202317148

(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 202317148 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：111124088 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 06 月 28 日

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

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2021/06/28 美國 63/215,804

2021/12/08 美國 63/287,404

2022/06/10 美國 63/351,033

(71)申請人：美商艾拉倫製藥公司 (美國) ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：克斯拓雷諾 亞當 CASTORENO, ADAM (US)；潘迪雅 布浩米卡 A PANDYA, BHAUMIK A. (US)；卡司特拉儂 瑞查多司 伊蓮娜 CASTELLANOS-RIZALDOS, ELENA (US)；史齊歌 馬克 K SCHLEGEL, MARK K. (US)；潔德哈維 韋森 R JADHAV, VASANT R. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：41 項 圖式數：7 共 878 頁

(54)名稱

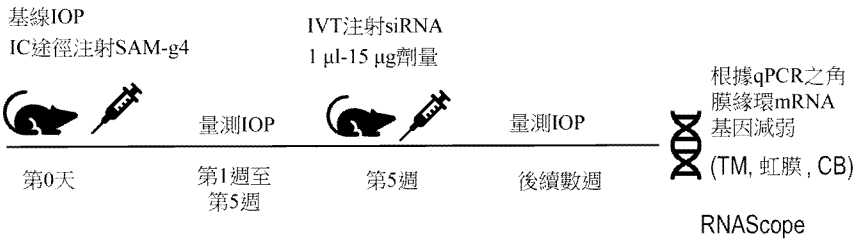
用於靜默 MYOC 表現之組合物及方法

(57)摘要

本發明係關於靶向 MYOC 之雙股核糖核酸(dsRNA)組合物，及使用此類 dsRNA 組合物改變(例如抑制) MYOC 表現之方法。

The disclosure relates to double-stranded ribonucleic acid (dsRNA) compositions targeting MYOC, and methods of using such dsRNA compositions to alter (e.g.,inhibit) expression of MYOC.

指定代表圖：



【圖1A】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於靜默MYOC表現之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR SILENCING MYOC EXPRESSION

【中文】

本發明係關於靶向MYOC之雙股核糖核酸(dsRNA)組合物，及使用此類dsRNA組合物改變(例如抑制) MYOC表現之方法。

【英文】

The disclosure relates to double-stranded ribonucleic acid (dsRNA) compositions targeting MYOC, and methods of using such dsRNA compositions to alter (*e.g.*, inhibit) expression of MYOC.

【指定代表圖】

圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於靜默MYOC表現之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR SILENCING MYOC EXPRESSION

【技術領域】

【0001】 本發明係關於對MYOC表現之特異性抑制。

【先前技術】

【0002】 青光眼(例如原發性開角型青光眼(POAG))為現今老齡人口中之不可逆視覺喪失的主要原因。MYOC蛋白質錯誤摺疊閉塞其自小梁網狀細胞之分泌，導致眼內壓升高，其繼而壓縮且損害視神經，降低其將視覺資訊傳輸至大腦之能力，由此導致視覺喪失。需要青光眼之新穎療法。

【發明內容】

【0003】 本發明描述用於調節MYOC表現之方法及iRNA組合物。在某些實施例中，使用MYOC特異性iRNA來降低或抑制MYOC表現。此類抑制可適用於治療與MYOC表現相關之病症，諸如眼部病症(例如青光眼，例如原發性開角型青光眼(POAG))。

【0004】 因此，本文描述諸如在細胞或個體(例如哺乳動物，諸如人類個體)中實現RNA誘導靜默複合物(RISC)介導之MYOC之RNA轉錄本裂解的組合物及方法。亦描述用於治療與MYOC表現相關之病症(諸如青光眼(例如原發性開角型青光眼(POAG))的組合物及方法。

【0005】 本文提供之組合物中所包括之iRNA (例如dsRNA)包括

RNA股(反義股)，該股具有與MYOC (例如人類MYOC)之mRNA轉錄本之至少一部分實質上互補的區域，例如長度為30個核苷酸或更少、一般19-24個核苷酸的區域(本文中亦稱為「MYOC特異性iRNA」)。在一些實施例中，MYOC mRNA轉錄本為人類MYOC mRNA轉錄本，例如本文中之SEQ ID NO: 1。

【0006】 在實施例中，本文所述之iRNA (例如dsRNA)包含具有與人類MYOC mRNA之區域實質上互補之區域的反義股。在一些實施例中，人類MYOC mRNA具有序列NM_000261.2 (SEQ ID NO: 1)。NM_000261.2序列亦以全文引用之方式併入本文中。SEQ ID NO: 1之反向互補序列在本文中作為SEQ ID NO: 2提供。

【0007】 在一些態樣中，本發明提供用於抑制肌纖蛋白(MYOC)之表現的雙股核糖核酸(dsRNA)藥劑，其中dsRNA藥劑包含形成雙股區之有義股及反義股，其中有義股包含核苷酸序列，其包含人類MYOC之編碼股之一部分之至少15個連續核苷酸，具有0、1、2或3個錯配，且反義股包含核苷酸序列，其包含人類MYOC之非編碼股之對應部分之至少15個連續核苷酸，具有0、1、2或3個錯配，使得有義股與反義股中之至少15個連續核苷酸互補。

【0008】 在一些態樣中，本發明提供用於抑制MYOC之表現的雙股核糖核酸(dsRNA)藥劑，其中dsRNA藥劑包含形成雙股區之有義股及反義股，其中反義股包含核苷酸序列，其包含SEQ ID NO: 2之核苷酸序列之一部分的至少15個連續核苷酸，具有0、1、2或3個錯配，使得有義股與反義股中之至少15個連續核苷酸互補。

【0009】 在一些態樣中，本發明提供一種用於抑制MYOC表現的雙

股核糖核酸(dsRNA)藥劑，其中該dsRNA藥劑包含形成雙股區的有義股及反義股，其中該反義股包含含有雙螺旋體AD-1565804之反義股核苷酸序列之至少15個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列，且該有義股包含含有雙螺旋體AD-1565804之有義股核苷酸序列之至少15個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。

【0010】 在一些態樣中，本發明提供一種用於抑制MYOC表現的雙股核糖核酸(dsRNA)藥劑，其中該dsRNA藥劑包含形成雙股區的有義股及反義股，其中該反義股包含含有雙螺旋體AD-1565837之反義股核苷酸序列之至少15個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列，且該有義股包含含有雙螺旋體AD-1565837之有義股核苷酸序列之至少15個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。

【0011】 在一些態樣中，本發明提供一種人類細胞或組織，其包含與其他類似未處理細胞或組織相比降低之MYOC mRNA含量或MYOC蛋白質含量，其中視情況，該細胞或組織未經基因工程改造(例如其中該細胞或組織包含一或多個天然產生之突變，例如MYOC突變)，其中視情況，含量減少至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一些實施例中，人類細胞或組織為小梁網狀組織、睫狀體、視網膜色素上皮(RPE)、視網膜組織、星形膠質細胞、外被細胞、繆氏細胞(Müller cell)、神經節細胞、內皮細胞、感光細胞、視網膜血管(例如包括內皮細胞及血管平滑肌細胞)或脈絡膜組織，例如脈絡膜血管。

【0012】 在一些態樣中，本發明亦提供含有本文所述之dsRNA藥劑的細胞。

【0013】 在另一態樣中，本文提供一種人類眼細胞，例如(小梁網狀結構之細胞、睫狀體之細胞、RPE細胞、視網膜細胞、星形膠質細胞、外被細胞、繆氏細胞、神經節細胞、內皮細胞或感光細胞)，其包含與其他類似的未處理細胞相比降低的MYOC mRNA含量或MYOC蛋白質含量。在一些實施例中，該含量減少至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。

【0014】 在一些態樣中，本發明亦提供用於抑制編碼MYOC之基因表現的醫藥組合物，其包含本文所述之dsRNA藥劑。

【0015】 在一些態樣中，本發明亦提供一種抑制細胞中之MYOC表現的方法，該方法包含：

(a)使細胞與本文所述之dsRNA藥劑或本文所述之醫藥組合物接觸；及

(b)將步驟(a)中產生之細胞維持足以獲得MYOC之mRNA轉錄本降解的時間，藉此抑制細胞中之MYOC表現。

【0016】 在一些態樣中，本發明亦提供一種抑制細胞中之MYOC表現的方法，該方法包含：

(a)使細胞與本文所述之dsRNA藥劑或本文所述之醫藥組合物接觸；及

(b)將步驟(a)中產生之細胞維持足以減少MYOC mRNA、MYOC蛋白質、或MYOC mRNA與蛋白質二者之含量的時間，藉此抑制細胞中之MYOC表現。

【0017】 在一些態樣中，本發明亦提供一種抑制MYOC於眼細胞或

組織中之表現的方法，該方法包含：

(a)使該細胞或組織與結合MYOC之dsRNA藥劑接觸；及

(b)將步驟(a)中產生之細胞或組織維持足以減少MYOC mRNA、MYOC蛋白質或MYOC mRNA與蛋白質之含量的時間，藉此抑制MYOC於該細胞或組織中之表現。

【0018】 在一些態樣中，本發明亦提供一種治療診斷患有MYOC相關病症之個體的方法，其包含向該個體投與治療有效量之本文所述之dsRNA藥劑或本文所述之醫藥組合物，藉此治療該病症。

【0019】 在本文之任一態樣中，例如以上組合物及方法中，可應用本文中(例如下文)之任一實施例。

【0020】 在一些實施例中，人類MYOC之編碼股具有SEQ ID NO: 1之序列。在一些實施例中，人類MYOC之非編碼股具有SEQ ID NO: 2之序列。

【0021】 在一些實施例中，有義股包含含有至少15個連續核苷酸的核苷酸序列，該核苷酸序列相對於核苷酸序列SEQ ID NO: 1之相應部分具有0或1、2或3個錯配。

【0022】 在一些實施例中，dsRNA藥劑包含有義股及反義股，其中該反義股包含含有核苷酸序列SEQ ID NO: 2之一部分之至少17個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列，使得該有義股與該反義股中的至少17個連續核苷酸互補。在一些實施例中，該有義股包含含有核苷酸序列SEQ ID NO: 1之相應部分之至少17個連續核苷酸、具有0或1、2或3個錯配的核苷酸序列。

【0023】 在一些實施例中，dsRNA藥劑包含有義股及反義股，其中

反義股包含核苷酸序列，其包含SEQ ID NO: 2之核苷酸序列之一部分的至少19個連續核苷酸，具有0、1、2或3個錯配，使得有義股與反義股中之至少19個連續核苷酸互補。在一些實施例中，有義股包含核苷酸序列，其包含SEQ ID NO: 1之核苷酸序列之對應部分的至少19個連續核苷酸，具有0或1、2或3個錯配。

【0024】 在一些實施例中，dsRNA藥劑包含有義股及反義股，其中反義股包含核苷酸序列，其包含SEQ ID NO: 2之核苷酸序列之一部分的至少21個連續核苷酸，具有0、1、2或3個錯配，使得有義股與反義股中之至少21個連續核苷酸互補。在一些實施例中，有義股包含含有核苷酸序列SEQ ID NO: 1之相應部分之至少21個連續核苷酸、具有0或1、2或3個錯配的核苷酸序列。

【0025】 在一些實施例中，有義股之部分為表2A及2B中之任一者中的有義股內之部分。

【0026】 在一些實施例中，反義股之部分為表2A及2B中之任一者中的反義股內之部分。

【0027】 在一些實施例中，反義股包含含有2A及2B中之任一者中所列之反義序列之一之至少15個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。在一些實施例中，有義股包含含有表2A及2B中之任一者中所列之與反義序列對應之有義序列之至少15個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。

【0028】 在一些實施例中，反義股包含含有表2A及2B中之任一者中所列之反義序列之一之至少17個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。在一些實施例中，有義股包含含有表2A及2B中之任一者

中所列之與反義序列對應之有義序列之至少17個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。

【0029】 在一些實施例中，反義股包含含有表2A及2B中之任一者中所列之反義序列之一之至少19個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。在一些實施例中，有義股包含含有表2A及2B中之任一者中所列之與反義序列對應之有義序列之至少19個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。

【0030】 在一些實施例中，反義股包含含有2A及2B中之任一者中所列之反義序列之一之至少21個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。在一些實施例中，有義股包含含有表2A及2B中之任一者中所列之與反義序列對應之有義序列之至少21個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。

【0031】 在一些實施例中，dsRNA藥劑之有義股長度為至少23個核苷酸，例如長度為23-30個核苷酸。

【0032】 在一些實施例中，有義股及反義股中之至少一者結合至一或多個親脂性部分。在一些實施例中，親脂性部分結合至dsRNA藥劑之雙股區中之一或多個位置。在一些實施例中，親脂性部分經由連接子或載劑結合。在一些實施例中，藉由$\log K_{ow}$量測之親脂性部分之親脂性超過0。

【0033】 在一些實施例中，根據雙股RNAi藥劑在血漿蛋白結合分析中之未結合分率所量測的雙股RNAi藥劑疏水性超過0.2。在一些實施例中，血漿蛋白結合分析為使用人類血清白蛋白進行的電泳遷移率變化分析。

【0034】 在一些實施例中，dsRNA藥劑包含至少一個經修飾之核苷酸。在一些實施例中，不超過五個有義股核苷酸及不超過五個反義股核苷酸為未經修飾之核苷酸。在一些實施例中，有義股之所有核苷酸及該反義股之所有核苷酸均包含修飾。

【0035】 在一些實施例中，經修飾之核苷酸中之至少一者選自由以下組成之群：去氧核苷酸、3'端去氧胸腺嘧啶(dT)核苷酸、經2'-O-甲基修飾之核苷酸、經2'-氟修飾之核苷酸、經2'-去氧修飾之核苷酸、鎖定核苷酸、解鎖核苷酸、構形受限核苷酸、受限制乙基核苷酸、無鹼基核苷酸、經2'-胺基修飾之核苷酸、經2'-O-烯丙基修飾之核苷酸、經2'-C-烷基修飾之核苷酸、經2'-甲氧基乙基修飾之核苷酸、經2'-O-烷基修飾之核苷酸、(N-味啉基)核苷酸、胺基磷酸酯、包含非天然鹼基之核苷酸、經四氫哌喃修飾之核苷酸、經1,5-無水己糖醇修飾之核苷酸、經環己烯基修飾之核苷酸、包含硫代磷酸酯基之核苷酸、包含甲基膦酸酯基之核苷酸、包含5'-磷酸酯之核苷酸、包含5'-磷酸酯模擬物之核苷酸、經二醇修飾之核苷酸及經2'-O-(N-甲基乙醯胺)修飾之核苷酸；以及其組合。在一些實施例中，不超過五個有義股核苷酸及不超過五個反義股核苷酸包括除以下者以外之修飾：經2'-O-甲基修飾之核苷酸、經2'-氟修飾之核苷酸、經2'-去氧修飾之核苷酸、解鎖核酸(UNA)或甘油核酸(GNA)。

【0036】 在一些實施例中，dsRNA包含有義股之兩個連續核苷酸之間或反義股之兩個連續核苷酸之間的非核苷酸間隔子(其中視情況，非核苷酸間隔子包含C3-C6烷基)。

【0037】 在一些實施例中，各股之長度不超過30個核苷酸。在一些實施例中，至少一個股包含至少1個核苷酸的3'突出物。在一些實施例

中，至少一個股包含具有至少2個核苷酸的3'突出物。在一些實施例中，至少一股包含2個核苷酸之3'突出物。

【0038】 在一些實施例中，雙股區之長度為15-30個核苷酸對。在一些實施例中，雙股區之長度為17-23個核苷酸對。在一些實施例中，雙股區之長度為17-25個核苷酸對。在一些實施例中，雙股區之長度為23-27個核苷酸對。在一些實施例中，雙股區之長度為19-21個核苷酸對。在一些實施例中，雙股區之長度為21-23個核苷酸對。在一些實施例中，各股具有19-30個核苷酸。在一些實施例中，各股具有19-23個核苷酸。在一些實施例中，各股具有21-23個核苷酸。

【0039】 在一些實施例中，藥劑包含至少一個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵。在一些實施例中，硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵在一股之3'端處。在一些實施例中，該股為反義股。在一些實施例中，該股為有義股。

【0040】 在一些實施例中，硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯位於一個股之5'端處。在一些實施例中，該股為反義股。在一些實施例中，該股為有義股。

【0041】 在一些實施例中，一股之5'及3'端中之每一者包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，該股為反義股。

【0042】 在一些實施例中，雙螺旋之反義股之5'端之1位置處的鹼基對為AU鹼基對。

【0043】 在一些實施例中，有義股具有總共21個核苷酸且反義股具有總共23個核苷酸。

【0044】 在一些實施例中，一或多個親脂性部分與至少一個股上之

一或多個內部位置結合。在一些實施例中，一或多個親脂性部分經由連接子或載劑與至少一個股上之一或多個內部位置結合。

【0045】 在一些實施例中，內部位置包括除了至少一股之各端之兩個末端位置以外的所有位置。在一些實施例中，內部位置包括除了至少一股之各端之三個末端位置以外的所有位置。在一些實施例中，內部位置不包括有義股之裂解位點區。在一些實施例中，內部位置包括除了自有義股之5'端計數的位置9-12以外的所有位置。在一些實施例中，內部位置包括除了自有義股之3'端計數的位置11-13以外的所有位置。在一些實施例中，內部位置不包括反義股之裂解位點區。在一些實施例中，內部位置包括除了自反義股之5'端計數的位置12-14以外的所有位置。在一些實施例中，內部位置包括除了自3'端計數的有義股上之位置11-13及自5'端計數的反義股上之位置12-14以外的所有位置。

