可以在其鹼基或核鹼基、糖（例如，核糖、去氧核糖）或磷酸酯基團上具有修飾。

【0145】 寡核苷酸上修飾的數目和該等核苷酸修飾的位置可能影響寡核苷酸的性質。例如，寡核苷酸可以藉由將它們與脂質奈米顆粒（LNP）或類似載

劑軛合或將它們包含在脂質奈米顆粒（LNP）或類似載劑中而在體內遞送。然而，當寡核苷酸不被LNP或類似載劑保護時，至少一些核苷酸被修飾可能是有利的。因此，在本文提供的任何寡核苷酸的某些實施方式中，寡核苷酸的所有或基本上所有核苷酸被修飾。在某些實施方式中，超過一半的核苷酸被修飾。在其他實施方式中，少於一半的核苷酸被修飾。通常，在裸露遞送的情況下，每個糖都在2'-位置處被修飾。該等修飾可以是可逆的或不可逆的。如本文所揭露的寡核苷酸可以具有足以產生所需特徵（例如，防止酶促降解、體內投與後靶向所需細胞的能力和/或熱力學穩定性）的經修飾的核苷酸的數目和類型。

糖修飾

【0146】經修飾的糖，在本文中也稱為糖類似物，包括經修飾的去氧核糖或核糖部分，其中一個或多個修飾發生在糖的2'、3'、4'和/或5'碳位置。經修飾的糖還可以包括非天然替代碳結構，諸如存在於鎖核酸（「LNA」）（參見Koshkin等人 (1998), Tetrahedron [四面體] 54, 3607-3630）、解鎖核酸（「UNA」）（參見Snead等人 (2013), Molecular Therapy – Nucleic Acids [分子療法—核酸], 2, e103）和橋接核酸（「BNA」）（參見Imanishi和Obika (2002), The Royal Society of Chemistry, Chem. Commun. [英國皇家化學學會化學通訊], 1653-1659）中的那些。Koshkin等人、Snead等人以及Imanishi和Obika的涉及糖修飾的揭露內容藉由援引併入本文。

【0147】糖處的核苷酸修飾可以包括2'-修飾。2'-修飾可以為2'-胺基乙基、2'-氟、2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基和2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸。通常，修飾係2'-氟、2'-O-甲基或2'-O-甲氧基乙基。在一些實施方式中，修飾係2'-氟和/或2'-O-甲基。糖處的修飾可以包括糖環的修飾，其可以具有糖環的一個或多個碳的修飾。例如，核苷酸的糖的修飾可以包括糖的2'-氧連接至糖的1'-碳或4'-碳，或2'-氧藉由伸乙基或亞甲基橋連接至1'-碳或4'-碳。在某些實施方式中，經修飾的核苷酸

可以具有缺少2'-碳至3'-碳鍵的無環糖。在一些實施方式中，經修飾的核苷酸可以具有硫醇基團，例如，在糖的4'位置。

【0148】 本文所述之寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）可以包含至少一個經修飾的核苷酸（例如，至少1個、至少5個、至少10個、至少15個、至少20個、至少25個、至少30個、至少35個、至少40個、至少45個、至少50個、至少55個、至少60個或更多個）。例如，寡核苷酸的有義股可以包含至少一個經修飾的核苷酸（例如，至少1個、至少5個、至少10個、至少15個、至少20個、至少25個、至少30個、至少35個或更多個）。此外，例如，寡核苷酸的反義股可以包含至少一個經修飾的核苷酸（例如，至少1個、至少5個、至少10個、至少15個、至少20個或更多個）。

【0149】 在某些實施方式中，本文所述之寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）可以含有20至50個（例如，20至30個、24至30個、28至30個、30至40個、34至40個、38至44個、44至50個和48至50個）經修飾的核苷酸。

【0150】 寡核苷酸有義股的所有核苷酸都可以被修飾。此外，寡核苷酸反義股的所有核苷酸都可以被修飾。在一些實施方式中，包含有義股和反義股的寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）的所有核苷酸都被修飾。經修飾的核苷酸可以是2'-修飾（例如，2'-氟或2'-O-甲基）。對核苷酸的2'-修飾可以是2'-氟和/或2'-O-甲基，其中視需要2'-氟修飾係2'-氟去氧核糖核苷和/或2'-O-甲基修飾係2'-O-甲基核糖核苷。

【0151】 本揭露提供了具有不同修飾模式的寡核苷酸。包含有義股和反義股的寡核苷酸可以包含40至50（例如，41、2、43、44、45、46、47、48和49）個2'-O-甲基修飾。經修飾的寡核苷酸可以包含具有SEQ ID NO: 1或4中任一個的核苷酸序列的有義股，以及具有SEQ ID NO: 3或6中任一個的核苷酸序列的反義股（例如，寡核苷酸藥劑可以具有SEQ ID NO: 4的有義股和SEQ ID NO: 6的反義

股，或者寡核苷酸藥劑可以具有SEQ ID NO: 1的有義股和SEQ ID NO: 3的反義股）。在一些實施方式中，對於該等寡核苷酸，有義股的位置1、2、3、4、5、6、7、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、31、32、33、34、35和36中的一個或多個和/或反義股的位置1、4、6、8、9、11、12、13、15、16、17、18、19、20、21和22中的一個或多個用2'-O-甲基修飾的核苷諸如2'-O-甲基核糖核苷修飾。在一些實施方式中，有義股的位置1、2、3、4、5、6、7、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、31、32、33、34、35和36中的全部和反義股的位置1、4、6、8、9、11、12、13、15、16、17、18、19、20、21和22中的全部用2'-O-甲基修飾的核苷諸如2'-O-甲基核糖核苷修飾。在其他實施方式中，有義股的位置1、2、3、4、5、6、7、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、31、32、33、34、35和36中的一個或多個和/或反義股的位置1、6、8、9、11、12、13、15、16、17、18、19、20、21和22中的一個或多個用2'-O-甲基修飾的核苷諸如2'-O-甲基核糖核苷修飾。在某些實施方式中，有義股的位置1、2、3、4、5、6、7、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、31、32、33、34、35和36中的全部和/或反義股的位置1、6、8、9、11、12、13、15、16、17、18、19、20、21和22中的全部用2'-O-甲基修飾的核苷諸如2'-O-甲基核糖核苷修飾。

【0152】包含有義股和反義股的寡核苷酸可以具有5至15（例如，6、7、8、9、10、11、12、13和14）個2'-氟修飾。對於該等寡核苷酸，有義股的位置8、9、10和11中的一個或多個和/或反義股的位置2、3、4、5、7、10和14中的一個或多個可以用2'-氟修飾的核苷修飾。例如，有義股的位置8、9、10和11中的全部和/或反義股的位置2、3、5、7、10和14中的全部可以用2'-氟修飾的核苷修飾。在另

一個實例中，有義股的位置8、9、10和11中的全部和/或反義股的位置2、3、4、5、7、10和14中的全部可以用2'-氟修飾的核苷修飾。

【0153】 對於包含具有SEQ ID NO: 4的序列的有義股和具有SEQ ID NO: 6的序列的反義股的寡核苷酸，有義股的位置1-7、12-27和31-36中的一個或多個和/或反義股的位置1、6、8、9、11-13和15-22中的一個或多個可以用2'-O-甲基修飾的核苷修飾。此外，有義股的位置1-7、12-27和31-36中的全部和反義股的位置1、6、8、9、11-13和15-22中的全部可以用2'-O-甲基修飾的核苷修飾。對於含有具有SEQ ID NO: 4的序列的有義股和具有SEQ ID NO: 6的序列的反義股的寡核苷酸，有義股的位置8-11中的一個或多個和反義股的位置2、3、4、5、7、10和14中的一個或多個可以用2'-氟修飾的核苷修飾。因此，有義股的位置8-11中的全部和反義股的位置2、3、4、5、7、10和14中的全部可以用2'-氟修飾的核苷修飾。

【0154】 例如，對於含有具有SEQ ID NO: 4的序列的有義股和具有SEQ ID NO: 6的序列的反義股的寡核苷酸，有義股的位置1-7、12-27和31-36中的全部和反義股的位置1、6、8、9、11-13和15-22中的全部可以用2'-O-甲基修飾的核苷修飾；並且有義股的位置8-11中的全部和反義股的位置2、3、4、5、7、10和14中的全部可以用2'-氟修飾的核苷修飾，分別如圖2A和圖2B所示。

【0155】 對於包含具有SEQ ID NO: 1的序列的有義股和具有SEQ ID NO: 3的序列的反義股的寡核苷酸，有義股的位置1-7、12-27和31-36中的一個或多個和/或反義股的位置1、4、6、8、9、11-13和15-22中的一個或多個可以用2'-O-甲基修飾的核苷修飾。在一些實施方式中，有義股的位置1-7、12-27和31-36中的全部和反義股的位置1、4、6、8、9、11-13和15-22中的全部可以用2'-O-甲基修飾的核苷修飾。此外，對於包含具有SEQ ID NO: 1的序列的有義股和/或具有SEQ ID NO: 3的序列的反義股的寡核苷酸，有義股的位置8-11中的一個或多個和反義股的位置2、3、5、7、10和14中的一個或多個可以用2'-氟修飾的核苷修飾。在一些實施

方式中，有義股的位置8-11中的全部和反義股的位置2、3、5、7、10和14中的全部用2'-氟修飾的核苷修飾。例如，對於具有包含SEQ ID NO: 1的序列的有義股和包含SEQ ID NO: 3的序列的反義股的寡核苷酸，有義股的位置1-7、12-27和31-36中的全部和反義股的位置1、4、6、8、9、11-13和15-22中的全部可以用2'-O-甲基修飾的核苷修飾；並且有義股的位置8-11中的全部和反義股的位置2、3、5、7、10和14中的全部可以用2'-氟修飾的核苷修飾，分別如圖1A和圖1B所示。

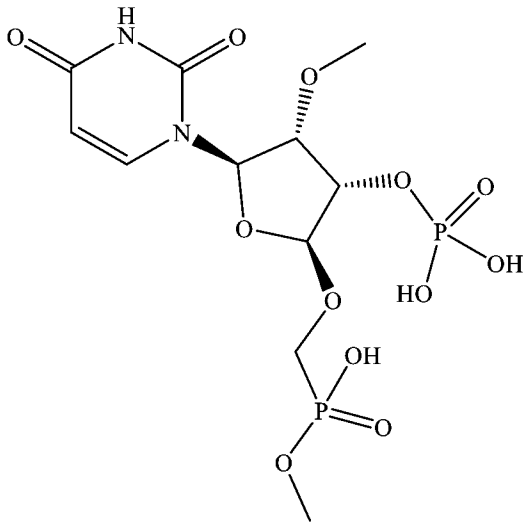
【0156】 在一些實施方式中，末端3'-端基團（例如，3'-羥基）可以用磷酸酯基團或其他基團修飾，該等磷酸酯基團或其他基團可用於例如連接連接子、銜接子或標記或用於將寡核苷酸直接連接至另一個核酸。

5'末端磷酸酯

【0157】 寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）的5'-末端磷酸酯基團可以增強與Argonaute 2的相互作用。在某些實施方式中，寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）在反義股的5'端的第一位置處包含尿苷。然而，具有5'-磷酸酯基團的寡核苷酸可能容易被磷酸酶或其他酶降解，這會限制它們在體內的生體可用率。在一些實施方式中，寡核苷酸包括對這種降解具有抗性的5'磷酸酯的類似物。因此，反義股的5'端處的尿苷可以包括磷酸酯類似物。磷酸酯類似物可以是氧甲基膦酸酯、乙烯基膦酸酯或丙二醯基膦酸酯。此外，寡核苷酸股的5'端可以連接至模擬天然5'-磷酸酯基團（「磷酸酯模擬物」）的靜電性質和空間性質的化學部分（參見Prakash等人, Nucleic Acids Res. [核酸研究] 2015年3月31日; 43(6): 2993–3011，其涉及磷酸酯類似物的內容藉由援引併入本文）。已經開發出許多可以連接至5'端的磷酸酯模擬物（參見美國專利號8,927,513，其涉及磷酸酯類似物的內容藉由援引併入本文）。已經針對寡核苷酸的5'端開發了其他修飾（參見WO 2011/133871，其涉及磷酸酯類似物的內容藉由援引併入本文）。在某些實施方式中，羥基可以連接至寡核苷酸的5'端。

【0158】寡核苷酸可以在糖的4'-碳位置處具有磷酸酯類似物，稱為「4'-磷酸酯類似物」。參見例如WO 2018/045317，其涉及磷酸酯類似物的內容藉由援引併入本文。本文提供的寡核苷酸可以在5'-末端核苷酸處包含4'-磷酸酯類似物。在一些實施方式中，磷酸酯類似物係氧甲基膦酸酯（其中氧甲基的氧原子與糖部分結合（例如，在其4'-碳處））或其類似物。在其他實施方式中，4'-磷酸酯類似物係硫代甲基膦酸鹽或胺甲基膦酸鹽，其中硫代甲基的硫原子或胺甲基的氮原子結合糖部分或其類似物的4'-碳。在某些實施方式中，4'-磷酸酯類似物係氧甲基膦酸酯。在一些實施方式中，氧甲基膦酸酯由式-O-CH_2-$PO(OH)_2$或-O-CH2-$PO(OR)_2$表示，其中R獨立地選自H、CH_3、烷基、CH_2CH_2CN、$CH_2OCOC(CH_3)_3$、$CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$或保護基團。在某些實施方式中，烷基係CH_2CH_3。更典型地，R獨立地選自H、CH_3或CH_2CH_3。在一些實施方式中，R係CH3。在一些實施方式中，4'-磷酸酯類似物係5'-甲氧基膦酸酯-4'-氧。在一些實施方式中，4'-磷酸酯類似物係4'-(甲氧基膦酸甲酯)。在一些實施方式中，磷酸酯類似物係4'-O-單甲基膦酸酯類似物。

【0159】在一些實施方式中，連接至寡核苷酸的磷酸酯類似物係甲氧基膦酸酯（MOP）。連接至寡核苷酸的磷酸酯類似物可以是5'單甲基保護的MOP。在一些實施方式中，可以例如在反義股的第一位置處使用包含磷酸酯類似物的以下尿苷核苷酸：



，

該經修飾的核苷酸稱為[Me膦酸酯-4O-mU]或5'-甲氧基膦酸酯-4'氧基-2'-O-甲基尿苷。5'-甲氧基膦酸酯-4'氧基-2'-O-甲基尿苷可以是反義股5'端的第一核苷酸。在一些實施方式中，SEQ ID NO: 3或6中任一個的5'端處的第一核苷酸可以是5'-甲氧基膦酸酯-4'氧基-2'-O-甲基尿苷。

經修飾的核苷間鍵合

【0160】寡核苷酸中的磷酸酯修飾或取代可以產生包含至少一個（例如，至少1個、至少2個、至少3個、至少5個或至少6個）經修飾的核苷酸間鍵合的寡核苷酸。本文揭露的寡核苷酸中的任一種可以包含1至10個（例如，1至10個、2至8個、4至6個、3至10個、5至10個、1至5個、1至3個或1至2個）經修飾的核苷酸間鍵合。例如，本文揭露的寡核苷酸中的任一種可以包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個經修飾的核苷酸間鍵合。在一些實施方式中，寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）可以包含5個經修飾的核苷酸間鍵合。例如，寡核苷酸的有義股可以包含1個經修飾的核苷酸間鍵合，並且反義股可以包含4個經修飾的核苷酸間鍵合。

【0161】經修飾的核苷酸間鍵合可以是二硫代磷酸酯鍵合、硫代磷酸酯鍵合、磷酸三酯鍵合、硫代烷基膦酸酯鍵合、硫代烷基磷酸三酯鍵合、亞磷醯胺鍵合、膦酸酯鍵合或硼酸磷酸酯鍵合。如本文所揭露的寡核苷酸中的任一種的至少

一個經修飾的核苷酸間鍵合可以是硫代磷酸酯鍵合。在某些實施方式中，寡核苷酸的所有經修飾的核苷酸間鍵合可以是硫代磷酸酯鍵合。

【0162】本文所述之寡核苷酸可以在以下中的一個或多個之間具有硫代磷酸酯鍵合：有義股的位置1與2之間、反義股的位置1與2之間、反義股的位置2與3之間、反義股的位置20與21之間以及反義股的位置21與22之間。例如，寡核苷酸的有義股可以在有義股的位置1與2之間、反義股的位置1與2之間、反義股的位置2與3之間、反義股的位置20與21之間以及反義股的位置21與22之間具有硫代磷酸酯鍵合。因此，具有SEQ ID NO: 1或4的序列的有義股可以在位置1與2之間具有硫代磷酸酯鍵合，並且具有SEQ ID NO: 3或6的序列的反義股可以在位置1與2之間、2與3之間、20與21之間以及21與22之間具有硫代磷酸酯鍵合。

鹼基修飾

【0163】本文提供的寡核苷酸可具有一個或多個經修飾的核鹼基。經修飾的核鹼基（在本文中也稱為鹼基類似物）可以在核苷酸糖部分的1'位置處連接。經修飾的核鹼基可以是含氮鹼基。在某些實施方式中，經修飾的核鹼基可以含有氮原子。參見美國公開專利申請號20080274462，其關於經修飾的核鹼基的內容藉由援引併入本文。經修飾的核苷酸還可以包含通用鹼基。然而，在某些實施方式中，經修飾的核苷酸可以不含核鹼基（例如，無鹼基）。

【0164】在一些實施方式中，通用鹼基係位於經修飾的核苷酸中的核苷酸糖部分的1'位置或核苷酸糖部分取代中的等效位置的雜環部分，該雜環部分當存在於雙鏈體中時，可以定位在多於一種類型的鹼基對面而不顯著改變雙鏈體的結構。在一些實施方式中，與和靶核酸完全互補的參比單股核酸（例如，寡核苷酸或多核苷酸）相比，含有通用鹼基的單股核酸與靶核酸形成雙股體，該雙股體具有比與互補核酸形成的雙股體低的T_m。然而，在一些實施方式中，與通用鹼基已被鹼基取代生成單錯配的參比單股核酸相比，含有通用鹼基的單股核酸與靶

核酸形成雙股體，該雙股體具有比與包含錯配鹼基的核酸形成的雙股體更高的T_m。通用結合核苷酸的非限制性實例包括肌苷、1-β-D-呋喃核糖基-5-硝基吲哚和/或1-β-D-呋喃核糖基-3-硝基吡咯（參見US 2007/0254362.；Van Aerschot等人, Nucleic Acids Res. [核酸研究] 1995年11月11日;23(21):4363-70；Loakes等人, Nucleic Acids Res. [核酸研究] 1995年7月11日;23(13):2361-6；Loakes等人, Nucleic Acids Res. [核酸研究] 1994年10月11日;22(20):4039-43。前述文獻中的每一篇的關於鹼基修飾的揭露內容藉由援引併入本文）。

可逆修飾

【0165】雖然可以在到達靶細胞之前進行某些修飾以保護寡核苷酸免受體內環境的影響，但是在寡核苷酸到達靶細胞的胞質溶膠後，該等修飾會降低寡核苷酸的效力或活性。可以進行可逆修飾，使得分子在細胞外保留期望的性質，然後在進入細胞的胞質環境時將其去除。可逆修飾可以例如藉由細胞內酶的作用或藉由細胞內的化學條件（例如，藉由細胞內麩胱甘肽 的還原）去除。

【0166】經可逆修飾的核苷酸可以包含麩胱甘肽 敏感部分。通常，核酸分子可以用環狀二硫化物部分化學修飾，以掩蓋由核苷酸間二磷酸鍵合產生的負電荷，並改善細胞攝取和核酸酶抗性。參見最初轉讓給特拉維薩療法公司（Traversa Therapeutics, Inc.）（「Traversa」）的US 2011/0294869；轉讓給索斯替斯生物製劑公司（Solstice Biologics, Ltd.）（「Solstice」）的PCT公佈號WO 2015/188197；Meade等人, Nature Biotechnology [自然生物技術], 2014,32:1256-1263（「Meade」）；轉讓給默克公司（Merck Sharp & Dohme Corp）的PCT公佈號WO 2014/088920，其中每一者的針對此類修飾的揭露內容藉由援引併入。核苷酸間二磷酸酯鍵合的可逆修飾被設計成藉由胞質溶膠（例如，麩胱甘肽 ）的還原環境在細胞內切割。早期的實例包括據報導可在細胞內切割的中和性磷酸

三酯修飾（參見Dellinger等人J. Am. Chem. Soc. [美國化學會誌] 2003,125:940-950）。

【0167】 這種可逆修飾允許在體內投與期間進行保護（例如，穿過血液和/或細胞的溶酶體/內體隔室），其中寡核苷酸將暴露於核酸酶和其他惡劣的環境條件（例如，pH）。當釋放到與細胞外空間相比麩胱甘肽 水平更高的細胞的胞質溶膠中時，修飾被逆轉，並且結果係切割的寡核苷酸。與使用不可逆化學修飾可用的選項相比，使用可逆的麩胱甘肽 敏感部分，可以將空間更大的化學基團引入感興趣的寡核苷酸中。這係因為該等較大的化學基團將在胞質溶膠中被去除，因此不應干擾細胞胞質溶膠內寡核苷酸的生物活性。因此，該等較大的化學基團可以被設計成賦予核苷酸或寡核苷酸各種優勢，諸如核酸酶抗性、親脂性、電荷、熱穩定性、特異性和降低的免疫原性。麩胱甘肽 敏感部分的結構可以被工程化以改變其釋放的動力學。

【0168】 在一些實施方式中，麩胱甘肽 敏感部分連接至核苷酸的糖。在一些實施方式中，麩胱甘肽 敏感部分連接至經修飾的核苷酸的糖的2'碳。在一些實施方式中，麩胱甘肽 敏感部分位於糖的5'-碳處，特別是當經修飾的核苷酸係寡核苷酸的5'-末端核苷酸時。在一些實施方式中，麩胱甘肽 敏感部分位於糖的3'-碳處，特別是當經修飾的核苷酸係寡核苷酸的3'-末端核苷酸時。在一些實施方式中，麩胱甘肽 敏感部分包含磺醯基。參見例如US 2019/0177355，其相關揭露內容藉由援引併入本文。

靶向配體

【0169】 可能需要將本揭露之寡核苷酸靶向一個或多個細胞或一個或多個器官（例如，肝臟細胞）。這種策略可能有助於避免在其他器官中產生不良影響，或者可能避免寡核苷酸過度地損失到對寡核苷酸無益的細胞、組織或器官。因此，在一些實施方式中，本文揭露的寡核苷酸可以被修飾以促進特定組織、細

胞或器官的靶向，例如，以促進將寡核苷酸遞送至肝臟。在某些實施方式中，本文揭露的寡核苷酸可以被修飾以促進將寡核苷酸遞送至肝臟的肝細胞。寡核苷酸可以包括與一種或多種靶向配體軛合的核苷酸。

【0170】 靶向配體可以包括碳水化合物、胺基糖、膽固醇、肽、多肽、蛋白質或一部分蛋白質（例如，抗體或抗體片段）或脂質。在一些實施方式中，靶向配體係適體。例如，靶向配體可以是用於靶向腫瘤血管系統或膠質瘤細胞的RGD肽、用於靶向腫瘤血管系統或氣孔的CREKA肽、轉移、乳鐵蛋白、或用於靶向CNS血管系統上表現的轉鐵蛋白受體的適體、或用於靶向膠質瘤細胞上的EGFR的抗EGFR抗體。在一些實施方式中，靶向配體係一個或多個N-乙醯半乳糖胺（GalNAc）部分。

【0171】 寡核苷酸的一個或多個（例如，1、2、3、4、5或6個）核苷酸可以各自與單獨的靶向配體軛合。在一些情況下，寡核苷酸的2至4個核苷酸各自與單獨的靶向配體軛合。靶向配體可以在有義股或反義股的任一端與2至4個核苷酸軛合（例如，配體與有義股或反義股的5'或3'端上的2至4個核苷酸突出端或延伸軛合），使得靶向配體類似於牙刷的刷毛，而寡核苷酸類似於牙刷。例如，寡核苷酸可以在有義股的5'或3'端處包含莖環，並且莖環的1、2、3或4個核苷酸可以單獨地與靶向配體軛合。在一些實施方式中，寡核苷酸在有義股的3'端包含莖環，並且莖環的3個核苷酸單獨地與靶向配體軛合。

【0172】 在一些實施方式中，期望將降低CFB表現的寡核苷酸靶向受試者肝臟的肝細胞。任何合適的肝細胞靶向部分均可用於此目的。

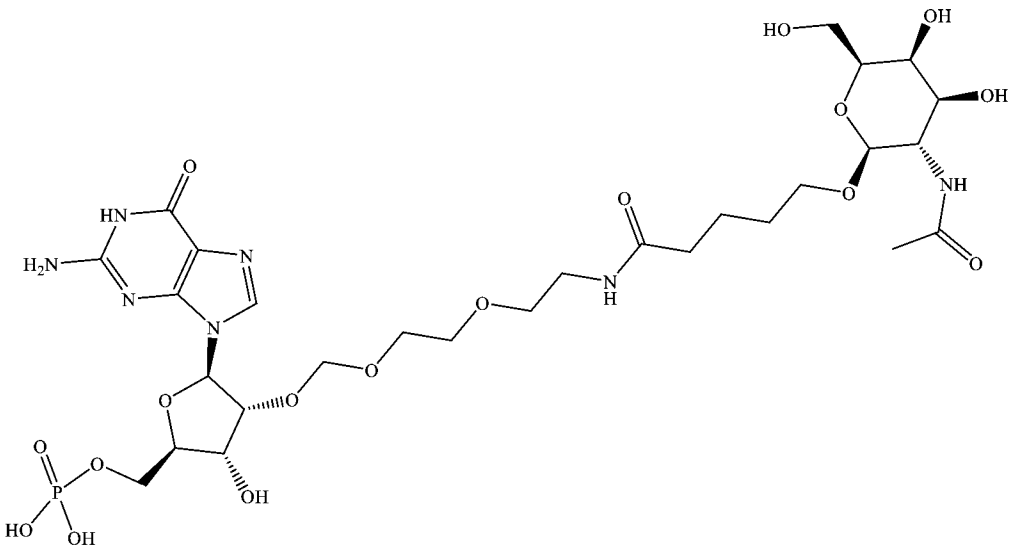
【0173】 GalNAc係脫唾液酸糖蛋白受體（ASGPR）的高親和力配體，主要在肝細胞的正弦表面上表現，並且在含有末端半乳糖或N-乙醯半乳糖胺殘基（脫唾液酸糖蛋白）的循環糖蛋白的結合、內化和隨後的清除中起主要作用。GalNAc