【0046】 在一些實施例中，一或多個親脂性部分結合至選自由以下組成之群的內部位置中之一或多者：自各股之5'端計數的有義股上之位置4-8及13-18，及反義股上之位置6-10及15-18。在一些實施例中，一或多個親脂性部分與選自由以下組成之群的一或多個內部位置結合：自各股之5'端計數的有義股上之位置5、6、7、15及17，及反義股上之位置15及17。

【0047】 在一些實施例中，雙股區中之位置不包括有義股之裂解位點區。

【0048】 在一些實施例中，有義股之長度為21個核苷酸，反義股之長度為23個核苷酸，且親脂性部分結合至有義股之位置21、位置20、位置15、位置1、位置7、位置6或位置2或反義股之位置16。在一些實施例

中，親脂性部分結合至有義股之位置21、位置20、位置15、位置1或位置7。在一些實施例中，親脂性部分結合至有義股之位置21、位置20或位置15。在一些實施例中，親脂性部分結合至有義股之位置20或位置15。在一些實施例中，親脂性部分結合至反義股之位置16。在一些實施例中，親脂性部分結合至自有義股之5'端計數的位置6。

【0049】 在一些實施例中，親脂性部分為脂族、脂環或聚脂環化合物。在一些實施例中，親脂性部分選自由以下組成之群：脂質、膽固醇、視黃酸、膽酸、金剛烷乙酸、1-茀丁酸、二氫睪固酮、1,3-雙-O(十六烷基)甘油、香葉氧基己醇、十六烷基甘油、冰片、薄荷腦、1,3-丙二醇、十七烷基、棕櫚酸、肉豆蔻酸、O3-(油醯基)石膽酸、O3-(油醯基)膽烯酸、二甲氧基三苯甲基或啡噁吡。在一些實施例中，親脂性部分含有飽和或不飽和C4-C30烴鏈，及選自由以下組成之群的視情況存在之官能基：羥基、胺、羧酸、磺酸酯、磷酸酯、硫醇、疊氮基及炔。在一些實施例中，親脂性部分含有飽和或不飽和C6-C18烴鏈。在一些實施例中，親脂性部分含有飽和或不飽和C16烴鏈。

【0050】 在一些實施例中，親脂性部分經由置換內部位置或雙股區中之一或多個核苷酸的載體結合。在一些實施例中，載體為選自由以下組成之群的環狀基團：吡咯啶基、吡唑啉基、吡唑啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、哌啶基、哌吡基、[1,3]二氧雜環戊烷基、噁唑啶基、異噁唑啶基、味啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、喹喏啉基、嗒吡酮基、四氫呋喃基及十氫萘基；或為基於絲胺醇主鏈或二乙醇胺主鏈之非環狀部分。

【0051】 在一些實施例中，親脂性部分經由連接子與雙股iRNA藥劑結合，該連接子含有醚、硫醚、脲、碳酸酯、胺、醯胺、順丁烯二醯亞

胺-硫醚、二硫鍵、磷酸二酯、磺醯胺鍵、點擊反應之產物或胺基甲酸酯。

【0052】在一些實施例中，親脂性部分與核鹼基、糖部分或核苷間鍵聯結合。

【0053】在一些實施例中，親脂性部分經由選自由以下組成之群的生物可裂解連接子結合：DNA、RNA、二硫鍵、醯胺；半乳胺糖、葡糖胺、葡萄糖、半乳糖、甘露糖之官能化單醣或寡醣及其組合。

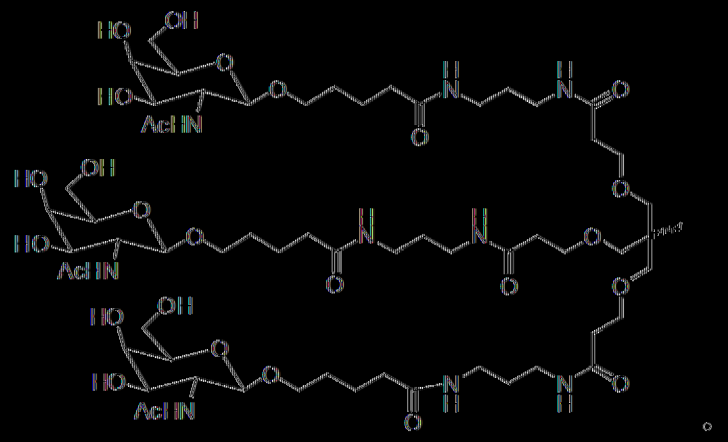
【0054】在一些實施例中，有義股之3'端經由端帽受保護，該端帽為具有胺之環狀基團，該環狀基團選自由以下組成之群：吡咯啶基、吡唑啉基、吡唑啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、哌啶基、哌吩基、[1,3]二氧雜環戊烷基、噁唑啶基、異噁唑啶基、味啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、喹喏啉基、嗒吩酮基、四氫呋喃基及十氫萘基。

【0055】在一些實施例中，dsRNA藥劑進一步包含靶向配位體，例如靶向眼組織或肝組織之配位體。在一些實施例中，眼組織為小梁網狀組織、睫狀體、視網膜組織、視網膜色素上皮(RPE)或脈絡膜組織，例如脈絡膜血管。

【0056】在一些實施例中，配位體結合至有義股。在一些實施例中，配位體結合至有義股之3'端或5'端。在一些實施例中，配位體結合至有義股之3'端。

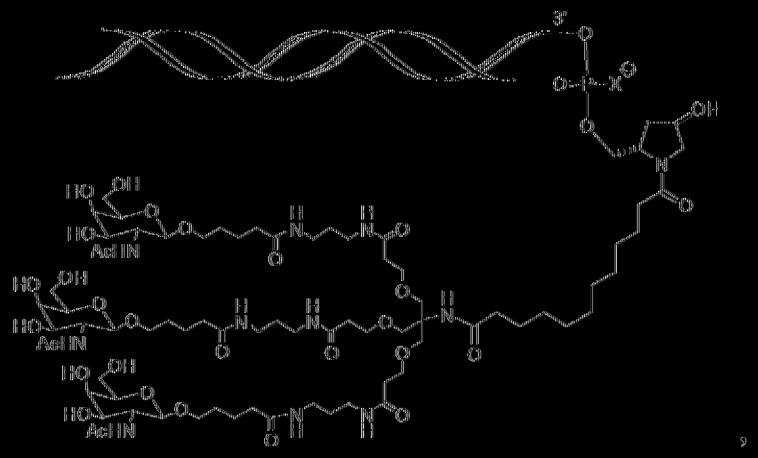
【0057】在一些實施例中，配位體包含N-乙醯基半乳糖胺(GalNAc)。在一些實施例中，靶向配位體包含一或多個GalNAc結合物或一或多個GalNAc衍生物。在一些實施例中，配位體為一或多個GalNAc結合物或一或多個GalNAc衍生物，經由單價連接子或二價、三價或四價分

支連接子連接。在一些實施例中，配位體為



。

[0058] 在一些實施例中，dsRNA藥劑結合至如以下示意圖中所示之配位體



，

其中X為O或S。在一些實施例中，X為O。

[0059] 在一些實施例中，dsRNA藥劑進一步包含存在於反義股之3'端的第一核苷酸間鍵聯處、具有呈Sp組態之鍵聯磷原子的末端對掌性修飾；存在於反義股之5'端的第一核苷酸間鍵聯處、具有呈Rp組態之鍵聯磷原子的末端對掌性修飾；及存在於有義股之5'端的第一核苷酸間鍵聯處、具有呈Rp組態或Sp組態之鍵聯磷原子的末端對掌性修飾。

[0060] 在一些實施例中，dsRNA藥劑進一步包含存在於反義股之3'端的第一及第二核苷酸間鍵聯處、具有呈Sp組態之鍵聯磷原子的末端對掌性修飾；存在於反義股之5'端的第一核苷酸間鍵聯處、具有呈Rp組態之

鍵聯磷原子的末端對掌性修飾；及存在於有義股之5'端的第一核苷酸間鍵聯處、具有呈Rp或Sp組態之鍵聯磷原子的末端對掌性修飾。

【0061】 在一些實施例中，dsRNA藥劑進一步包含存在於反義股之3'端的第一、第二及第三核苷酸間鍵聯處、具有呈Sp組態之鍵聯磷原子的末端對掌性修飾；存在於反義股之5'端的第一核苷酸間鍵聯處、具有呈Rp組態之鍵聯磷原子的末端對掌性修飾；及存在於有義股之5'端的第一核苷酸間鍵聯處、具有呈Rp或Sp組態之鍵聯磷原子的末端對掌性修飾。

【0062】 在一些實施例中，dsRNA藥劑進一步包含存在於反義股之3'端的第一及第二核苷酸間鍵聯處、具有呈Sp組態之鍵聯磷原子的末端對掌性修飾；存在於反義股之3'端的第三核苷酸間鍵聯處、具有呈Rp組態之鍵聯磷原子的末端對掌性修飾；存在於反義股之5'端的第一核苷酸間鍵聯處、具有呈Rp組態之鍵聯磷原子的末端對掌性修飾；及存在於有義股之5'端的第一核苷酸間鍵聯處、具有呈Rp或Sp組態之鍵聯磷原子的末端對掌性修飾。

【0063】 在一些實施例中，dsRNA藥劑進一步包含存在於反義股之3'端的第一及第二核苷酸間鍵聯處、具有呈Sp組態之鍵聯磷原子的末端對掌性修飾；存在於反義股之5'端的第一及第二核苷酸間鍵聯處、具有呈Rp組態之鍵聯磷原子的末端對掌性修飾；及存在於有義股之5'端的第一核苷酸間鍵聯處、具有呈Rp或Sp組態之鍵聯磷原子的末端對掌性修飾。

【0064】 在一些實施例中，dsRNA藥劑進一步包含反義股之5'端處的磷酸酯或磷酸酯模擬物。在一些實施例中，磷酸酯模擬物為5'-膦酸乙烯酯(VP)。

【0065】 在前述dsRNA藥劑之各種實施例中，dsRNA藥劑靶向編碼

MYOC之mRNAd的熱點區域。

【0066】 在另一態樣中，本發明提供一種靶向肌纖蛋白(MYOC) mRNA之熱點區域的dsRNA藥劑。

【0067】 在一些實施例中，本文所述之細胞，例如人類細胞由包含使人類細胞與本文所述之dsRNA藥劑接觸的方法產生。

【0068】 在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含dsRNA藥劑及脂質調配物。

【0069】 在一些實施例(例如本文所述之方法之實施例)中，細胞存在於個體內。在一些實施例中，個體為人類。在一些實施例中，MYOC mRNA含量被抑制至少50%。在一些實施例中，MYOC蛋白質含量被抑制至少50%。在一些實施例中，MYOC表現被抑制至少50%。在一些實施例中，抑制MYOC表現使個體生物樣品(例如眼房液樣品)中的MYOC蛋白質含量降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%。在一些實施例中，抑制MYOC基因表現使個體生物樣品(例如眼房液樣品)中的MYOC mRNA含量降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%。

【0070】 在一些實施例中，個體經診斷患有MYOC相關病症。在一些實施例中，個體符合MYOC相關病症之至少一種診斷標準。在一些實施例中，MYOC相關病症為青光眼。在一些實施例中，MYOC相關病症為原發性開角型青光眼(POAG)。

【0071】 在一些實施例中，眼細胞或組織為小梁網狀組織、睫狀體、RPE、視網膜細胞、星形膠質細胞、外被細胞、繆氏細胞、神經節細胞、內皮細胞、感光細胞、視網膜血管(例如包括內皮細胞及血管平滑肌

細胞)或脈絡膜組織，例如脈絡膜血管。

【0072】 在一些實施例中，MYOC相關病症為青光眼。在一些實施例中，青光眼由眼壓升高引起或與眼壓升高相關。在一些實施例中，青光眼原發性開角型青光眼(POAG)。

【0073】 在一些實施例中，治療包含改善病症之至少一種徵象或症狀。在一些實施例中，至少一種徵象或症狀包括視神經損傷、視覺喪失、管狀視覺、視力模糊、眼痛或MYOC (例如MYOC基因、MYOC mRNA或MYOC蛋白質)之存在、含量或活性中之一或多者的量度。

【0074】 在一些實施例中，MYOC含量高於參考含量指示個體患有青光眼。在一些實施例中，治療包含預防病症惡化。在一些實施例中，治療包含以下中之一或多者：(a)抑制或降低MYOC表現或活性；(b)降低錯誤摺疊之MYOC蛋白質的含量；(c)減少小梁網狀細胞死亡；(d)減少眼內壓；或(e)增加視敏度。

【0075】 在一些實施例中，治療使得小梁網狀組織、睫狀體、視網膜、RPE、視網膜血管(例如包括內皮細胞及血管平滑肌細胞)或脈絡膜組織(例如脈絡膜血管)中之MYOC mRNA相對於基線平均降低至少30%。在某些實施例中，治療使得小梁網狀組織、睫狀體、視網膜、RPE、視網膜血管(例如包括內皮細胞及血管平滑肌細胞)或脈絡膜組織(例如脈絡膜血管)中之MYOC mRNA相對於基線平均降低至少60%。在某些實施例中，治療使得小梁網狀組織、睫狀體、視網膜、RPE、視網膜血管(例如包括內皮細胞及血管平滑肌細胞)或脈絡膜組織(例如脈絡膜血管)中之MYOC mRNA相對於基線平均降低至少90%。

【0076】 在一些實施例中，在治療之後，個體在單次劑量dsRNA之

後經歷至少持續8週的基因減弱，以藉由視網膜中之MYOC蛋白質所評估。在一些實施例中，在單次劑量dsRNA之後，治療引起至少持續12週的基因減弱，以藉由視網膜中之MYOC蛋白質所評估。在一些實施例中，在單次劑量dsRNA之後，治療引起至少持續16週的基因減弱，以藉由視網膜中之MYOC蛋白質所評估。

【0077】 在一些實施例中，個體為人類。

【0078】 在一些實施例中，dsRNA藥劑係以約0.01 mg/kg至約50 mg/kg之劑量投與。

【0079】 在一些實施例中，dsRNA藥劑向個體眼內投與。在一些實施例中，眼內投與包含玻璃體內投與，例如玻璃體內注射；經鞏膜投與，例如經鞏膜注射；結膜下投與，例如結膜下注射；眼球後投與，例如眼球後注射；前房內投與，例如前房內注射；或視網膜下投與，例如視網膜下注射。

【0080】 在一些實施例中，dsRNA藥劑向個體靜脈內投與。在一些實施例中，dsRNA藥劑向個體體表投與。

【0081】 在一些實施例中，本文所描述之方法進一步包含量測個體之MYOC (例如MYOC基因、MYOC mRNA或MYOC蛋白質)之含量。在一些實施例中，量測個體之MYOC含量包含量測個體生物樣品(例如眼房液樣品)中的MYOC蛋白質含量。在一些實施例中，本文所述之方法進一步包含進行血液測試、成像測試或眼房液活檢(例如眼房液放液)。

【0082】 在一些實施例中，在用dsRNA藥劑或醫藥組合物治療之前，執行本文所描述之方法，進一步量測個體之MYOC (例如MYOC基因、MYOC mRNA或MYOC蛋白質)之含量。在一些實施例中，在確定個

體之MYOC含量大於參考含量時，向個體投與dsRNA藥劑或醫藥組合物。在一些實施例中，在用dsRNA藥劑或醫藥組合物治療之後進行量測個體中MYOC之含量。

【0083】 在一些實施例中，本文所描述之方法進一步包含用適用於治療或預防MYOC相關病症之療法治療個體，例如其中療法包含雷射小梁成形術手術、小梁切除術手術、微創性青光眼手術或眼睛中置放引流管。在一些實施例中，本文所述之方法進一步包含向個體投與適於治療或預防MYOC相關病症之額外藥劑。在一些實施例中，額外藥劑包含碳酸酐酶抑制劑、前列腺素、β阻斷劑、α-腎上腺素激導性促效劑、碳酸酐酶抑制劑、Rho激酶抑制劑或膽鹼激導性藥劑或其任何組合。在一些實施例中，額外藥劑包含口服藥物治療或滴眼劑。

【0084】 所有公開案、專利申請案、專利及本文所提及之其他參考文獻均以全文引用的方式併入本文中。

【圖式簡單說明】

【0085】

併入本說明書中且構成本說明書之一部分的附圖說明本發明之若干特徵。

專利或申請案文件含有至少一個彩製圖式。在申請且支付必要費用後，專利局將提供附有彩圖之此專利或專利申請公開案之複本。

圖1A顯示用於測試人類*MYOC* siRNA AD-822899對SAM小鼠眼內壓(IOP)之影響的實驗配置，該等SAM小鼠包含含有Y437H突變的人類化*MYOC*基因座(SAM-MYOC小鼠，對於各種對偶基因而言為同型接合的)且經AAV2.Y3F-SAM-g4處理。