部分與本揭露之寡核苷酸的間接或直接軛合可用於將該等寡核苷酸靶向在該等肝細胞上表現的ASGPR。

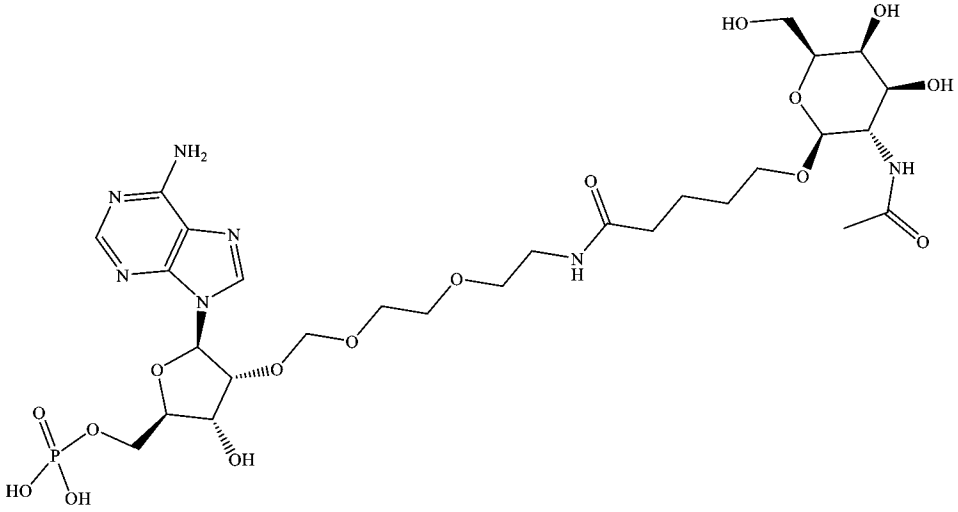
【0174】 例如，本揭露之寡核苷酸可以直接或間接與一價GalNAc軛合。寡核苷酸可以直接或間接與多於一個（例如，2、3、4或更多個）一價GalNAc軛合，並且通常與3或4個一價GalNAc部分軛合。GalNAc部分可存在於本文所述之寡核苷酸的環區域內。GalNAc部分可用於將本揭露之寡核苷酸靶向肝細胞上的ASGPR；此時，GalNAc軛合的寡核苷酸可以被內化並整合到稱為RNA誘導的緘默複合物（RISC）的細胞內RNAi機制中。該複合物中的RISC Argonaute-2（Argo-2）蛋白將寡核苷酸雙股體的反義股靶向其互補的*CFB* mRNA並引發其降解，從而阻斷靶標的翻譯。

【0175】 在一些實施方式中，莖環的環（L）的2至4個核苷酸各自與單獨的GalNAc部分軛合。在一些實施方式中，寡核苷酸的莖環的三個核苷酸可以直接或間接與三個單獨的一價GalNAc部分軛合。在一些實施方式中，寡核苷酸與一個或多個二價GalNAc、三價GalNAc或四價GalNAc部分軛合。

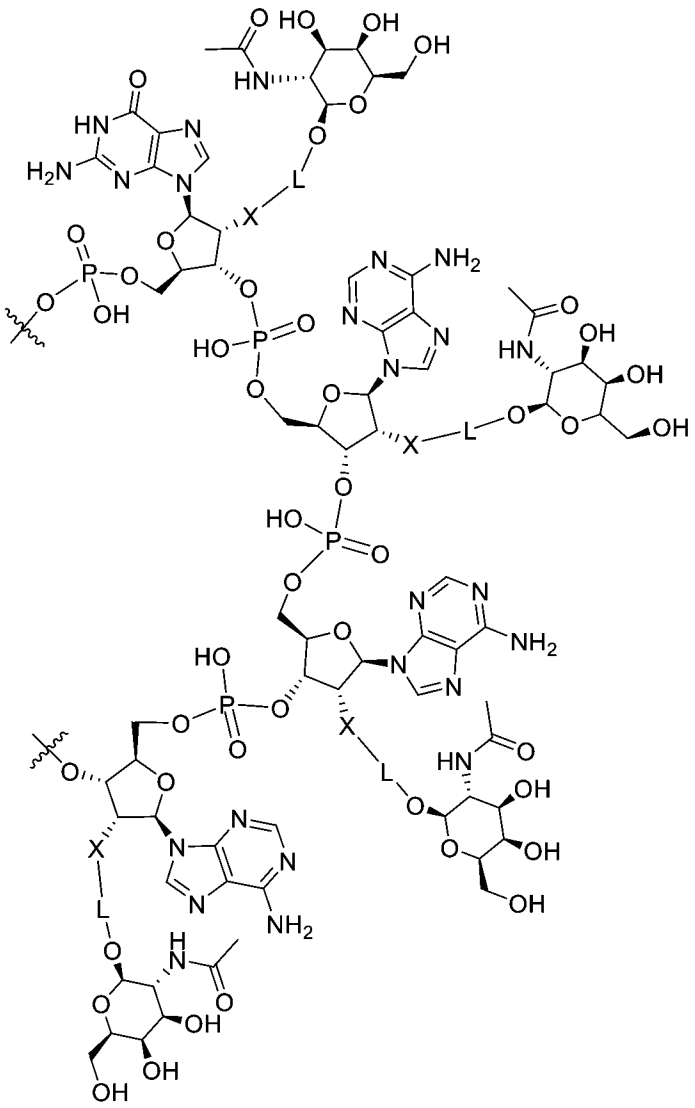
【0176】 本文所述之寡核苷酸可以包含連接至鳥嘌呤核鹼基的一價GalNAc（稱為[ademG-GalNAc]），或2'-胺基二乙氧基甲醇-鳥嘌呤-GalNAc，如下所示：



【0177】另外地或替代性地，本文的寡核苷酸可以包含連接至腺嘌呤核鹼基的一價GalNAc（稱為[ademA-GalNAc]），或2'-胺基二乙氧基甲醇-腺嘌呤-GalNAc，如下所示。

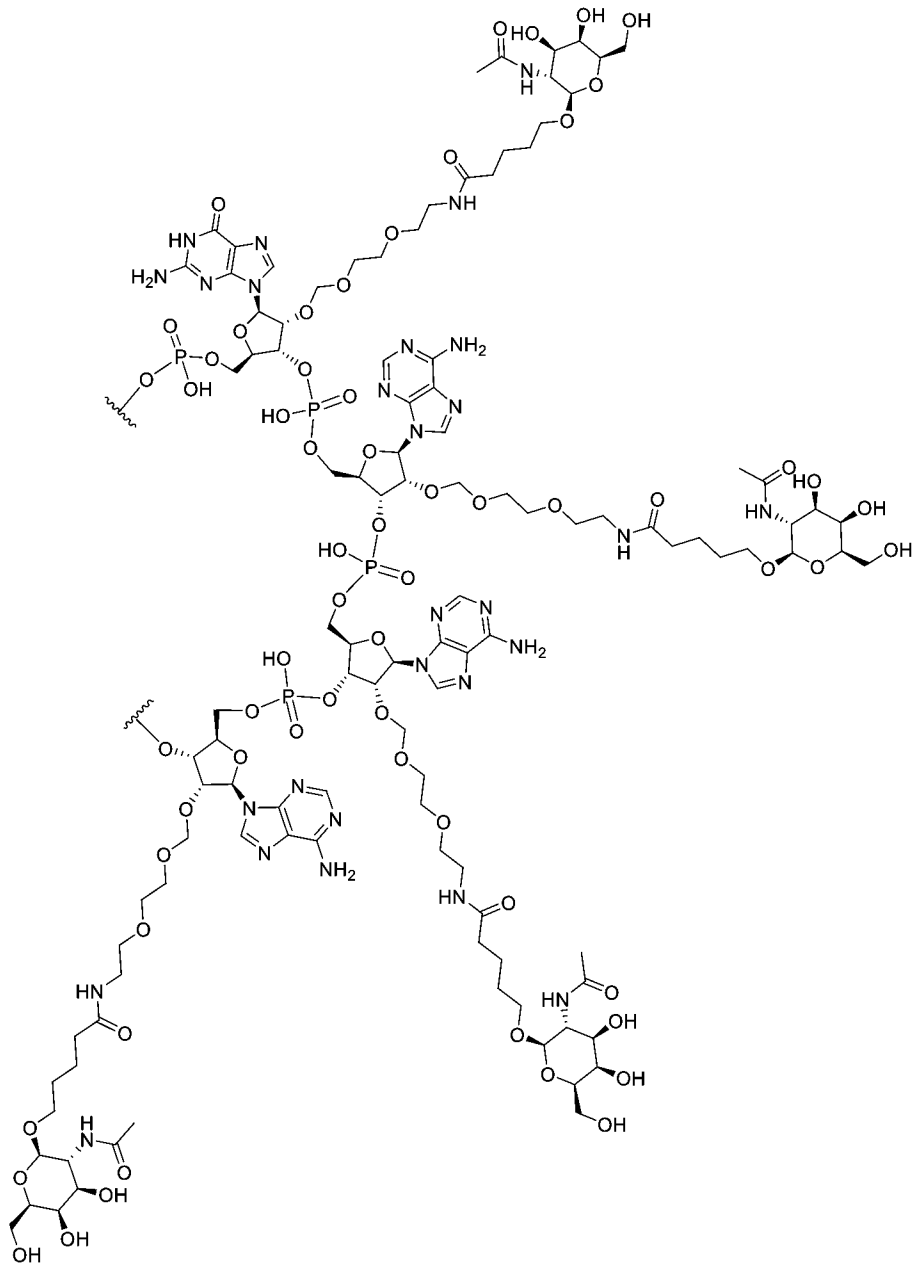


【0178】下文示出了這樣的軛合的實例，對於從5'至3'包含核苷酸序列GAAA（SEQ ID NO: 8）（L =連接子，X =雜原子）的環，示出了莖連接點。這樣的環可以例如存在於圖1A和圖2A所示的分子的核苷酸位置27-30處（也參見圖1C和圖2C）。在化學式中，~係與寡核苷酸股的連接點。

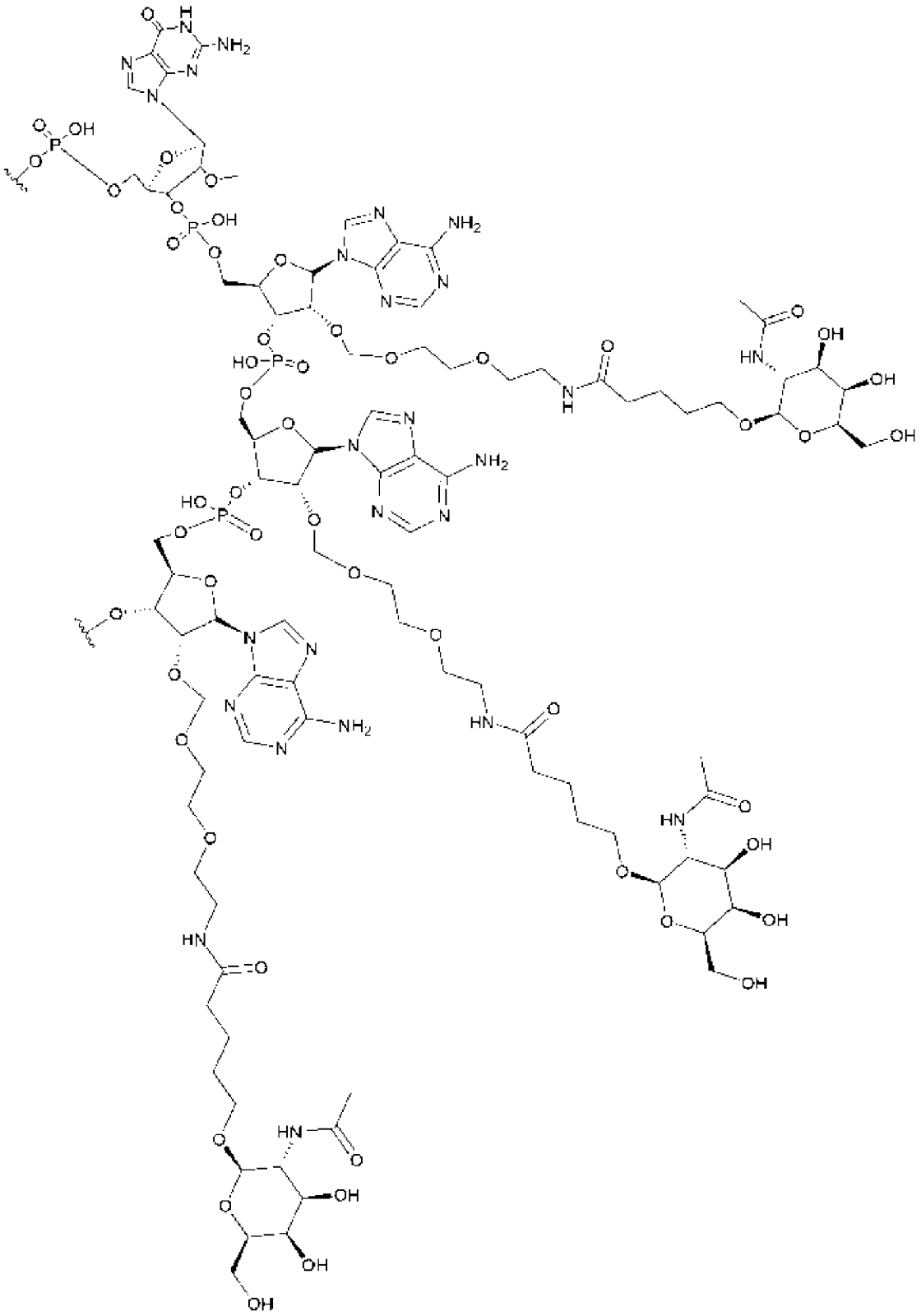


【0179】 適當之方法或化學（例如，點擊化學）可用於將靶向配體連接至核苷酸。可以使用點擊連接子將靶向配體與核苷酸靶合。此外，基於縮醛的連接子可用於將靶向配體與本文所述之寡核苷酸中的任一個的核苷酸靶合。基於乙醛的連接子例如在2016年6月23日公開的國際專利申請公開號WO 2016/100401 A1中進行了揭露，並且其涉及此類連接子的內容藉由援引併入本文。連接子可以是不穩定連接子。然而，在其他實施方式中，連接子係穩定的（非不穩定的）。

【0180】 下文示出了包含5'至3'核苷酸GAAA（SEQ ID NO: 8）的環的實例，其中GalNAc部分使用縮醛連接子連接至環的核苷酸。這樣的環可以存在於本文揭露的寡核苷酸中（參見例如具有SEQ ID NO: 1和4的序列的寡核苷酸的位置27-30）。在化學式中，  係與寡核苷酸股的連接點。



【0181】在一些實施方式中，本文的寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）包含具有四環的有義股，其中三（3）個GalNAc部分與包含該四環的核苷酸軛合，並且其中每個GalNAc部分與一（1）個核苷酸軛合。在一些實施方式中，本文的寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）包含具有四環的有義股，該四環包含GalNAc-軛合的核苷酸，其中該四環包括以下結構：



【0182】在一些實施方式中，在靶向配體（例如，GalNAc部分）與寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）之間提供雙鏈體延伸（例如，長度為至多3、4、5或6個鹼基對）。在一些實施方式中，靶向配體（例如，GalNAc部分）與寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）之間的雙鏈體延伸的長度為6個鹼基對。

製劑

【0183】已經開發了多種製劑以促進寡核苷酸的使用。例如，可以使用使降解最小化、促進遞送和/或攝取或為製劑中的寡核苷酸提供另一種有益性質的製劑將寡核苷酸遞送至受試者或細胞環境。在一些實施方式中，本文提供包含寡核苷酸（例如，單股或雙股寡核苷酸）的組成物以降低CFB的表現。可以適當地配製此類組成物，使得當向受試者投與時，無論是投與到靶細胞的直接環境中還是全身投與，寡核苷酸的足夠部分進入細胞以降低*CFB*的表現。如本文所揭露的，多種合適的寡核苷酸製劑中的任一種可用於遞送寡核苷酸以減少CFB。在一些實施方式中，寡核苷酸、藥物組成物、載體或細胞配製在緩衝溶液（諸如磷酸鹽緩衝鹽水溶液、脂質體、膠束結構、載體和衣殼）中。

【0184】如本文所揭露的製劑可以包含賦形劑。賦形劑可以賦予組成物改善的穩定性、改善的吸收、改善的溶解度和/或活性成分的治療增強。賦形劑可以是緩衝劑（例如，檸檬酸鈉、磷酸鈉、三羥甲基胺基甲烷或氫氧化鈉）或媒介物（例如，緩衝溶液、凡士林、二甲基亞碸或礦物油）。在一些實施方式中，可以將寡核苷酸凍乾以延長其保質期，然後在使用（例如，向受試者投與）前製成溶液。因此，包含本文所述之寡核苷酸中的任一種的組成物中的賦形劑可以是凍乾保護劑（例如，甘露醇、乳糖、聚乙二醇或聚乙烯基吡咯啶酮）或塌陷溫度調節劑（例如，葡聚糖、聚蔗糖或明膠）。

【0185】包含寡核苷酸的藥物組成物可以被配製成與其預期的投與途徑相容。投與途徑的實例包括腸胃外（例如，皮下、靜脈內、皮內、口服（例如，吸入）、透皮（局部）、經黏膜和直腸投與。

【0186】適用於注射用途的藥物組成物包括無菌水溶液（如果係水溶性的）或分散體和用於即時製備無菌注射溶液或分散體的無菌粉末。對於靜脈內投與，合適的載劑包括生理鹽水、抑菌水、Cremophor EL（新澤西州帕西帕尼的巴

斯夫公司（BASF, Parsippany, N.J.））或磷酸鹽緩衝鹽水（PBS）。載劑可以是含有例如水、乙醇、多元醇（例如，甘油、丙二醇、液體聚乙二醇等）以及它們的合適混合物的溶劑或分散介質。在許多情況下，視需要在組成物中包含等滲劑，例如，糖、多醇（諸如甘露醇和山梨醇）和氯化鈉。無菌可注射溶液可藉由將所需量的寡核苷酸根據需要引入具有上文列舉的一種成分或成分的組合的選定溶劑中，然後過濾滅菌來製備。

【0187】在一些實施方式中，包含寡核苷酸的藥物組成物包含無菌水（WFI）。在一些實施方式中，包含寡核苷酸的藥物組成物包含PBS。

【0188】在一些實施方式中，包含寡核苷酸的藥物組成物係不含防腐劑的溶液。在一些實施方式中，藥物組成物包含WFI中的無菌溶液。在一些實施方式中，滴定0.1N NaOH或0.1N HCl以將溶液的pH調節至約7.2（例如，pH 7.2）的目標。在一些實施方式中，作為游離酸形式的寡核苷酸的總濃度可以是約160 mg/mL（例如，160/mg/mL）。在一些實施方式中，可以添加WFI以使藥物組成物達到所需的寡核苷酸總濃度。在一些實施方式中，目標填充體積為約1.3 mL至2 mL玻璃小瓶中。在一些實施方式中，溶液將被皮下投與於受試者。

【0189】在一些實施方式中，組成物可以含有至少約0.1%的治療劑（例如，用於降低*CFB*表現的寡核苷酸）或更多，但活性成分的百分比可為總組成物的重量或體積的約1%至約80%或更多。諸如溶解度、生體可用率、生物半衰期、投與途徑、產品保質期以及其他藥理學考慮的因素將被製備此類藥物製劑的熟悉該項技術者考慮，並且因此，可能需要多種劑量和治療方案。

【0190】儘管許多實施方式涉及本文揭露的寡核苷酸中的任一種的肝臟靶向遞送，但也預期靶向其他組織。

藥物使用

【0191】本文揭露了用於向細胞或受試者遞送有效量的本文揭露的寡核苷酸中的任一種以降低細胞或受試者中的CFB的表現之方法。

【0192】可以使用任何合適的核酸遞送方法將本文揭露的寡核苷酸引入患有由補體途徑活化或失調（例如，CFB的活化或失調）介導的疾病或障礙的受試者的細胞。例如，可以藉由注射含有寡核苷酸的溶液、被寡核苷酸覆蓋的顆粒轟擊、將細胞或生物體暴露於含有寡核苷酸的溶液或在寡核苷酸存在下對細胞膜進行電穿孔來將寡核苷酸遞送到細胞。

【0193】可以使用具有陽離子脂質的寡核苷酸的製劑來促進寡核苷酸轉染到細胞中。例如，可以使用陽離子脂質，諸如脂質體（lipofectin）、陽離子甘油衍生物和聚陽離子分子（例如，聚離胺酸）。合適的脂質包括Oligofectamine、Lipofectamine（生命科技公司（Life Technologies））、NC388（科羅拉多州博爾德的核酶製藥公司（Ribozyme Pharmaceuticals, Inc., Boulder, Colo.））或FuGene 6（羅氏公司（Roche）），所有該等都可以根據製造商的說明書使用。

【0194】因此，在一些實施方式中，製劑包含脂質奈米顆粒。在一些實施方式中，賦形劑包括脂質體、脂質、脂質複合物、微球、微粒、奈米球或奈米顆粒，或者可以按其他方式配製用於投與至有需要的受試者的細胞、組織、器官或身體（參見例如Remington: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY [雷明頓：藥學技術與實踐], 第22版, Pharmaceutical Press [醫藥出版社], 2013）。

【0195】還可以藉由編碼寡核苷酸的多核苷酸的穩定表現（例如，藉由整合到哺乳動物細胞的核或粒線體基因組中）或藉由在與編碼寡核苷酸的多核苷酸（例如，質體或其他載體（例如，病毒載體））接觸的細胞中的臨時表現來實現本文揭露的寡核苷酸的有效細胞內濃度。表現載體的實例在例如WO 1994/011026中進行了揭露並且藉由援引併入本文。用於本文所述之組成物和方法的表現載體含有降低*CFB*表現的寡核苷酸序列，以及例如用於表現該等試劑和

/或將該等多核苷酸序列整合到哺乳動物細胞的基因組中的附加序列要素。表現載體可以是病毒載體、逆轉錄病毒載體、腺病毒載體或腺相關病毒載體。

【0196】還可以使用用於將寡核苷酸遞送至細胞的其他方法，諸如脂質介導的載體轉運、化學介導的轉運、陽離子脂質體轉染（諸如磷酸鈣）和載體（包括寡核苷酸）。用於遞送本文所述之寡核苷酸的載體可以是病毒載體，諸如逆轉錄病毒載體（例如，慢病毒載體）、腺病毒載體（例如，Ad5、Ad26、Ad34、Ad35和Ad48）和腺相關病毒載體（AAV）（例如，AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9和AAV10）。

【0197】在一些實例中，本文所述之寡核苷酸可以按轉基因的形式遞送，該轉基因被工程化以在細胞中表現寡核苷酸（例如，其有義股和反義股）。可以使用如上所述之載體例如病毒載體（例如，腺病毒、逆轉錄病毒、牛痘病毒、痘病毒、腺相關病毒或單純皰疹病毒）或非病毒載體（例如，質體或合成mRNA）遞送轉基因。在一些實施方式中，可以將轉基因直接注射到受試者中，例如，在作用源處或附近（例如，在肝臟內或附近）或在血流內。

CFB抑制

【0198】投與後，本揭露之寡核苷酸能夠結合並抑制*CFB* mRNA的表現。*CFB*基因表現的抑制可以藉由由第一細胞或細胞群(此類細胞可以存在於例如源自（例如，獲自）受試者的樣本中）表現的mRNA的量的減少來證明，在該第一細胞或細胞群中，*CFB*基因被轉錄並且已經被處理（例如，藉由使一個或多個細胞與本揭露之寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）接觸，或藉由向存在或曾經存在該等細胞的受試者投與本揭露之寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）），使得*CFB*基因的表現被抑制，這係與基本上和第一細胞或細胞群相同但沒有被如此處理的第二細胞或細胞群（沒有用寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）處理或沒有用靶向感興趣的基因的寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）處理的對照細胞）相

比。可以使用熟悉該項技術者熟知的技術（諸如RT-qPCR）來測量靶mRNA的水平。抑制程度可以表示為：

$$\frac{\text{（對照細胞中的mRNA）} - \text{（經處理的細胞中的mRNA）}}{\text{（對照細胞中的mRNA）}} \times 100\%$$

【0199】 CFB基因表現水平的變化可以根據功能上與*CFB*基因表現相關的參數（例如，*CFB*蛋白表現、CFB蛋白活性或CFB傳訊途徑）的減少來評估。*CFB*基因緘默可以在任何表現CFB的細胞中確定，無論是來自表現構建體的內源的還是異源的，並且藉由本領域已知的任何測定。

【0200】 *CFB* mRNA抑制的後果可以藉由評估細胞或受試者的一種或多種性質的適當的測定或藉由評估指示*CFB*表現的分子（例如，RNA、蛋白質）的生化技術來確認。本文提供的寡核苷酸降低*CFB*表現水平的程度藉由將表現水平與適當的對照（例如，未遞送寡核苷酸或已遞送陰性對照的細胞或細胞群中的*CFB* mRNA表現水平）進行比較來評估。*CFB* mRNA表現的適當對照水平可以是預定水平或值，使得不需要每次測量對照水平。預定水平或值可以採用多種形式，包括單個截止值，諸如中位數或平均值。例如，預定水平或值可以為或約200 μg/mL CFB蛋白的水平，其對應於通常在健康受試者的血清中發現的CFB蛋白的水平。

【0201】 樣本中*CFB* mRNA的表現水平可以例如藉由檢測轉錄的多核苷酸或其部分（例如，mRNA）來確定。可以使用RNA提取技術從細胞中提取RNA，包括例如使用酸苯酚/異硫氰酸胍提取RNAZOL™ B（生源公司（Biogenesis））、RNEASY™ RNA製備套組（凱傑公司（Qiagen））或PAXGENE™（瑞士的預分析公司（PreAnalytix, Switzerland））。樣本中*CFB* mRNA也可以使用即時PCR（RT-PCR）來確定。例如，RNA可以藉由使用TissueLyser II（凱傑公司）在QIAzo裂解試劑中均質化組織樣本並根據製造商的說明書使用MAGMAX®技術（賽默

飛世爾科技公司（ThermoFisher Scientific））純化來提取。然後可以使用高容量cDNA逆轉錄套組（賽默飛世爾科技公司）來製備cDNA。在CFX384即時PCR檢測系統（伯樂實驗室（Bio-Rad Laboratories））上使*CFB*的特異性引物和探針以及管家對照進行PCR，並使用BioRad CFX Maestro軟體來估計Ct值；在EXCEL®中計算表現水平並在Prism（GraphPad）中繪製。可用於RT-PCR的引物包括表2中描述的那些。可以使用具有SEQ ID NO: 39-42中任一個的核酸序列的引物來確定人細胞中的CFB的水平。同樣，可以使用具有SEQ ID NO: 43和44的核酸序列的引物來確定猴細胞中的CFB的水平。此外，可以使用具有SEQ ID NO: 43和44的核酸序列的引物來確定小鼠細胞中的CFB的水平。

[表2]：用於RT-PCR的引物

基因靶標	引物	序列/探針ID	染料和淬滅劑	SEQ ID NO:
hCFB-F2198	正向	GACTCGGAAGGAGGTCTACAT	N/A	39
hCFB-R2279	反向	CCTCTGAGATGTCCTTGACTTTG	N/A	40
hCFB-P2235	探針	/56-FAM/AAAGGCAGC/ZEN/TGTGAGAGAGATGCT /3IABkFQ/	FAM/ZEN/IABKFQ	68、69
hCFB-F1045	正向	AACAGAAGCGGAAGATCGTC	N/A	41
hCFB-R1194	反向	TCACACCATAACTTGCCACC	N/A	42
hCFB-P1126	探針	CCAGCAACTTCACAGGAGCCAAAA	FAM/ZEN/IABKFQ	70
猴CFB	Taqman	Mf02805463_g1	5'-FAM	--
	正向	AAT GAA CTG CAG GAC GAG G	N/A	43
	反向	AGG TGA GAT GAC AGG AGA TCC	N/A	44

基因靶標	引物	序列/探針ID	染料和淬滅劑	SEQ ID NO:
	探針	/5HEX/CAC TGA AGC /ZEN/GGG AAG GGA CTG G/3IABkFQ/	5'-Hex、Zen、3'-IABkFQ	71、72
RhHPRT1	RhHPRT1-F583	CTT TCC TTG GTC AGG CAG TAT	N/A	45
	RhHPRT1-R642	CAA CAC TTC GTG GAG TCC TT	N/A	46
	RhHPRT1-R607	/5HEX/CC AAA GAT G/ZEN/G TCA AGG TCG CAA GC/3IABkFQ/	5'-HEX、ZEN、3' IABLFQ	73、74
RhPPIB	Taqman	Mf02802985_m1	5'-VIC-MGB	--
CFB	mCFB F2323	CGG AAG GAG GTG TAC ATC AAG	N/A	47
	mCFB R2391	GAG GCA TCT TTG ACC TTC TCA TA	N/A	48
	mCFB P2367	/56-FAM/AG AGA TGC T/ZEN/A CAA AGG CCC AAG GC/3IABkFQ/	FAM/ZEN/IABkFQ	75、76
Mm HPRT F576	正向	CAA ACT TTG CTT TCC CTG GT	N/A	49
Mm HPRT R664	反向	CAA CAA AGT CTG GCC TGT ATC	N/A	50
Mm HPRT P616	探針	TGGTTAAGGTTGCAAGCTTGCTGGTG	5'-Hex、Zen、3'-IABkFQ	77

【0202】利用核糖核酸雜交的典型測定形式包括核運行測定、RT-PCR、RNase保護測定、Northern印跡、原位雜交和微陣列分析。可以使用PCT公開WO 2012/177906中描述之方法檢測循環mRNA，其全部內容藉由援引併入本文。還可以使用核酸探針確定感興趣的基因的表現水平。

【0203】分離的mRNA可用於雜交或擴增測定，包括但不限於Northern或Southern分析、聚合酶鏈反應（PCR）分析和探針陣列。確定mRNA水平的一種方法涉及使分離的mRNA與可以與感興趣的基因的mRNA雜交的核酸分子（探針）接觸。可以將mRNA固定在固體表面上並與探針接觸，例如藉由在瓊脂糖凝膠上運行分離的mRNA並將mRNA從凝膠轉移至膜，諸如硝酸纖維素。也可以將探針固定在固體表面上並且例如在AFFYMETRIX® GENECHIP®陣列中使mRNA與探針接觸。本領域已知的mRNA檢測方法可適用於確定感興趣的基因的mRNA水平。

【0204】用於確定樣本中感興趣的基因的表現水平的替代方法涉及樣本中例如mRNA的核酸擴增和/或逆轉錄酶（以製備cDNA）的過程，例如藉由RT-PCR（Mullis, 1987, 美國專利號4,683,202中所示的實驗實施方式）、連接酶鏈反應（Barany (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA [美國國家科學院院刊] 88:189-193）、自我持續序列複製（Guatelli等人 (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA [美國國家科學院院刊] 87:1874-1878）、轉錄擴增系統（Kwoh等人 (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA [美國國家科學院院刊] 86:1173-1177）、Q-β複製酶（Lizardi等人 (1988) Bio/Technology [生物技術] 6:1197）、滾環複製（Lizardi等人, 美國專利號5,854,033）或任何其他核酸擴增方法，然後使用本領域公知的技術檢測擴增的分子。如果核酸分子的數量非常少，則該等檢測方案可用於檢測此類分子。在本揭露之一些方面，感興趣的基因（例如，CFB）的表現水平藉由定量螢光RT-PCR（即，TAQMAN™系統）或DUAL-GLO®螢光素酶測定來確定。

【0205】 可以使用膜印跡（諸如用於雜交分析諸如Northern、Southern、點等）或微孔、樣本管、凝膠、珠或纖維（或包含結合的核酸的任何固體載體）來監測感興趣的基因的mRNA的表現水平。參見美國專利號5,770,722、5,874,219、5,744,305、5,677,195和5,445,934，它們藉由援引併入本文。基因表現水平的確定還可以包括在溶液中使用核酸探針。

【0206】 使用上述測定，可以基於*CFB* mRNA減少的量來確定用本文所述之寡核苷酸治療的有效性。*CFB* mRNA水平的降低可以是與治療前受試者中的CFB mRNA的適當對照水平或*CFB*的水平相比降低至1%或更低、5%或更低、10%或更低、15%或更低、20%或更低、25%或更低、30%或更低、35%或更低、40%或更低、45%或更低、50%或更低、55%或更低、60%或更低、70%或更低、80%或更低或90%或更低。合適的對照水平可以是未與本文所述之寡核苷酸接觸的細胞或細胞群中的*CFB* mRNA表現水平。在一些實施方式中，在一段有限的時間之後評估根據本文揭露之方法向細胞遞送寡核苷酸的效果。例如，可以在將寡核苷酸引入細胞至少8小時、12小時、18小時、24小時或至少3天、4天、5天、10天、15天、20天、30天、40天、50天、60天、70天或80天後分析細胞中的*CFB* mRNA的水平。

【0207】 此外，*CFB*基因的抑制可導致CFB蛋白表現的抑制，這可以藉由由細胞或細胞群表現的CFB蛋白的水平（例如，來自受試者的樣本中表現的蛋白質的水平）的降低來證明。如上所述，為了評估mRNA抑制，經處理的細胞或細胞群中蛋白質表現水平的抑制可以類似地表現為對照細胞或細胞群中蛋白質水平的百分比。

【0208】 CFB蛋白表現抑制的後果可以藉由評估細胞或受試者的一種或多種性質的適當的測定或藉由評估指示CFB蛋白表現的分子的生化技術來確認。本文提供的寡核苷酸降低CFB蛋白表現水平的程度藉由將表現水平與適當的對照

（例如，未遞送寡核苷酸或已遞送陰性對照的細胞或細胞群中的CFB蛋白表現水平）進行比較來評估。CFB蛋白表現的適當的對照水平可以是預定水平或值，使得不需要每次測量對照水平，諸如確定在正常範圍內的CFB蛋白的量，例如，在血清中約200 μg/mL。預定水平或值可以採用多種形式，包括單個截止值，諸如中位數或平均值。

【0209】 由*CFB*基因的表現產生的CFB蛋白的水平可以使用本領域已知的用於測量蛋白質水平的任何方法來確定。此類方法包括例如電泳、毛細管電泳、高效液相層析法（HPLC）、液相層析串聯質譜法（LC/MS/MS）、薄層層析法（TLC）、超擴散層析法、流體或凝膠沈澱反應、吸收光譜法、比色測定、分光光度測定、流動式細胞測量術、免疫擴散（單或雙）、免疫電泳、Western印跡、放射免疫測定（RIA）、酶聯免疫吸附測定（ELISA）、免疫螢光測定、電化學發光測定等。此類測定也可用於檢測指示由感興趣的基因產生的蛋白質的存在或複製的蛋白質。此外，上述測定可用於報告導致蛋白質功能的恢復或變化的感興趣的mRNA序列的變化，從而為受試者提供治療效果和益處、治療受試者的病症和/或減少受試者的障礙症狀。

【0210】 使用上述測定，可以基於CFB蛋白減少的量來確定用本文所述之寡核苷酸治療的有效性。與適當的CFB對照水平（例如，約200 μg/mL）相比，CFB蛋白水平的降低可以降低至1%或更低、5%或更低、10%或更低、15%或更低、20%或更低、25%或更低、30%或更低、35%或更低、40%或更低、45%或更低、50%或更低、55%或更低、60%或更低、70%或更低、80%或更低、或90%或更低。合適的對照水平可以是未與本文所述之寡核苷酸接觸的細胞或細胞群中的*CFB*表現水平。可以在一段有限的時間之後評估根據本文揭露之方法向細胞遞送寡核苷酸的效果。例如，可以在將寡核苷酸引入細胞至少8小時、12小時、18小時、24小時或至少一、二、三、四、五、六、七或十四天後分析細胞中的CFB

的水平。可以確定CFB的水平以評估是否需要對受試者進行再治療。例如，如果CFB的水平增加到治療前水平（或治療前水平的至少約20%或更多（例如，30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多）的水平），則受試者可能需要再治療。

【0211】 此外，使用本文所述之方法抑制*CFB*基因可導致被鑒定為患有由補體途徑活化和失調介導的疾病的受試者的細胞中的*CFB* mRNA的轉錄減少。本文提供之方法可用於任何適當的細胞類型（例如，表現CFB的細胞，諸如肝細胞）。在一些實施方式中，該細胞係已從受試者獲得並且可能經歷了有限數量的通道的原代細胞，使得該細胞基本上保持其天然表型性質。在一些實施方式中，寡核苷酸被遞送至的細胞係離體或體外的（即，可以被遞送至培養物中的細胞或細胞所駐留的有機體）。在具體實施方式中，提供了用於向細胞遞送有效量的本文揭露的寡核苷酸之方法，目的是僅在肝細胞中降低CFB的表現。

【0212】 本文揭露的寡核苷酸的有效量可以確定為導致由補體途徑活化或失調介導的疾病或障礙（諸如本文所述之疾病或障礙之一）的症狀減少的寡核苷酸的量。由補體途徑活化或失調介導的疾病或障礙的症狀的減少可以是減少至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或100%，例如，如使用熟悉該項技術者已知的臨床評估所確定的。可以使用由補體途徑活化或失調介導的疾病或障礙症狀的減少量來確定受試者是否需要再次用如本文所述之RNAi寡核苷酸、藥物組成物、載體或細胞治療。確定由補體途徑活化或失調介導的疾病或障礙的減少的測定的實例包括但不限於測量和/或定量循環CFB蛋白功能測定（例如，Weislab測定和溶血測定）。CFB沈積的定量可以藉由IHC或免疫螢光或藉由特定疾病生物標誌物進行。

【0213】此外，可以使用任何適當的核酸遞送將包含作為雙股體寡核苷酸的有義股和反義股兩者的本文所述之寡核苷酸引入受試者的細胞。可以藉由注射含有寡核苷酸的溶液、被寡核苷酸覆蓋的顆粒轟擊、將細胞或生物體暴露於含有寡核苷酸的溶液或在寡核苷酸存在下對細胞膜進行電穿孔來將雙鏈體寡核苷酸遞送到細胞。也可以使用脂質介導的載體轉運、化學介導的轉運、陽離子脂質體轉染（諸如磷酸鈣）和編碼單股寡核苷酸的核酸的載體將雙股體寡核苷酸遞送到細胞。用於遞送雙鏈體寡核苷酸的載體可以是病毒載體，諸如逆轉錄病毒載體（例如，慢病毒載體）、腺病毒載體（例如，Ad5、Ad26、Ad34、Ad35和Ad48）和腺相關病毒載體（AAV）（例如，AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8和AAV9）。

治療方法

【0214】此外，本文揭露了用於藉由投與本文所述之組成物（例如，寡核苷酸、編碼寡核苷酸的載體、含有載體的細胞和藥物組成物）來治療受試者中由補體途徑活化或失調介導的疾病之方法，該等疾病包括例如與本文揭露的補體途徑活化或失調相關的一種或多種疾病。該方法可以包括藉由投與本文所述之RNAi寡核苷酸的藥學上可接受的鹽（例如，鈉鹽）來治療受試者的由補體途徑活化或失調介導的疾病。本文所述之方法通常涉及向受試者投與有效量的寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，即能夠產生所需治療結果（例如，敲低*CFB*表現）的量。治療上可接受的量可以是能夠治療由補體途徑活化或失調（例如，CFB的活化或失調）介導的疾病或障礙的量。用於任一個受試者的適當劑量將取決於某些因素，包括受試者的大小、身體表面積、年齡、待投與的特定組成物、組成物中的活性成分、投與的時間和途徑、總體健康狀況以及同時投與的其他藥物。這種治療可例如用於減緩、停止或預防由補體途徑活化或調節失調介導的任何類型的疾病或障礙，並且可預防性或治療性地投與。可以在檢測到或表現出由補體

途徑活化或失調介導的疾病或障礙的症狀特徵之前發生預防劑的投與，使得預防疾病或障礙或替代地延遲其進展。處於由補體途徑活化或失調介導的疾病或障礙的風險中的受試者可以藉由例如本領域已知的一種診斷或預後測定或它們的組合來鑒定。

【0215】本文揭露的組成物可以使用任何標準方法向受試者投與。例如，本文揭露的任一種組成物可以腸內（例如，口服、藉由胃飼管、藉由十二指腸飼管、藉由胃造口術或直腸）、腸胃外（例如，皮下注射、靜脈注射或輸注、動脈內注射或輸注、骨內輸注、肌內注射、腦內注射、腦室內注射、鞘內注射）、局部（例如，經皮、吸入、藉由滴眼劑或藉由黏膜）或藉由直接注射到目標器官（例如，受試者的肝臟）中投與。通常，本文揭露的寡核苷酸被靜脈內或皮下投與。在任何給定情況下，最合適的投與途徑將取決於所投與的特定組成物、受試者、由正在治療的補體途徑活化或失調介導的特定疾病或障礙、藥物製備方法、投與方法（例如，投與時間和投與途徑）、受試者的年齡、體重、性別、正在治療的疾病的嚴重程度、受試者的飲食和受試者的排泄速率。

【0216】患有由補體途徑活化或失調介導的疾病或障礙的受試者可以例如每年（例如，每 12 個月一次）、每半年（例如，每六個月一次）、每季度（例如，每三個月一次）、每兩個月（例如，每兩個月一次）、每月或每週投與本文所述之寡核苷酸。在其他情況下，寡核苷酸可以每一、兩或三週投與一次或多次、每月、每隔一個月投與一次或多次、每三個月投與一次或多次、每季度投與一次或多次、每六個月投與一次或多次或每年投與一次或多次。在某些實施方式中，可以每天投與寡核苷酸。

【0217】待治療的患有由補體途徑活化或失調介導的疾病或障礙的受試者可以是人或非人靈長類動物或其他哺乳動物受試者。可以用本文所述之寡核

苷酸治療的其他示例性受試者包括飼養的動物，諸如狗和貓；牲畜，諸如馬、牛、豬、綿羊、山羊和雞；以及動物，諸如小鼠、大鼠、豚鼠和倉鼠。

劑量

【0218】本揭露之組成物（例如，如本文所述之包含RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽的組成物）的劑量可以根據許多因素而變化，諸如化合物的藥效學性質、投與方式、接受者的年齡、健康狀況和體重、症狀的性質和程度、治療的頻率和/或同時治療的類型（如果有的話）以及待治療的受試者中化合物的清除率。熟悉該項技術者可以基於上述因素確定適當的劑量。

【0219】本揭露之寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽可以按有效產生以下一種或多種（例如，2種或更多種、3種或更多種、4種或更多種）情況的量和時間投與：(a) 受試者細胞中的CFB蛋白的表現降低，(b) 受試者細胞中的*CFB*的轉錄減少，(c) 受試者細胞中的CFB蛋白的水平降低，(d) 受試者細胞中的CFB蛋白的活性降低；和/或 (e) 由補體途徑活化或失調介導的疾病或障礙的一種或多種症狀減少。

【0220】因此，本揭露關於一種用於治療有需要的受試者的由補體途徑活化或失調介導的疾病或障礙之方法，其中該方法包括投與有效量的本文所述之特異性結合*CFB* mRNA並抑制受試者中的CFB蛋白的表現的寡核苷酸。例如，本揭露提供了一種治療有需要的受試者的由替代補體途徑失調介導的疾病或障礙之方法，該方法包括向受試者投與治療有效量的本文揭露的寡核苷酸、藥物組成物、載體或細胞。

【0221】待使用多揭露之方法和組成物治療的由補體途徑活化或失調介導的疾病或障礙可以是例如皮膚病症、神經病症、腎病學病症、急性護理、風濕性病症、肺病症、皮膚病學病症、血液學病症和眼科病症。

【0222】由補體途徑活化或失調介導的疾病的治療可以藉由投與抑制*CFB* mRNA的表現和/或翻譯（例如，CFB蛋白的表現）的寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽來實現，諸如本文所述之那些。

【0223】所揭露的組成物可以按熟悉該項技術者確定為合適的量投與。在一些實施方式中，本文所述之寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽可以最初以合適的劑量投與，該劑量可以根據需要根據臨床反應進行調整。

【0224】在一些情況下，寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽以0.01-100 mg/kg（例如，0.01-1 mg/kg、1-5 mg/kg、5-20 mg/kg、20-50 mg/kg、50-100 mg/kg）受試者體重的劑量投與。在某些情況下，寡核苷酸以0.01 mg/kg-50 mg/kg（例如，0.01-1 mg/kg、1-5 mg/kg、5-10 mg/kg、10-20 mg/kg、20-30 mg/kg、30-40 mg/kg、40-50 mg/kg）受試者體重的濃度投與。在其他情況下，寡核苷酸以0.01 mg/kg-20 mg/kg（例如，0.01-1 mg/kg、1-5 mg/kg、5-10 mg/kg、10-15 mg/kg、15-20 mg/kg）受試者體重的濃度投與。在其他情況下，寡核苷酸以0.01 mg/kg-15 mg/kg（例如，0.01-1 mg/kg、1-2 mg/kg、2-5 mg/kg、5-8 mg/kg、8-10 mg/kg、10-12 mg/kg、12-15 mg/kg）受試者體重的濃度投與。在其他情況下，寡核苷酸以0.01 mg/kg-10 mg/kg（例如，0.01-1 mg/kg、1-2 mg/kg、2-5 mg/kg、5-8 mg/kg、8-10 mg/kg）受試者體重的濃度投與。在其他情況下，寡核苷酸以0.01 mg/kg-5 mg/kg（例如，0.01-1 mg/kg、1-2 mg/kg、2-3 mg/kg、3-4 mg/kg、4-5 mg/kg）受試者體重的濃度投與。在其他情況下，寡核苷酸以0.1 mg/kg-20 mg/kg（0.1-1 mg/kg、1-5 mg/kg、5-10 mg/kg、10-15 mg/kg和15-20 mg/kg）受試者體重的濃度投與。在其他情況下，寡核苷酸以0.1 mg/kg-10 mg/kg（例如，0.1-1 mg/kg、1-2 mg/kg、2-5 mg/kg、5-7 mg/kg和7-10 mg/kg）受試者體重的濃度投與。在其他情況下，寡核苷酸以0.1 mg/kg-5 mg/kg（例如，0.1-1 mg/kg、2-3 mg/kg、3-4 mg/kg和4-5 mg/kg）受試者體重的濃度投與。在其他情況下，寡核苷酸以1 mg/kg-50 mg/kg（例如，1-10 mg/kg、

10-20 mg/kg、20-30 mg/kg、30-40 mg/kg和40-50 mg/kg）受試者體重的濃度投與。在其他情況下，寡核苷酸以1 mg/kg-20 mg/kg（例如，1-5 mg/kg、5-10 mg/kg、10-15 mg/kg和15-20 mg/kg）受試者體重的濃度投與。在其他情況下，寡核苷酸以1 mg/kg-10 mg/kg（例如，1-2 mg/kg、2-5 mg/kg、5-7 mg/kg和7-10 mg/kg）受試者體重的濃度投與。在其他情況下，寡核苷酸以1 mg/kg-5 mg/kg（例如，1-2 mg/kg、2-3 mg/kg、3-4 mg/kg和4-5 mg/kg）受試者體重的濃度投與。在其他情況下，寡核苷酸以30 mg/kg-300 mg/kg（例如，30-200 mg/kg、30-100 mg/kg、30-50 mg/kg、50-300 mg/kg、100-300 mg/kg、200-300 mg/kg和250-300 mg/kg）的濃度投與。

【0225】在某些實施方式中，寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽以小於10 mg/kg（例如，9 mg/kg或更小、8 mg/kg或更小、7 mg/kg或更小、6 mg/kg或更小、5 mg/kg或更小、4 mg/kg或更小、3 mg/kg或更小、2 mg/kg或更小、1 mg/kg或更小）受試者體重的劑量投與。在其他實施方式中，寡核苷酸以約10 mg/kg或更小的劑量投與。在另一個實施方式中，寡核苷酸以約9 mg/kg或更小（例如，8.9 mg/kg、8 mg/kg、7 mg/kg、5 mg/kg、3 mg/kg和1 mg/kg或更小）的劑量投與。在其他實施方式中，寡核苷酸以約8 mg/kg或更小（例如，7.9 mg/kg、7 mg/kg、5 mg/kg、3 mg/kg和1 mg/kg或更小）的劑量投與。在另一個實施方式中，寡核苷酸以約7 mg/kg或更小（例如，6.9 mg/kg、6 mg/kg、4 mg/kg、2 mg/kg和1 mg/kg或更小）的劑量投與。在另一個實施方式中，寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）以約6 mg/kg或更小（例如，5.9 mg/kg、5 mg/kg、3 mg/kg和1 mg/kg或更小）的劑量投與。在另一個實施方式中，寡核苷酸以約5 mg/kg或更小（例如，4.9 mg/kg、4 mg/kg、3 mg/kg、2 mg/kg和1 mg/kg或更小）的劑量投與。在另一個實施方式中，寡核苷酸以約4 mg/kg或更小（例如，3.9 mg/kg、3 mg/kg、2 mg/kg和1 mg/kg或更小）的劑量投與。在另一個實施方式中，寡核苷酸以約3 mg/kg或更小（例

如，2.9 mg/kg、2.5 mg/kg、2 mg/kg、1 mg/kg或更小）的劑量投與。在另一個實施方式中，寡核苷酸以約2 mg/kg或更小（例如，1.9 mg/kg、1.5 mg/kg、1 mg/kg和0.5 mg/kg或更小）的劑量投與。在另一個實施方式中，寡核苷酸以約1 mg/kg或更小（例如，0.9 mg/kg、0.8 mg/kg、0.7 mg/kg、0.6 mg/kg、0.5 mg/kg、0.4 mg/kg、0.3 mg/kg、0.2 mg/kg和0.1 mg/kg或更小）的劑量投與。

【0226】在另一個實施方式中，寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽以約0.1-10 mg/kg、約0.2-10 mg/kg、約0.3-10 mg/kg、約0.4-10 mg/kg、約0.5-10 mg/kg、約1-10 mg/kg、約2-10 mg/kg、約3-10 mg/kg、約4-10 mg/kg、約5-10 mg/kg、約6-10 mg/kg、約7-10 mg/kg、約8-10 mg/kg或約9 mg/kg受試者體重的劑量投與。

【0227】在其他情況下，組成物（例如，包含本文所述之寡核苷酸的組成物）的劑量為預防或治療有效量。在一些情況下，包含本文所述之寡核苷酸的病毒載體（例如，rAAV載體）以每個受試者10^5、10^6、10^7、10^8、10^9、10^{10}、10^{11}、10^{12}、10^{13}、10^{14}或10^{15}個基因組拷貝（GC）的劑量投與。在一些實施方式中，病毒載體（例如，rAAV載體）以10^5、10^6、10^7、10^8、10^9、10^{10}、10^{11}、10^{12}、10^{13}或10^{14} GC/kg（受試者的總重量）的劑量投與。在其他情況下，寡核苷酸以0.1 mg/kg至約150 mg/kg（例如，0.5 mg/kg、1 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg、50 mg/kg、75 mg/kg、100 mg/kg、150 mg/kg）的劑量投與。

【0228】視需要，所揭露的寡核苷酸可以作為適於遞送至受試者的藥學上可接受的組成物的一部分來投與，如本文所述。所揭露的藥劑以足以提供所需劑量和/或引起治療有益效果的量包含在該等組成物中，如熟悉該項技術者可以容易地確定的。

【0229】本文所述揭露的組成物可以按足以治療受試者或實現上述結果之一（例如，受試者的一種或多種疾病症狀的減少）的量（例如，有效量）和時間投與。所揭露的組成物可以投與一次或多於一次。所揭露的組成物可以每天投

與一次、每天兩次、每天三次、每兩天一次、每週一次、每週兩次、每週三次、每兩週一次、每月一次、每兩月一次、每年兩次或每年一次。治療可以是不連續的（例如，注射）或連續的（例如，藉由植入物或輸液泵的治療）。根據用於治療的組成物和投與途徑，可以在投與本揭露之組成物之後1週、2週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月或更長時間評估受試者的治療功效。受試者可以被治療一段不連續的時間（例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月）或直至疾病或病症得到緩解，或者治療可以是慢性的，這取決於所治療的疾病或病症的嚴重程度和性質（例如，對於受試者的生命）。例如，如果初始或後續幾輪治療沒有引起治療益處，包括減少與PNH相關的任一種症狀，諸如疲勞、虛弱、呼吸短促、容易瘀傷或出血、反復感染、劇烈頭痛、血栓和難以控制出血或受試者細胞或血清中*CFB* mRNA或CFB蛋白水平降低，則可以對被診斷患有PNH並用本文揭露的組成物治療的受試者給予一種或多種（例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多種）附加治療。

套組

【0230】本揭露之特徵還在於套組，該等套組包含 (a) 藥物組成物，該藥物組成物包含降低本文所述之細胞或受試者中的CFB的水平和/或活性的寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）藥劑或其藥學上可接受的鹽，以及視需要藥學上可接受的載劑、賦形劑或稀釋劑。套組可以含有編碼本文所述之寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）的載體或包含編碼本文所述之寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）的載體的細胞。套組還可以包含包裝插頁，該包裝插頁具有執行本文所述之任何方法的說明書。在一些實施方式中，套組包含 (a) 藥物組成物，該藥物組成物包含降低本文所述之細胞或受試者中的CFB的水平和/或活性的寡核苷酸（例如，RNAi寡核苷酸）藥劑；(b) 附加治療劑；以及 (c) 包裝插頁，該包裝插頁具有執行本文所述之任何方法的說明書。