圖1B顯示經AAV2.Y3F-SAM-g4處理或未經任何物質處理(未處理)之SAM小鼠的眼內壓(IOP)，該等SAM小鼠包含含有Y437H突變的人類化*MYOC*基因座(SAM-MYOC小鼠，對於各種對偶基因而言為同型接合的)，且經AAV2.Y3F-SAM-g4處理的小鼠隨後用人類*MYOC* siRNA或對照螢光素酶siRNA處理。

圖2A顯示用於測試人類*MYOC* siRNA AD-822899、AD-1565804、AD-1565837、AD-1193175及AD-1565503對SAM小鼠眼內壓(IOP)之影響的實驗配置，該等SAM小鼠包含含有Y437H突變的人類化*MYOC*基因座(SAM-MYOC小鼠，對於各種對偶基因而言為同型接合的)且經LV-SAM-g4處理。

圖2B顯示經LV-SAM-g4或PBS處理之SAM小鼠的眼內壓(IOP)，該等SAM小鼠包含含有Y437H突變的人類化*MYOC*基因座(SAM-MYOC小鼠，對於各種對偶基因而言為同型接合的)，且經LV-SAM-g4處理的小鼠隨後用人類*MYOC* siRNA AD-822899、AD-1565804、AD-1565837、AD-1193175或AD-1565503處理。

圖2C顯示qPCR結果，該等qPCR結果顯示經LV-SAM-g4或PBS處理之SAM小鼠中的人類*MYOC* mRNA表現相對於*Gapdh*之百分比，該等SAM小鼠包含含有Y437H突變的人類化*MYOC*基因座(SAM-MYOC小鼠，對於各種對偶基因而言為同型接合的)，且經LV-SAM-g4處理的小鼠隨後用人類*MYOC* siRNA AD-822899、AD-1565804、AD-1565837、AD-1193175或AD-1565503處理。

圖2D顯示經LV-SAM-g4或PBS處理之SAM小鼠之眼中之人類*MYOC* mRNA表現的RNASCOPE®分析，該等SAM小鼠包含含有Y437H突變的

人類化*MYOC*基因座(SAM-MYOC小鼠，對於各種對偶基因而言為同型接合的)，且經LV-SAM-g4處理的小鼠隨後用人類*MYOC* siRNA AD-1565804或AD-1565837處理。

圖3A顯示用於測試人類*MYOC* siRNA AD-1565804或AD-1565837對SAM小鼠眼內壓(IOP)之影響的實驗配置，該等SAM小鼠包含含有Y437H突變的人類化*MYOC*基因座(SAM-MYOC小鼠，對於各種對偶基因而言為同型接合的)且經LV-SAM-g4處理。

圖3B顯示經LV-SAM-g4或PBS處理之SAM小鼠的眼內壓(IOP)，該等SAM小鼠包含含有Y437H突變的人類化*MYOC*基因座(SAM-MYOC小鼠，對於各種對偶基因而言為同型接合的)，且經LV-SAM-g4處理的小鼠隨後用人類*MYOC* siRNA AD-1565804或AD-1565837處理。

圖3C顯示qPCR結果，該等qPCR結果顯示經LV-SAM-g4或PBS處理之SAM小鼠中的人類*MYOC* mRNA表現相對於*Gapdh*之百分比，該等SAM小鼠包含含有Y437H突變的人類化*MYOC*基因座(SAM-MYOC小鼠，對於各種對偶基因而言為同型接合的)，且經LV-SAM-g4處理的小鼠隨後用人類*MYOC* siRNA AD-1565804或AD-1565837處理。

圖4顯示AD-1565837雙螺旋體或AD-1565804雙螺旋體給與非人類靈長類動物(NHP)模型之後的第85天，TM中之剩餘MYOC蛋白質相對於PBS的百分比。顯示兩種不同MYOC抗體R&D及Abnova是結果。

圖5描繪AD-1565837雙螺旋體或AD-1565804雙螺旋體給與非人類靈長類動物(NHP)模型之後的第35、22、50及85天，眼房液中之剩餘MYOC蛋白質相對於給藥前的百分比。

圖6A顯示AD-1565837雙螺旋體或AD-1565804雙螺旋體給與非人類

靈長類動物(NHP)模型之後的第85天，玻璃狀液及睫狀體中之剩餘MYOC蛋白質相對於PBS的百分比。

圖6B顯示AD-1565837雙螺旋體或AD-1565804雙螺旋體給與非人類靈長類動物(NHP)模型之後的第85天，虹膜及鞏膜中之剩餘MYOC蛋白質相對於PBS的百分比。

圖7描繪AD-1565837雙螺旋體或AD-1565804雙螺旋體給與非人類靈長類動物(NHP)模型之後的第85天，眼房液中之剩餘MYOC mRNA相對於PBS的百分比。

本發明之各種實施例之細節闡述於以下實施方式中。本發明之其他特徵、目標及優勢將自描述及圖式及申請專利範圍而顯而易見。

【實施方式】

相關申請案之交互參考

【0086】 本申請案主張2021年6月28日申請之美國臨時申請案第63/215,804號的優先權，主張2021年12月8日申請之美國臨時申請案第63/287,404號的優先權且主張2022年6月10日申請之美國臨時申請案第63/351,033號的優先權。前述申請案之全部內容以引用之方式併入本文中。

序列表

【0087】 本申請案含有序列表，該序列表已以ASCII格式、以電子方式提交且以全文引用的方式併入本文中。該ASCII複本於2022年6月22日創建，命名為A108868_1490WO_SL.txt且大小為596,467個位元組。

【0088】 iRNA藉由稱為RNA干擾(RNAi)之過程引導mRNA之序列特異性分解。本文描述iRNA及使用其調節(例如抑制) MYOC表現的方

法。亦提供用於治療與MYOC表現相關之病症，諸如青光眼(例如原發性開角型青光眼(POAG))之組合物及方法。

【0089】 人類MYOC為約57 kDa之分泌醣蛋白，其調節相鄰細胞中若干信號傳導路徑之活化以控制不同過程，包括細胞黏附、細胞-基質黏附、細胞骨架組織及細胞遷移。MYOC通常由包括視網膜及涉及水狀液調節之結構(諸如小梁網狀組織及睫狀體)之多種組織表現及分泌。異常MYOC與青光眼，例如原發性開角型青光眼(POAG)相關。不希望受理論所束縛，例如藉由阻礙水狀液排出，因此引起眼內壓增加，異常MYOC會加重青光眼之發病。

【0090】 以下描述揭示如何製備及使用含有iRNA之組合物以調節(例如抑制)MYOC之表現，以及用於治療與MYOC之表現相關之病症的組合物及方法。

【0091】 在一些態樣中，本文提供含有MYOC iRNA及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物、使用該等組合物抑制MYOC表現之方法及使用該等醫藥組合物治療與MYOC表現相關之病症(例如青光眼，例如原發性開角型青光眼(POAG))的方法。

【0092】

I. 定義

為方便起見，下文提供本說明書、實例及隨附申請專利範圍中所用之某些術語及短語之含義。若本說明書其他部分中使用之術語與本章節中提供之其定義之間存在明顯偏差，則將以本章節中之定義為準。

【0093】 術語「約」在提及數值或數值範圍時，意謂所提及之數值或數值範圍為實驗變異度內(或在實驗統計誤差內)的近似值，且因此，數

值或數值範圍將在例如所述數值或數值範圍之1%與15%之間變化。

【0094】 一個數或一系列數前的術語「或更多」及「至少」應理解為包括與術語「至少」相鄰的數及可邏輯地包括在內的所有後續數或整數，如上下文所明示。舉例而言，核酸分子中之核苷酸數目必須為整數。舉例而言，「20個核苷酸之核酸分子中的至少17個核苷酸」意謂17、18、19或20個核苷酸具有指定特性。當「至少」存在於一系列數或範圍之前時，應理解，「至少」可修飾該系列或範圍中之各個數。

【0095】 如本文所用，「或更少」及「不超過」應理解為與片語相鄰的值，及上下文邏輯所示的合理較低值或整數至零。舉例而言，與靶點之錯配「不超過2個核苷酸」的雙螺旋體具有2、1或0個錯配。當「不超過」存在於一系列數或範圍之前時，應理解，「不超過」可修飾該系列或範圍中之各個數。

【0096】 如本文所用，「小於」應理解為與片語相鄰且包括上下文邏輯所示的合理較低值或整數至零的值。舉例而言，與靶點之錯配「小於3個核苷酸」的雙螺旋體具有2、1或0個錯配。當「小於」存在於一系列數或範圍之前時，應理解，「小於」可修飾該系列或範圍中之各個數。

【0097】 如本文所用，「超過」應理解為與片語相鄰且包括上下文邏輯所示的合理較高值或整數至無窮大的值。舉例而言，與靶點之錯配「超過3個核苷酸」的雙螺旋體具有4、5、6或更多個錯配。當「超過」存在於一系列數或範圍之前時，應理解，「超過」可修飾該系列或範圍中之各個數。

【0098】 如本文所用，如在「至多10」中之「至多」理解為至多且包括10，亦即0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

【0099】 本文提供之範圍理解為包括在該範圍內之所有個別整數值及所有子範圍。

【0100】 術語「活化」、「增強」、「上調表現」、「增加表現」及其類似術語就其在本文中提及MYOC基因而言，係指MYOC基因表現至少部分地被活化，如可自其中MYOC基因已轉錄之第一細胞或細胞群中分離或偵測到之MYOC mRNA之量增加所表明，該第一細胞或細胞群已經處理，使得相較於與第一細胞或細胞群基本上相同、但尚未如此經處理的第二細胞或細胞群(對照細胞)，MYOC基因表現增加。

【0101】 在一些實施例中，投與如本文所述之iRNA使MYOC基因表現活化至少約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一些實施例中，投與本發明提供之iRNA使MYOC基因活化至少約60%、70%或80%。在一些實施例中，投與如本文所述之iRNA使MYOC基因表現活化至少約85%、90%或95%或更多。在一些實施例中，使用如本文所述之iRNA處理的細胞中MYOC基因表現相較於未經處理之細胞中的表現提高至少1倍、至少2倍、至少5倍、至少10倍、至少50倍、至少100倍、至少500倍、至少1000倍或更多倍。藉由小dsRNA活化表現描述於例如Li等人, 2006 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103:17337-42以及US2007/0111963及US2005/226848中，其各自以引用的方式併入本文中。

【0102】 術語「靜默」、「抑制表現」、「下調表現」、「遏制表現」及其類似術語就提及MYOC而言，在本文中係指如MYOC之表現的至少部分遏制，例如基於MYOC mRNA表現、MYOC蛋白質表現或與MYOC表現功能上關聯之另一參數所評估。舉例而言，MYOC表現之抑

制可由MYOC mRNA之量的減少表明，該MYOC mRNA可在第一細胞或細胞群中分離或偵測到，在該第一細胞或細胞群中轉錄MYOC已已經處理該第一細胞或細胞群以使得MYOC之表現相較於對照組受到抑制。對照組可為與第一細胞或細胞群實質上相同之第二細胞或細胞群，但第二細胞或細胞群未經處理(對照細胞)。抑制程度通常表示為對照水準的百分比，例如，

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

[0103] 或者，抑制程度可根據與MYOC表現功能上關聯之參數(例如由MYOC基因編碼之蛋白質的量)的降低給出。與MYOC表現功能上關聯之參數的降低可類似地表示為相對於對照含量之百分比。大體上，可組成性地或藉由基因體工程化，且藉由任何適當分析在任何表現MYOC之細胞中測定MYOC靜默。

[0104] 舉例而言，在某些情況下，投與本文所揭示之iRNA將MYOC表現抑制至少約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一些實施例中，投與本文所揭示之iRNA將MYOC抑制至少約60%、65%、70%、75%或80%。在一些實施例中，投與如本文所述之iRNA將MYOC抑制至少約85%、90%、95%、98%、99%或更多。

[0105] 術語「反義股」或「引導股」係指包括與目標序列實質上互補之區的iRNA (例如dsRNA)之股。

[0106] 如本文所用，術語「互補區」係指反義股上與如本文所定義之序列(例如目標序列)實質上互補之區。若互補區與目標序列不完全互補，則分子之內部區或末端區中可存在錯配。在一些實施例中，互補區包含0、1或2個錯配。

【0107】 如本文所用之術語「有義股」或「過客股」係指包括與如本文所定義之彼術語的反義股區實質上互補之區的iRNA之股。

【0108】 如本文關於dsRNA所用之術語「鈍」或「鈍端」意謂在dsRNA之給定末端處不存在不成對核苷酸或核苷酸類似物，亦即無核苷酸突出物。dsRNA之一端或兩端可為鈍端。若dsRNA之兩端皆為鈍端，則dsRNA稱為鈍端的。應明確，「鈍端」dsRNA為兩端皆鈍之dsRNA，亦即分子之任一端皆無核苷酸突出物。最通常地，此類分子在其整個長度上將為雙股的。

【0109】 如本文中所使用且除非另有指示，否則如熟習此項技術者將理解，術語「互補」當用於相對於第二核苷酸序列描述第一核苷酸序列時，係指包含第一核苷酸序列之寡核苷酸或聚核苷酸在某些條件下與包含第二核苷酸序列之寡核苷酸或聚核苷酸雜交且形成雙螺旋結構之能力。此類條件可為例如嚴格條件，其中嚴格條件可包括：400 mM NaCl、40 mM PIPES pH 6.4、1 mM EDTA，50℃或70℃，持續12-16小時，隨後洗滌。可應用其他條件，諸如可能在生物體內部遇到的生理學相關條件。熟習此項技術者將能夠確定最適於根據雜交核苷酸之最用應用測試兩個序列之互補性的條件集合。

【0110】 iRNA內(例如如本文所述之dsRNA內)的互補序列包括包含第一核苷酸序列之寡核苷酸或聚核苷酸與包含第二核苷酸序列之寡核苷酸或聚核苷酸在一個或兩個核苷酸序列的整個長度上的鹼基配對。此類序列在本文中可稱為彼此「完全互補」。然而，若本文中將第一序列稱為關於第二序列「實質上互補」，則兩個序列可完全互補，或其在雜交成高達30個鹼基對之雙螺旋體時可形成一或多個，但一般不超過5、4、3或2個不

匹配鹼基對，同時保留在與其最終應用最相關之條件下雜交的能力，例如經RISC路徑抑制基因表現。然而，兩個寡核苷酸經設計以在雜交時形成一或多個單股突出物時，此類突出物不應視為關於互補性判定之錯配。舉例而言，包含長度為21個核苷酸之一個寡核苷酸及長度為23個核苷酸之另一個寡核苷酸的dsRNA (其中較長寡核苷酸包含與較短寡核苷酸完全互補的21個核苷酸之序列)根據本文所述之目的，仍可稱為「完全互補」。

【0111】 如本文所用，「互補」序列亦可包括非沃森-克里克鹼基對(non-Watson-Crick base pair)及/或由非天然及經修飾核苷酸形成的鹼基對或完全由該等鹼基對形成，只要滿足上文關於其雜交能力之要求即可。此類非沃森-克里克鹼基對包括(但不限於) G:U沃伯或胡格斯坦鹼基對(Wobble或Hoogstein base pairing)。

【0112】 本文之術語「互補」、「完全互補」及「實質上互補」可關於dsRNA之有義股與反義股之間的鹼基匹配，或iRNA藥劑之反義股與目標序列之間的鹼基匹配使用，如將自其使用情形理解。

【0113】 如本文所用，「與信使RNA (mRNA)之至少一部分實質上互補」的聚核苷酸係指與所關注mRNA (例如編碼MYOC蛋白質之mRNA)之連續部分實質上互補的聚核苷酸。舉例而言，若序列與編碼MYOC之mRNA之不間斷部分實質上互補，則聚核苷酸與MAPT mRNA之至少一部分互補。術語「互補」係指第一核酸及第二核酸之核鹼基之間配對的能力。

【0114】 如本文所用，術語「互補區」係指一個核苷酸序列藥劑之與另一序列實質上互補的區域，例如dsRNA之有義序列及對應反義序列或iRNA之反義股及目標序列，例如MYOC核苷酸序列的區域，如本文所

定義。在互補區域與目標序列不完全互補之情況下，錯配可在iRNA反義股的內部或末端區域中。一般而言，最能容許之錯配在末端區域中，例如iRNA藥劑之5'端或3'端之5、4、3或2個核苷酸內。

【0115】 如本文所用，「接觸」包括直接接觸細胞，以及間接接觸細胞。舉例而言，當向個體(例如眼內、局部或靜脈內)投與包含iRNA之組合物時，可接觸個體內之細胞。

【0116】 當涉及iRNA時，「引入至細胞中」意謂促進或實現向細胞中之攝取或吸收。iRNA之吸收或攝取可藉由未受輔助之擴散或主動細胞過程，或藉由輔助試劑或裝置進行。此術語之含義不限於活體外細胞；當細胞為活有機體之一部分時，亦可將iRNA「引入細胞中」。在此情形中，引入細胞中將包括遞送該生物體。舉例而言，對於活體內遞送，iRNA可注入組織部位中或全身性投與。活體內遞送亦可藉由β-葡聚糖遞送系統進行，諸如美國專利第5,032,401號及第5,607,677號以及美國公開案第2005/0281781號中所述的彼等遞送系統，該等文獻以全文引用的方式併入本文中。活體外引入細胞中包括此項技術中已知之方法，諸如電穿孔及脂質體轉染。其他方法亦在下文中描述或為此項技術中已知。如本文所用，「與MYOC表現相關之病症」、「與MYOC表現相關之疾病」、「與MYOC表現相關之病理過程」、「MYOC相關病症」、「MYOC相關疾病」或其類似者包括其中MYOC表現改變(例如，相對於參考水準(例如未患病個體所特有的水準)降低或增加)的任何病狀、病症或疾病。在一些實施例中，MYOC表現降低。在一些實施例中，MYOC表現提高。在一些實施例中，在來自個體之組織樣品中(例如在眼房液樣品中)，可偵測到MYOC表現減少或增加。可相對於同一個體在產生病症之前觀測到的含