實例

【0231】以下實例僅意圖作為說明，並不意圖以任何方式限制本揭露。

實例1：RNAi寡核苷酸的製備

寡核苷酸合成和純化

【0232】使用本文所述之方法化學合成本實例和以下實例中描述的RNAi寡核苷酸。通常，除了使用已知的亞磷醯胺合成（參見例如Hughes和Ellington (2017) *Cold Spring Harb Perspect Biol. [冷泉港生物學展望]* 9(1):a023812；Beaucage S.L., Caruthers M.H. Studies on Nucleotide Chemistry V: Deoxynucleoside Phosphoramidites—A New Class of Key Intermediates for Deoxypolynucleotide Synthesis [核苷酸化學研究V：去氧核糖核苷亞磷醯胺—去氧多核苷酸合成的新型關鍵中間體]. Tetrahedron Lett. [四面體通訊] 22:1859–1862, 1981; doi: 10.1016/S0040-4039(01)90461-7）之外，還使用如針對19-23聚體siRNA所述之固相寡核苷酸合成方法合成RNAi寡核苷酸（參見例如Scaringe等人 (1990) *Nucleic Acids Res.* [核酸研究] 18:5433-5441以及Usman等人 (1987) *J. Am. Chem. Soc.* [美國化學會誌] 109:7845-7845；還參見美國專利號5,804,683、5,831,071、5,998,203、6,008,400、6,111,086、6,117,657、6,353,098、6,362,323、6,437,117和6,469,158）。

【0233】將具有19聚體核心序列的RNAi寡核苷酸格式化成具有25聚體有義股和27聚體反義股的構建體，以允許由RNAi機制處理。19聚體核心序列與*CFB* mRNA中的區域互補。

【0234】根據標準方法（愛荷華州克拉爾維爾的集成DNA技術公司（Integrated DNA Technologies; Coralville, IA））合成單個RNA股並純化HPLC。例如，使用固相亞磷醯胺化學合成RNA寡核苷酸，使用標準技術（Damha & Olgivie (1993) *Methods Mol. Biol.* [分子生物學方法] 20:81-114；

Wincott等人 (1995) *Nucleic Acids Res.* [核酸研究] 23:2677-2684）在NAP-5柱（新澤西州皮斯卡特維的阿默舍姆法瑪西亞生物技術公司（Amersham Pharmacia Biotech; Piscataway, NJ））上去保護和脫鹽。使用離子交換高效液相層析法（IE-HPLC）在Amersham Source 15Q柱（1.0 cm × 25 cm；新澤西州皮斯卡特維的阿默舍姆法瑪西亞生物技術公司）上使用15 min步進線性梯度純化低聚物。梯度從90：10緩衝液A：B到52：48緩衝液A：B變化，其中緩衝液A為100 mM Tris pH 8.5，並且緩衝液B為100 mM Tris pH 8.5，1 M NaCl。在260 nm處監測樣本並收集對應於全長寡核苷酸物種的峰、合併、在NAP-5柱上脫鹽並凍乾。

【0235】藉由在Beckman PACE 5000（加利福尼亞州富勒頓的貝克曼庫爾特公司（Beckman Coulter, Inc.; Fullerton, CA））上的毛細管電泳（CE）測定每種低聚物的純度。CE毛細管的內徑為100 μm，含有ssDNA 100R凝膠（貝克曼庫爾特公司）。通常，將約0.6 nmol的寡核苷酸注入毛細管中，在444 V/cm的電場中運行，並在260 nm處藉由UV吸光度檢測。變性三-硼酸鹽-7 M-尿素運行緩衝液購自貝克曼庫爾特公司。獲得至少90%純度（如CE所評估的）的寡核苷酸，用於下文所述之實驗。根據製造商推薦的方案，在Voyager DE™ Biospectometry工作站（加利福尼亞州福斯特城的應用生物系統公司（Applied Biosystems; Foster City, CA））上，藉由基質輔助雷射解吸電離飛行時間（MALDI-TOF）質譜法驗證化合物身份。獲得所有低聚物的相對分子量，通常在預期分子量的0.2%內。

雙鏈體的製備

【0236】將單股RNA低聚物重懸（例如，以100 μM濃度）於由100 mM乙酸鉀、30 mM HEPES、pH 7.5組成的雙股體緩衝液中。將互補有義股和反義股以相等莫耳量混合，以得到例如50 μM雙股體的最終溶液。將樣本在RNA

緩衝液（IDT）中加熱至100°C保持5'，並在使用前冷卻至室溫。將RNAi寡核苷酸在-20°C下儲存。將單股RNA低聚物凍乾儲存或在-80°C的無核酸酶水中儲存。

實例2：靶向*CFB*的RNAi寡核苷酸的產生

CFB mRNA靶序列的鑒定

【0237】補體因子B（CFB）係一種參與替代補體途徑的蛋白質。為了產生*CFB*表現的RNAi寡核苷酸抑制劑，使用基於電腦的演算法來計算識別適合藉由RNAi途徑測定*CFB*表現的抑制的*CFB* mRNA靶序列。製備了超過300個RNAi寡核苷酸嚮導（反義）股序列，每個RNAi寡核苷酸嚮導（反義）股序列具有與合適的人*CFB* mRNA的*CFB*靶序列的互補區域（參見表3），並在體外測定了*CFB*表現抑制。從該等RNAi寡核苷酸中，選擇了九個子集（參見表4）進行進一步研究。由該演算法識別的九個嚮導序列的子集也與猴*CFB* mRNA的對應*CFB*靶序列（SEQ ID NO: 51；表3）互補。預測包含與具有核苷酸序列相似性的同源CFB mRNA靶序列的互補區域的CFB RNAi寡核苷酸具有靶向同源CFB mRNA的能力。

[表3]：人和猴*CFB* mRNA的序列

物種	參考序號	SEQ ID NO
人（Hs）	NM_001710	12
食蟹猴（Mf）	XM_005553440	51

實例3：RNAi寡核苷酸在體外抑制*CFB*表現的鑒定

【0238】使用基於細胞的測定法在體外單獨評估了設計用於抑制*CFB*表現的RNAi寡核苷酸（格式化為DsiRNA寡核苷酸）。用於製備寡核苷酸之方法在實例1中進行了描述。用於設計和產生CFB mRNA靶序列之方法在實例2中進行了描述。

基於體外細胞的測定法

【0239】使用基於體外細胞的測定法測量了產生的每種RNAi寡核苷酸減少*CFB* mRNA的能力。簡而言之，在多孔細胞培養板（化合物A-I）的單獨孔中用每種RNAi寡核苷酸以1 nM轉染表現內源性人*CFB*基因的人肝細胞（Huh7）細胞。在用經修飾的RNAi寡核苷酸轉染後將細胞維持24小時，然後使用基於TAQMAN®的qPCR測定法確定來自轉染細胞的剩餘*CFB* mRNA的量。使用兩種qPCR測定法（3'測定法和5'測定法）來確定*CFB* mRNA水平，如使用與6-羧基-螢光素（FAM）軛合並歸一化為HPRT管家基因的PCR探針所測量的。如圖3A所示，測定每個引物對的剩餘*CFB* mRNA %。與模擬轉染細胞相比，導致RNAi寡核苷酸轉染細胞中剩餘小於或等於8% *CFB* mRNA的RNAi寡核苷酸被認為係RNAi寡核苷酸「命中」。

【0240】藉由用RNAi寡核苷酸以三種不同的濃度（0.03 nM、0.1 nM和1 nM；參見圖3B）轉染表現內源性CFB的HuH-7人肝細胞來進行劑量反應研究，如在多孔細胞培養板的單獨孔中所指示的。在轉染後將細胞維持24小時，然後使用基於TAQMAN®的qPCR測定法確定來自轉染細胞的剩餘*CFB* mRNA的水平。分別使用兩種qPCR測定法（3'測定法和5'測定法）來確定由HEX探針和FAM探針測量的mRNA水平。在體內篩選測定中進一步測試九種RNAi寡核苷酸（化合物A-I）。

【0241】綜上所述，該等結果表明，設計用於靶向人*CFB* mRNA的RNAi寡核苷酸抑制細胞中的*CFB*表現，如藉由相對於對照細胞的RNAi寡核苷酸轉染細胞中的*CFB* mRNA的減少量所確定的。該等結果表明，包含RNAi寡核苷酸的核苷酸序列可用於產生RNAi寡核苷酸以抑制*CFB*表現。此外，該等結果表明，多個*CFB* mRNA靶序列適用於RNAi-介導的*CFB*表現抑制（表4）。

[表4]. Huh7細胞中的*CFB* mRNA的分析

					CFB-5'測定法		CFB-3'測定法	
化合物	SEQ ID NO（有義股）	具有修飾的有義股SEQ ID NO:	SEQ ID NO（反義股）	具有修飾的反義股SEQ ID NO:	剩餘%	SEM	剩餘%	SEM
A	1	66	3	67	24.8	3.5	23.0	3.9
B	4	37	6	38	1.1	0.3	6.2	1.0
C	17	52	18	53	2.3	0.2	6.9	0.8
D	19	54	20	55	2.7	0.4	7.9	1.7
E	21	56	22	57	4.4	1.3	3.2	1.3
F	23	58	24	59	1.3	0.5	7.3	0.7
G	25	60	26	61	0.3	0.2	5.9	2.2
H	27	62	28	63	6.5	0.3	5.6	0.8
I	29	64	30	65	6.2	0.8	6.4	1.1

實例4：在表現人CFB cDNA的小鼠（HDI小鼠）中對RNAi寡核苷酸的篩選

【0242】實例3中的體外篩選測定驗證了靶向*CFB*的寡核苷酸敲低靶mRNA的能力。為了證實RNAi寡核苷在體內敲低*CFB*的能力，使用了HDI小鼠模型。

【0243】在被工程化為在小鼠肝臟的肝細胞中瞬時表現*CFB* mRNA的小鼠中評估了表4中的寡核苷酸。簡而言之，對6-8週齡的雌性CD-1小鼠（n = 4-5）皮下投與以0.25 mg/kg、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、1 mg/kg或3 mg/kg的劑量配製在PBS中的指示RNAi寡核苷酸。對照組小鼠（n = 5）僅投與PBS。三天後（72小時），在無處不在的巨細胞病毒（CMV）活化子序列的控制下，用編碼完整的人*CFB*基因（SEQ ID NO: 12）的DNA質體（25 μg）流體動力注射（HDI）小鼠。在引入DNA質體一天後，收集了來自HDI小鼠的肝臟樣本。對來源於該等HDI小鼠的總RNA進行了qRT-PCR分析，以確定*CFB* mRNA水平，如實例3所述。測量

了人mRNA的mRNA水平。使用包含在DNA質體上的NeoR基因對值進行歸一化以得到轉染效率。

【0244】 圖4A至圖4C中的結果表明，設計用於靶向人*CFB* mRNA的RNAi寡核苷酸抑制了HDI小鼠中的人*CFB* mRNA表現，如藉由相對於僅用PBS處理的對照HDI小鼠用RNAi寡核苷酸處理的HDI小鼠的肝臟樣本中人*CFB* mRNA表現的量的減少所確定的。所有測試的RNAi寡核苷酸都能夠降低CFB表現。總體而言，HDI研究確定了許多潛在的RNAi寡核苷酸用於抑制肝臟中的CFB表現。

實例5：在食蟹猴中對RNAi寡核苷酸的篩選

【0245】 在以4 mg/kg單次皮下投與化合物A-I之後，在食蟹猴（NHP）中測試在小鼠篩選期間預先選擇的如實例4中所述之所有化合物A至I的CFB mRNA緘默的持續時間。在給藥前和注射後第28天和第56天收集所有測試動物（n = 5/化合物）的肝生檢樣本。如圖5所示，與藉由RT-qPCR確定的標準化基線水平和時間匹配的PBS對照相比，測試的大多數化合物的肝臟CFB mRNA水平降低至少50%。基於單次投與後食蟹猴肝臟中CFB mRNA的敲低水平選擇了兩種先導化合物（化合物A和B）用於多劑量研究中的測試。

【0246】 化合物A和B選自單劑量研究，用於在多劑量NHP研究中進一步評估。食蟹猴在第0天、第28天、第56天和第84天皮下給藥1 mg/kg或2 mg/kg，共4劑。在給藥前和初始處理後第28、56和112天收集肝臟生檢樣本，用於藉由RT-qPCR評估肝臟CFB mRNA水平（圖6A）。在給藥前、給藥後第14、28、42、56、70、84、98和112天收集血清樣本，藉由免疫印跡（圖6B）評估CFB蛋白水平，藉由WIESLAB® AP測定（圖8）並藉由兔紅血球溶血（圖9；在溶血測定中僅測試化合物B）評估補體活性。將PBS處理的動物用作CFB肝臟mRNA、CFB血清蛋白和功能測定的對照。用化合物A或B多次處理食蟹猴導致肝臟中CFB mRNA緘默的持續時間、血清中循環CFB的顯著減少、替代途徑補體活性的 > 95%減少，

以及在化合物A和B的多次投與後溶血測定中對兔紅血球裂解的完全抑制，分別如圖6A、圖6B、圖8和圖9所示。

【0247】藉由結合單劑量和多劑量NHP研究的第28天結果來計算化合物A和B的效力。化合物A（0.65 mg/kg）和化合物B（0.65 mg/kg）的近似ED_{50}係根據兩種化合物生成的劑量-反應曲線計算得出的（圖7）。

實例6：化合物J對CD-1小鼠的*CFB*表現的藥物動力學和藥效學研究

【0248】用化合物J處理CD-1小鼠，以評估由於化合物J投與，小鼠肝臟中*CFB* mRNA敲低的百分比和小鼠血清中CFB蛋白的量。化合物J係靶向小鼠*CFB*表現的RNAi寡核苷酸，其用作靶向人*CFB*表現的RNAi寡核苷酸的替代物，諸如化合物A和化合物B。使用RT-qPCR測量由於化合物J投與而導致的肝臟*CFB* mRNA的敲低百分比。藉由免疫印跡定性測量血清中CFB的量。小鼠接受0.25 mg/kg、0.5 mg/kg或3 mg/kg的化合物J的單次皮下劑量。

【0249】化合物J的單次投與顯示出劑量依賴性肝臟CFB mRNA敲低百分比，接受3 mg/kg劑量的動物（n = 5隻小鼠/時間點）的肝臟中CFB mRNA減少大於90%。mRNA敲低的最低點係在3 mg/kg劑量後3-21天，如圖10A所示。在研究過程中測量了CD-1小鼠血清中CFB蛋白的百分比並相應地對其進行了抑制（圖10B）。

【0250】在接受劑量後672小時的時間段內，使用莖環-qPCR測量投與單次皮下劑量為3 mg/kg的化合物J的CD-1小鼠的血漿、脾臟、肝臟和腎臟組織中化合物J的量（圖11）。藥物動力學分析表明，化合物J的最高暴露在肝臟中，其次係脾臟、腎臟和血漿（圖11）。

【0251】還使用RT-qPCR測量了肝臟CFB mRNA的百分比，並且藉由免疫印跡在70天期間定性地評估了血清中CFB蛋白的量，其中CD-1小鼠分別在第0、14、28和42天接受四個劑量的0.5 mg/kg或3 mg/kg的化合物J，如圖12A和圖12B

所示。在投與高劑量（3 mg/kg）化合物J的動物的初始給藥後的第3、14、17、28、31、42、45、56和70天，以及在投與低劑量（0.5 mg/kg）化合物J的動物的相同時間點（除第63天而不是第70天的收集）進行肝臟生檢樣本和血清的收集。使用Stem Loop qPCR（SL-qPCR）分別從肝臟生檢樣本和血漿樣本中分析0.5 mg/kg的4次劑量後化合物J的肝臟和血漿濃度，如圖13A和圖13B所示。將PBS處理的CD-1小鼠用作CFB肝臟mRNA和CFB血清蛋白水平的對照。

【0252】 這項多劑量研究表明，化合物J（一種鼠替代物）表現出肝臟CFB mRNA的劑量依賴性敲低持續70天。循環CFB蛋白水平的降低對應於肝臟中觀察到的CFB mRNA的減少。此外，來自給藥動物的化合物J的血漿和肝臟濃度顯示化合物J在每兩週給藥（0.5 mg/kg）中未積累（分別參見圖13A和圖13B）。

【0253】 此外，在雄性CD-1小鼠中進行了單劑量吸收、分佈、代謝和排泄（ADME）研究，並且在單次3、10或100 mg/kg皮下或3 mg/kg靜脈內劑量給藥後表徵化合物B的藥物動力學。在單次皮下投與後，所有三個皮下劑量組的血漿化合物B濃度在1小時達到T_{max}，然後進入主要到肝臟的快速分佈階段。根據3 mg/kg的皮下與靜脈內劑量後血漿濃度-時間曲線下面積從零到最後可測量濃度（AUC_{last}）的比較，生體可用率為約22%。與3 mg/kg劑量組相比，10 mg/kg組的血漿暴露大致以劑量比例的方式增加，而100 mg/kg組的血漿暴露以大於劑量比例的方式增加。與3 mg/kg劑量組相比，基於投與後觀察到的最大濃度（C_{max}）和AUC_{last}，肝臟和腎臟暴露在10 mg/kg時大約以劑量比例的方式和在100 mg/kg時以低於劑量比例的方式增加。肝臟中的消除半衰期範圍為3.94天至4.98天。

實例7：化合物J對CAIA誘導的關節炎小鼠模型中*CFB*表現的影響

【0254】 使用膠原抗體誘導的關節炎（CAIA）誘導的關節炎小鼠模型研究了化合物J對治療與關節炎相關的症狀的影響，該模型係類風濕性關節炎的簡單

模型。CAIA誘導的關節炎小鼠模型係藉由在第0天向小鼠投與膠原抗體，然後在第3天投與LPS加強劑而產生的。

【0255】 化合物J在預防性研究和治療性研究中進行了測試。對於預防性研究在第-7天（圖14A），並且對於治療性研究在疾病發作後第5天（圖14B），對動物給藥1.5或3 mg/kg化合物J。在第10天目視分析後爪炎症，並且預防性研究和治療性研究的結果分別示於圖15A和圖15B中。用化合物J進行預防性處理防止了後爪腫脹，後爪腫脹係該模型的一個特徵性標誌（圖15A）。與PBS處理的對照動物相比，用化合物J進行的治療性處理在單次給藥後完全恢復了臨床疾病表現（圖15B）。

【0256】 對後爪和膝蓋的生檢樣本進行了蘇木精和伊紅（H&E）染色，並顯示用3劑量3 mg/kg化合物J預防性處理的小鼠中局部單核細胞浸潤的減少（圖16和圖18）。此外，如圖19、圖20和圖21所示，對生檢樣本分別進行淋巴細胞（CD45陽性細胞）、白血球（CD11b陽性細胞）和巨噬細胞（F4/80陽性細胞）標誌物染色，以顯示由於用單次3 mg/kg劑量的化合物J的治療性處理而導致的局部炎症的減少。還用番紅O染色生檢樣本以觀察CAIA誘導的關節炎小鼠模型的膝蓋中的軟骨。與PBS處理的小鼠相比，用3 mg/kg化合物J處理的動物在預防性處理時顯示軟骨侵蝕的顯著減少（圖17和圖18）。對生檢樣本進行使用與CFB和CD45 mRNA原位雜交的實驗，以評估CAIA誘導的關節炎小鼠在接受和未接受3 mg/kg化合物J處理的局部炎症部位的補體表現，如圖22所示。與作為對照組的PBS處理的動物相比，用化合物J對CFB的肝臟敲低減少了淋巴細胞（CD45陽性細胞）的浸潤，並且用化合物J的治療性處理降低了局部CFB mRNA表現。

實例8：化合物J對多發性硬化小鼠模型中*CFB*表現的影響

【0257】 髓鞘少突膠質細胞糖蛋白（MOG）誘導的實驗性自體免疫性腦脊髓炎（EAE）小鼠模型可用於研究免疫介導的神經炎症和脫髓鞘機制。用3 mg/kg

劑量的化合物J預防性地處理MOG誘導的EAE小鼠（n = 2個實驗）。分別使用RT-qPCR和免疫印跡評估用化合物J處理後的肝臟CFB mRNA水平以及血清中的CFB蛋白，如圖25A和25B所示。同樣，與用PBS處理的動物相比，評估了用化合物J處理後剩餘的CFB mRNA的百分比以及用3 mg/kg劑量的化合物J處理後MOG誘導的EAE小鼠血清中CFB的量。用化合物J對CFB的肝臟敲低降低了疾病的嚴重程度（圖23）。

【0258】 還從用化合物J處理的MOG誘導的EAE小鼠獲得了腰椎脊髓樣本。對脊髓樣本進行魯克索固藍染色和H&E染色，以觀察髓鞘形成和單核細胞浸潤，如圖24所示。在用3 mg/kg化合物J、PBS處理的疾病動物之間比較了魯克索固藍脊髓樣本，如圖24所示。用化合物J處理的MOG誘導的動物表現出脫髓鞘的適度減少和免疫細胞浸潤的預防。

實例9：用化合物B在人體中治療多發性硬化

【0259】 患有多發性硬化的受試者可以用含有化合物B的藥物組成物（例如，以約3 mg/kg的劑量）治療。可以按每週一次的頻率向受試者投與組成物，例如，藉由肌內注射，持續約12個月或更長時間（例如，直到症狀消退或穩定）。大約每月一次，可以由臨床醫生評估受試者的症狀和血清CFB水平，以評估化合物B的功效。受試者的血清CFB可以使用血清樣本進行定量，並且可以與在投與化合物B之前在受試者的血清中發現的CFB蛋白的量或相對於CFB蛋白的對照量或來自正常受試者（例如，無病的受試者）的血清樣本中存在的CFB蛋白的量進行比較。如果與用化合物B治療前血清中CFB蛋白的量相比，血清中CFB蛋白的量減少至少10%，則可以確定用化合物B治療係有效的。此外，可以由臨床醫生評估受試者的與多發性硬化相關的症狀，諸如視力模糊、言語不清、頭暈、刺痛、缺乏協調和步態不穩定，以評估受試者正在經歷的任何或所有症狀與投與化合物B之前受試者正在經歷的症狀相比是否有所減少。

實例10：用化合物B在人體中治療關節炎

【0260】 可以用含有化合物B（例如，以約1.5 mg/kg的劑量）的藥物組成物治療被診斷患有關節炎的受試者。可以按約每月一次的頻率向受試者投與組成物，例如，藉由肌內注射，持續約6個月或更長時間（例如，直到症狀消退或穩定）。可以由臨床醫生評估受試者（例如，藉由評估受試者的症狀和/或血清CFB水平）以評估化合物B的功效，例如，每一或兩個月評估一次。受試者的血清CFB可以使用血清樣本進行定量，並且可以與在投與化合物B之前在受試者的血清中發現的CFB蛋白的量或相對於CFB蛋白的對照量或來自正常受試者（例如，無病的受試者）的血清樣本中存在的CFB蛋白的量進行比較。如果與用化合物B治療前血清中CFB蛋白的量相比，血清中CFB蛋白的量減少至少10%，則可以確定用化合物B治療係有效的。此外，可以由臨床醫生評估受試者的與關節炎相關的症狀，包括疼痛、僵硬、腫脹、發紅和運動範圍減小，以評估受試者正在經歷的任何或所有症狀與投與化合物B之前受試者正在經歷的症狀相比是否有所減少。

實例11：食蟹猴和小鼠的毒理學評估

【0261】 已經在食蟹猴和小鼠中評估了皮下投與化合物B的安全性和耐受性。

【0262】 在一項安全藥理學研究中，皮下投與0.9%氯化鈉後，增加化合物B的劑量（30、100和300 mg/kg），每7天一次向相同的食蟹猴給藥。在任何劑量水平下均未觀察到心血管或神經系統影響。在300 mg/kg下，在呼吸評估過程中觀察到最小的分鐘體積和最小的潮氣體積。基於最小的嚴重程度，該等呼吸系統發現被認為係非不良的，並且所有動物在整個研究期間都保持良好的健康狀況。因此，本研究中的無不良反應水平（NOAEL）被確定為300 mg/kg。

【0263】 遺傳毒理學評估，包括體外微核測定和體外細菌反向突變測定，分別對誘導微核和誘變活性呈陰性。

【0264】 在一項為期6個月的小鼠研究中，評估了重複皮下給藥（0、30、100、300 mg/kg，每4週一次，共7劑）化合物B的潛在毒性，以及8週恢復期後任何影響的可逆性、持久性或延遲發生。本研究中選擇的劑量水平範圍係為了達到最高預期臨床劑量下預期暴露的至少10倍暴露倍數。還測定了化合物B的毒代動力學特徵。非不良臨床病理學發現包括中性粒細胞增加（分別為2.08倍和1.39倍）、單核細胞增加（分別為2.90倍和2.38倍）和淋巴細胞計數增加（分別為1.92倍和1.35倍），導致第171天300 mg/kg/天組雄性和雌性的總白血球計數增加（分別為1.94倍和1.38倍），以及第171天300 mg/kg/天組雄性的膽固醇濃度降低（62.9倍）。在恢復期結束時，所有臨床病理學發現的完全可逆性係顯而易見的。非不良顯微鏡檢查結果包括與較高的肝臟/膽囊重量相關的肝細胞核細胞增多；肝臟混合細胞炎症；腎臟胞漿內嗜鹼性顆粒和組織細胞皮下浸潤；真皮混合細胞炎症；終末安樂死時注射部位肉肌變性、壞死和/或再生，伴有肝細胞核細胞增多、肝臟混合細胞炎症、組織細胞皮下浸潤；恢復安樂死時仍存在的注射部位肉肌變性、壞死和/或再生。

【0265】 該等動物的肝臟發現包括小囊泡脂肪變化、單細胞壞死和核細胞腫大。由於肝臟被認為係終末安樂死的目標群組織，因此在該等死亡小鼠中觀察到的肝臟變化被認為可能與化合物B相關。除了兩個主要的研究死亡外，毒代動力學組中還有2隻動物與化合物B關係未知的早期死亡率。該等動物被發現死亡（第14天300 mg/kg組雌性），或由於因垂死而被安樂死（第99天30 mg/kg組雄性）。來自該等動物的一個潛在相關的宏觀發現係30 mg/kg組雄性的蒼白變色肝臟。根據在主要研究的100和300 mg/kg組雌性中觀察到的死亡率，認為NOAEL為雌性動物30 mg/kg，雄性動物300 mg/kg。該等劑量對應於第169天對於30

mg/kg/天組雌性和300 mg/kg組雄性分別為17,400和609,000 hr*ng/mL的血漿平均AUClast值和6490和140,000 ng/mL的平均Cmax值。