量或相對於未患病症之其他個體評估降低或提高。減少或增加可限於身體之特定器官、組織或區域(例如眼部)。MYOC相關病症包括(但不限於)青光眼(例如原發性開角型青光眼(POAG))。

【0117】 如本文所用，術語「青光眼」意謂視神經損傷所引起或與視神經損傷相關的任何眼疾病。在一些實施例中，青光眼與眼內壓升高相關聯。在一些實施例中，青光眼無症狀。在其他實施例中，青光眼具有一或多種症狀，例如外周視覺喪失、管狀視覺或盲點。可使用本文所提供之方法治療的青光眼之非限制性實例為原發性開角型青光眼(POAG)。

【0118】 如本文所用，術語「雙股RNA」、「dsRNA」或「siRNA」係指包括具有雜交雙螺旋體區域之RNA分子或分子複合物的iRNA，該雙螺旋體區域包含兩個反平行且實質上互補之核酸股，其將被稱為相對於目標RNA具有「有義」及「反義」定向。雙螺旋體區域可為允許例如藉由RISC路徑特異性分解所要目標RNA之任何長度，但通常將在9至36個鹼基對長度，例如15-30個鹼基對長度的範圍中。考慮到9至36個鹼基對的雙螺旋體，雙螺旋體可為此範圍中之任何長度，例如9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36及其間之任何子範圍，包括(但不限於) 15-30個鹼基對、15-26個鹼基對、15-23個鹼基對、15-22個鹼基對、15-21個鹼基對、15-20個鹼基對、15-19個鹼基對、15-18個鹼基對、15-17個鹼基對、18-30個鹼基對、18-26個鹼基對、18-23個鹼基對、18-22個鹼基對、18-21個鹼基對、18-20個鹼基對、19-30個鹼基對、19-26個鹼基對、19-23個鹼基對、19-22個鹼基對、19-21個鹼基對、19-20個鹼基對、20-30個鹼基對、20-26個鹼基對、20-25個鹼基對、20-24個

鹼基對、20-23個鹼基對、20-22個鹼基對、20-21個鹼基對、21-30個鹼基對、21-26個鹼基對、21-25個鹼基對、21-24個鹼基對、21-23個鹼基對或21-22個鹼基對。藉由用Dicer及類似酶加工在細胞中產生之dsRNA一般在19-22個鹼基對長度的範圍內。dsDNA之雙螺旋體區域之一個股包含與目標RNA之區實質上互補的序列。形成雙螺旋體結構之兩個股可來自具有至少一個自身互補區的單個RNA分子，或可由兩個或更多個各別RNA分子形成。在雙螺旋體區域由單個分子之二個股形成之情況下，該分子可具有在形成雙螺旋體結構之一個股之3'端與各別另一股之5'端之間由核苷酸單股鏈間隔開之雙螺旋體區域(在本文中稱為「髮夾環」)。髮夾環可包含至少一個不成對核苷酸；在一些實施例中，髮夾環可包含至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個、至少20個、至少23個或更多個不成對核苷酸。當dsRNA之兩個實質上互補股由不同RNA分子包含時，彼等分子無需，但可共價連接。在一些實施例中，兩股藉由除髮夾環以外的方式共價連接，且連接結構為連接子。

【0119】 在一些實施例中，iRNA藥劑可為引入至細胞或生物體中以抑制目標mRNA的「單股siRNA」。在一些實施例中，單股RNAi可劑結合至RISC核酸內切酶Argonaute 2，其隨後裂解目標mRNA。單股siRNA通常為15-30個核苷酸且視情況經化學修飾。單股siRNA之設計及測試描述於美國專利第8,101,348號及Lima等人, (2012) *Cell* 150: 883-894中，該等文獻各自之全部內容以引用之方式併入本文中。本文所述之任一種反義核苷酸序列(例如表2A或2B中提供之序列)可用作如本文所述之單股siRNA且視情況經化學修飾，例如如本文所述，例如藉由Lima等人, (2012) *Cell* 150:883-894中所述之方法。

【0120】在一些實施例中，RNA干擾劑包括與目標RNA序列相互作用以引導目標RNA裂解的單股RNA。不希望受理論束縛，引入細胞中之長雙股RNA藉由稱為Dicer之III型核酸內切酶分解成siRNA (Sharp等人, *Genes Dev.* 2001, 15:485)。Dicer為核糖核酸酶-III樣酶，其將dsRNA加工成特徵為兩個鹼基3'突出物之19-23個鹼基對的短干擾RNA (Bernstein等人, (2001) *Nature* 409:363)。siRNA接著併入RNA誘導靜默複合物(RISC)中，其中一或多種解螺旋酶展開siRNA雙螺旋體，使得互補反義股能夠引導目標識別(Nykanen等人, (2001) *Cell* 107:309)。當結合於適當目標mRNA時，RISC內之一或多種核酸內切酶裂解目標以誘導靜默(Elbashir等人, (2001) *Genes Dev.* 15:188)。因此，在一些實施例中，本發明係關於一種單股RNA，其促進形成RISC複合物以實現目標基因之靜默。

【0121】「G」、「C」、「A」、「T」及「U」各自一般分別代表含有鳥嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤、胸苷及尿嘧啶作為鹼基之核苷酸。然而，應瞭解，術語「去氧核糖核苷酸」或「核糖核苷酸」或「核苷酸」亦可指經修飾之核苷酸，如在下文中進一步詳述，或替代置換部分。熟習此項技術者熟知鳥嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤及尿嘧啶可置換為其他部分而不實質上改變包含攜帶此類置換部分之核苷酸的寡核苷酸的鹼基配對特性。例如(但不限於)包含肌苷作為其鹼基之核苷酸可與含有腺嘌呤、胞嘧啶或尿嘧啶之核苷酸鹼基配對。因此，含有尿嘧啶、鳥嘌呤或腺嘌呤之核苷酸可在本發明特有的dsRNA之核苷酸序列中由含有例如肌苷之核苷酸置換。在另一實例中，寡核苷酸中任何位置之腺嘌呤及胞嘧啶可分別經鳥嘌呤及尿嘧啶置換以與目標mRNA形成G-U擺動鹼基配對。含有此類置換部分之

序列適用於本發明特徵在於之組合物及方法。

【0122】 如本文所用，術語「iRNA」、「RNAi」、「iRNA藥劑」或「RNAi藥劑」或「RNAi分子」係指含有RNA的藥劑，正如該術語在本文中所定義，且其例如經由RNA誘導靜默複合物(RISC)路徑介導RNA轉錄本發生靶向裂解。在一些實施例中，如本文所述之iRNA實現對例如細胞或哺乳動物中之MYOC表現的抑制。可基於MYOC mRNA含量降低或MYOC蛋白質含量降低評估MYOC表現抑制。

【0123】 術語「連接子」或「連接子」意謂連接化合物之兩個部分(例如共價連接化合物之兩個部分)的有機部分。

【0124】 術語「親脂體」或「親脂性部分」廣泛地指對脂質具有親和力之任何化合物或化學部分。表徵親脂性部分之親脂性的一種方式係藉由辛醇-水分配係數$\log K_{ow}$，其中K_{ow}為二相系統在平衡時化學物質在辛醇相中之濃度與其在水相中之濃度的比率。辛醇-水分配係數為實驗室量測之物質特性。然而，其亦可藉由使用歸因於化學物質之結構組分的係數來預測，該等係數係使用第一原理或經驗方法計算(參見例如Tetko等人，*J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 41:1407-21 (2001)，該文獻以全文引用之方式併入本文中)。其對物質偏好非水性或油性環境而非水之傾向(亦即，其親水性/親脂性平衡)提供熱力學量度。原則上，當$\log K_{ow}$超過0時，化學物質具有親脂性特徵。通常，親脂性部分之$\log K_{ow}$超過1、超過1.5、超過2、超過3、超過4、超過5或超過10。舉例而言，預測例如6-胺基己醇之$\log K_{ow}$為約0.7。使用相同方法，預測膽固醇基N-(己-6-醇)胺基甲酸酯之$\log K_{ow}$為10.7。

【0125】 分子之親脂性可相關於其攜帶的官能基而改變。舉例而

言，向親脂性部分之末端添加羥基或胺基可增加或降低親脂性部分之分配係數(例如$\log K_{ow}$)值。

【0126】 或者，與一或多個親脂性部分結合之雙股RNAi藥劑之疏水性可藉由其蛋白質結合特徵量測。舉例而言，在某些實施例中，雙股RNAi藥劑之血漿蛋白結合分析中之未結合部分可以確定為與雙股RNAi藥劑之相對疏水性正相關，該相對疏水性則可以與雙股RNAi藥劑之緘默化活性正相關。

【0127】 在一些實施例中，測定之血漿蛋白結合分析為使用人類血清白蛋白之電泳遷移率變化分析(EMSA)。此結合分析之例示性方案詳細說明於例如PCT/US2019/031170中。藉由結合分析中未結合之siRNA之分數量測的雙股RNAi藥劑之疏水性超過0.15、超過0.2、超過0.25、超過0.3、超過0.35、超過0.4、超過0.45或超過0.5，以增強siRNA之活體內遞送。

【0128】 因此，將親脂性部分與雙股RNAi劑之內部位置結合為增強siRNA之活體內遞送提供最佳疏水性。

【0129】 術語「脂質奈米粒子」或「LNP」為包含囊封醫藥活性分子，諸如核酸分子，例如RNAi劑，或轉錄RNAi劑之質體之脂質層的囊泡。LNP描述於例如美國專利第6,858,225號、第6,815,432號、第8,158,601號及第8,058,069號中，該等文獻的全部內容以引用的方式併入本文中。

【0130】 如本文所用，術語「調節表現」係指相較於對照細胞中對應基因之表現，在如本文所述之iRNA組合物處理的細胞中至少部分地「抑制」或部分地「活化」基因(例如MYOC基因)表現。對照細胞包括未

處理細胞或用非靶向對照iRNA處理之細胞。

【0131】 熟習此項技術者將認識到術語「RNA分子」或「核糖核酸分子」不僅涵蓋自然界中表現或發現之RNA分子，而且涵蓋如本文所述或如此項技術中已知的包含一或多個核糖核苷酸/核苷類似物或衍生物之RNA類似物及衍生物。嚴格地說，「核苷」包括核苷鹼基及核糖，且「核糖核苷酸」為具有一個、兩個或三個磷酸部分或其類似物(例如硫代磷酸酯)之核苷。然而，如本文所用，術語「核糖核苷」與「核糖核苷酸」可視為等效。RNA之核鹼基結構、核糖結構或核糖-磷酸酯主鏈結構可經修飾，例如如下文所述。然而，包含核苷類似物或衍生物之分子必須保留形成雙螺旋體之能力。作為非限制性實例，RNA分子亦可包括至少一個經修飾核苷，包括但不限於2'-O-甲基修飾之核苷酸、包含5'硫代磷酸酯基之核苷、連接至膽固醇基衍生物或十二烷酸雙癸醯胺基之末端核苷、鎖核苷、無鹼基核苷、非環核苷、二醇核苷酸、2'-去氧-2'-氟修飾之核苷、2'-胺基-修飾之核苷、2'-烷基-修飾之核苷、(N-味啉基)核苷、包含胺基磷酸酯或非天然鹼基之核苷或其任何組合。替代地或組合地，RNA分子可包含至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個、至少15個、至少20個或更多個，直至dsRNA分子之整個長度的經修飾核糖核苷。RNA分子中此類複數個經修飾核糖核苷中之每一者的修飾無需相同。在一些實施例中，預期用於本文所述之方法及組合物中之經修飾RNA為肽核酸(PNA)，其能夠形成必需雙螺旋體結構且允許或介導目標RNA例如經RISC路徑特異性分解。為了清楚起見，應瞭解，術語「iRNA」不涵蓋天然存在之雙股DNA分子或含100%去氧核苷的DNA分子。

【0132】在一些態樣中，經修飾核苷包括去氧核苷。在此類實例中，iRNA藥劑可包含一或多個去氧核苷，包括例如去氧核苷突出物，或dsRNA之雙股部分內的一或多個去氧核苷。在某些實施例中，RNA分子例如在一個股或兩個股中包含至少5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95%或更高(但不為100%)去氧核糖核苷的去氧核糖核苷百分比。

【0133】如本文所用，術語「核苷酸突出物」係指自iRNA雙螺旋體結構(例如dsRNA)突出的至少一個不成對核苷酸。例如，當dsRNA之一個股的3'端延伸超出另一股之5'端時，或反之亦然，存在核苷酸突出物。dsRNA可包含具有至少一個核苷酸突出物；或者，突出物可包含至少兩個核苷酸、至少三個核苷酸、至少四個核苷酸、或至少五個或更多個核苷酸。核苷酸突出物可包含核苷酸/核苷類似物或由其組成，包括去氧核苷酸/核苷。突出物可位於有義股上、反義股上或其任何組合。此外，突出物之核苷酸可存在於dsRNA之反義股或有義股之5'端、3'端或兩端上。

【0134】在一些實施例中，dsRNA之反義股在3'端及/或5'端具有1-10個核苷酸突出物。在一些實施例中，dsRNA之有義股在3'端及/或5'端具有1-10個核苷酸突出物。在一些實施例中，突出物中之一或多個核苷酸經硫代磷酸核苷置換。

【0135】如本文所用，「醫藥組合物」包含藥理學有效量之治療劑(例如iRNA)及醫藥學上可接受之載劑。如本文所用，「藥理學有效量」、「治療有效量」或僅僅「有效量」係指有效產生預期藥理學、治療性或預防性結果之藥劑(例如iRNA)的量。舉例而言，在治療與MYOC表現相關之病症(例如青光眼，例如原發性開角型青光眼(POAG))之方法

中，有效量包括有效減少與病症相關之一或多種症狀的量(例如有效(a)抑制或降低MYOC之表現或活性；(b)降低錯誤摺疊MYOC蛋白質之含量；(c)減少小梁網狀細胞死亡；(d)減少眼內壓；或(e)增加視敏度之量。舉例而言，若既定臨床療法使與疾病或病症有關之可量測參數降低至少10%時被視為有效，則用於治療該疾病或病症之藥物的治療有效量為彼參數達成至少10%降幅所必需的量。舉例而言，治療有效量的靶向MYOC之iRNA可將MYOC mRNA含量或MYOC蛋白質含量減少任何可量測的量，例如至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。

【0136】 術語「醫藥學上可接受之載劑」係指用於投與治療劑之載劑。此類載劑包括(但不限於)生理食鹽水、緩衝生理食鹽水、右旋糖、水、甘油、乙醇及其組合。該術語尤其不包括細胞培養基。對於經口投與之藥物而言，醫藥學上可接受之載劑包括(但不限於)醫藥學上可接受之賦形劑，諸如惰性稀釋劑、崩解劑、黏合劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑。適合惰性稀釋劑包括碳酸鈉及碳酸鈣、磷酸鈉及磷酸鈣及乳糖，而玉米澱粉及褐藻酸為適合崩解劑。黏合劑可包括澱粉及明膠，而潤滑劑(若存在)一般為硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。必要時，錠劑可用諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯之材料包覆包衣以延遲胃腸道中之吸收。藥物調配物中包括之藥劑在下文中進一步描述。

【0137】 如本文所用，術語「SNALP」係指穩定核酸-脂質粒子。SNALP表示包覆減少之水性內部的脂質囊泡，該水性內部包含諸如iRNA之核酸或轉錄iRNA之質體。SNALP描述於例如美國專利申請公開案第2006/0240093號、第2007/0135372號及國際申請案第WO 2009/082817號

中。此等申請案以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，SNALP為SPLP。如本文所用，術語「SPLP」係指包含囊封於脂質囊泡內之質體DNA之核酸-脂質粒子。

【0138】 如本文所用，術語「包含序列之股」係指包含藉由使用標準核苷酸命名法提及之序列描述的核苷酸鏈之寡核苷酸。

【0139】 如本文所用，待根據本文所述之方法治療的「個體」包括人類或非人類動物，例如哺乳動物。哺乳動物可為例如嚙齒動物(例如大鼠或小鼠)或靈長類動物(例如猴)。在一些實施例中，個體為人類。

【0140】 「有需要之個體」包括患有、疑似患有或處於罹患與MYOC表現(例如過度表現)相關之病症(例如青光眼)之風險下的個體。在一些實施例中，個體患有或疑似患有與MYOC表現或過度表現相關之病症。在一些實施例中，個體處於罹患與MYOC表現或過度表現相關之病症的風險下。