【0266】 在一項為期9個月的猴研究中，評估了重複皮下給藥（0、30、100、300 mg/kg，每4週一次，共10劑）化合物B的潛在毒性，以及8週恢復期後任何影響的可逆性、持久性或延遲發生。本研究中選擇的劑量水平範圍係為了達到最高預期臨床劑量下預期暴露的至少10倍暴露倍數。評估了化合物B的毒代動力學特徵和藥效學作用。在本研究≥30 mg/kg的給藥階段結束時，在多個組織（消化系統、泌尿生殖系統、淋巴系統、腦（脈絡叢）、眼（脈絡膜或睫狀體）、心臟、腎上腺、甲狀腺、皮膚、骨骼肌、股脛關節和/或皮下給藥部位）中觀察到肝臟中嗜酸性肝細胞小球和空泡化/粒狀巨噬細胞的極輕微至中度非不良微觀結果。該等發現在恢復階段結束時以較低的發生率和/或嚴重程度持續存在，表明恢復正在進行但不完全。在所有劑量水平下的暴露產生預期的和相互關聯的藥效學效應，表現為到第28天血清CFB蛋白濃度降低 > 95%，並且補體替代途徑的補體功能活性降低 > 95%，以及安樂死後肝臟CFB mRNA表現降低 > 89%。基於給藥期後沒有任何不良反應，確定NOAEL為300 mg/kg，相關的AUC_{last}為1360000 hr*ng/mL，並且Cmax為66200 ng/mL（雄性和雌性合併，第253天）。

實例12：CFB評估測定

【0267】 包括血漿或組織中化合物B的評估、WIESLAB®補體功能活性測定、循環CFB的評估、CFB mRNA表現水平和藥物動力學測定的各種測定可如本文所述用於表徵化合物B對CFB水平的影響。

血漿中的化合物B

【0268】 藉由高效液相層析-螢光檢測（HPLC-FD）分析方法測量了小鼠和猴的血漿中化合物B的濃度。將30 μL血漿樣本中的分析物（化合物B）用蛋白酶K進行酶促處理，用與化合物B的反義股序列互補的螢光探針（肽核酸；22聚體

肽核酸PNA探針）雜交，並將其注入配備有螢光檢測器的高效液相層析儀（HPLC）中。使用DNAPAC™ PA200分析柱在Shimadzu Prominence系統上使用梯度系統進行層析分離。流動相中流動相A為30%乙腈（25 mM Tris HCl、1 mM EDTA、2 M尿素），並且流動相B為流動相A中的1 M $NaClO_4$。FL檢測器監測436 nm（Ex）至484 nm（Em）的信號。使用具有線性回歸的LabSolutions 6.70在2.00 ng/mL至2000 ng/mL的定量範圍內使用最小二乘法（具有1/c2加權）計算化合物B濃度，其中該等範圍的低端和高端分別定義定量下限（LLOQ）和定量上限（ULOQ）。例如，在實例5和6中使用了該測定，如上所述。

組織中的化合物B

【0269】藉由HPLC-FD分析方法測量了猴和小鼠肝臟和腎臟中化合物B的濃度。使用50-μL等分體積（組織均質物）中的2.5 mg組織樣本，將組織樣本中的化合物B用蛋白酶K進行酶促處理，然後用與化合物B的反義股具有序列互補性的22聚體PNA探針雜交。將經處理的樣本注入配備有螢光檢測器的HPLC中。使用DNAPAC™ PA200分析柱在Shimadzu Prominence系統上使用梯度系統進行層析分離。流動相中流動相A為30%乙腈（25 mM Tris HCl、1 mM EDTA、2 M尿素），並且流動相B為流動相A中的1 M $NaClO_4$。使用具有線性回歸的LabSolutions 6.89在30.0 ng/g至20,000 ng/g的定量範圍內使用最小二乘法（具有1/c2加權）計算化合物B濃度，其中該等範圍的低端和高端分別定義LLOQ和ULOQ。例如，在實例5和6中使用了該測定，如上所述。

WIESLAB®補體功能活性測定（CCP、CAP、CLP）

【0270】使用WIESLAB®補體系統篩選測定來評估補體經典途徑（CCP）、CAP和補體凝集素途徑活性，其中使用對新抗原具有特異性的標記抗體來檢測由於補體活化而產生的人末端補體複合物（C5b-9）複合物。該測定還能夠檢測食蟹猴C5b-9。產生的新抗原的量與各個途徑的功能活性水平成正比。測定微量

滴定條中的孔塗覆有經典、替代或凝集素途徑的特定活化劑。將猴血清樣本在含有阻斷劑的稀釋劑中稀釋，該阻斷劑確保只有相應的途徑被活化。洗滌孔，並用對表現的新抗原的特異性鹼性磷酸酶標記抗體檢測C5b-9。補體活化的量與藉由405 nm處的吸光度測量的顏色強度相關。測試套組中提供的陽性對照的值被定義為100%補體活化。所有測量值均表示為補體活性百分比（%），確定如下：

[（樣本–陰性對照）/（陽性對照–陰性對照）] * 100

例如，在上述實例5中使用了該測定。

蛋白質水平

【0271】使用歸一化為猴樣本中轉鐵蛋白（TF）水平的相對CFB血清蛋白濃度的測量，藉由蛋白質印記來評估食蟹猴循環因子B蛋白水平的量。將樣本緩衝液中混合的稀釋血清樣本與螢光預混液混合。將樣本在95°C下煮沸5分鐘，渦旋並離心。然後將樣本放置在冰上並在Western印跡中運行。根據製造商的說明使用ProteinSimple軟體進行定量。治療組中CFB蛋白減少的程度計算為相對於同一研究日PBS治療的對照組的平均水平的表現百分比，其中將PBS治療的對照組中的猴CFB水平設定為100%。使用GraphPad Prism（加利福尼亞州拉霍亞的格拉夫派得軟體公司（GraphPad Software））生成平均值±標準差的曲線圖並分析數據。進行非配對的t檢驗以比較化合物B處理組相對於同一研究日PBS處理的對照組中的猴CFB蛋白水平。

【0272】還使用設計用於定量測量人體中補體因子B濃度的因子B酶聯免疫吸附測定（ELISA）套組評估循環因子B蛋白水平。將補體因子B特異性抗體預塗覆在96孔板上並封閉。將標準品或測試樣本添加到孔中，隨後添加補體因子B特異性生物素化檢測抗體，然後用洗滌緩衝液洗滌。添加鏈黴親和素-過氧化物酶軛合物，並用洗滌緩衝液洗滌未結合的軛合物。然後使用四甲基聯苯胺（TMB）觀察鏈黴親和素-過氧化物酶酶促反應。藉由鏈黴親和素過氧化物酶催化TMB產

生藍色產物，在添加酸性終止溶液後變成黃色。黃色著色的密度與板中捕獲的補體因子B的量成正比。藉由校準標準品產生的曲線擬合回歸程式確定樣本的反算濃度。例如，在實例5中使用了該測定，如上所述。

CFB mRNA表現水平

【0273】藉由在逆轉錄後使用雙鏈體即時定量聚合酶鏈反應（qPCR）測定法測量食蟹猴肝臟中分離的RNA中相對於肽基-丙基順式-反式異構酶B（PPIB）mRNA表現的因子B mRNA表現來確定食蟹猴肝臟中因子B的量。首先從冷凍肝臟組織中分離出mRNA，並對其進行定量。隨後，mRNA被轉錄成互補DNA（cDNA）。然後將cDNA用作qPCR反應的模板，以測量因子B mRNA水平並歸一化為PPIB。處理組中因子B mRNA的程度計算為相對於未處理組或給藥前組的表現百分比（歸一化為PPIB mRNA水平），其中對照組中因子B mRNA表現設定為100%。例如，在實例5和11中使用了該測定，如上所述。

藥物動力學測定

【0274】藉由HPLC-FD分析方法測量人血漿中化合物B的濃度。將30 μL血漿樣本中的分析物（化合物B）用蛋白酶K進行酶促處理，用與化合物B的反義股序列互補的螢光探針（肽核酸；22聚體PNA探針）雜交，並將其注入配備有螢光檢測器的HPLC中。使用DNAPAC™ PA200分析柱在Shimadzu Prominence系統上使用梯度系統進行層析分離。流動相中流動相A為30%乙腈（25 mM Tris HCl、1 mM EDTA、2 M尿素），並且流動相B為流動相A中的1 M $NaClO_4$。FL檢測器監測436 nm（Ex）至484 nm（Em）的信號。使用具有線性回歸的LabSolutions 6.70在2.00 ng/mL至2000 ng/mL的定量範圍內使用最小二乘法（具有1/c2加權）計算化合物B濃度，其中該等範圍的低端和高端分別定義LLOQ和ULOQ。

抗藥抗體測定

【0275】 化合物B的抗藥物抗體（ADA）測定可以使用人血清和電化學發光（ECL）橋接測定來進行。陽性對照（PC）係從兔子免疫的免疫原性混合物中產生的，該免疫原性混合物由鍵孔血藍蛋白（KLH）軛合的化合物B和對應於經修飾的化合物B序列KLH軛合的各種長度的寡核苷酸組成。可使PC、陰性對照（NC）和研究樣本在環境室溫下經歷酸解離步驟，然後添加到含有TRIS、生物素-化合物B和釕標記化合物B的板中，從而能夠在標記的化合物B與樣本中存在的化合物B抗體之間形成橋接複合物。孵育後，可將NC、PC和研究樣本轉移至鏈黴親和素塗覆的板並在黑暗中孵育1小時，在此期間藥物與捕獲ADA橋接複合物的板結合。然後將板洗滌，並添加MESO SCALE DISCOVERY®（MSD®）讀取緩衝液以產生與樣本中存在的ADA的量成正比的ECL信號。

實例13：化合物J在膜性腎病大鼠模型中的影響

【0276】 使用被動海曼腎炎（PHN）大鼠模型研究了化合物J對膜性腎病相關症狀的影響，該模型係膜性腎病的簡單模型。PHN大鼠模型係藉由在第0天向大鼠投與單劑量的綿羊抗大鼠FX1a抗體產生的。

【0277】 化合物J在預防性研究中進行了測試。在這項研究中，在第-14、-7和0天向動物給藥12 mg/kg化合物J（圖26）。將腎功能評估為從每天從動物收集的尿樣測量的蛋白質:肌酸酐水平的比率，如圖26所示。與PBS處理的PHN對照動物相比，用化合物J進行預防性處理防止了蛋白尿的發展，蛋白尿係該模型的特徵性標誌（圖26）。

【0278】 在疾病誘導前第-1天和疾病誘導後第6天收集血清樣本，用於藉由兔紅血球溶血來評估補體活性（圖27）。將健康和PBS處理的PHN動物用作CFB功能測定的對照。當與從健康或PBS處理的PHN對照動物觀察到的裂解水平相比時，在接受2（第-1天血清）或3次劑量（第6天）的化合物J後的PHN大鼠顯示替代途徑補體活性降低 > 95%，如藉由溶血測定中兔紅血球的裂解所測量的（圖

27）。以相同的多劑量方案投與PBS以構成疾病對照組，並將假處理動物用作健康對照。

其他實施方式

【0279】本說明書中提到的所有出版物、專利和專利申請均藉由援引併入本文，其程度如同具體且單獨地指示每個獨立出版物或專利申請藉由援引併入一般。雖然本文描述了一些實施方式，但熟悉該項技術者將理解的是，涵蓋進一步的修改和實施方式，包括總體上遵循本文所述原理的變化、用途或改編，並且包括在本領域的已知或慣常實踐內且可以應用於上文闡述的基本特徵並遵循申請專利範圍範圍的與本揭露之這種偏離。

【符號說明】

【0280】無

【生物材料寄存】

【0281】無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"  dtdVersion="V1_3"
fileName="C253212SEQA.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0"
productionDate="2023-07-12">
 <ApplicantFileReference>50694-092003</ApplicantFileReference>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商艾力克森製藥公司(Alexion Pharmaceuticals,
Inc.)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>Alexion Pharmaceuticals, Inc.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">用於抑制補體因子B的組成物及方法
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>77</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>caggaattcctgaattttaagcagccgaaaggctgc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q2">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>caggaattcctgaattttaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q3">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ttaaaattcaggaattcctggg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q4">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>acaatgtgagtgatgagatagcagccgaaaggctgc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q5">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>acaatgtgagtgatgagata</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q6">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tatctcatcactcacattgtgg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q7">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gcagccgaaaggctgc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>58</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..58</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q9">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggaattcctgaattttaagcagccgaaaggctgcttaaaattcaggaattcctggg</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>58</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..58</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q10">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>acaatgtgagtgatgagatagcagccgaaaggctgctatctcatcactcacattgtgg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>764</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..764</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q11">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGSNLSPQLCLMPFILGLLSGGVTTTPWSLARPQGSCSLEGVEIKGGSFRLLQEGQALEYVC
PSGFYPYPVQTRTCRSTGSWSTLKTQDQKTVRKAECRAIHCPRPHDFENGEYWPRSPYYNVSDEISFHCYDGYTLRGSAN
RTCQVNGRWSGQTAICDNGAGYCSNPGIPIGTRKVGSQYRLEDSVTYHCSRGLTLRGSQRRTCQEGGSWSGTEPSCQDSF
MYDTPQEVAEAFLSSLTETIEGVDAEDGHGPGEQQKRKIVLDPSGSMNIYLVLDGSDSIGASNFTGAKKCLVNLIEKVAS
YGVKPRYGLVTYATYPKIWVKVSEADSSNADWVTKQLNEINYEDHKLKSGTNTKKALQAVYSMMSWPDDVPPEGWNRTRH
VIILMTDGLHNMGGDPITVIDEIRDLLYIGKDRKNPREDYLDVYVFGVGPLVNQVNINALASKKDNEQHVFKVKDMENLE
DVFYQMIDESQSLSLCGMVWEHRKGTDYHKQPWQAKISVIRPSKGHESCMGAVVSEYFVLTAAHCFTVDDKEHSIKVSVG
GEKRDLEIEVVLFHPNYNINGKKEAGIPEFYDYDVALIKLKNKLKYGQTIRPICLPCTEGTTRALRLPPTTTCQQQKEEL
LPAQDIKALFVSEEEKKLTRKEVYIKNGDKKGSCERDAQYAPGYDKVKDISEVVTPRFLCTGGVSPYADPNTCRGDSGGP
LIVHKRSRFIQVGVISWGVVDVCKNQKRQKQVPAHARDFHINLFQVLPWLKEKLQDEDLGFL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="12">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>2646</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..2646</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>genomic DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q12">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacttctgcagtttctgtttccttgactggcagctcagcggggccctcccgcttggatgttc
cgggaaagtgatgtgggtaggacaggcggggcgagccgcaggtgccagaacacagattgtataaaaggctgggggctggt
ggggagcaggggaagggaatgtgaccaggtctaggtctggagtttcagcttggacactgagccaagcagacaagcaaagc
aagccaggacacaccatcctgccccaggcccagcttctctcctgccttccaacgccatggggagcaatctcagcccccaa
ctctgcctgatgccctttatcttgggcctcttgtctggaggtgtgaccaccactccatggtctttggcccggccccaggg
atcctgctctctggaggggtagagatcaaaggcggctccttccgacttctccaagagggccaggcactggagtacgtgt
gtccttctggcttctacccgtaccctgtgcagacacgtacctgcagatctacggggtcctggagcaccctgaagactcaa
gaccaaaagactgtcaggaaggcagagtgcagagcaatccactgtccaagaccacacgacttcgagaacggggaatactg
gccccggtctccctactacaatgtgagtgatgagatctctttccactgctatgacggttacactctccggggctctgcca
atcgcacctgccaagtgaatggccgatggagtgggcagacagcgatctgtgacaacggagcggggtactgctccaacccg
ggcatccccattggcacaaggaaggtgggcagccagtaccgccttgaagacagcgtcacctaccactgcagccgggggct
taccctgcgtggctcccagcggcgaacgtgtcaggaaggtggctcttggagcgggacggagccttcctgccaagactcct
tcatgtacgacacccctcaagaggtggccgaagctttcctgtcttccctgacagagaccatagaaggagtcgatgctgag
gatgggcacggcccaggggaacaacagaagcggaagatcgtcctggacccttcaggctccatgaacatctacctggtgct
agatggatcagacagcattggggccagcaacttcacaggagccaaaaagtgtctagtcaacttaattgagaaggtggcaa
gttatggtgtgaagccaagatatggtctagtgacatatgccacataccccaaaatttgggtcaaagtgtctgaagcagac
agcagtaatgcagactgggtcacgaagcagctcaatgaaatcaattatgaagaccacaagttgaagtcagggactaacac
caagaaggccctccaggcagtgtacagcatgatgagctggccagatgacgtccctcctgaaggctggaaccgcacccgcc
atgtcatcatcctcatgactgatggattgcacaacatgggcggggacccaattactgtcattgatgagatccgggacttg

ctatacattggcaaggatcgcaaaaacccaagggaggattatctggatgtctatgtgtttggggtcgggcctttggtgaa
ccaagtgaacatcaatgctttggcttccaagaaagacaatgagcaacatgtgttcaaagtcaaggatatggaaaacctgg
aagatgttttctaccaaatgatcgatgaaagccagtctctgagtctctgtggcatggtttgggaacacaggaagggtacc
gattaccacaagcaaccatggcaggccaagatctcagtcattcgcccttcaaagggacacgagagctgtatgggggctgt
ggtgtctgagtactttgtgctgacagcagcacattgtttcactgtggatgacaaggaacactcaatcaaggtcagcgtag
gaggggagaagcgggacctggagatagaagtagtcctatttcaccccaactacaacattaatgggaaaaaagaagcagga
attcctgaattttatgactatgacgttgccctgatcaagctcaagaataagctgaaatatggccagactatcaggcccat
ttgtctcccctgcaccgagggaacaactcgagctttgaggcttcctccaactaccacttgccagcaacaaaaggaagagc
tgctccctgcacaggatatcaaagctctgtttgtgtctgaggaggagaaaaagctgactcggaaggaggtctacatcaag
aatggggataagaaaggcagctgtgagagagatgctcaatatgccccaggctatgacaaagtcaaggacatctcagaggt
ggtcacccctcggttcctttgtactggaggagtgagtccctatgctgaccccaatacttgcagaggtgattctggcggcc
ccttgatagttcacaagagaagtcgtttcattcaagttggtgtaatcagctggggagtagtggatgtctgcaaaaaccag
aagcggcaaaagcaggtacctgctcacgcccgagactttcacatcaacctctttcaagtgctgccctggctgaaggagaa
actccaagatgaggatttgggttttctataaggggtttcctgctggacaggggcgtgggattgaattaaaacagctgcga
caacaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q13">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggaattcctgaatttta</INSDSeq_sequence>

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q14">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>acaatgtgagtgatgagat</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q15">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>gtgaccagatttcttttcaagcagccgaaaggctgc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q16">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tttgaaaagaaatctggtcacgg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q17">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gtgatgagatctctttccaagcagccgaaaggctgc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q18">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ttggaaagagatctcatcacgg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q19">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>tctacctggtgctagatggagcagccgaaaggctgc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q20">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>tccatctagcaccaggtagagg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q21">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>aaaagtgtctagtcaacttagcagccgaaaggctgc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="22">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q22">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>taagttgactagacacttttgg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q23">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ccaattactgtcattgatgagcagccgaaaggctgc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q24">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tcatcaatgacagtaattgggg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q25">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>aggattatctggatgtctaagcagccgaaaggctgc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q26">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttagacatccagataatcctgg</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q27">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>acaagagaagtcgtttcatagcagccgaaaggctgc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q28">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>tatgaaacgacttctcttgtgg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q29">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>aagtcgtttcattcaagttagcagccgaaaggctgc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q30">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>taacttgaatgaaacgacttgg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q31">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>gtgaccagatttcttttcaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>2767</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..2767</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>genomic DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q32">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gctccatcacacagtccatggaaagactgatcttttaaattgggggtagtggaggtggtggt
ctgtgcttgttaggaggggtctgggggctaagagggagctttgaaagggaagttctggcccttggtcagtcaagggtggg
gctcacatagtttctgtttcctcagttggcagttcagctggggccctccttcatgaatgttccgggaagcagtggctgcg
tgcgcagggtaggctggccaggctgcagatgccagagcagattgcataaaaggttaggggacagtgggaaaggggtgtag
ccagatccagcatttgggtttcagtttggacaggaggtcaaataggcacccagagtgacctggagagggctttgggccac
tggactctctggtgctttccatgacaatggagagcccccagctctgcctcgtcctcttggtcttaggcttctcctctgga
ggtgtgagcgcaactccagtgcttgaggcccggccccaagtctcctgctctctggagggagtagagatcaaaggcggctc
ctttcaacttctccaaggcggtcaggccctggagtacctatgtccctctggcttctacccataccccgtgcagactcgaa
cctgcagatccacaggctcctggagcgacctgcagacccgagaccaaaagattgtccagaaggcggaatgcagagcaata
cgctgcccacgaccgcaggactttgaaaatggggaattctggccccggtccccccttctacaacctgagtgaccagatttc
ttttcaatgctatgatggttacgttctccggggctctgctaatcgcacctgccaagagaatggccggtgggatgggcaaa
cagcaatttgtgatgatggagctggatactgtcccaatcccggtattcctattgggacaaggaaggtgggtagccaatac
cgccttgaagacattgttacttaccactgcagccggggacttgtcctgcgtggctcccagaagcgaaagtgtcaagaagg
tggctcatggagtgggacagagccttcctgccaagattccttcatgtatgacagccctcaagaagtggccgaagcattcc
```

tatcctccctgacagagaccatcgaaggagccgatgctgaggatgggcacagcccaggagaacagcagaagaggaagatt
gtcctagacccctcgggctccatgaatatctacctggtgctagatggatcagacagcatcggaagcagcaacttcacagg
ggctaagcggtgcctcaccaacttgattgagaaggtggcgagttacggggtgaggccacgatatggtctcctgacatatg
ctacagtccccaaagtgttggtcagagtgtctgatgagaggagtagcgatgccgactgggtcacagagaagctcaaccaa
atcagttatgaagaccacaagctgaagtcagggaccaacaccaagagggctctccaggctgtgtatagcatgatgagctg
ggcaggggatgccccgcctgaaggctggaatagaacccgccatgtcatcatcattatgactgatggcttgcacaacatgg
gtggaaaccctgtcactgtcattcaggacatccgagccttgctggacatcggcagggatcccaaaaatcccagggaggat
tacctggatgtgtatgtgtttggggtcgggcctctggtggactccgtgaacatcaatgccttagcttccaaaaaggacaa
tgagcatcatgtgtttaaagtcaaggatatggaagacctggagaatgttttctaccaaatgattgatgaaaccaaatctc
tgagtctctgtggcatggtgtgggagcataaaaaaggcaacgattatcataagcaaccatggcaagccaagatctcagtc
actcgccctctgaaaggacatgagacctgtatgggggccgtggtgtctgagtacttcgtgctgacagcagcgcactgctt
catggtggatgatcagaaacattccatcaaggtcagcgtgggggggtcagaggcgggacctggagattgaagaggtcctgt
tccaccccaaatacaatattaatgggaaaaaggcagaagggatccctgagttctatgattatgatgtggccctagtcaag
ctcaagaacaagctcaagtatggccagactctcaggcccatctgtctcccctgcacggagggaaccacacgagccttgag
gcttcctcagacagccacctgcaagcagcacaaggaacagttgctccctgtgaaggatgtcaaagctctgtttgtatctg
agcaagggaagagcctgactcggaaggaggtgtacatcaagaatggggacaagaaagccagttgtgagagagatgctaca
aaggcccaaggctatgagaaggtcaaagatgcctctgaggtggtcactccacggttcctctgcacaggaggggtggatcc
ctatgctgaccccaacacatgcaaaggagattccgggggccctctcattgttcacaagagaagccgcttcattcaagttg
gtgtgattagctggggagtagtagatgtctgcagagaccagaggcggcaacagctggtaccctcttatgcccgggacttc
cacatcaacctcttccaggtgctgccctggctaaaggacaagctcaaagatgaggatttgggttttctataaagagcttc
ctgcagggagagtgtgaggacagattaaagcagttacaataacaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa</INSDSeq_seque
nce>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q33">

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>caggaattcctgaattttaagcagccgaaaggctgc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q34">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttaaaattcaggaattcctggg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q35">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>acaatgtgagtgatgagatagcagccgaaaggctgc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q36">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDSeq_sequence>tatctcatcactcacattgtgg</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="37">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q37">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q38">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q39">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q40">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q41">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q42">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q43">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q44">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q45">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q46">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q47">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q48">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q49">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q50">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q51">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q52">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q53">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q54">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q55">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q56">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q57">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q58">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>23</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q59">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>24</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q60">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>25</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q61">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>26</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q62">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>27</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q63">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>28</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q64">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>29</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q65">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>30</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q66">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>31</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q67">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>32</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q68">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>33</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q69">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>34</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q70">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>35</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q71">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>36</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q72">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q73">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>acaatgtgagtgatgagatagcagccgaaaggctgc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="38">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q74">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>5&apos;-Methoxy, Phosphonate-4&apos;oxy- 2&apos;-O-
methyluridinephosphorothioate</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q75">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q76">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q77">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorocytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q78">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q79">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q80">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q81">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q82">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q83">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q84">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q85">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q86">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q87">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q88">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q89">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q90">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q91">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q92">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q93">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
```

```
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q94">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q95">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q96">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>tatctcatcactcacattgtgg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q97">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gactcggaaggaggtctacat</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q98">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cctctgagatgtccttgactttg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q99">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>aacagaagcggaagatcgtc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q100">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tcacaccataacttgccacc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q101">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>aatgaactgcaggacgagg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="44">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q102">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>aggtgagatgacaggagatcc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="45">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q103">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ctttccttggtcaggcagtat</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q104">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>caacacttcgtggagtcctt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q105">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cggaaggaggtgtacatcaag</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q106">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gaggcatctttgaccttctcata</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q107">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>caaactttgctttccctggt</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q108">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>caacaaagtctggcctgtatc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>2475</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..2475</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>genomic DNA</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q109">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Macaca fascicularis</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aggggaagggaatgtgaccaggtctaggtctggagtttcagcttggacactgagctaagtag
acaagcaaaacaagccaggacacgccatcctgccccaggcccagcttctctcctgccttctaatgccatggggagcagtc
tcagcccccagctctacctgatgcccttcatcttgggcctcttatctggaggtgtgaccaccactccattgtcttcggcc
cagcctcaaggatcctgctctctggaggggtagagatcaaaggtggctccttccgacttctccaagagggccaggcact
ggaatacgtgtgtccttctggcttctacccgtaccctgtgcagacacgtacctgcagatccacggggtcctggagcaccc
tgcagactcaagatcgaaaaactgtcaagaaggcagagtgcagagcaatccgctgtccacgaccacaggacttcgagaac
ggggaataccggccccggtctccctactacaatgtgagtgatgagatctctttccactgctatgacggttacactctccg
gggctctgccaatcgcacctgccaagtgaatggccggtggagtgggcagacagcgatctgtgacaacggagcggggtact
gctccaacccaggcatccccattggcacaaggaaggtgggcagccggtaccgccttgaagacagcgtcacctaccactgc
agccgggggcttaccctgcgtggctcccagcggcgaacatgtcaggaaggtggctcttggagcgggacggagccttcctg
ccaagactccttcatgtacgacacccctcaagaggtggccgaagctttcctgtcttccctgacggagaccatagaaggag
tcgatgccgaggatgggcacagcccaggggaacaacagaagcggaggatcatcctagacccttcaggctccatgaacatc
tacctggtgctagatggatcagacagcattggggccggcaacttcacaggagccaaaaagtgtctagtcaacttaattga
gaaggtggcaagttatggtgtgaagccaagatatgctctagtgacatatgccacataccccagaatttgggtcaaagtgt
ctgaccaagagagcagcaatgcagactgggtcacgaagaagctcagtgaaatcaattatgaagaccacaagttgaagtca
gggactaacaccaagagggccctccaggcagtgtacagcatgatgagttggccagaggacatccctcctgaaggctggaa
ccgcacccgccatgtcatcatcctcatgaccgatggattgcacaacatgggcggggacccaattactgtcattgatgaga
tccgggacttgttatacatcggcaaggatcgcaaaaacccgagggaggattatctggatgtctatgtgtttggggttgga
cctttggtggaccaagtgaacatcaatgctttggcttccaagaaagacaatgagcaacatgtgttcaaagtcaaggatat
ggaaaacctggaagacgttttcttccaaatgattgatgaaagccagtctctgagtctctgtggcatggtttgggaacaca
cgacgggtaccgattaccacaagcaaccatggcaggccaagatctcagtcactcgcccttcgaagggacatgagagctgt
atgggggctgtggtgtctgagtactttgtgctgacagcagcacattgttttactgtggacgacaaggaacactcgatcaa
ggtcagcgtggggaagaagcgggacctggagatagaaaaagtcctatttcaccccgactacaacattagcgggaaaaaag
aagcaggaattcctgaattttatgactatgacgttgccctgatcaagctcaagaaaaagttgaattatgacccgactatc
aggcccatttgtctcccctgtaccgagggaacaactcgagctttgaggcttcctccaactaccacttgccagcaacagaa
ggaagagctgctccctgcacaggatatcaaagctctgtttgtgtctgaggaggagaagaagctgactcggaaggaggtct
acatcaagaatggggataagaaaggcagctgtgagagagatgctcaatatgccccaggctatgacaaagtcaaggacatc
tcggaggtggtcacccctcggttcctttgtactggaggagtgagtccctatgctgaccccaatacttgcagaggtgattc
tggcggcccccttgatagttcacaagagaagtcgtttcattcaagttggtgtcatcagctggggagtagtggatgtctgca
aaaaccagaagcggcaaaagcaggtacctgctcacgcccgagactttcacgtcaacctcttccaagtgctgccctggctg
aaggagaaactccaagatgaggatttgggttttctctaaggggtttcctgctggacaggggcgcgggattgaattaaaac
agctgcgacaaca</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="52">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q110">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q111">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q112">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q113">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q114">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q115">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q116">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q117">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q118">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q119">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q120">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorocytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q121">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q122">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
```

```
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q123">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q124">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q125">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q126">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q127">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q128">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q129">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q130">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q131">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>23</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q132">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>24</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q133">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>25</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q134">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>26</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q135">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>27</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q136">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>28</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q137">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>29</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q138">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>30</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q139">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>31</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q140">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>32</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q141">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>33</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q142">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>34</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q143">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>35</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q144">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>36</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q145">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q146">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gtgatgagatctctttccaagcagccgaaaggctgc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="53">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q147">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>5&apos;-Methoxy, Phosphonate-4&apos;oxy- 2&apos;-O-
methyluridinephosphorothioate</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q148">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q149">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q150">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q151">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q152">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q153">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q154">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q155">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q156">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q157">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q158">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q159">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q160">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q161">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q162">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q163">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q164">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q165">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q166">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
```

```
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q167">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q168">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q169">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ttggaaagagatctcatcacgg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="54">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q170">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O- methyluridine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q171">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q172">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q173">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
```

```
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q174">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q175">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q176">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q177">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q178">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q179">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q180">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q181">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q182">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q183">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q184">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q185">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q186">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q187">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q188">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q189">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q190">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q191">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>23</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q192">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>24</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q193">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>25</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q194">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>26</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q195">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>27</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q196">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>28</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q197">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>29</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q198">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>30</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q199">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>31</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q200">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>32</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q201">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>33</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q202">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>34</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q203">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>35</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q204">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>36</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q205">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q206">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tctacctggtgctagatggagcagccgaaaggctgc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q207">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>5&apos;-Methoxy, Phosphonate-4&apos;oxy- 2&apos;-O-
methyluridinephosphorothioate</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q208">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorocytidine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q209">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorocytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q210">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q211">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q212">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q213">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q214">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q215">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q216">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorocytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q217">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q218">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q219">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q220">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q221">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q222">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q223">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q224">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q225">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q226">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q227">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q228">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q229">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>tccatctagcaccaggtagagg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="56">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q230">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q231">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q232">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q233">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q234">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q235">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q236">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q237">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q238">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorocytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q239">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q240">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q241">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q242">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q243">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q244">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q245">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q246">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q247">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q248">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q249">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