【0141】 如本文中所使用，「目標序列」係指在基因(例如MYOC)轉錄期間形成的mRNA分子之核苷酸序列的連續部分，包括作為主要轉錄產物之RNA加工產物的mRNA。序列之目標部分將至少足夠長以用作iRNA引導之彼部分處或附近之裂解的受質。舉例而言，目標序列長度一般將為9-36個核苷酸，例如長度為15-30個核苷酸，包括其間之所有子範圍。作為非限制性實例，目標序列可為15-30個核苷酸、15-26個核苷酸、15-23個核苷酸、15-22個核苷酸、15-21個核苷酸、15-20個核苷酸、15-19個核苷酸、15-18個核苷酸、15-17個核苷酸、18-30個核苷酸、18-26個核苷酸、18-23個核苷酸、18-22個核苷酸、18-21個核苷酸、18-20個核苷酸、19-30個核苷酸、19-26個核苷酸、19-23個核苷酸、19-22個核苷酸、

19-21個核苷酸、19-20個核苷酸、20-30個核苷酸、20-26個核苷酸、20-25個核苷酸、20-24個核苷酸、20-23個核苷酸、20-22個核苷酸、20-21個核苷酸、21-30個核苷酸、21-26個核苷酸、21-25個核苷酸、21-24個核苷酸、21-23個核苷酸或21-22個核苷酸。

【0142】 如本文所用，片語「治療有效量」及「預防有效量」及其類似者係指在治療、預防或管理與MYOC表現有關之任何病症或病理學過程(例如青光眼，例如原發性開角型青光眼(POAG))中提供治療益處的量。治療有效之特定量可視此項技術中已知之因素而變化，諸如病症或病理學過程之類型、患者病史及年齡、病症或病理學過程之階段及其他療法之投與。

【0143】 在本發明之上下文中，術語「治療(treat/treatment)」及其類似術語意謂預防、延遲、減輕或緩解與有關於MYOC表現之病症相關聯的至少一種症狀，或減緩或逆轉此類病症之進展或預期進展。例如，本文中提供之方法當用於治療青光眼時可用於減少或預防如本文所述之青光眼之一或多種症狀，或降低相關病狀之風險或嚴重程度。因此，除非上下文另外明確指示，否則術語「治療」及其類似術語意欲涵蓋防治，例如預防與MYOC表現相關之病症及/或病症的症狀。治療亦可意謂與不存在治療下之預期存活期相比延長的存活期。

【0144】 疾病標記或症狀情形中之「較低」意謂此類含量中之任何降低，例如統計學上或臨床上顯著降低。降幅可為例如至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少40%，至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。降幅可低至對無此類病症之個體而言正常範圍內可接受之含量。

【0145】 如本文所使用，「MYOC」係指「肌纖蛋白」對應的mRNA(「MYOC mRNA」)或對應的蛋白質(「MYOC蛋白質」)。人類MYOC mRNA轉錄本之序列可見於SEQ ID NO: 1中。

【0146】

II. iRNA藥劑

本文描述調節(例如抑制) MYOC表現之iRNA藥劑。

【0147】 在一些實施例中，iRNA藥劑活化細胞或哺乳動物中之MYOC表現。

【0148】 在一些實施例中，iRNA藥劑包括用於抑制細胞或個體(例如哺乳動物，例如人類)中之MYOC表現的雙股核糖核酸(dsRNA)分子，其中dsRNA包括具有互補區之反義股，該互補區與MYOC表現時所形成之mRNA的至少一部分互補，且其中該互補區之長度為30個核苷酸或更小，長度一般為19-24個核苷酸，且其中dsRNA當與表現MYOC之細胞接觸時將MYOC表現抑制例如至少10%、20%、30%、40%或50%。

【0149】 MYOC表現之調節(例如抑制)可藉由例如基於PCR或分支鏈DNA (bDNA)之方法或藉由基於蛋白質之方法，諸如藉由西方墨點法來分析。細胞培養物(諸如COS細胞、ARPE-19細胞、hTERT RPE-1細胞、希拉(HeLa)細胞、原代肝細胞、HepG2細胞、原代培養細胞或來自個體之生物樣品)中之MYOC表現可如下地分析：藉由量測MYOC mRNA含量，諸如藉由bDNA或TaqMan分析，或藉由量測蛋白質含量，諸如藉由免疫螢光分析，使用例如西方墨點法或流式細胞量測技術。

【0150】 dsRNA通常包括兩個RNA股，其充分互補以在將使用dsRNA之條件下雜交形成雙螺旋結構。dsRNA之一個股(反義股)通常包括

與目標序列實質上互補且一般完全互補之互補區，該目標序列衍生自MYOC表現期間形成之mRNA的序列。另一股(有義股)通常包括與反義股互補之區域，使得兩股在適合條件下組合時雜交且形成雙螺旋結構。一般而言，雙螺旋體結構之長度為15至30 (包括15及30)，更一般為18至25 (包括18及25)，更一般為19至24 (包括19及24)且最一般為19至21 (包括19及21)個鹼基對。類似地，與目標序列互補之區的長度為15至30 (包括15及30)，更一般為18至25 (包括18及25)，更一般為19至24 (包括19及24)且最一般為19至21 (包括19及21)個核苷酸。

【0151】 在一些實施例中，dsRNA之長度為15至20 (包括15及20)個核苷酸，且在其他實施例中，dsRNA之長度為25至30 (包括25及30)個核苷酸。如一般技術者將瞭解，靶向裂解之RNA的靶向區最通常將為較大RNA分子(通常為mRNA分子)之一部分。若相關，則mRNA目標之「部分」為具有足夠長度之mRNA目標之連續序列，其為RNAi引導之裂解的受質(亦即經RISC路徑裂解)。在一些情況下，具有雙螺旋結構且短至9個鹼基對之dsRNA介導RNAi引導之RNA裂解。目標最通常將為至少15個核苷酸之長度，例如15-30個核苷酸之長度。

【0152】 熟習此項技術者亦將認識到雙螺旋體區域為dsRNA之主要功能部分，例如9至36，例如15-30個鹼基對之雙螺旋體區域。因此，在一些實施例中，在加工成具有例如15-30個鹼基對且使所要RNA靶向裂解之功能性雙螺旋而言，雙螺旋體區域大於30個鹼基對之RNA分子或RNA分子複合物為dsRNA。因此，一般熟習此項技術者應認識到，在一些實施例中，接著，miRNA為dsRNA。在一些實施例中，dsRNA不為天然存在之miRNA。在一些實施例中，適用於靶向MYOC表現之iRNA藥劑藉由裂

解較大dsRNA而不在靶細胞中產生。

【0153】 如本文所述之dsRNA可進一步包括一或多個單股核苷酸突出物。dsRNA可藉由如下文進一步論述的此項技術中已知之標準方法合成，例如藉由使用自動DNA合成器，諸如購自例如Biosearch, Applied Biosystems, Inc。

【0154】 在一些實施例中，MYOC為人類MYOC。

【0155】 在特定實施例中，dsRNA包含有義股及反義股，該有義股包含選自表2A或2B中所提供之有義序列的有義序列或由其組成，該反義股包含選自表2A或2B中所提供之反義序列的反義序列或由其組成。

【0156】 在一些態樣中，dsRNA至少包括有義股及反義股核苷酸序列，其中有義股係選自表2A或2B中所提供的序列且對應反義股係選自表2A或2B中所提供的序列。

【0157】 在此等態樣中，兩個序列中之一者與兩個序列中之另一者互補，該等序列中之一者與藉由MYOC表現產生之mRNA序列實質上互補。因而，dsRNA將包括兩個寡核苷酸，其中一個寡核苷酸描述為有義股，且第二寡核苷酸描述為相應反義股。如本文別處所描述且如此項技術中已知，與在不同寡核苷酸上相反，dsRNA之互補序列亦可作為單個核酸分子之自身互補區包含。

【0158】 熟習此項技術者熟知，具有20至23個，但尤其21個鹼基對之雙螺旋體結構的dsRNA因特別有效誘導RNA干擾而著名(Elbashir等人, *EMBO* 2001, 20:6877-6888)。然而，其他人已發現較短或較長RNA雙螺旋體結構同樣有效。

【0159】 在上述實施例中，根據表2A及2B中提供之寡核苷酸序列

的性質，本文所述之dsRNA可包括長度最少為19個核苷酸的至少一個股。可合理地預期具有表2A及2B之序列之一、但一端或兩端僅減去幾個核苷酸的較短雙螺旋體的有效性將類似於上述dsRNA。

【0160】 在一些實施例中，dsRNA具有表2A或2B之序列之一的至少15、16、17、18、19、20個或更多個連續核苷酸之部分序列。

【0161】 在一些實施例中，dsRNA具有反義序列及有義序列，該反義序列包含表2A或2B中所提供之反義序列的至少15、16、17、18或19個連續核苷酸，該有義序列包含表2A或2B中所提供之對應有義序列的至少15、16、17、18或19個連續核苷酸。

【0162】 在一些實施例中，dsRNA包含反義序列及有義序列，該反義序列包含表2A或2B中所提供之反義序列的至少15、16、17、18、19、20、21、22或23個連續核苷酸，且該有義序列包含表2A或2B中所提供之對應有義序列的至少15、16、17、18、19、20或21個連續核苷酸。

【0163】 在一些此類實施例中，dsRNA儘管包含表2A或2B中所提供之序列的僅一部分，但在抑制MYOC表現量方面，與包含表2A或2B中所提供之全長序列的dsRNA等效。在一些實施例中，相較於包含本文揭示之完全序列的dsRNA，dsRNA對MYOC表現量的抑制相差不超過5、10、15、20、25、30、35、40、45或50%抑制。

【0164】 在一些實施例中，本文所述之iRNA包含含有核苷酸序列SEQ ID NO: 2之一部分的至少15個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的反義股。在一些實施例中，本文所述之iRNA包含含有核苷酸序列SEQ ID NO: 1之相應部分的至少15個連續核苷酸、具有0或1、2或3個錯配的有義股。

[0165] 人類MYOC mRNA可具有本文所提供之SEQ ID NO: 1之序列。

[0166] 智人肌纖蛋白(MYOC) mRNA

GAGCCAGCAAGGCCACCCATCCAGGCACCTCTCAGCACAGCAGAGCTTTCCAGAGGAAGCCTCA
CCAAGCCTCTGCAATGAGGTTCTTCTGTGCACGTTGCTGCAGCTTTGGGCCTGAGATGCCAGCT
GTCCAGCTGCTGCTTCTGGCCTGCCTGGTGTGGGATGTGGGGGCCAGGACAGCTCAGCTCAGGA
AGGCCAATGACCAGAGTGGCCGATGCCAGTATACCTTCAGTGTGGCCAGTCCCAATGAATCCAG
CTGCCCAGAGCAGAGCCAGGCCATGTCAGTCATCCATAACTTACAGAGAGACAGCAGCACCCAA
CGCTTAGACCTGGAGGCCACCAAAGCTCGACTCAGCTCCCTGGAGAGCCTCCTCCACCAATTGA
CCTTGGACCAGGCTGCCAGGCCCCAGGAGACCCAGGAGGGGCTGCAGAGGGAGCTGGGCACCCT
GAGGCGGGAGCGGGACCAGCTGGAAACCCAAACCAGAGAGTTGGAGACTGCCTACAGCAACCTC
CTCCGAGACAAGTCAGTTCTGGAGGAAGAGAAGAAGCGACTAAGGCAAGAAAATGAGAATCTGG
CCAGGAGGTTGGAAAGCAGCAGCCAGGAGGTAGCAAGGCTGAGAAGGGGCCAGTGTCCCCAGAC
CCGAGACACTGCTCGGGCTGTGCCACCAGGCTCCAGAGAAGTTTCTACGTGGAATTTGGACACT
TTGGCCTTCCAGGAACTGAAGTCCGAGCTAACTGAAGTTCCTGCTTCCCGAATTTTGAAGGAGA
GCCCATCTGGCTATCTCAGGAGTGGAGAGGGAGACACCGGATGTGGAGAACTAGTTTGGGTAGG
AGAGCCTCTCACGCTGAGAACAGCAGAAACAATTACTGGCAAGTATGGTGTGTGGATGCGAGAC
CCCAAGCCCACCTACCCCTACACCCAGGAGACCACGTGGAGAATCGACACAGTTGGCACGGATG
TCCGCCAGGTTTTTGAGTATGACCTCATCAGCCAGTTTATGCAGGGCTACCCTTCTAAGGTTCA
CATACTGCCTAGGCCACTGGAAAGCACGGGTGCTGTGGTGTACTCGGGGAGCCTCTATTTCCAG
GGCGCTGAGTCCAGAACTGTCATAAGATATGAGCTGAATACCGAGACAGTGAAGGCTGAGAAGG
AAATCCCTGGAGCTGGCTACCACGGACAGTTCCCGTATTCTTGGGGTGGCTACACGGACATTGA
CTTGGCTGTGGATGAAGCAGGCCTCTGGGTCATTTACAGCACCGATGAGGCCAAAGGTGCCATT
GTCCTCTCCAAACTGAACCCAGAGAATCTGGAACTCGAACAAACCTGGGAGACAAACATCCGTA
AGCAGTCAGTCGCCAATGCCTTCATCATCTGTGGCACCTTGTACACCGTCAGCAGCTACACCTC
AGCAGATGCTACCGTCAACTTTGCTTATGACACAGGCACAGGTATCAGCAAGACCCTGACCATC
CCATTCAAGAACCGCTATAAGTACAGCAGCATGATTGACTACAACCCCCTGGAGAAGAAGCTCT
TTGCCTGGGACAACTTGAACATGGTCACTTATGACATCAAGCTCTCCAAGATGTGAAAAGCCTC
CAAGCTGTACAGGCAATGGCAGAAGGAGATGCTCAGGGCTCCTGGGGGGAGCAGGCTGAAGGGA
GAGCCAGCCAGCCAGGGCCCAGGCAGCTTTGACTGCTTTCCAAGTTTCATTAATCCAGAAGGA
TGAACATGGTCACCATCTAACTATTCAGGAATTGTAGTCTGAGGGCGTAGACAATTTCATATAA
TAAATATCCTTTATCTTCTGTCAGCATTTATGGGATGTTTAATGACATAGTTCAAGTTTTCTTG
TGATTTGGGGCAAAAGCTGTAAGGCATAATAGTTTCTTCCTGAAAACCATTGCTCTTGCATGTT
ACATGGTTACCACAAGCCACAATAAAAAGCATAACTTCTAAAGGAAGCAGAATAGCTCCTCTGG
CCAGCATCGAATATAAGTAAGATGCATTTACTACAGTTGGCTTCTAATGCTTCAGATAGAATAC
AGTTGGGTCTCACATAACCCTTTACATTGTGAAATAAAATTTTCTTACCCAA (SEQ ID NO: 1)