```

```
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q250">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q251">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>23</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q252">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>24</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q253">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>25</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q254">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>26</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q255">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>27</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q256">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>28</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q257">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>29</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q258">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>30</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q259">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>31</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q260">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>32</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q261">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>33</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q262">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>34</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q263">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>35</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q264">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>36</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q265">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q266">
   <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>aaaagtgtctagtcaacttagcagccgaaaggctgc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q267">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>5&apos;-Methoxy, Phosphonate-4&apos;oxy- 2&apos;-O-
methyluridinephosphorothioate</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q268">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q269">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q270">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q271">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q272">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q273">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q274">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q275">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q276">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q277">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q278">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q279">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q280">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorocytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q281">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q282">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q283">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q284">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q285">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q286">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q287">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q288">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q289">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>taagttgactagacacttttgg</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="58">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q290">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q291">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q292">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q293">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q294">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q295">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q296">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q297">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorocytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q298">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q299">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q300">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
```

```
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q301">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q302">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q303">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q304">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q305">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q306">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q307">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q308">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q309">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q310">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q311">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>23</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q312">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>24</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q313">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>25</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q314">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>26</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q315">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>27</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q316">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>28</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q317">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>29</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q318">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>30</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q319">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>31</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q320">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>32</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q321">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q322">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>34</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q323">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>35</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q324">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>36</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q325">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q326">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ccaattactgtcattgatgagcagccgaaaggctgc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="59">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q327">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>5&apos;-Methoxy, Phosphonate-4&apos;oxy- 2&apos;-O-
methyluridinephosphorothioate</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q328">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorocytidine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q329">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q330">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q331">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorocytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q332">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q333">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q334">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q335">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q336">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q337">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q338">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q339">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q340">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q341">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q342">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q343">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q344">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q345">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q346">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q347">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q348">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q349">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>tcatcaatgacagtaattgggg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="60">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q350">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q351">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q352">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q353">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q354">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q355">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q356">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q357">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q358">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorocytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q359">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q360">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q361">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q362">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q363">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q364">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q365">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q366">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q367">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q368">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q369">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q370">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q371">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>23</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q372">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>24</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q373">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>25</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q374">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>26</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q375">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>27</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q376">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>28</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q377">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>29</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q378">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>30</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q379">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>31</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q380">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>32</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q381">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>33</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q382">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>34</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q383">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>35</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q384">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>36</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q385">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q386">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>aggattatctggatgtctaagcagccgaaaggctgc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="61">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q387">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>5&apos;-Methoxy, Phosphonate-4&apos;oxy- 2&apos;-O-
methyluridinephosphorothioate</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q388">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q389">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q390">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q391">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q392">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q393">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q394">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q395">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q396">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorocytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q397">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q398">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q399">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q400">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
```

```
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q401">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q402">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q403">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q404">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q405">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q406">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
```

```
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q407">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q408">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q409">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ttagacatccagataatcctgg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="62">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q410">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q411">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q412">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q413">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
```

```
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q414">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q415">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q416">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q417">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q418">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q419">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q420">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q421">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q422">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q423">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q424">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q425">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q426">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q427">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q428">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q429">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q430">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q431">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>23</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q432">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>24</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q433">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>25</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q434">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>26</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q435">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>27</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier id="q436">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>28</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q437">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>29</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q438">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>30</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q439">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>31</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q440">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>32</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q441">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>33</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q442">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>34</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q443">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>35</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q444">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>36</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q445">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q446">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>acaagagaagtcgtttcatagcagccgaaaggctgc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="63">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q447">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>5&apos;-Methoxy, Phosphonate-4&apos;oxy- 2&apos;-O-
methyluridinephosphorothioate</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q448">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q449">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q450">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q451">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q452">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q453">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q454">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q455">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q456">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q457">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q458">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q459">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q460">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorocytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q461">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q462">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q463">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q464">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q465">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q466">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q467">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q468">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q469">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>tatgaaacgacttctcttgtgg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="64">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q470">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q471">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q472">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q473">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q474">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q475">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q476">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q477">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q478">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q479">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorocytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q480">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q481">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q482">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q483">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q484">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q485">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q486">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q487">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q488">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q489">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
```

```
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q490">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q491">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>23</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q492">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>24</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q493">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>25</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q494">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>26</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q495">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>27</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q496">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>28</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q497">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>29</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q498">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>30</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q499">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>31</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q500">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>32</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q501">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>33</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q502">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>34</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q503">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>35</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q504">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>36</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q505">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q506">
   <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>aagtcgtttcattcaagttagcagccgaaaggctgc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="65">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q507">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>5&apos;-Methoxy, Phosphonate-4&apos;oxy- 2&apos;-O-
methyluridinephosphorothioate</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q508">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q509">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q510">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorocytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q511">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q512">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q513">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q514">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q515">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q516">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
 <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q517">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q518">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q519">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q520">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q521">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q522">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q523">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q524">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q525">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q526">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q527">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q528">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q529">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>taacttgaatgaaacgacttgg</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="66">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q530">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q531">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q532">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q533">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q534">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q535">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q536">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q537">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q538">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorocytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q539">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorocytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q540">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