[0167] SEQ ID NO: 1之反向互補序列在本文中作為SEQ ID NO: 2提供：

TTGGGTAAGAAAATTTATTTCACAATGTAAAGGGTTATGTGAGACCCAACTGTATTCTATCTG
AAGCATTAGAAGCCAACTGTAGTAAATGCATCTTACTTATATTCGATGCTGGCCAGAGGAGCTA
TTCTGCTTCCTTTAGAAGTTATGCTTTTTTATTGTGGCTTGTGGTAACCATGTAACATGCAAGAG
CAATGGTTTTTCAGGAAGAAACTATTATGCCTTACAGCTTTTGCCCCAAATCACAAGAAAACTTG
AACTATGTCATTAAACATCCCATAAATGCTGACAGAAGATAAAGGATATTTATTATATGAAATT
GTCTACGCCCTCAGACTACAATTCCTGAATAGTTAGATGGTGACCATGTTCATCCTTCTGGATT
AATGAAAACTTGGAAAGCAGTCAAAGCTGCCTGGGCCCCTGGCTGGCTGGCTCTCCCTTCAGCCT
GCTCCCCCCCAGGAGCCCTGAGCATCTCCTTCTGCCATTGCCTGTACAGCTTGGAGGCTTTTCAC
ATCTTGGAGAGCTTGATGTCATAAGTGACCATGTTCAAGTTGTCCCAGGCAAAGAGCTTCTTCT
CCAGGGGGTTGTAGTCAATCATGCTGCTGTACTTATAGCGGTTCTTGAATGGGATGGTCAGGGT
CTTGCTGATACCTGTGCCTGTGTCATAAGCAAAGTTGACGGTAGCATCTGCTGAGGTGTAGCTG
CTGACGGTGTACAAGGTGCCACAGATGATGAAGGCATTGGCGACTGACTGCTTACGGATGTTTG
TCTCCCAGGTTTGTTCGAGTTCCAGATTCTCTGGGTTCAGTTTGGAGAGGACAATGGCACCTTT
GGCCTCATCGGTGCTGTAAATGACCCAGAGGCCTGCTTCATCCACAGCCAAGTCAATGTCCGTG
TAGCCACCCCAAGAATACGGGAACTGTCCGTGGTAGCCAGCTCCAGGGATTTCCTTCTCAGCCT
TTGGGTAAGAAAATTTATTTCACAATGTAAAGGGTTATGTGAGACCCAACTGTATTCTATCTG
AAGCATTAGAAGCCAACTGTAGTAAATGCATCTTACTTATATTCGATGCTGGCCAGAGGAGCTA
TTCTGCTTCCTTTAGAAGTTATGCTTTTTTATTGTGGCTTGTGGTAACCATGTAACATGCAAGAG
CAATGGTTTTTCAGGAAGAAACTATTATGCCTTACAGCTTTTGCCCCAAATCACAAGAAAACTTG
AACTATGTCATTAAACATCCCATAAATGCTGACAGAAGATAAAGGATATTTATTATATGAAATT
GTCTACGCCCTCAGACTACAATTCCTGAATAGTTAGATGGTGACCATGTTCATCCTTCTGGATT
AATGAAAACTTGGAAAGCAGTCAAAGCTGCCTGGGCCCCTGGCTGGCTGGCTCTCCCTTCAGCCT
GCTCCCCCCCAGGAGCCCTGAGCATCTCCTTCTGCCATTGCCTGTACAGCTTGGAGGCTTTTCAC
ATCTTGGAGAGCTTGATGTCATAAGTGACCATGTTCAAGTTGTCCCAGGCAAAGAGCTTCTTCT
CCAGGGGGTTGTAGTCAATCATGCTGCTGTACTTATAGCGGTTCTTGAATGGGATGGTCAGGGT
CTTGCTGATACCTGTGCCTGTGTCATAAGCAAAGTTGACGGTAGCATCTGCTGAGGTGTAGCTG
CTGACGGTGTACAAGGTGCCACAGATGATGAAGGCATTGGCGACTGACTGCTTACGGATGTTTG
TCTCCCAGGTTTGTTCGAGTTCCAGATTCTCTGGGTTCAGTTTGGAGAGGACAATGGCACCTTT
GGCCTCATCGGTGCTGTAAATGACCCAGAGGCCTGCTTCATCCACAGCCAAGTCAATGTCCGTG
TAGCCACCCCAAGAATACGGGAACTGTCCGTGGTAGCCAGCTCCAGGGATTTCCTTCTCAGCCT
TCACTGTCTCGGTATTCAGCTCATATCTTATGACAGTTCTGGACTCAGCGCCCTGGAAATAGAG
GCTCCCCGAGTACACCACAGCACCCGTGCTTTCCAGTGGCCTAGGCAGTATGTGAACCTTAGAA
GGGTAGCCCTGCATAAACTGGCTGATGAGGTCATACTCAAAAACCTGGCGGACATCCGTGCCAA
CTGTGTCGATTCTCCACGTGGTCTCCTGGGTGTAGGGGTAGGTGGGCTTGGGGTCTCGCATCCA
CACACCATACTTGCCAGTAATTGTTTCTGCTGTTCTCAGCGTGAGAGGCTCTCCTACCCAAACT
AGTTCTCCACATCCGGTGTCTCCCTCTCCACTCCTGAGATAGCCAGATGGGCTCTCCTTCAAAA
TTCGGGAAGCAGGAACTTCAGTTAGCTCGGACTTCAGTTCCTGGAAGGCCAAAGTGTCCAAATT
CCACGTAGAAACTTCTCTGGAGCCTGGTGGCACAGCCCGAGCAGTGTCTCGGGTCTGGGGACAC
TGGCCCCTTCTCAGCCTTGCTACCTCCTGGCTGCTGCTTTCCAACCTCCTGGCCAGATTCTCAT
TTTCTTGCCTTAGTCGCTTCTTCTCTTCCTCCAGAACTGACTTGTCTCGGAGGAGGTTGCTGTA
GGCAGTCTCCAACTCTCTGGTTTGGGTTTCCAGCTGGTCCCGCTCCCGCCTCAGGGTGCCCAGC
TCCCTCTGCAGCCCCTCCTGGGTCTCCTGGGGCCTGGCAGCCTGGTCCAAGGTCAATTGGTGGA
GGAGGCTCTCCAGGGAGCTGAGTCGAGCTTTGGTGGCCTCCAGGTCTAAGCGTTGGGTGCTGCT
GTCTCTCTGTAAGTTATGGATGACTGACATGGCCTGGCTCTGCTCTGGGCAGCTGGATTCATTG
GGACTGGCCACACTGAAGGTATACTGGCATCGGCCACTCTGGTCATTGGCCTTCCTGAGCTGAG
CTGTCCTGGCCCCCACATCCCACACCAGGCAGGCCAGAAGCAGCAGCTGGACAGCTGGCATCTC
AGGCCCAAAGCTGCAGCAACGTGCACAGAAGAACCTCATTGCAGAGGCTTGGTGAGGCTTCCTC
TGGAAAGCTCTGCTGTGCTGAGAGGTGCCTGGATGGGTGGCCTTGCTGGCTC (SEQ ID NO: 2)

[0168] 在一些實施例中，本文所述之iRNA包括表2A及2B中所提供之序列之一的至少15個連續核苷酸，且可視情況與獲自與MYOC中之所選序列相鄰之區域的額外核苷酸序列偶聯。

【0169】 儘管目標序列之長度一般為15-30個核苷酸，但此範圍中引導任何既定目標RNA裂解之特定序列之適用性存在廣泛變化。本文所述之多種軟體套裝及準則提供鑑別用於任何既定基因目標之最佳目標序列的指導，但亦可採用經驗方法，其中既定尺寸(作為非限制性實例，21個核苷酸)之「窗」或「遮罩」字面上或象徵性的(包括例如電子雜交)置於目標RNA序列上以鑑別可用作目標序列之尺寸範圍中的序列。藉由將序列「窗」向最初目標序列位置之上游或下游逐漸移動一個核苷酸，可鑑別下一潛在目標序列，直至鑑別出針對任何所選既定目標尺寸的可能序列之完整集合。與全身性合成偶聯且測試經鑑別序列(使用如本文所述之分析法或如此項技術中已知)以鑑別表現最佳之彼等序列的此方法可鑑別當用iRNA藥劑靶向時介導目標基因表現之最佳抑制的RNA序列。因此，經審慎考慮，可藉由將「窗」向給定序列上游或下游逐漸「移動」一個核苷酸以鑑別具有相等或更佳抑制特徵的序列來達成抑制效率之進一步最佳化。

【0170】 另外，經審慎考慮，對於例如表2A及2B中所鑑別之任何序列，可如下達成進一步優化：系統地添加或移除核苷酸以產生較長或較短序列且對彼等序列及藉由使具有較長或較短尺寸之窗自彼點沿目標RNA向上或向下行進而產生的序列進行測試。此外，將產生新候選目標之此方法與基於如此項技術中已知或如本文所述之抑制分析中之彼等目標序列測試iRNA之有效性結合可使得抑制效率進一步提高。此外，此類優化序列可如下調整：例如引入如本文所述或如此項技術中已知之經修飾核苷酸，添加或改變突出物或如此項技術中已知及/或本文中所述之其他修飾，使分子作為表現抑制劑進一步優化(例如提高血清穩定性或循環半衰期、提高熱穩定性、增強跨膜遞送、靶向特定位置或細胞類型、增加與靜

默路徑酶類之相互作用、增加自內體之釋放等)。

【0171】 在一些實施例中，本發明提供表2B之非修飾或非結合iRNA。在一些實施例中，本發明之RNAi藥劑具有如表2A中所提供之核苷酸序列，但缺乏表中所示之一或多個配位體或部分。配位體或部分(例如親脂性配位體或部分)可包括於本申請案中提供之任一位置中。

【0172】 如本文所述之iRNA可含有與目標序列之一或多個錯配。在一些實施例中，如本文所述之iRNA含有不超過3個錯配。在一些實施例中，當iRNA之反義股含有與目標序列之錯配時，錯配區域不位於互補區域之中心。在一些實施例中，當iRNA之反義股含有與目標序列之錯配時，錯配侷限於互補區之5'端或3'端的最後5個核苷酸內。舉例而言，對於與MYOC區域互補的23個核苷酸之iRNA藥劑RNA股，該RNA股在中心13個核苷酸內一般不含任何錯配。本文所述之方法或此項技術中已知之方法可用於判定含有與目標序列之錯配的iRNA是否有效地抑制MYOC表現。考慮具有錯配之iRNA在抑制MYOC表現中之功效功效係重要的，尤其在已知MYOC基因中之特定互補區在群體內具有多態序列變異時。

【0173】 在一些實施例中，dsRNA之至少一個末端具有1至4個，通常1或2個核苷酸之單股核苷酸突出物。在一些實施例中，具有至少一個核苷酸突出物之dsRNA相對於其鈍端對應物具有優良抑制特性。在一些實施例中，iRNA之RNA (例如dsRNA)經化學修飾以增強穩定性或其他有益特徵。本發明提供之核酸可藉由此項技術中充分確立之方法合成及/或修飾，諸如「Current protocols in nucleic acid chemistry」, Beaucage, S.L.等人(編), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA中所述之彼等方法，該文獻特此以引用的方式併入本文中。修飾包括例如(a)末端修

飾，例如5'端修飾(磷酸化、結合、反向鍵聯等)、3'端修飾(結合、DNA核苷酸、反向鍵聯等)，(b)鹼基修飾，例如用穩定鹼基、失穩化鹼基或與譜系擴增之搭配物形成鹼基配對之鹼基置換，移除鹼基(無鹼基核苷酸)或經結合的鹼基，(c)糖修飾(例如在2'位置或4'位置處或具有非環狀糖)或糖置換，以及(d)主鏈修飾，包括磷酸二酯鍵聯之修飾或置換。適用於本發明之RNA化合物的特定實例包括但不限於含有經修飾主鏈或不含天然核苷間鍵聯之RNA。具有經修飾之主鏈之RNA尤其包括主鏈中不具有磷原子之彼等RNA。出於本說明書之目的，且如此項技術中有時提及，核苷內主鏈中不具有磷原子之經修飾之RNA亦可視為寡核苷。在特定實施例中，經修飾RNA之核苷間主鏈中將具有磷原子。

【0174】 經修飾之dsRNA主鏈包括例如硫代磷酸酯；對掌性硫代磷酸酯；二硫代磷酸酯；磷酸三酯；胺基烷基磷酸三酯；甲基及其他烷基膦酸酯，包括3'-伸烷基膦酸酯及對掌性膦酸酯；亞膦酸酯；胺基磷酸酯，包括3'-胺基胺基磷酸酯及胺基烷基胺基磷酸酯；硫羰基胺基磷酸酯；硫羰基烷基磷酸三酯；具有標準3'-5'鍵聯之硼烷磷酸酯；此等物之2'-5'鍵聯類似物，及具有反轉極性者，其中相鄰的核苷單元對為3'-5'至5'-3'或2'-5'至5'-2'鍵聯。亦包括各種鹽、混合鹽及游離酸形式。

【0175】 教示上述含磷鍵之製備的代表性美國專利包括但不限於美國專利第3,687,808號；第4,469,863號；第4,476,301號；第5,023,243號；第5,177,195號；第5,188,897號；第5,264,423號；第5,276,019號；第5,278,302號；第5,286,717號；第5,321,131號；第5,399,676號；第5,405,939號；第5,453,496號；第5,455,233號；第5,466,677號；第5,476,925號；第5,519,126號；第5,536,821號；第5,541,316號；第

5,550,111 號 ； 第 5,563,253 號 ； 第 5,571,799 號 ； 第 5,587,361 號 ； 第 5,625,050 號 ； 第 6,028,188 號 ； 第 6,124,445 號 ； 第 6,160,109 號 ； 第 6,169,170 號 ； 第 6,172,209 號 ； 第 6,239,265 號 ； 第 6,277,603 號 ； 第 6,326,199 號 ； 第 6,346,614 號 ； 第 6,444,423 號 ； 第 6,531,590 號 ； 第 6,534,639 號 ； 第 6,608,035 號 ； 第 6,683,167 號 ； 第 6,858,715 號 ； 第 6,867,294 號 ； 第 6,878,805 號 ； 第 7,015,315 號 ； 第 7,041,816 號 ； 第 7,273,933號；第7,321,029號；及美國專利RE39464，該等文獻各自以引用的方式併入本文中。

【0176】 其中不包括磷原子之經修飾之RNA主鏈具有由短鏈烷基或環烷基核苷間鍵、混合雜原子及烷基或環烷基核苷間鍵，或一或多個短鏈雜原子或雜環核苷間鍵形成之主鏈。此等物包括具有以下之彼等物：味啉基鍵聯(部分地由核苷之糖部分形成)；矽氧烷主鏈；硫化物、亞碸及碸主鏈；甲醯基及硫甲醯基主鏈；亞甲基甲醯基及硫代甲乙醯基主鏈；含烯烴主鏈；胺基磺酸酯主鏈；亞甲基亞胺基及亞甲基肼基主鏈；磺酸酯及磺醯胺主鏈；醯胺主鏈；及具有混合N、O、S及CH_2組成部分之其他主鏈。

【0177】 教示上述含寡核苷之製備的代表性美國專利包括但不限於美國專利第5,034,506號；第5,166,315號；第5,185,444號；第5,214,134號；第5,216,141號；第5,235,033號；第5,64,562號；第5,264,564號；第5,405,938 號 ； 第 5,434,257 號 ； 第 5,466,677 號 ； 第 5,470,967 號 ； 第 5,489,677 號 ； 第 5,541,307 號 ； 第 5,561,225 號 ； 第 5,596,086 號 ； 第 5,602,240 號 ； 第 5,608,046 號 ； 第 5,610,289 號 ； 第 5,618,704 號 ； 第 5,623,070 號 ； 第 5,663,312 號 ； 第 5,633,360 號 ； 第 5,677,437 號 ； 及 第 5,677,439號，各文獻以引用的方式併入本文中。

【0178】 在適於或預期用於iRNA中之其他RNA模擬物中，核苷酸單元之糖及核苷間鍵(亦即主鏈)置換為新基團。鹼基單元維持與適當核酸標靶化合物雜交。一種此類寡聚化合物，已展示具有極佳雜交特性之RNA模擬物，稱為肽核酸(PNA)。在PNA化合物中，RNA之糖主鏈置換為含有醯胺之主鏈，特定言之胺基乙基甘胺酸主鏈。保留核鹼基且直接或間接結合至主鏈之醯胺部分的氮雜氮原子。教示製備PNA化合物之代表性美國專利包括(但不限於)美國專利第5,539,082號；第5,714,331號；及第5,719,262號，該等專利各以引用的方式併入本文中。PNA化合物之進一步教示可見於例如Nielsen等人, Science, 1991, 254, 1497-1500中。

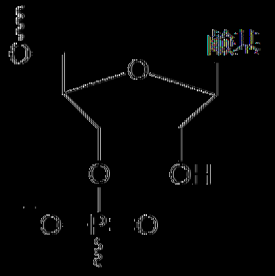
【0179】 本發明提供之一些實施例包括具有硫代磷酸酯主鏈之RNA及具有雜原子主鏈之寡核苷，且特定言之，上述美國專利第5,489,677號中之--CH_2--NH--CH_2--、--CH_2--N(CH_3)--O--CH_2-- [稱為亞甲基(甲基亞胺基)或MMI主鏈]、--CH_2--O--N(CH_3)--CH_2--、--CH_2--N(CH_3)--N(CH_3)--CH_2--及--N(CH_3)--CH_2--CH_2-- [其中原生磷酸二酯主鏈表示為--O--P--O--CH_2--]，及上述美國專利第5,602,240號中之醯胺主鏈。在一些實施例中，本文所提供之RNA具有上述美國專利第5,034,506號之味啉基主鏈結構。

【0180】 經修飾的RNA亦可含有一或多個經取代糖部分。本文提供之iRNA (例如dsRNA)可在2'位置處包括以下中之一者：OH；F；O-、S-或N-烷基；O-、S-或N-烯基；O-、S-或N-炔基；或O-烷基-O-烷基，其中烷基、烯基及炔基可為經取代或未經取代之C_1至C_{10}烷基或C_2至C_{10}烯基及炔基。例示性適合修飾包括O[(CH_2)$_n$O]$_m$$CH_3$、O($CH_2$).$_n$$OCH_3$、O($CH_2$)$_n$$NH_2$、O($CH_2$)$_n$$CH_3$、O($CH_2$)$_nONH_2$及O($CH_2$)$_n$ON[($CH_2$)$_n$$CH_3$)]$_2$，

其中n及m為1至約10。在其他實施例中，dsRNA在2'位置處包括以下中之一者：C_1至C_{10}低碳數烷基、經取代之低碳數烷基、烷芳基、芳烷基、O-烷芳基或O-芳烷基、SH、SCH_3、OCN、Cl、Br、CN、CF_3、OCF_3、$SOCH_3$、SO_2CH_3、ONO_2、NO_2、N_3、NH_2、雜環烷基、雜環烷芳基、胺基烷基胺基、聚烷基胺基、經取代之矽烷基、RNA裂解基團、報導基團、嵌入劑、改良iRNA之藥物動力學特性之基團，或改良iRNA之藥效學特性之基團，及具有類似特性之其他取代基。在一些實施例中，修飾包括2'-甲氧基乙氧基(2'-O--$CH_2CH_2OCH_3$，亦稱為2'-O-(2-甲氧基乙基)或2'-MOE) (Martin等人, *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78:486-504)，亦即，烷氧基-烷氧基。另一例示性修飾為2'-二甲基胺基氧基乙氧基，亦即，$O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$基團，亦稱為2'-DMAOE，及2'-二甲基胺基乙氧基乙氧基(在此項技術中亦稱為2'-O-二甲基及胺基乙氧基乙基或2'-DMAEOE)，亦即，2'-O-CH_2-O-CH_2-$N(CH_2)_2$。

【0181】 在其他實施例中，iRNA藥劑包含一或多個(例如約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個)非環狀核苷酸(或核苷)。在某些實施例中，有義股或反義股或有義股及反義股兩者每股包括少於五個非環狀核苷酸(例如每股四個、三個、兩個或一個非環狀核苷酸)。一或多個非環狀核苷酸可存在於例如iRNA藥劑之有義股或反義股或兩股之雙股區中；iRNA藥劑之有義股或反義股或兩股之5'端、3'端、5'與3'端處。在一些實施例中，一或多個非環狀核苷酸存在於有義股或反義股或兩者之位置1至8處。在一些實施例中，一或多個非環狀核苷酸存在於反義股之5'端之位置4至10 (例如位置6至8)處的反義股中。在一些實施例中，一或多個非環狀核苷酸存在於iRNA藥劑之一個或兩個3'端突出物處。

[0182] 如本文所用之術語「非環狀核苷酸」或「非環狀核苷」係指具有非環狀糖，例如非環狀核糖的任何核苷酸或核苷。例示性非環狀核苷酸或核苷可包括核鹼基，例如天然存在或經修飾之核鹼基(例如如本文所述之核鹼基)。在某些實施例中，核糖碳(C1、C2、C3、C4或C5)中任一者之間的鍵獨立地或組合地不存在於核苷酸中。在一些實施例中，核糖環之C2-C3碳之間的鍵不存在，例如非環狀2'-3'-斷-核苷酸單體。在其他實施例中，C1-C2、C3-C4或C4-C5之間的鍵不存在(例如1'-2'、3'-4'或4'-5'-斷核苷酸單體)。例示性非環狀核苷酸揭示於US 8,314,227中，其以全文引用的方式併入本文中。舉例而言，非環狀核苷酸可包括US 8,314,227之圖1-2中之單體D-J中之任一者。在一些實施例中，非環狀核苷酸包括以下單體：



其中鹼基為核鹼基，例如天然存在或經修飾之核鹼基(例如如本文所述之核鹼基)。

[0183] 在某些實施例中，非環狀核苷酸可例如藉由使非環狀核苷酸偶合至另一部分(尤其例如配位體(例如GalNAc、膽固醇配位體)、烷基、多元胺、糖、多肽)經修飾或衍生。

[0184] 在其他實施例中，iRNA藥劑包括一或多個非環狀核苷酸及一或多個LNA (例如如本文所述之LNA)。舉例而言，一或多個非環狀核苷酸及/或一或多個LNA可存在於有義股、反義股或兩者中。一個股中非環狀核苷酸之數目可與相對股中LNA之數目相同或不同。在某些實施例

中，有義股及/或反義股包含少於五個位於雙股區或3'-突出物中之LNA(例如四個、三個、兩個或一個LNA)。在其他實施例中，一個或兩個LNA位於有義股之雙股區或3'-突出物中。或者，或組合的，有義股及/或反義股包含少於五個在雙股區或3'-突出物中之非環狀核苷酸(例如四個、三個、兩個或一個非環狀核苷酸)。在一些實施例中，iRNA藥劑之有義股在有義股之3'-突出物中包含一個或兩個LNA，且在iRNA藥劑之反義股之雙股區中包含一或兩個非環狀核苷酸(例如在反義股之5'端的位置4至10 (例如位置6-8))。

【0185】 在其他實施例中，iRNA藥劑中包括一或多個非環狀核苷酸(單獨或外加一或多個LNA)引起以下中之一或多者(或全部)：(i)脫靶效應降低；(ii) RNAi中之隨從股參與減少；(iii)引導股對其目標mRNA之特異性提高；(iv)微RNA脫靶效應降低；(v)穩定性提高；或(vi) iRNA分子之抗分解性提高。

【0186】 其他修飾包括2'-甲氧基(2'-OCH_3)、2'-5胺基丙氧基(2'-$OCH_2CH_2CH_2NH_2$)及2'-氟(2'-F)。亦可在iRNA之RNA上的其他位置處進行類似修飾，尤其是3'端核苷酸上或2'-5'連接dsRNA中之糖之3'位置及5'端核苷酸之5'位置。iRNA亦可具有糖模擬物，諸如環丁基部分置換戊呋喃糖。教示此類經修飾糖結構之製備的代表性美國專利包括但不限於美國專利第4,981,957號；5,118,800號；第5,319,080號；第5,359,044號；第5,393,878號；第5,446,137號；第5,466,786號；第5,514,785號；第5,519,134號；第5,567,811號；第5,576,427號；第5,591,722號；第5,597,909號；第5,610,300號；第5,627,053號；第5,639,873號；第5,646,265號；第5,658,873號；第5,670,633號；及第5,700,920號，其中

某些專利與本申請案共同擁有，且該等專利各自以引用的方式併入本文中。

【0187】 iRNA亦可包括核鹼基(此項技術中通常簡稱為「鹼基」)修飾或取代。如本文中所使用，「未經修飾」或「天然」核鹼基包括嘌呤鹼基腺嘌呤(A)及鳥嘌呤(G)，及嘧啶鹼基胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)及尿嘧啶(U)。經修飾之核鹼基包括其他合成及天然核鹼基，諸如去氧胸腺嘧啶(dT)、5-甲基胞嘧啶(5-me-C)、5-羥基甲基胞嘧啶、黃嘌呤、次黃嘌呤、2-胺基腺嘌呤、腺嘌呤及鳥嘌呤之6-甲基及其他烷基衍生物、腺嘌呤及鳥嘌呤之2-丙基及其他烷基衍生物、2-硫基尿嘧啶、2-硫基胸腺嘧啶及2-硫基胞嘧啶、5-鹵基尿嘧啶及胞嘧啶、5-丙炔基尿嘧啶及胞嘧啶、6-偶氮尿嘧啶、胞嘧啶及胸腺嘧啶、5-尿嘧啶(假尿嘧啶)、4-硫尿嘧啶、8-鹵基、8-胺基、8-硫醇、8-硫代烷基、8-羥基及其他在8號位經取代之腺嘌呤及鳥嘌呤、5-鹵基(尤其5-溴、5-三氟甲基及其他在5號位經取代之尿嘧啶及胞嘧啶)、7-甲基鳥嘌呤及7-甲基腺嘌呤、8-氮雜鳥嘌呤及8-氮雜腺嘌呤、7-去氮雜鳥嘌呤及7-去氮雜腺嘌呤以及3-去氮雜鳥嘌呤及3-去氮雜腺嘌呤。

【0188】 其他核鹼基包括美國專利第3,687,808號中所揭示之彼等核鹼基；Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P.編 Wiley-VCH, 2008中所揭示之彼等核鹼基；The Concise Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 第858-859頁, Kroschwitz, J. L編, John Wiley & Sons, 1990中所揭示之彼等核鹼基；Englisch等人, *Angewandte Chemie*, 國際版, 1991, 30, 613所揭示之此等核鹼基；及Sanghvi, Y S., 第15章, *dsRNA Research and*

Applications, 第289-302頁, Crooke, S. T.及Lebleu, B.編, CRC Press, 1993中所揭示之彼等核鹼基。此等核鹼基中的某些核鹼基特別適用於增加本發明所提供之寡聚化合物的結合親和力。此等核鹼基包括在5號位經取代之嘧啶、6-氮雜嘧啶及在N-2、N-6及0-6號位經取代之嘌呤，包括2-胺基丙基腺嘌呤、5-丙炔基尿嘧啶及5-丙炔基胞嘧啶。5-甲基胞嘧啶取代已顯示可使核酸雙螺旋體穩定性提高0.6至1.2℃ (Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T.及Lebleu, B.編, DsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, 第276-278頁)且為例示性鹼基取代，更尤其與2'-O-甲氧基乙基糖修飾組合時。

【0189】 教示某些上述經修飾核鹼基以及其他經修飾核鹼基之代表性美國專利包括但不限於上述美國專利第3,687,808號，以及美國專利第4,845,205 號 ； 5,130,30 號 ； 第 5,134,066 號 ； 第 5,175,273 號 ； 第 5,367,066 號 ； 第 5,432,272 號 ； 第 5,457,187 號 ； 第 5,459,255 號 ； 第 5,484,908 號 ； 第 5,502,177 號 ； 第 5,525,711 號 ； 第 5,552,540 號 ； 第 5,587,469號；第5,594,121, 5,596,091號；第5,614,617號；第5,681,941號；第6,015,886號；第6,147,200號；第6,166,197號；第6,222,025號；第6,235,887 號 ； 第 6,380,368 號 ； 第 6,528,640 號 ； 第 6,639,062 號 ； 第 6,617,438號；第7,045,610號；第7,427,672號；及第7,495,088號，其各自以引用的方式併入本文中，及美國專利第5,750,692號，該專利亦以引用的方式併入本文中。

【0190】 iRNA之RNA亦可經修飾以包括一或多個(例如約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多個)雙環糖部分。「雙環糖」為藉由兩個原子之橋聯修飾之呋喃醣基環。「雙環核苷」(「BNA」)為具有糖部分

之核苷，該糖部分包含連接糖環之兩個碳原子的橋鍵，藉此形成雙環系統。在某些實施例中，橋鍵連接糖環之4'-碳與2'-碳。因此，在一些實施例中，本發明之試劑可包括一或多個鎖定核酸(LNA) (在本文中亦稱為「鎖核苷酸」)。在一些實施例中，鎖定核酸為具有經修飾核糖部分之核苷酸，其中核糖部分包含連接例如2'及4'碳的額外橋鍵。此結構將核糖有效地「鎖定」為3'-內結構構形。鎖定核酸添加至siRNA中已顯示可增加血清中的siRNA穩定性、增加熱穩定性及減少脫靶效應(Elmen, J.等人, (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447; Mook, OR.等人, (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843; Grunweller, A. 等人, (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193)。

【0191】 用於本發明之聚核苷酸的雙環核苷之實例包括但不限於包含4'與2'核糖基環原子之間的橋鍵的核苷。在某些實施例中，本發明之反義聚核苷酸試劑包括一或多個包含4'至2'橋鍵之雙環核苷。此類4'至2'橋接雙環核苷之實例包括但不限於4'-(CH2)—O-2' (LNA)；4'-(CH2)—S-2'；4'-(CH2)2—O-2' (ENA)；4'-CH(CH3)—O-2' (亦稱作「受限制的乙基」或「cEt」)及4'-CH(CH2OCH3)—O-2' (及其類似物；參見例如美國專利第7,399,845號)；4'-C(CH3)(CH3)—O-2' (及其類似物；參見例如美國專利第8,278,283號)；4'-CH2—N(OCH3)-2' (及其類似物；參見例如美國專利第8,278,425號)；4'-CH2—O—N(CH3)-2' (參見例如美國專利公開案第2004/0171570號)；4'-CH2—N(R)—O-2'，其中R為H、C1-C12烷基或保護基(參見例如美國專利第7,427,672號)；4'-CH2—C(H)(CH3)-2' (參見例如Chattopadhyaya等人, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118-134)；及4'-CH2—C(═CH2)-2' (及其類似物；參見例如美國專利第8,278,426號)。前述中之

每一者之內容以引用的方式併入本文中以用於本文提供之方法。教示鎖定核酸製備的代表性美國專利包括但不限於以下：美國專利第6,268,490號；第6,670,461號；第6,794,499號；第6,998,484號；第7,053,207號；第7,084,125號；第7,399,845號及第8,314,227號，其各自以全文引用的方式併入本文中。例示性LNA包括但不限於2',4'-C亞甲基雙環核苷酸(參見例如Wengel等人，國際PCT5公開案第WO 00/66604號及第WO 99/14226號)。

【0192】 前述雙環核苷中之任一者可製備為具有一或多種立體化學糖組態，包括例如α-L-核呋喃糖及β-D-核呋喃糖(參見WO 99/14226)。

【0193】 本發明之RNAi劑亦可經修飾以包括一或多個受限制乙基核苷酸。如本文所用，「受限制乙基核苷酸」或「cEt」為包含雙環糖部分之鎖定核酸，該雙環糖部分包含4'-CH(CH3)-0-2'橋。在一些實施例中，受限制乙基核苷酸呈在本文中稱為「S-cEt」之S構形。

【0194】 本發明之RNAi劑亦可包括一或多個「構形受限核苷酸」(「CRN」)。CRN為核苷酸類似物，其具有連接核糖之C2'與C4'碳或核糖之C3'與C5'碳的連接子。CRN將核糖環鎖定成穩定構形且提高對mRNA之雜交親和力。連接子的長度足以將氧置放於對於穩定性及親和力最佳之位置中，從而產生較少核糖環皺折(puckering)。

【0195】 教示某些上述CRN製備的代表性公開案包括但不限於US 2013/0190383；及WO 2013/036868，其中每一者之內容以引用的方式併入本文中以用於本文提供之方法。

【0196】 在一些實施例中，本發明之RNAi劑包含一或多個為解鎖核酸(UNA)核苷酸之單體。UNA為解鎖非環狀核酸，其中已移除糖中之

任一鍵，從而形成解鎖「糖」殘基。在一個實例中，UNA亦涵蓋C1'-C4'之間的鍵(亦即，C1'與C4'碳之間的共價碳-氧-碳鍵)已移除的單體。在另一實例中，糖之C2'-C3'鍵(亦即，C2'與C3'碳之間的共價碳-碳鍵)已移除(參見*Nuc. Acids Symp. Series*, 52, 133-134 (2008)及Fluiter等人，*Mol. Biosyst.*, 2009, 10, 1039)。

【0197】教示UNA製備的代表性美國公開案包括但不限於US8,314,227；及美國專利公開案第2013/0096289號；第2013/0011922號；及第2011/0313020號，其中每一者之內容以引用的方式併入本文中以用於本文提供之方法。

【0198】在其他實施例中，iRNA藥劑包括一或多個(例如約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個) G-鉗核苷酸。G-鉗核苷酸為經修飾的胞嘧啶類似物，其中修飾賦予雙螺旋體內之互補鳥嘌呤的沃森-克里克(Watson-Crick)與胡斯坦(Hoogsteen)面以氫鍵鍵結能力，參見例如Lin及Matteucci, 1998, *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 8531-8532。寡核苷酸內之單個G-鉗類似物取代當與互補寡核苷酸雜交時，可引起實質上增強的螺旋熱穩定性及錯配辨別。此類核苷酸納入iRNA分子中可引起對核酸目標、互補序列或模板股之親和力及特異性提高。

【0199】RNA分子末端的潛在穩定化修飾可包括N-(乙醯基胺基己醯基)-4-羥基脯胺醇(Hyp-C6-NHAc)、N-(己醯基-4-羥基脯胺醇(Hyp-C6)、N-(乙醯基-4-羥基脯胺醇(Hyp-NHAc)、胸苷-2'-O-去氧胸苷(醚)、N-(胺基己醯基)-4-羥基脯胺醇(Hyp-C6-胺基)、2-二十二烷醯基-尿苷-3"-磷酸酯、反向鹼基dT (idT)及其他。此修飾之揭示內容可見於PCT公開案第WO 2011/005861號中。

【0200】 本發明之RNAi劑之其他修飾包括5'磷酸酯或5'磷酸酯模擬物，例如RNAi劑之反義股上的5'末端磷酸酯或磷酸酯模擬物。適合的磷酸酯模擬物揭示於例如US 2012/0157511中，其內容以引用的方式併入本文中以用於本文提供之方法。在一個實施例中，本發明之雙股RNAi藥劑進一步在反義股之5'核苷酸包含5'-磷酸酯或5'-磷酸酯模擬物。在另一個實施例中，雙股RNAi藥劑進一步在反義股之5'核苷酸包含5'-磷酸酯模擬物。在一個特定實施例中，5'-磷酸酯模擬物為5'-乙烯基膦酸酯(5'-VP)。在一個實施例中，磷酸酯模擬物為5'-環丙基膦酸酯(VP)。在一些實施例中，雙股iRNA藥劑之反義股的5'端不含有5'-乙烯基膦酸酯(VP)。

【0201】 在一個實施例中，至少一個經修飾之核苷酸係選自由以下組成之群：去氧核苷酸、2'-O-甲基修飾之核苷酸、2'-氟修飾之核苷酸、2'-去氧修飾之核苷酸、二醇修飾之核苷酸(GNA)(例如Ggn、Cgn、Tgn或Agn)、具有2'磷酸酯之核苷酸(例如G2p、C2p、A2p或U2p)，及乙烯基膦酸酯核苷酸；以及其組合。在其他實施例中，表5及6中之各種雙螺旋體可經特定修飾以提供本發明之另一種雙股iRNA藥劑。在一個實例中，各有義雙螺旋體之3'端可如下修飾：移除3'端L96配位體且使三個3'端核苷酸之間的兩個磷酸二酯核苷酸間鍵聯與硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯發生交換。亦即，下式之有義序列的三個3'端核苷酸(N)：

5'- N1-… -Nn-2Nn-1NnL96 3'

可置換為

5'- N1-… -Nn-2sNn-1sNn 3'。

【0202】 RNA標靶可具有標靶RNA之核苷酸序列區域或跨距，該等區域比RNA標靶之其他區域相對更容易或更適合經由RNA干擾來介導

RNA標靶裂解，該RNA干擾係藉由RNAi藥劑對該區域的結合來誘導。在此類「熱點區域」(或簡稱「熱點」)內對RNA干擾的敏感性增加意謂靶向該區域的iRNA藥劑在誘導iRNA干擾方面的功效可能高於靶向標靶RNA之其他區域的iRNA藥劑。舉例而言，不受理論束縛，標靶RNA之標靶區域的可及性可影響iRNA藥劑靶向該區域的功效，其中一些熱點區域的可及性增加。二級結構，例如RNA標靶中(例如熱點區域內或附近)形成的二級結構，可影響iRNA藥劑結合標靶區域及誘導RNA干擾的能力。