```

```
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q541">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q542">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q543">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q544">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q545">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q546">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q547">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q548">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q549">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q550">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q551">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>23</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q552">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>24</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q553">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>25</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q554">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>26</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q555">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>27</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q556">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>28</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q557">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>29</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q558">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>30</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q559">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-aminodiethoxymethanol-Adenine-
GalNAc</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>31</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
   <INSDQualifier id="q560">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>32</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q561">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q562">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>34</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
```

```
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q563">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>35</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q564">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>36</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q565">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q566">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>caggaattcctgaattttaagcagccgaaaggctgc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="67">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q567">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>5&apos;-Methoxy, Phosphonate-4&apos;oxy- 2&apos;-O-
methyluridinephosphorothioate</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q568">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q569">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q570">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q571">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q572">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q573">
```

```
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluorouridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q574">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q575">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
```

```
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q576">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q577">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q578">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q579">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyladenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q580">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-fluoroadenosine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q581">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q582">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q583">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier>
   <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q584">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylcytidine</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q585">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methyluridine</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q586">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q587">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine
phosphorothioate</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>modified_base</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mod_base</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>OTHER</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q588">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>2&apos;-O-methylguanosine</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q589">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ttaaaattcaggaattcctggg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="68">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="69">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q591">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgtgagagagatgct</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="70">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q592">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ccagcaacttcacaggagccaaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="72">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q594">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>gggaagggactgg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="73">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="74">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q596">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gtcaaggtcgcaagc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="75">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="76">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q598">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>acaaaggcccaaggc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="77">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>26</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..26</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q599">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tggttaaggttgcaagcttgctggtg</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種用於降低補體因子B（*CFB*）表現的RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，該寡核苷酸包含有義股和反義股，其中該有義股和該反義股形成雙股體區域，其中該反義股包含與SEQ ID NO: 13或14的*CFB* mRNA靶序列的互補區域，並且其中該互補區域的長度為至少15個連續核苷酸。

【請求項2】 如請求項1所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該有義股的長度為15至50個核苷酸。

【請求項3】如請求項1或2所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該有義股的長度為18至36個核苷酸。

【請求項4】 如請求項1-3中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該反義股的長度為15至30個核苷酸。

【請求項5】 如請求項1-4中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該反義股的長度為22個核苷酸，並且其中該反義股和該有義股形成長度為至少19個核苷酸、視需要長度為至少20個核苷酸的雙股體區域。

【請求項6】 如請求項1-5中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該有義股的長度為36個核苷酸，並且其中該反義股和該有義股形成長度為至少19個核苷酸、視需要長度為至少20個核苷酸的雙股體區域。

【請求項7】 如請求項1-6中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該互補區域的長度為至少19個連續核苷酸，視需要長度為至少20個核苷酸。

【請求項8】 如請求項1-7中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該有義股的3'端包含如S1-L-S2所示的莖環，其中S1與S2互補，並且其中L在S1與S2之間形成長度為3-5個核苷酸的環。

【請求項9】如請求項8所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中L係三環或四環。

【請求項10】如請求項9所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中L係四環。

【請求項11】 如請求項10所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該四環包含SEQ ID NO: 8之核酸序列。

【請求項12】 如請求項8-11中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該S1和S2的長度為1-10個核苷酸，其中視需要，S1和S2具有相同的長度。

【請求項13】 如請求項12所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中S1和S2的長度為1個核苷酸、2個核苷酸、3個核苷酸、4個核苷酸、5個核苷酸、6個核苷酸、7個核苷酸、8個核苷酸、9個核苷酸或10個核苷酸。

【請求項14】 如請求項13所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中S1和S2的長度為6個核苷酸。

【請求項15】 如請求項8-14中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該莖環區域包含與SEQ ID NO: 7具有至少85%同一性之核酸序列。

【請求項16】 如請求項15所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該莖環區域包含與SEQ ID NO: 7具有至少95%同一性之核酸序列。

【請求項17】 如請求項8-16中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該莖環包含SEQ ID NO: 7的核酸序列或由該核酸序列組成。

【請求項18】 如請求項8-16中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該莖環包含相對於SEQ ID NO: 7具有至多1、2或3個取代、插入或缺失的核酸。

【請求項19】 如請求項1-17中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該反義股包含長度為一個或多個核苷酸的3'突出端序列。

【請求項20】 如請求項19所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該反義股包含至少2個連接核苷酸的3'突出端。

【請求項21】 如請求項20所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該3'突出端序列的長度為2個核苷酸，其中視需要該3'突出端序列為GG。

【請求項22】 如請求項1-21中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該寡核苷酸包含至少一個經修飾的核苷酸。

【請求項23】 如請求項22所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該寡核苷酸包含20至50個經修飾的核苷酸。

【請求項24】如請求項22或23所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該寡核苷酸的所有核苷酸都被修飾。

【請求項25】 如請求項22-24中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該經修飾的核苷酸包含2'-修飾。

【請求項26】 如請求項25所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該2'-修飾係選自2'-胺基乙基、2'-氟、2'-O-甲基、2'-O-甲氧基乙基和2'-去氧-2'-氟-β-d-阿拉伯核酸的修飾。

【請求項27】 如請求項26所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該2'-修飾係2'-氟或2'-O-甲基，其中視需要該2'-氟修飾係2'-氟去氧核糖核苷和/或該2'-O-甲基修飾係2'-O-甲基核糖核苷。

【請求項28】 如請求項27所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該RNAi寡核苷酸包含40至50個2'-O-甲基修飾，其中視需要該RNAi寡核苷酸包含40至50個2'-O-甲基核糖核苷。

【請求項29】 如請求項28所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該有義股的核苷酸1-7、12-27和31-36中的至少一個和該反義股的核苷酸1、4、6、8、9、11-13和15-22中的至少一個用2'-O-甲基諸如2'-O-甲基核糖核苷修飾。

【請求項30】 如請求項29所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該有義股的核苷酸1-7、12-27和31-36中的10至29個和該反義股的核苷酸1、4、6、8、9、11-13和15-22中的10至16個用2'-O-甲基諸如2'-O-甲基核糖核苷修飾。

【請求項31】 如請求項30所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該有義股的核苷酸1-7、12-27和31-36中的全部和該反義股的核苷酸1、4、6、8、9、11-13和15-22中的全部用2'-O-甲基諸如2'-O-甲基核糖核苷修飾。

【請求項32】 如請求項30所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該有義股的核苷酸1-7、12-27和31-36中的全部和該反義股的核苷酸1、6、8、9、11-13和15-22中的全部用2'-O-甲基諸如2'-O-甲基核糖核苷修飾。

【請求項33】 如請求項27-32中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該RNAi寡核苷酸包含5至15個2'-氟修飾，諸如2'-氟去氧核糖核苷。

【請求項34】 如請求項33所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該有義股的核苷酸8、9、10和11中的至少一個和該反義股的核苷酸2、3、4、5、7、10和14中的至少一個用2'-氟諸如2'-氟去氧核糖核苷修飾。

【請求項35】 如請求項34所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該有義股的核苷酸8、9、10和11中的2至4個和該反義股的核苷酸2、3、4、5、7、10和14中的2至7個用2'-氟諸如2'-氟去氧核糖核苷修飾。

【請求項36】 如請求項35所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該有義股的核苷酸8、9、10和11中的全部和該反義股的核苷酸2、3、5、7、10和14中的全部用2'-氟諸如2'-氟去氧核糖核苷修飾。

【請求項37】 如請求項35所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該有義股的核苷酸8、9、10和11中的全部和該反義股的核苷酸2、3、4、5、7、10和14中的全部用2'-氟諸如2'-氟去氧核糖核苷修飾。

【請求項38】 如請求項1-37中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該寡核苷酸包含至少一個經修飾的核苷酸間鍵合。

【請求項39】 如請求項38所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該至少一個經修飾的核苷酸間鍵合為硫代磷酸酯鍵合。

【請求項40】 如請求項39所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該RNAi寡核苷酸在該有義股的核苷酸1與2之間以及該反義股的核苷酸1與2之間、2與3之間、20與21之間和21與22之間具有硫代磷酸酯鍵合。

【請求項41】 如請求項1-40中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該有義股與該反義股之間不存在核苷酸間鍵合。

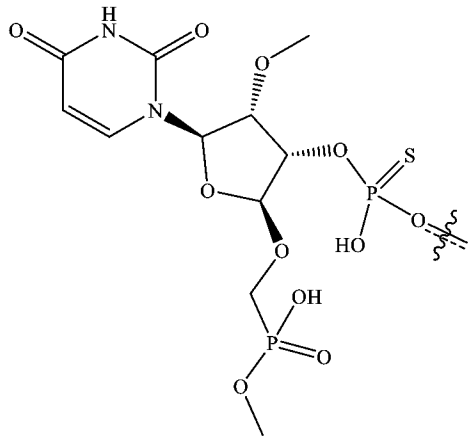
【請求項42】 如請求項1-41中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該反義股的5'-核苷酸的糖的4'-碳包含磷酸酯類似物。

【請求項43】 如請求項1-41中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該RNAi寡核苷酸在該反義股的5'端的第一位置處包含尿苷。

【請求項44】 如請求項43所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該尿苷包含磷酸酯類似物。

【請求項45】 如請求項42-44中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該磷酸酯類似物為4'-*O*-單甲基膦酸酯。

【請求項46】 如請求項44所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中包含該磷酸酯類似物的該尿苷包括以下結構：



。

【請求項47】 如請求項1-46中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該寡核苷酸的至少一個核苷酸與一個或多個靶向配體軛合。

【請求項48】 如請求項47所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中每個靶向配體包含碳水化合物、胺基糖、膽固醇、多肽或脂質。

【請求項49】如請求項47或48所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中每個靶向配體包含N-乙醯半乳糖胺（GalNAc）部分。

【請求項50】 如請求項49所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該GalNAc部分為一價GalNAc部分、二價GalNAc部分、三價GalNAc部分或四價GalNAc部分。

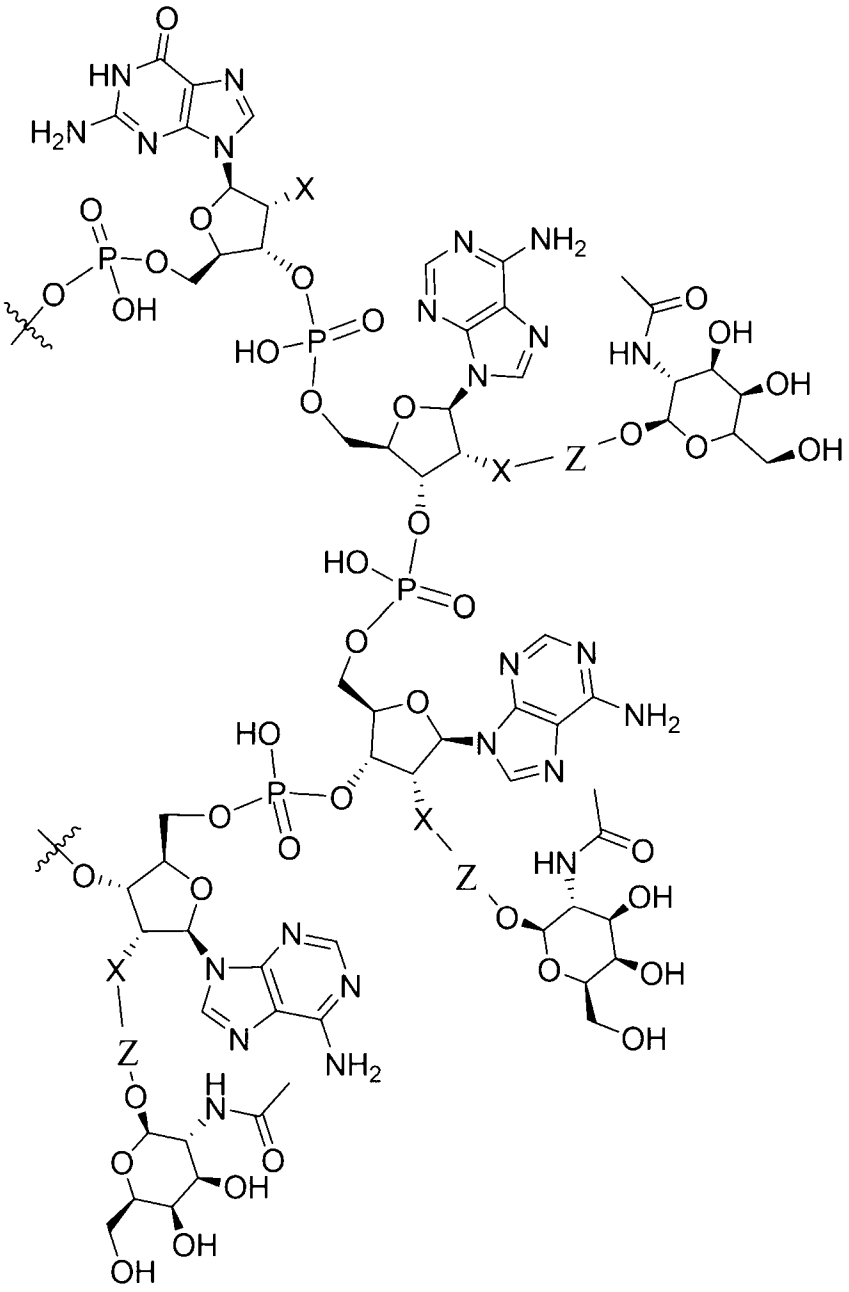
【請求項51】 如請求項8-50中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該RNAi寡核苷酸包含與該有義股軛合的一至五個2'-O-N-乙醯半乳糖胺（GalNAc）部分。

【請求項52】 如請求項51所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該莖環的L的至多4個核苷酸與一價GalNAc部分軛合。

【請求項53】 如請求項52所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中在該有義股上的核苷酸位置28-30處的該等核苷酸中的一個或多個與一價GalNAc部分軛合。

【請求項54】 如請求項53所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中在該有義股上的位置28-30處的該等核苷酸中的每一個與一價GalNAc部分軛合。

【請求項55】 如請求項54所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中在該有義股上的位置28-30處的該等核苷酸包括以下結構：



其中：

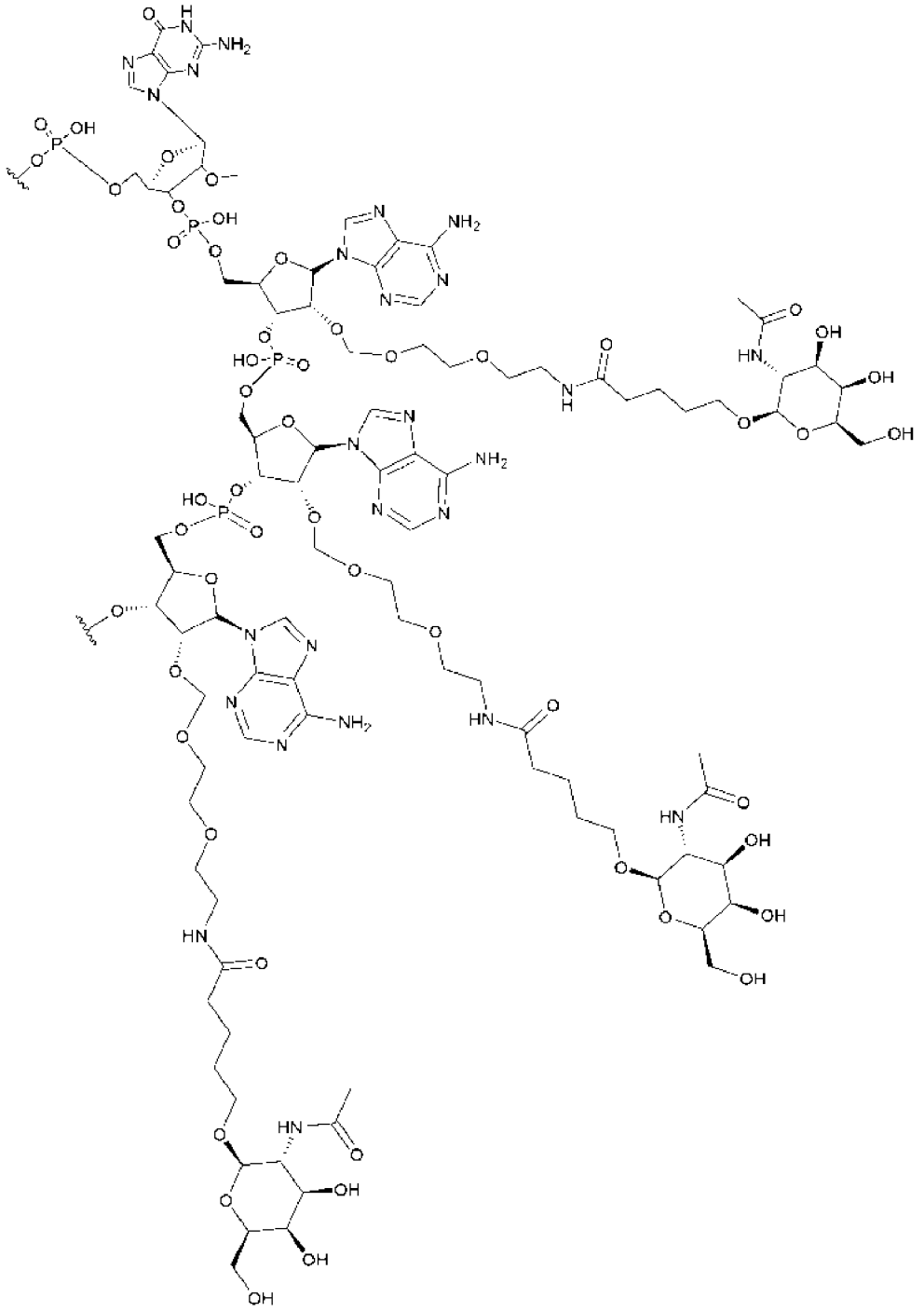
Z表示鍵、點擊化學手柄或長度為1至20個且包括端值的連續共價鍵合原子的連接子，其選自由以下組成之群組：取代和未取代的伸烷基、取代和未取代的伸烯基、取代和未取代的伸炔基、取代和未取代的雜伸烷基、取代和未取代的雜伸烯基、取代和未取代的雜伸炔基以及它們的組合；並且

X為O、S或N。

【請求項56】 如請求項55所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中Z為縮醛連接子。

【請求項57】 如請求項55或56中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中X為O。

【請求項58】 如請求項54所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中在該有義股上的位置28-30處的該等核苷酸包括以下結構：



【請求項59】 如請求項1-58中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該有義股包含SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 4的核苷酸序列。

【請求項60】 如請求項1-59中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該反義股包含SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 6的核苷酸序列。

【請求項61】 如請求項1-60中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該有義股和反義股包含選自由以下組成之群組的核苷酸序列：

(a) 分別為SEQ ID NO: 1和3，以及

(b) 分別為SEQ ID NO: 4和6。

【請求項62】 如請求項1-60中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該有義股包含如SEQ ID NO: 1中所示的核苷酸序列，並且該反義股包含如SEQ ID NO: 3中所示的核苷酸序列。

【請求項63】 如請求項1-60中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該有義股包含如SEQ ID NO: 4中所示的核苷酸序列，並且該反義股包含如SEQ ID NO: 6中所示的核苷酸序列。

【請求項64】 如請求項1-61中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該有義股包含如SEQ ID NO: 37中所示的核苷酸序列，並且該反義股包含如SEQ ID NO: 38中所示的核苷酸序列。

【請求項65】 如請求項1-61中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，其中該有義股包含如SEQ ID NO: 66中所示的核苷酸序列，並且該反義股包含如SEQ ID NO: 67中所示的核苷酸序列。

【請求項66】一種藥物組成物，其包含如請求項1-65中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，以及藥學上可接受的載劑、賦形劑或稀釋劑。

【請求項67】一種用於治療患有與補體途徑活化或失調相關的疾病、障礙或病症的受試者之方法，該方法包括向該受試者投與如請求項1-65中任一項所述之RNAi寡核苷酸或如請求項66所述之藥物組成物或其藥學上可接受的鹽。

【請求項68】 如請求項67所述之方法，其中該RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽降解該受試者的細胞中的CFB的mRNA轉錄物。

【請求項69】如請求項67或請求項68所述之方法，其中該受試者的該細胞中的*CFB*的表現降低。

【請求項70】如請求項67或請求項68所述之方法，其中該受試者的該細胞中的*CFB*的轉錄減少。

【請求項71】如請求項67所述之方法，其中，該受試者的該細胞中的CFB的水平和/或活性降低。

【請求項72】如請求項67所述之方法，其中CFB的水平和/或活性相對於未投與如請求項1-65中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽、或如請求項66所述之藥物組成物、如請求項67所述之載體或如請求項68所述之細胞的受試者的細胞中的CFB的水平和/或活性降低10%至100%。

【請求項73】如請求項72所述之方法，其中CFB的水平和/或活性相對於未投與如請求項1-65中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽、或如請求項66所述之藥物組成物的受試者的細胞中的CFB的水平和/或活性降低50%至99%。

【請求項74】 如請求項67-73中任一項所述之方法，其中該受試者係哺乳動物。

【請求項75】 如請求項74所述之方法，其中該受試者係人。

【請求項76】 如請求項67-75中任一項所述之方法，其中該受試者被鑒定為患有由補體途徑活化或失調介導的疾病、障礙或病症。

【請求項77】如請求項76所述之方法，其中由補體途徑活化或失調介導的該疾病、障礙或病症選自由以下組成之群組：陣發性睡眠性血紅素尿症（PNH）、C3腎絲球病變（C3G）、免疫球蛋白A腎病（IgAN）、包括原發性膜性腎病（MN）在內的MN、大腸桿菌誘導的或典型的溶血性尿毒性症候群（HUS）、非典型溶血性尿毒性症候群（aHUS）、年齡相關性黃斑點退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病變、眼色素層炎、中間性眼色素層炎、白塞氏眼色素層炎、色素性視網膜炎、黃斑水腫、多灶性脈絡膜炎、福格特-小柳-原田綜合症、鳥槍彈樣脈絡膜

視網膜病變、交感性眼炎、眼部瘢痕性類天皰瘡、眼部天皰瘡、非關節炎缺血性視神經病變、術後炎症、視網膜靜脈阻塞、神經障礙、多發性硬化、中風、格林巴厘綜合症、創傷性腦損傷、巴金森氏病、血液透析併發症、超急性同種異體移植物排斥反應、異種移植物排斥反應、IL-2治療期間白細胞介素-2誘導的毒性反應、炎症性障礙、自體免疫性疾病的炎症、克羅恩氏病、成人呼吸窘迫症候群、心肌炎、缺血性再灌注後病症、心肌梗塞、球囊血管成形術、心肺分流術或腎分流術中的泵後綜合症、動脈粥樣硬化、血液透析、腎缺血、主動脈重建後腸系膜動脈再灌注、傳染病或敗血症、免疫複合物障礙和自體免疫性疾病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡（SLE）、SLE腎炎、增生性腎炎、肝纖維化、溶血性貧血、重症肌無力、組織再生、神經再生、呼吸困難、咯血、急性呼吸窘迫症候群（ARDS）、氣喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、肺氣腫、肺栓塞和梗塞、肺炎、纖維化性粉塵病、肺纖維化、過敏、支氣管收縮、過敏性肺炎、寄生蟲病、古巴士德氏症候群、肺血管炎、寡免疫性血管炎、免疫複合物相關炎症、抗磷脂質症候群、腎小球性腎炎、肥胖、關節炎、自體免疫性心臟病、炎症性腸病、缺血再灌注損傷、巴拉克爾-西蒙斯綜合症、血液透析、抗中性粒細胞胞質抗體（ANCA）血管炎、冷凝球蛋白血症、牛皮癬、移植術、中樞神經系統疾病諸如阿爾茨海默氏病和其他神經退行性疾病、密度沉積病、起泡性皮膚病、膜性增生性腎絲球腎炎II型（MPGN II）、慢性移植物抗宿主疾病、費耳蒂綜合症、壞疽性膿皮病（PG）、化膿性汗腺炎（HS）、肺動脈高壓、原發性乾燥綜合症、原發性膽汁性膽管炎、常染色體顯性遺傳性多囊腎病和髓鞘少突膠質細胞糖蛋白抗體病（MOGAD）。

【請求項78】如請求項76所述之方法，其中由補體途徑活化或失調介導的該疾病、障礙或病症係類風濕性關節炎。

【請求項79】如請求項67-78中任一項所述之方法，其中該RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽或該藥物組成物被配製用於每日、每週、每月或每年投與。

【請求項80】如請求項67-79中任一項所述之方法，其中該RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽或該藥物組成物被配製用於靜脈內、皮下、肌肉內、口服、鼻腔、舌下、鞘內和皮內投與。

【請求項81】 如請求項80所述之方法，其中該RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽或該藥物組成物被配製用於皮下投與。

【請求項82】如請求項67-81中任一項所述之方法，其中該RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽或該藥物組成物被配製用於以約0.1 mg/kg至約150 mg/kg的劑量投與。

【請求項83】一種用於降低細胞、細胞群或受試者中的*CFB*表現之方法，該方法包括以下步驟：

i) 使該細胞或該細胞群與如請求項1-65中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽或如請求項66所述之藥物組成物接觸；或者

ii) 向該受試者投與如請求項1-65中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽或如請求項66所述之藥物組成物。

【請求項84】 如請求項83所述之方法，其中降低*CFB*表現包括降低*CFB* mRNA的量或水平、CFB蛋白的量或水平或兩者。

【請求項85】如請求項84所述之方法，其中*CFB* mRNA水平、CFB蛋白水平或兩者相對於未投與如請求項1-65中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽或如請求項66所述之藥物組成物的受試者的細胞中的*CFB* mRNA水平、CFB蛋白水平或兩者降低10%至100%。

【請求項86】如請求項85所述之方法，其中*CFB* mRNA水平、CFB蛋白水平或兩者相對於未投與如請求項1-65中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽或如請求項66所述之藥物組成物的受試者的細胞中的*CFB* mRNA水平、CFB蛋白水平或兩者降低50%至99%。

【請求項87】 如請求項83-86中任一項所述之方法，其中該受試者患有由補體途徑活化或失調介導的疾病、障礙或病症。

【請求項88】如請求項87所述之方法，其中由補體途徑活化或失調介導的該疾病、障礙或病症選自由以下組成之群組：陣發性睡眠性血紅素尿症（PNH）、C3腎絲球病變（C3G）、免疫球蛋白A腎病（IgAN）、包括原發性膜性腎病（MN）在內的MN、大腸桿菌誘導的或典型的溶血性尿毒性症候群（HUS）、非典型溶血性尿毒性症候群（aHUS）、年齡相關性黃斑點退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病變、眼色素層炎、中間性眼色素層炎、白塞氏眼色素層炎、色素性視網膜炎、黃斑水腫、多灶性脈絡膜炎、福格特-小柳-原田綜合症、鳥槍彈樣脈絡膜視網膜病變、交感性眼炎、眼部瘢痕性類天皰瘡、眼部天皰瘡、非關節炎缺血性視神經病變、術後炎症、視網膜靜脈阻塞、神經障礙、多發性硬化、中風、格林巴厘綜合症、創傷性腦損傷、巴金森氏病、血液透析併發症、超急性同種異體移植物排斥反應、異種移植物排斥反應、IL-2治療期間白細胞介素-2誘導的毒性反應、炎症性障礙、自體免疫性疾病的炎症、克羅恩氏病、成人呼吸窘迫症候群、心肌炎、缺血性再灌注後病症、心肌梗塞、球囊血管成形術、心肺分流術或腎分流術中的泵後綜合症、動脈粥樣硬化、血液透析、腎缺血、主動脈重建後腸系膜動脈再灌注、傳染病或敗血症、免疫複合物障礙和自體免疫性疾病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡（SLE）、SLE腎炎、增生性腎炎、肝纖維化、溶血性貧血、重症肌無力、組織再生、神經再生、呼吸困難、咯血、急性呼吸窘迫症候群（ARDS）、氣喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、肺氣腫、肺栓塞和梗塞、肺炎、纖維化性粉塵病、肺纖維化、過敏、支氣管收縮、過敏性肺炎、寄生蟲病、古巴士德氏症候群、肺血管炎、寡免疫性血管炎、免疫複合物相關炎症、抗磷脂質症候群、腎小球性腎炎、肥胖、關節炎、自體免疫性心臟病、炎症性腸病、缺血再灌注損傷、巴拉克爾-西蒙斯綜合症、血液透析、抗中性粒細胞胞質抗體（ANCA）

血管炎、冷凝球蛋白血症、牛皮癬、移植術、中樞神經系統疾病諸如阿爾茨海默氏病和其他神經退行性疾病、密度沉積病、起泡性皮膚病、膜性增生性腎絲球腎炎II型（MPGN II）、慢性移植物抗宿主疾病、費耳蒂綜合症、壞疽性膿皮病（PG）、化膿性汗腺炎（HS）、肺動脈高壓、原發性乾燥綜合症、原發性膽汁性膽管炎、常染色體顯性遺傳性多囊腎病和髓鞘少突膠質細胞糖蛋白抗體病（MOGAD）。

【請求項89】如請求項87所述之方法，其中由補體途徑活化或失調介導的該疾病、障礙或病症係類風濕性關節炎。

【請求項90】一種套組，其包含如請求項1-65中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽或如請求項66所述之藥物組成物。

【請求項91】 如請求項1-65中任一項所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽，或如請求項66所述之藥物組成物，用於在預防或治療有需要的受試者的由補體途徑活化或失調介導的疾病、障礙或病症中使用。

【請求項92】 如請求項91所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽或藥物組成物，用於在預防或治療有需要的受試者的以下疾病中使用：陣發性睡眠性血紅素尿症（PNH）、C3腎絲球病變（C3G）、免疫球蛋白A腎病（IgAN）、膜性腎病（MN）、大腸桿菌誘導的或典型的溶血性尿毒性症候群（HUS）、非典型溶血性尿毒性症候群（aHUS）、年齡相關性黃斑點退化、地圖狀萎縮、糖尿病性視網膜病變、眼色素層炎、中間性眼色素層炎、白塞氏眼色素層炎、色素性視網膜炎、黃斑水腫、多灶性脈絡膜炎、福格特-小柳-原田綜合症、鳥槍彈樣脈絡膜視網膜病變、交感性眼炎、眼部瘢痕性類天皰瘡、眼部天皰瘡、非關節炎缺血性視神經病變、術後炎症、視網膜靜脈阻塞、神經障礙、多發性硬化、中風、格林巴厘綜合症、創傷性腦損傷、巴金森氏病、血液透析併發症、超急性同種異體移植物排斥反應、異種移植物排斥反應、IL-2治療期間白細胞介素-2誘導的毒性反應、炎症性障礙、自體免疫性疾病的炎症、克羅恩氏病、成人呼吸窘迫症候

群、心肌炎、缺血性再灌注後病症、心肌梗塞、球囊血管成形術、心肺分流術或腎分流術中的泵後綜合症、動脈粥樣硬化、血液透析、腎缺血、主動脈重建後腸系膜動脈再灌注、傳染病或敗血症、免疫複合物障礙和自體免疫性疾病、類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡（SLE）、SLE腎炎、增生性腎炎、肝纖維化、溶血性貧血、重症肌無力、組織再生、神經再生、呼吸困難、咯血、急性呼吸窘迫症候群（ARDS）、氣喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、肺氣腫、肺栓塞和梗塞、肺炎、纖維化性粉塵病、肺纖維化、過敏、支氣管收縮、過敏性肺炎、寄生蟲病、古巴士德氏症候群、肺血管炎、寡免疫性血管炎、免疫複合物相關炎症、抗磷脂質症候群、腎小球性腎炎、肥胖、關節炎、自體免疫性心臟病、炎症性腸病、缺血再灌注損傷、巴拉克爾-西蒙斯綜合症、血液透析、抗中性粒細胞胞質抗體（ANCA）血管炎、冷凝球蛋白血症、牛皮癬、移植術、中樞神經系統疾病諸如阿爾茨海默氏病和其他神經退行性疾病、密度沉積病、起泡性皮膚病、膜性增生性腎絲球腎炎II型（MPGN II）、慢性移植物抗宿主疾病、費耳蒂綜合症、壞疽性膿皮病（PG）、化膿性汗腺炎（HS）、肺動脈高壓、原發性乾燥綜合症、原發性膽汁性膽管炎、常染色體顯性遺傳性多囊腎病和髓鞘少突膠質細胞糖蛋白抗體病（MOGAD）。

【請求項93】 如請求項91所述之RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽或藥物組成物，用於在預防或治療有需要的受試者的類風濕性關節炎中使用。

【請求項94】如請求項91-93中任一項所述使用的RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽或藥物組成物，其中該RNAi寡核苷酸或其藥學上可接受的鹽或藥物組成物皮下投與。

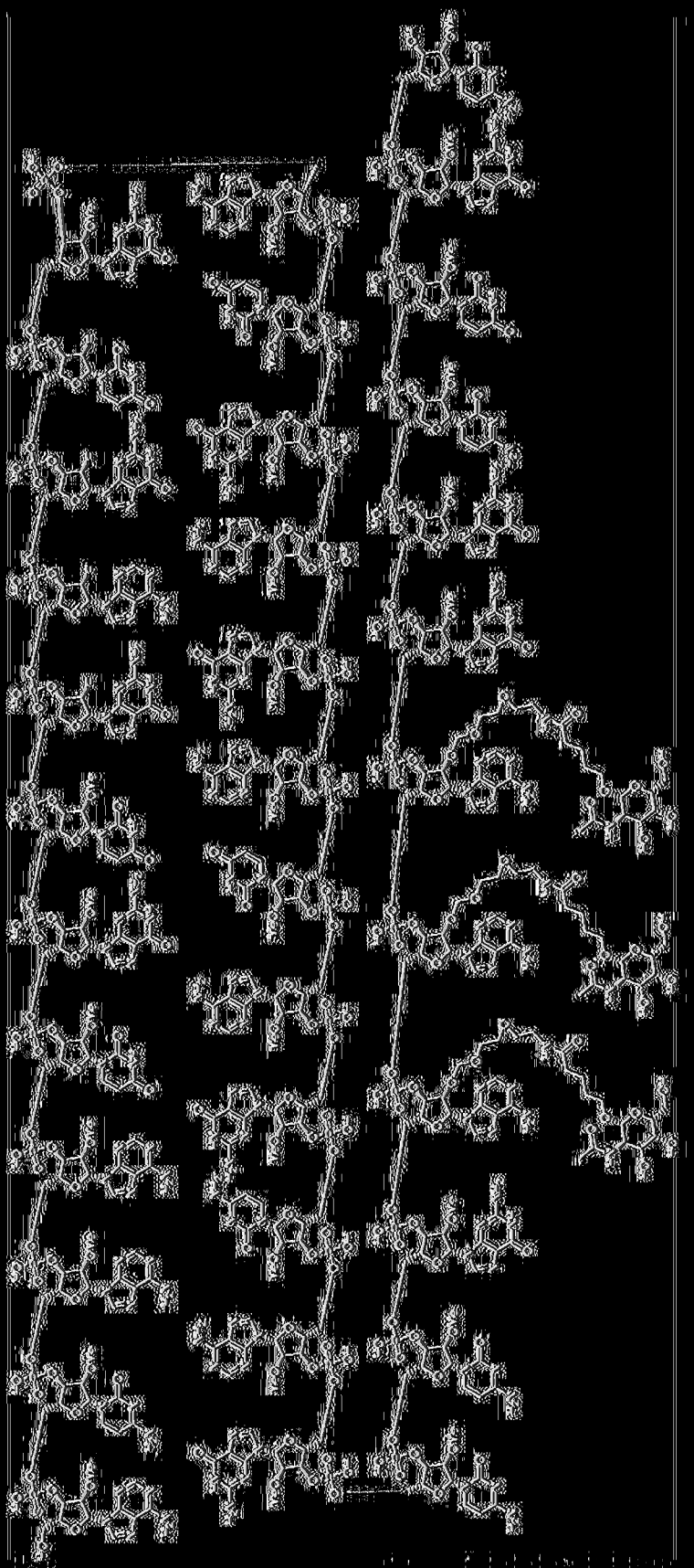
【請求項95】如請求項1-65中任一項所述之RNA寡核苷酸，其中該RNA寡核苷酸包含藥學上可接受的鹽。

【請求項96】如請求項95所述之RNA寡核苷酸，其中該藥學上可接受的鹽係或包括乙酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一酸鹽、戊酸鹽、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺或乙胺，或者係鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽。

【請求項97】如請求項96所述之RNA寡核苷酸，其中該鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽選自由鈉、鋰、鉀、鈣、鎂和銨（例如，季銨和四甲基銨）組成的組。

【請求項98】如請求項95所述之RNA寡核苷酸，其中該藥學上可接受的鹽係鈉鹽。

[發明圖式]



[圖 A]

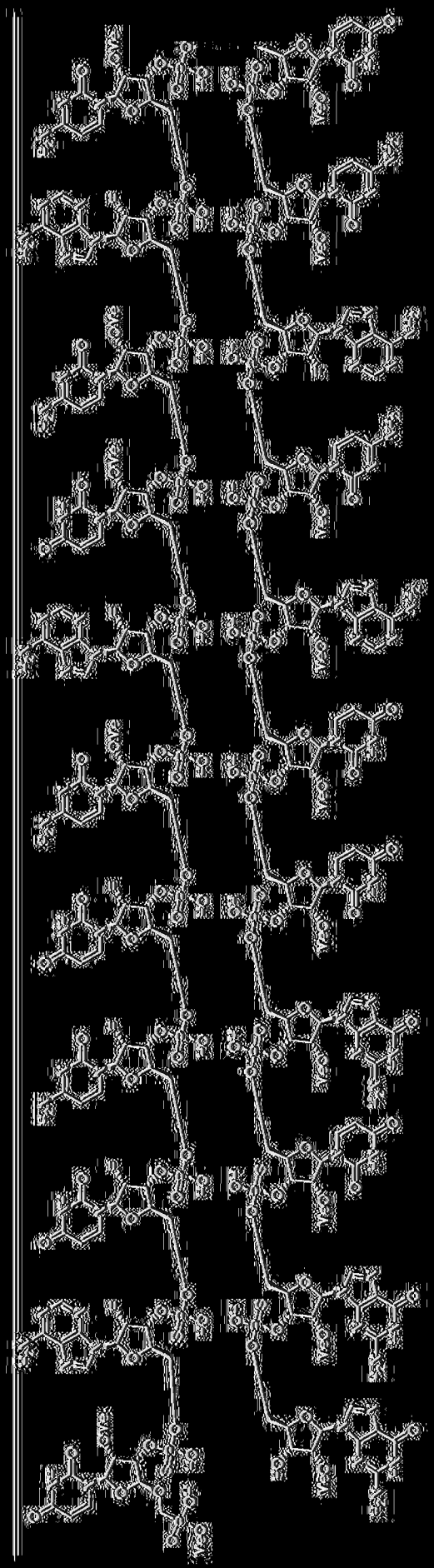


圖 3

化合物 A

有義股 (SEQ ID NO: 1)

5′-CAGGAAUUCCUGAAUUUAAGCAGCCGAAAGGCUGC-3′

反義股 (SEQ ID NO: 3)

5′-UUAAAAUUCAGGAAUUCCUGGG-3′

【圖 1C】

圖 2A

[化 23]

化合物 B

有義股 (SEQ ID NO: 4)

5′-ACAAUGUGAGUGAUGAGAUAGCAGCCGAAAGGCUGC-3′

反義股 (SEQ ID NO: 6)

5′-UAUCUCAUCACUCACAUUGUGG-3′

【圖 2C】

5'端
3'端
5'端
3'端
5'端
3'端

圖 7(C)

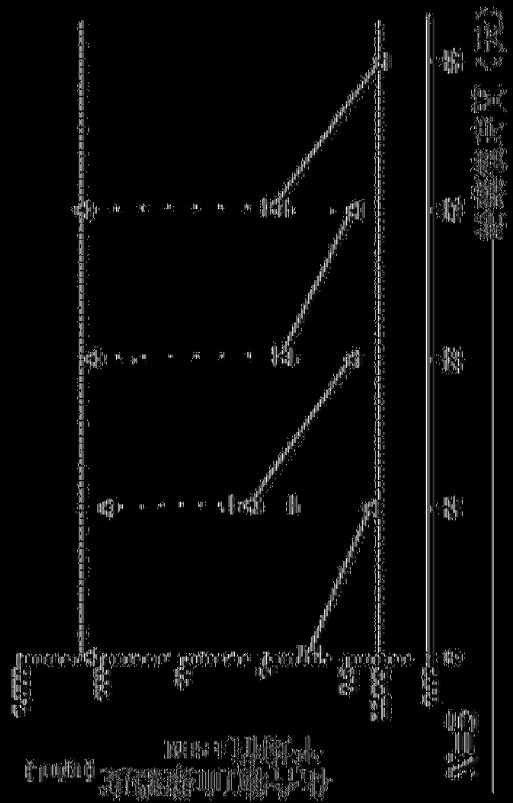
1
【圖3】
【圖4A】

S1
S2
S3
S4
S5
S6
S7
S8
S9
S10
S11
S12
S13
S14
S15
S16
S17
S18
S19
S20
S21
S22
S23
S24
S25
S26
S27
S28
S29
S30
S31
S32
S33
S34
S35
S36
S37
S38
S39
S40
S41

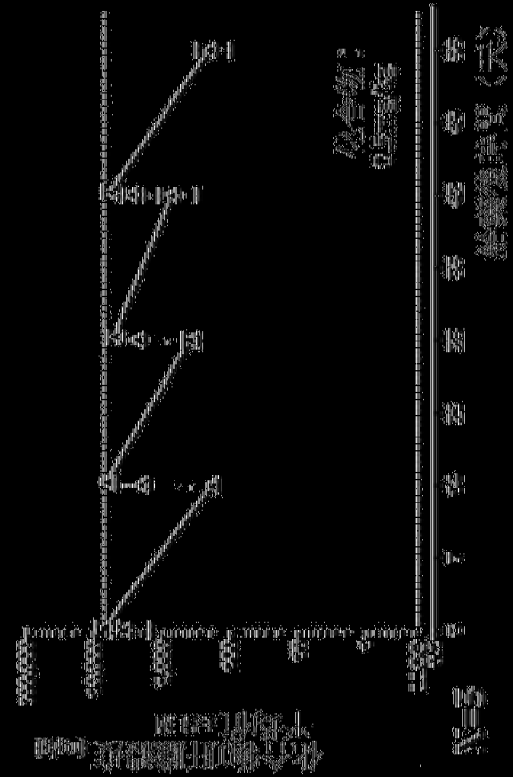
GFP3 mRNA%
time / hours
【圖10A】
Cumulative %
time / hours
【圖10B】

代谢物血浆浓度 (ng/ml)
下游 1 至 SIM
SIM 至 1 下游
(ng/ml) 浓度血浆代谢物
(小时) 时间

【圖2A】
【圖2B】


相對光強度 (dBm)
波長 (nm)
1530
1540
1550
1560
-10
-20
-30
-40
-50

第3B圖


相對光強度 (dBm)
波長 (nm)
1530
1540
1550
1560
-10
-20
-30
-40
-50

第3A圖

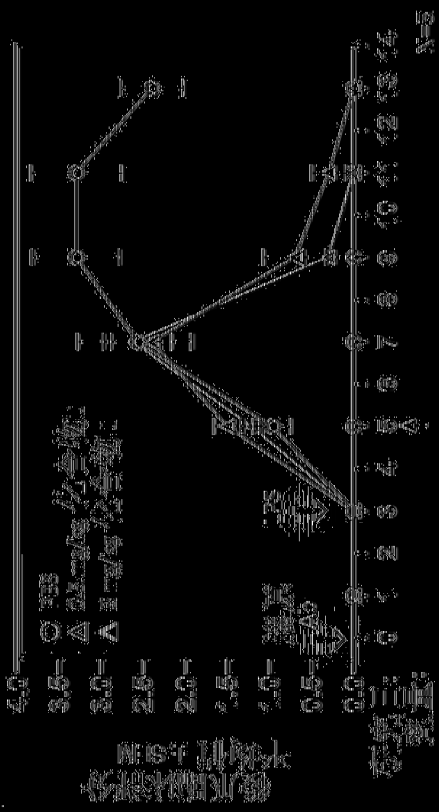


圖 7A

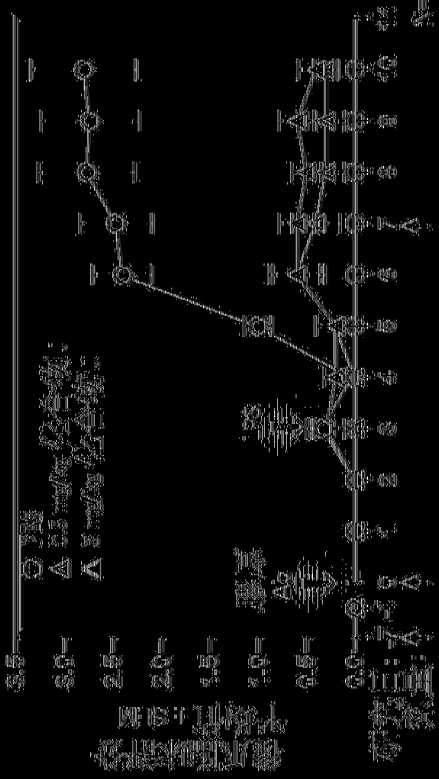
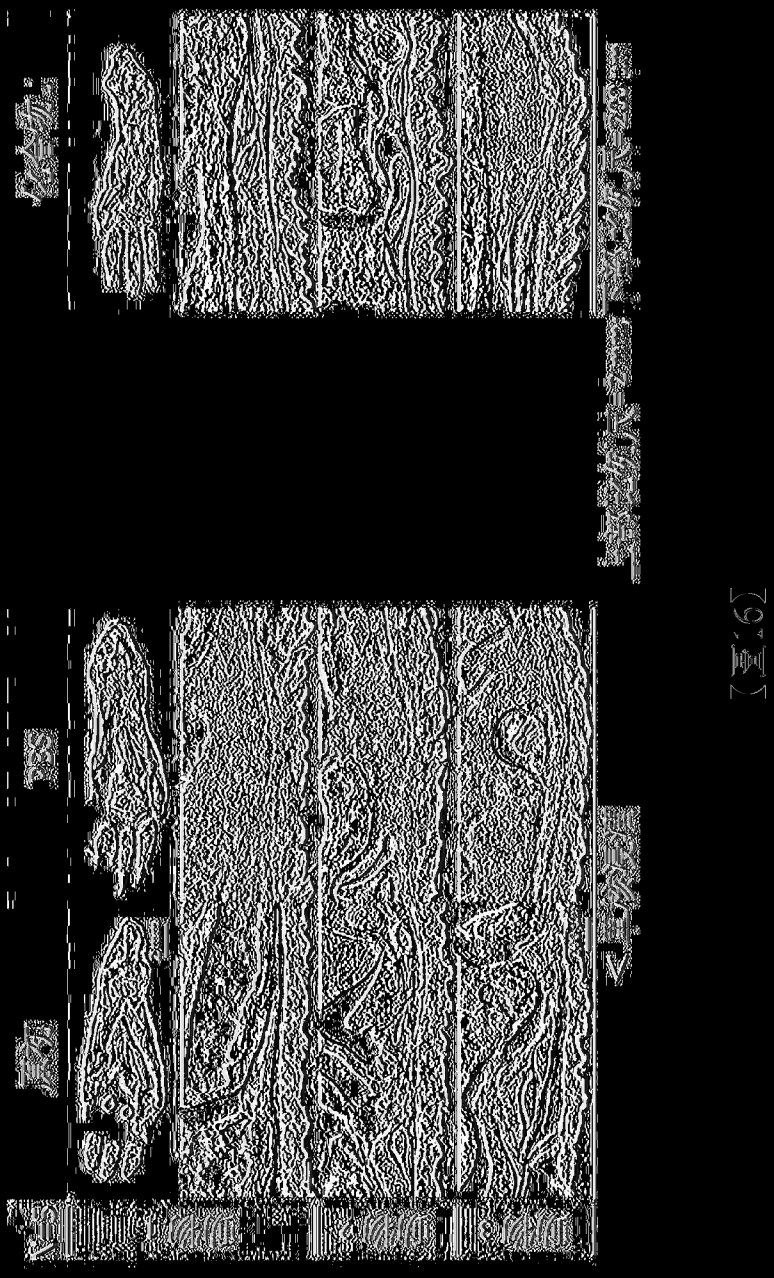
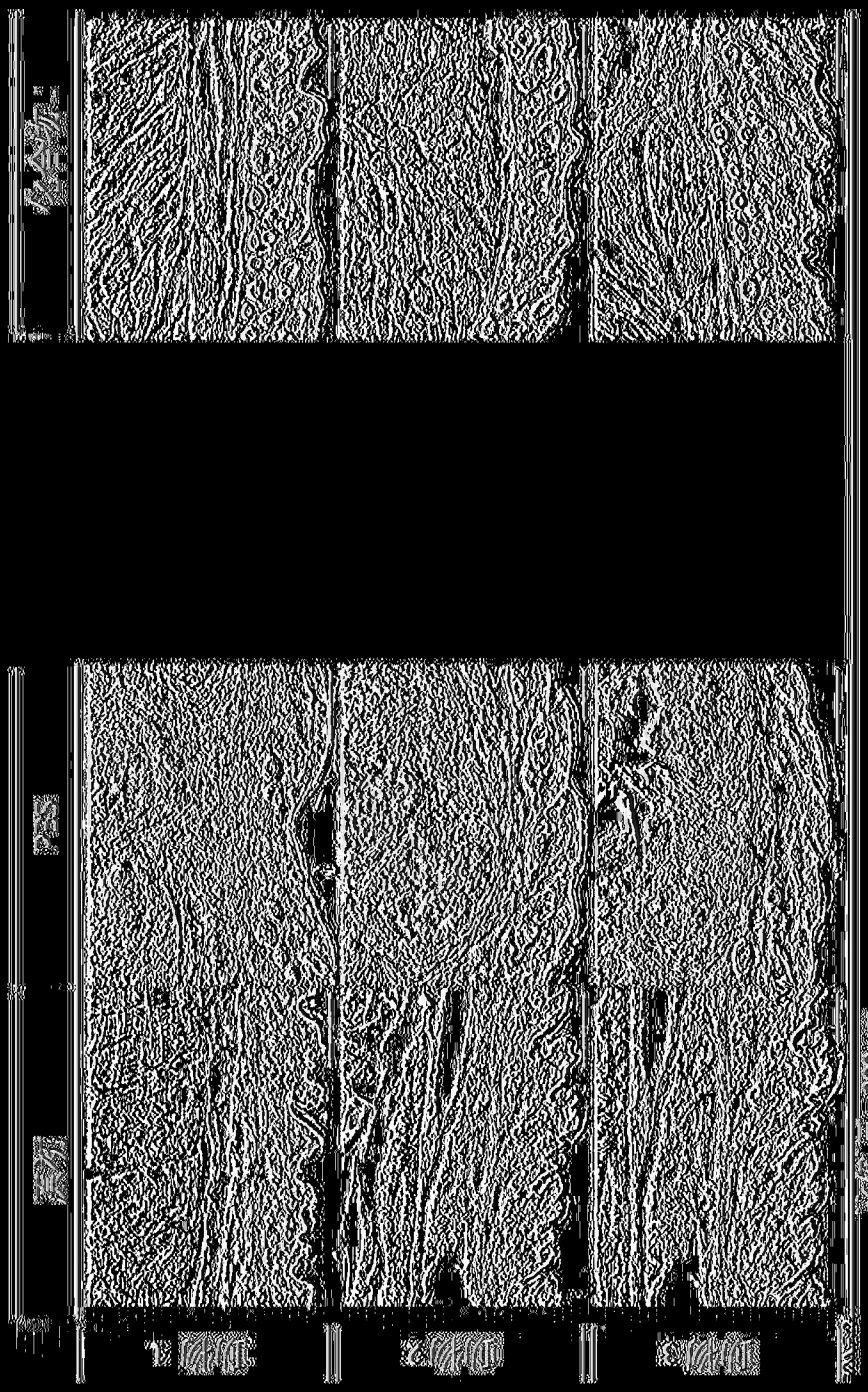


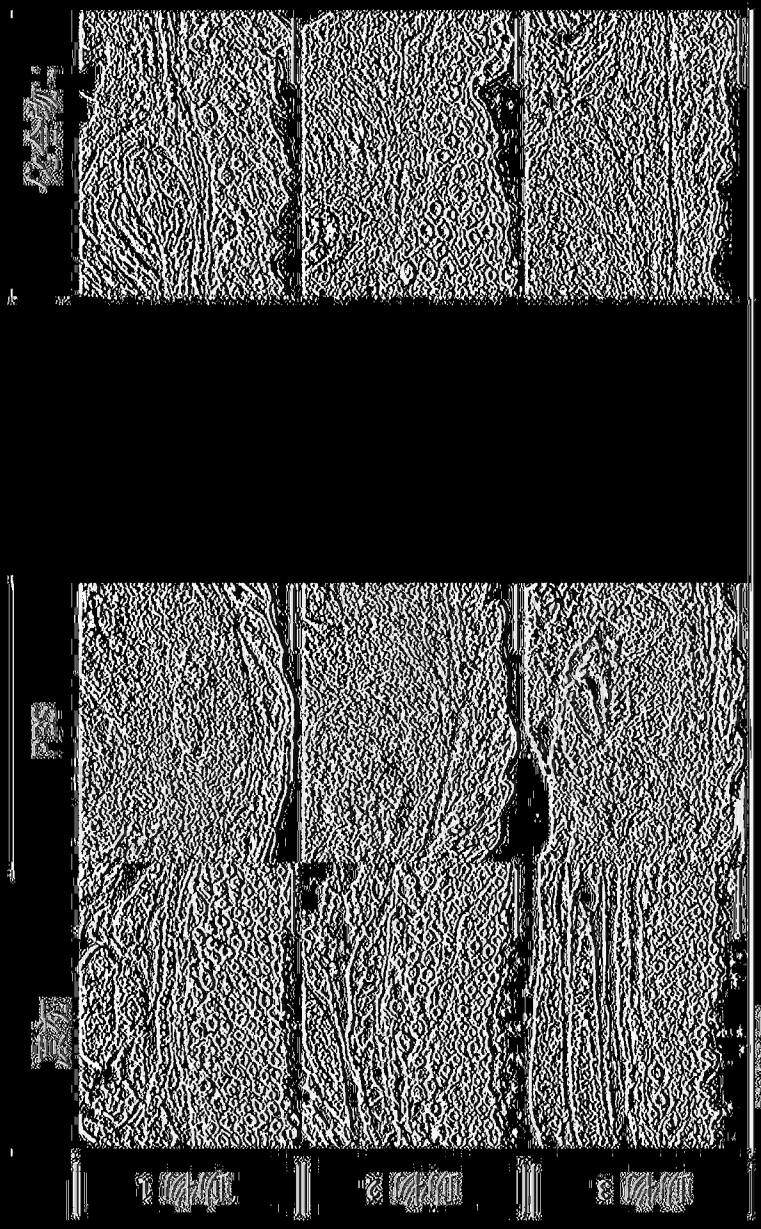
圖 7B

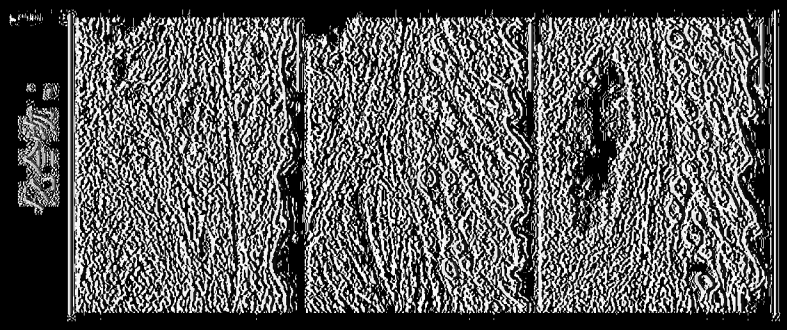
圖 5B

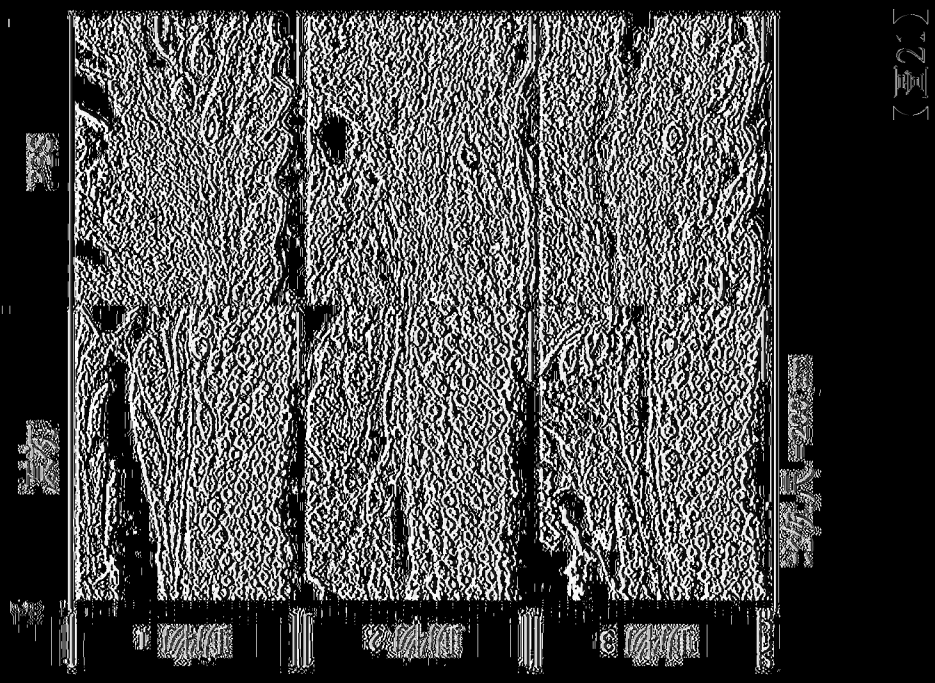
圖 5A











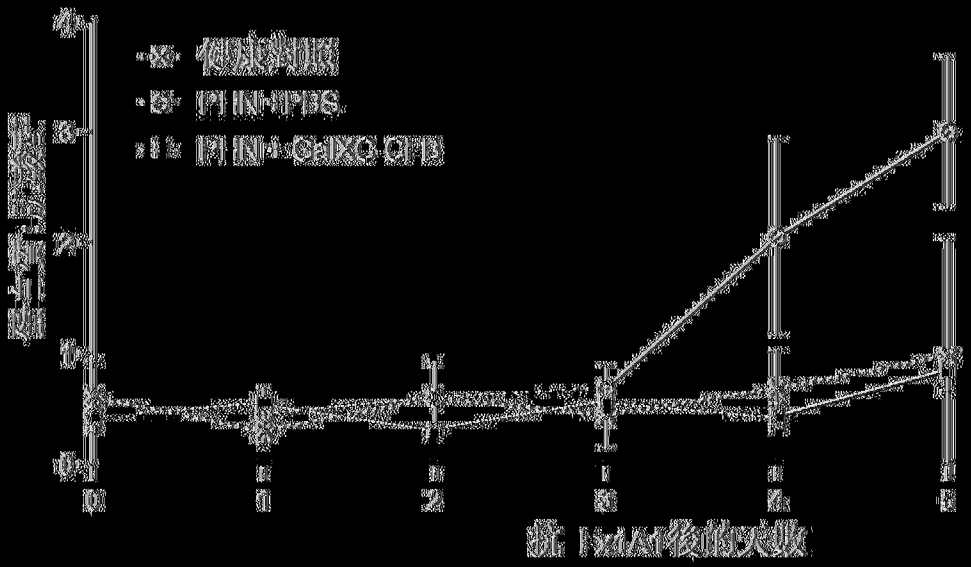
【圖24】

eIF4E
mRNA
PABP
eIF4G
eIF4A
eIF4B
eIF4F
eIF3
eIF4H
eIF4A
eIF4B
eIF4F
eIF3
eIF4H
eIF4E
mRNA
PABP
eIF4G

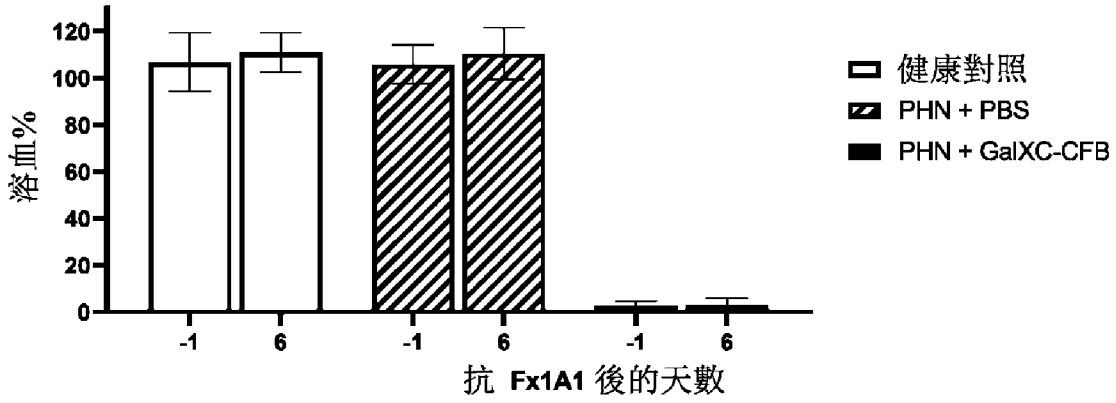
【圖253】

eIF4E
mRNA
PABP
eIF4G
eIF4A
eIF4B
eIF4F
eIF3
eIF4H

【圖25A】


(a)
(b)
(c)
(d)
(e)
(f)
(g)
(h)
(i)
(j)
(k)
(l)
(m)
(n)
(o)
(p)
(q)
(r)
(s)
(t)
(u)
(v)
(w)
(x)
(y)
(z)
(aa)
(ab)
(ac)
(ad)
(ae)
(af)
(ag)
(ah)
(ai)
(aj)
(ak)
(al)
(am)
(an)
(ao)
(ap)
(aq)
(ar)
(as)
(at)
(au)
(av)
(aw)
(ax)
(ay)
(az)
(ba)
(bb)
(bc)
(bd)
(be)
(bf)
(bg)
(bh)
(bi)
(bj)
(bk)
(bl)
(bm)
(bn)
(bo)
(bp)
(bq)
(br)
(bs)
(bt)
(bu)
(bv)
(bw)
(bx)
(by)
(bz)
(ca)
(cb)
(cc)
(cd)
(ce)
(cf)
(cg)
(ch)
(ci)
(cj)
(ck)
(cl)
(cm)
(cn)
(co)
(cp)
(cq)
(cr)
(cs)
(ct)
(cu)
(cv)
(cw)
(cx)
(cy)
(cz)
(da)
(db)
(dc)
(dd)
(de)
(df)
(dg)
(dh)
(di)
(dj)
(dk)
(dl)
(dm)
(dn)
(do)
(dp)
(dq)
(dr)
(ds)
(dt)
(du)
(dv)
(dw)
(dx)
(dy)
(dz)
(ea)
(eb)
(ec)
(ed)
(ee)
(ef)
(eg)
(eh)
(ei)
(ej)
(ek)
(el)
(em)
(en)
(eo)
(ep)
(eq)
(er)
(es)
(et)
(eu)
(ev)
(ew)
(ex)
(ey)
(ez)
(fa)
(fb)
(fc)
(fd)
(fe)
(ff)
(fg)
(fh)
(fi)
(fj)
(fk)
(fl)
(fm)
(fn)
(fo)
(fp)
(fq)
(fr)
(fs)
(ft)
(fu)
(fv)
(fw)
(fx)
(fy)
(fz)
(ga)
(gb)
(gc)
(gd)
(ge)
(gf)
(gg)
(gh)
(gi)
(gj)
(gk)
(gl)
(gm)
(gn)
(go)
(gp)
(gq)
(gr)
(gs)
(gt)
(gu)
(gv)
(gw)
(gx)
(gy)
(gz)
(ha)
(hb)
(hc)
(hd)
(he)
(hf)
(hg)
(hh)
(hi)
(hj)
(hk)
(hl)
(hm)
(hn)
(ho)
(hp)
(hq)
(hr)
(hs)
(ht)
(hu)
(hv)
(hw)
(hx)
(hy)
(hz)
(ia)
(ib)
(ic)
(id)
(ie)
(if)
(ig)
(ih)
(ii)
(ij)
(ik)
(il)
(im)
(in)
(io)
(ip)
(iq)
(ir)
(is)
(it)
(iu)
(iv)
(iw)
(ix)
(iy)
(iz)
(ja)
(jb)
(jc)
(jd)
(je)
(jf)
(jg)
(jh)
(ji)
(jj)
(jk)
(jl)
(jm)
(jn)
(jo)
(jp)
(jq)
(jr)
(js)
(jt)
(ju)
(jv)
(jw)
(jx)
(jy)
(jz)
(ka)
(kb)
(kc)
(kd)
(ke)
(kf)
(kg)
(kh)
(ki)
(kj)
(kk)
(kl)
(km)
(kn)
(ko)
(kp)
(kq)
(kr)
(ks)
(kt)
(ku)
(kv)
(kw)
(kx)
(ky)
(kz)
(la)
(lb)
(lc)
(ld)
(le)
(lf)
(lg)
(lh)
(li)
(lj)
(lk)
(ll)
(lm)
(ln)
(lo)
(lp)
(lq)
(lr)
(ls)
(lt)
(lu)
(lv)
(lw)
(lx)
(ly)
(lz)
(ma)
(mb)
(mc)
(md)
(me)
(mf)
(mg)
(mh)
(mi)
(mj)
(mk)
(ml)
(mm)
(mn)
(mo)
(mp)
(mq)
(mr)
(ms)
(mt)
(mu)
(mv)
(mw)
(mx)
(my)
(mz)
(na)
(nb)
(nc)
(nd)
(ne)
(nf)
(ng)
(nh)
(ni)
(nj)
(nk)
(nl)
(nm)
(nn)
(no)
(np)
(nq)
(nr)
(ns)
(nt)
(nu)
(nv)
(nw)
(nx)
(ny)
(nz)
(oa)
(ob)
(oc)
(od)
(oe)
(of)
(og)
(oh)
(oi)
(oj)
(ok)
(ol)
(om)
(on)
(oo)
(op)
(oq)
(or)
(os)
(ot)
(ou)
(ov)
(ow)
(ox)
(oy)
(oz)
(pa)
(pb)
(pc)
(pd)
(pe)
(pf)
(pg)
(ph)
(pi)
(pj)
(pk)
(pl)
(pm)
(pn)
(po)
(pp)
(pq)
(pr)
(ps)
(pt)
(pu)
(pv)
(pw)
(px)
(py)
(pz)
(qa)
(qb)
(qc)
(qd)
(qe)
(qf)
(qg)
(qh)
(qi)
(qj)
(qk)
(ql)
(qm)
(qn)
(qo)
(qp)
(qq)
(qr)
(qs)
(qt)
(qu)
(qv)
(qw)
(qx)
(qy)
(qz)
(ra)
(rb)
(rc)
(rd)
(re)
(rf)
(rg)
(rh)
(ri)
(rj)
(rk)
(rl)
(rm)
(rn)
(ro)
(rp)
(rq)
(rr)
(rs)
(rt)
(ru)
(rv)
(rw)
(rx)
(ry)
(rz)
(sa)
(sb)
(sc)
(sd)
(se)
(sf)
(sg)
(sh)
(si)
(sj)
(sk)
(sl)
(sm)
(sn)
(so)
(sp)
(sq)
(sr)
(ss)
(st)
(su)
(sv)
(sw)
(sx)
(sy)
(sz)
(ta)
(tb)
(tc)
(td)
(te)
(tf)
(tg)
(th)
(ti)
(tj)
(tk)
(tl)
(tm)
(tn)
(to)
(tp)
(tq)
(tr)
(ts)
(tt)
(tu)
(tv)
(tw)
(tx)
(ty)
(tz)
(ua)
(ub)
(uc)
(ud)
(ue)
(uf)
(ug)
(uh)
(ui)
(uj)
(uk)
(ul)
(um)
(un)
(uo)
(up)
(uq)
(ur)
(us)
(ut)
(uu)
(uv)
(uw)
(ux)
(uy)
(uz)
(va)
(vb)
(vc)
(vd)
(ve)
(vf)
(vg)
(vh)
(vi)
(vj)
(vk)
(vl)
(vm)
(vn)
(vo)
(vp)
(vq)
(vr)
(vs)
(vt)
(vu)
(vv)
(vw)
(vx)
(vy)
(vz)
(wa)
(wb)
(wc)
(wd)
(we)
(wf)
(wg)
(wh)
(wi)
(wj)
(wk)
(wl)
(wm)
(wn)
(wo)
(wp)
(wq)
(wr)
(ws)
(wt)
(wu)
(wv)
(ww)
(wx)
(wy)
(wz)
(xa)
(xb)
(xc)
(xd)
(xe)
(xf)
(xg)
(xh)
(xi)
(xj)
(xk)
(xl)
(xm)
(xn)
(xo)
(xp)
(xq)
(xr)
(xs)
(xt)
(xu)
(xv)
(xw)
(xx)
(xy)
(xz)
(ya)
(yb)
(yc)
(yd)
(ye)
(yf)
(yg)
(yh)
(yi)
(yj)
(yk)
(yl)
(ym)
(yn)
(yo)
(yp)
(yq)
(yr)
(ys)
(yt)
(yu)
(yv)
(yw)
(yx)
(yy)
(yz)
(za)
(zb)
(zc)
(zd)
(ze)
(zf)
(zg)
(zh)
(zi)
(zj)
(zk)
(zl)
(zm)
(zn)
(zo)
(zp)
(zq)
(zr)
(zs)
(zt)
(zu)
(zv)
(zw)
(zx)
(zy)
(zz)

圖(圖26)


溶血%
120
100
80
60
40
20
0
-1
6
-1
6
-1
6
抗 Fx1A1 後的天數
健康對照
PHN + PBS
PHN + GalXC-CFB

【圖27】