【0203】 根據本發明之某些態樣，iRNA藥劑可設計成靶向本文所述之任一種標靶RNA之熱點區域，包括標靶RNA的任何已鑑別部分(例如特定外顯子)。如本文所用，熱點區域可指標靶RNA序列之約19-200、19-150、19-100、19-75、19-50、21-200、21-150、21-100、21-75、21-50、50-200、50-150、50-100、50-75、75-200、75-150、75-100、100-200或100-150個核苷酸區域，相對於靶向相同標靶RNA之其他區域，使用RNAi藥劑靶向該核苷酸區域提供可觀測到的更高有效靜默機率。根據本發明之某些態樣，熱點區域可包含標靶RNA的有限區域，且在一些情況下，可包含標靶的實質上有限區域，包括例如標靶RNA的小於一半長度，諸如標靶RNA長度的約5%、10%、15%、20%、25%或30%。反之，據以與熱點比較的其他區域可累積地包含至少大部分的標靶RNA長度。舉例而言，其他區域可累積地包含標靶RNA長度的至少約60%、或至少約70%、或至少約80%、或至少約90%、或至少約95%。

【0204】 可利用活體外或活體內篩選分析法獲得的功效資料，憑經驗評價標靶RNA的比較區域以鑑別出熱點。舉例而言，可根據有效iRNA藥劑(例如被抑制的靶基因表現量，諸如根據mRNA表現或蛋白質表現所

量測)結合各區域的頻率來比較靶向跨越標靶RNA之不同區域的RNAi藥劑。一般而言，可藉由觀測多種有效RNAi藥劑群集結合至RNA標靶之有限區域來識別熱點。因此，可藉由觀測iRNA藥劑的功效來充分表徵熱點，該等iRNA藥劑累積跨越被鑑別為熱點之標靶區域的至少約60%，諸如該區域長度的約70%、約80%、約90%或約95%或更多，包括該區域的兩端(亦即，iRNA藥劑靶向該區域內的至少約60%、70%、80%、90%或95%或更多核苷酸，包括該區域之各端的核苷酸)。根據本發明之一些態樣，對該區域(例如剩餘不超過約50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%或5% mRNA)展現至少約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%抑制的iRNA藥劑可鑑別為有效的。

【0205】 亦可利用定義尺寸(例如25、30、40、50、60、70、80、90或100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200 nts)之不同區域之抑制量測結果的定量比較，評估靶向RNA區域的順應性。舉例而言，可測定各區域的平均抑制程度且可比較各區域的平均值。熱點區域內的平均抑制程度可實質上高於所有評價區域之平均抑制程度的平均值。根據一些態樣，熱點區域的平均抑制程度可比平均抑制程度的平均值高至少約10%、20%、30%、40%或50%。根據一些態樣，熱點區域的平均抑制程度可比平均抑制程度的平均值高至少約1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9或2.0個標準差。平均值抑制程度可提高統計顯著(例如$p<0.05$)量。根據一些態樣，熱點區域內的各抑制量測值可高於臨限量(例如等於或低於剩餘mRNA的臨限量)。根據一些態樣，該區域內的各抑制量測值可實質上高於所有量測區域之所有抑制量測值的平均值。舉例而言，熱點區域的各抑制量測值可比所有抑制量測值之平均值高

至少約10%、20%、30%、40%或50%。根據一些態樣，各抑制量測值可比所有抑制量測值之平均值高至少約1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9或2.0個標準差。各抑制量測值可比所有抑制量測值之平均值高統計顯著(例如$p<0.05$)量。熱點評價標準可包含相容之上述標準的不同組合(例如至少約第一量的平均抑制程度且抑制量測值不低於小於第一量之第二量的臨限水準)。

【0206】 因此，明確考慮了較佳可選擇靶向標靶RNA之熱點區域的任何iRNA藥劑，包括本文所述之特定例示性iRNA藥劑，用於對標靶mRNA誘導RNA干擾，因為相對於靶向不為熱點區域的區域，靶向此類熱點區域可能展現穩定的抑制反應。靶向基本上重疊(例如靶序列長度的至少約70%、75%、80%、85%、90%、95%)之靶序列或較佳完全存在於熱點區域內之靶序列的RNAi藥劑可被認為靶向熱點區域。本發明之RNA標靶的熱點區域可包括其中本文所揭示之資料展現有效RNAi藥劑靶向頻率較高的任何區域，包括根據本文中在別處所述之任一標準的區域，不論此類熱點區域的範圍是否被明確指定。

【0207】 在各種實施例中，本發明之dsRNA藥劑靶向編碼MYOC之mRNA的熱點區域。

【0208】

III. iRNA模體

在本發明之某些態樣中，本發明之雙股RNAi藥劑包括具有化學修飾之藥劑，該等化學修飾如例如WO 2013/075035中所揭示，其內容以引用的方式併入本文中以用於本文提供之方法。如本文及WO 2013/075035中所示，可藉由將在三個連續核苷酸上具有三個相同修飾之一或多個模體引

入至RNAi藥劑之有義股或反義股中，尤其在裂解位點處或附近而獲得優良結果。在一些實施例中，RNAi藥劑之有義股及反義股可以其他方式完全經修飾。此等模體之引入中斷有義股或反義股之修飾模式(若存在)。RNAi藥劑可視情況與親脂性部分或配位體，例如C16部分或配位體結合，例如在有義股上。RNAi藥劑可視情況經(S)-二醇核酸(GNA)修飾，例如在反義股之一或多個殘基上經修飾。所得RNAi藥劑呈現優良基因沉默活性。

【0209】 在一些實施例中，有義股序列可為由式(I)表示：

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

其中：

i及j各自獨立地為0或1；

p及q各自獨立地為0至6；

各N_a獨立地表示包含0至25個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列，各序列包含至少兩個經不同方式修飾之核苷酸；

各N_b獨立地表示包含0至10個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列；

各n_p及n_q獨立地表示突出端核苷酸；

其中N_b及Y不具有相同的修飾；且

XXX、YYY及ZZZ各自獨立地表示三個連續核苷酸上具有三種相同修飾的一個模體。在一些實施例中，YYY皆為經2'-F修飾之核苷酸。

【0210】 在一些實施例中，N_a及/或N_b包含交替模式之修飾。

【0211】 在一些實施例中，YYY模體存在於有義股之裂解位點處或附近。舉例而言，當RNAi藥劑具有長度為17至23個核苷酸的雙螺旋體區域時，YYY模體可存在於有義股之裂解位點處或附近(例如：可存在於位

置6、7、8；7、8、9；8、9、10；9、10、11；10、11、12或11、12、13處)，計數始於5'端的第1個核苷酸；或視情況，計數始於雙螺旋體區域內相對於5'端的第1個成對核苷酸。

【0212】 在一些實施例中，i為1且j為0，或i為0且j為1，或i與j均為1。有義股因此可由下式表示：

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

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

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

【0213】 當有義股由式(Ib)表示時，N_b表示包含0-10、0-7、0-5、0-4、0-2或0個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。各N_a可獨立地表示包含2-20、2-15或2-10個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0214】 當有義股表示為(Ic)時，N_b表示包含0-10、0-7、0-5、0-4、0-2或0個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。各N_a可獨立地表示包含2-20、2-15或2-10個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0215】 當有義股表示為式(Id)時，各N_b獨立地表示包含0-10、0-7、0-5、0-4、0-2或0個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。在一些實施例中，N_b為0、1、2、3、4、5或6。各N_a可獨立地表示包含2-20、2-15或2-10個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0216】 X、Y及Z中之每一者可彼此相同或不同。

【0217】 在其他實施例中，i為0且j為0，且有義股可由下式表示：

5' n_p-N_a-YYY- N_a-n_q 3' (Ia)。

【0218】 當有義股由式(Ia)表示時，各N_a可獨立地表示包含2-20、2-15或2-10個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0219】 在一些實施例中，RNAi之反義股序列可由式(Ie)表示：

5' n_q'-N_a'-(Z'Z'Z')$_k$-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-(X'X'X')$_l$-N'$_a$-n_p' 3' (Ie)

其中：

k及l各自獨立地為0或1；

p'及q'各自獨立地為0至6；

各N_a'獨立地表示包含0至25個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列，各序列包含至少兩個經不同方式修飾之核苷酸；

各N_b'獨立地表示包含0至10個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列；

各n_p'及n_q'獨立地表示突出物核苷酸；

其中N_b'及Y'不具有相同修飾；

且

X'X'X'、Y'Y'Y'及Z'Z'Z'各自獨立地表示三個連續核苷酸上之三種相同修飾中之一者。

【0220】 在一些實施例中，N_a'及/或N_b'包含交替模式之修飾。

【0221】 Y'Y'Y'模體存在於反義股之裂解位點處或附近。因此，當RNAi藥劑具有長度為17-23個核苷酸的雙螺旋體區域時，Y'Y'Y'模體可存在於反義股之位置9、10、11；10、11、12；11、12、13；12、13、14；或13、14、15處，其中計數始於5'端的第1個核苷酸開始；或視情況，計數始於雙螺旋體區域內相對於5'端的第1個成對核苷酸。在一些實施例中，Y'Y'Y'模體存在於位置11、12、13處。

【0222】 在一些實施例中，Y'Y'Y'模體皆為經2'-OMe修飾之核苷酸。

【0223】 在一個實施例中，k為1且l為0，或k為0且l為1，或5 k與l

均為1。

【0224】 反義股可因此由下式表示：

5' n_q'-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'n_p' 3' (Ig)；

5' n_q'-N_a'-Y'Y'Y'-N_b'-X'X'X'-n_p' 3' (Ih)；或

5' n_q'-N_a'- Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'- X'X'X'-N_a'-n_p' 3' (Ii)。

【0225】 當反義股由式(Ig)表示時，N_b'表示包含0-10、0-7、0-5、0-4、0-2個或0個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。各N_a'獨立地表示包含2-20、2-15或2-10個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0226】 當反義股表示為式(Ii)時，各N_b'獨立地表示包含0-10、0-7、0-5、0-4、0-2個或0個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。各N_a'獨立地表示包含2-20、2-15或2-10個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。在一些實施例中，N_b為0、1、2、3、4、5或6。

【0227】 在其他實施例中，k為0且l為0，且反義股可由下式表示：

5' n_p'-N_a'-Y'Y'Y'- N_a'-n_q' 3' (If)。

【0228】 當反義股表示為式(If)時，各N_a'獨立地表示包含2-20、2-15或2-10個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0229】 X'、Y'及Z'中之每一者可彼此相同或不同。

【0230】 有義股及反義股之各核苷酸可獨立地經LNA、HNA、CeNA、GNA、2'-甲氧基乙基、2'-O-甲基、2'-O-烯丙基、2'-C-烯丙基、2'-羥基或2'-氟修飾。舉例而言，有義股及反義股之各核苷酸獨立地經2'-O-甲基或2'-氟修飾。各X、Y、Z、X'、Y'及Z'尤其可表示2'-O-甲基修飾或2'-氟修飾。

【0231】 在一些實施例中，當雙螺旋體區域具有21個nt時，RNAi

藥劑之有義股可含有存在於有義股之9、10及11位置處的YYY模體，計數始於5'端的第1個核苷酸，或視情況，計數始於雙螺旋體區域內相對於5'端的第1個成對核苷酸；且Y表示2'-F修飾。有義股可在雙螺旋體區域之相對端另外含有XXX模體或ZZZ模體作為翼修飾；且XXX及ZZZ各自獨立地表示2'-OMe修飾或2'-F修飾。

【0232】 在一些實施例中，反義股可為存在於該股之位置11、12、13的Y'Y'Y'模體，計數始於5'端的第1個核苷酸，或視情況，計數始於雙螺旋體區域內相對於5'端的第1個成對核苷酸；且Y'表示2'-O-甲基修飾。反義股可在雙螺旋體區域之相對端另外含有X'X'X'模體或Z'Z'Z'模體作為翼修飾；且X'X'X'及Z'Z'Z'各自獨立地表示2'-OMe修飾或2'-F修飾。

【0233】 由上述式(Ia)、(Ib)、(Ic)及(Id)中之任一者表示的有義股分別與由式(If)、(Ig)、(Ih)及(Ii)中之任一者表示的反義股形成雙螺旋體。

【0234】 因此，本發明方法中使用的某些RNAi藥劑可包含有義股及反義股，各股具有14至30個核苷酸，該RNAi雙螺旋體由式(Ij)表示：

有義股：5' n_p -N_a-(XXX)i -N_b- YYY -N_b -(ZZZ)j-N_a-n_q 3'

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

(Ij)

其中

i、j、k及l各自獨立地為0或1；

p、p'、q及q'各自獨立地為0-6；

各N_a及N_a'獨立地表示包含0-25個經修飾之核苷酸之寡核苷酸序列，各序列包含至少兩個經不同方式修飾之核苷酸；

各N_b及N_b'獨立地表示包含0-10個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列；

其中

各n_p'、n_p、n_q'及n_q，其中每一者可存在或可不存在，獨立地表示突出物核苷酸；且

XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'及Z'Z'Z'各自獨立地表示三個連續核苷酸上具有三個相同修飾的一個模體。

【0235】 在一些實施例中，i為0且j為0；或i為1且j為0；或i為0且j為1；或i與j均為0；或i與j均為1。在一些實施例中，k為0且l為0；或k為1且l為0；k為0且l為1；或k與l均為0；或k與l均為1。

【0236】 形成RNAi雙螺旋體之有義股及反義股的例示性組合包括下式：

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

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

(Ik)

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

3' n_p -N_a'- Y'Y'Y'-N_b'- Z'Z'Z'- Na'-nq' 5'

(Il)

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

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

(Im)

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

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

(In)

【0237】 當RNAi藥劑由式(Ik)表示時，各N_a獨立地表示包含2-20、2-15或2-10個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0238】 當RNAi藥劑由式(Il)表示時，各N_b獨立地表示包含1-10、1-7、1-5或1-4個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。各N_a獨立地表示包含2-20、2-15或2-10個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0239】 當RNAi藥劑用式(Im)表示時，各N_b、N_b'獨立地表示包含0-10、0-7、0-5、0-4、0-2或0個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。各N_a獨立地表示包含2-20、2-15或2-10個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。

【0240】 當RNAi藥劑用式(In)表示時，各N_b、N_b'獨立地表示包含0-10、0-7、0-5、0-4、0-2或0個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。各N_a、N_a'獨立地表示包含2-20、2-15或2-10個經修飾之核苷酸的寡核苷酸序列。N_a、N_a'、N_b及N_b'中之每一者獨立地包含交替模式之修飾。

【0241】 式(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)及(In)中之X、Y及Z中的每一者可彼此相同或不同。

【0242】 當RNAi藥劑由式(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)及(In)表示時，至少一個Y核苷酸可與一個Y'核苷酸形成鹼基對。或者，至少兩個Y核苷酸與對應Y'核苷酸形成鹼基對；或所有三個Y核苷酸均與對應Y'核苷酸形成鹼基對。

【0243】 當RNAi藥劑由式(Il)或(In)表示時，至少一個Z核苷酸可與一個Z'核苷酸形成鹼基對。或者，至少兩個Z核苷酸與對應Z'核苷酸形成鹼基對；或所有三個Z核苷酸皆與對應Y'核苷酸形成鹼基對。

【0244】 當RNAi藥劑用式(Im)或(In)表示時，至少一個X核苷酸可與一個X'核苷酸形成鹼基對。或者，至少兩個X核苷酸與對應Y'核苷酸形

成鹼基對；或所有三個X核苷酸皆與對應X'核苷酸形成鹼基對。

【0245】 在一些實施例中，Y核苷酸上之修飾與Y'核苷酸上之修飾不同，Z核苷酸上之修飾與Z'核苷酸上之修飾不同及/或X核苷酸上之修飾與X'核苷酸上之修飾不同。

【0246】 在一些實施例中，當RNAi藥劑由式(IIId)表示時，N_a修飾為2'-O-甲基或2'-氟修飾。在一些實施例中，當RNAi藥劑由式(In)表示時，N_a修飾為2'-O-甲基或2'-氟修飾且n_p'>0且至少一個n_p'經由硫代磷酸酯鍵聯連接至相鄰核苷酸。在一些實施例中，當RNAi藥劑由式(In)表示時，N_a修飾為2'-O-甲基或2'-氟修飾，n_p'>0且至少一個n_p'經由硫代磷酸酯鍵聯連接至相鄰核苷酸，且有義股與一或多個部分或配位體(例如一或多個親脂性部分，視情況，一或多個C16部分或一或多個GalNAc部分)結合，該一或多個部分或配位體經由二價或三價分支連接子連接。在一些實施例中，當RNAi藥劑由式(In)表示時，N_a修飾為2'-O-甲基或2'-氟修飾，n_p'>0且至少一個n_p'經由硫代磷酸酯鍵聯連接至相鄰核苷酸，有義股包含至少一個硫代磷酸酯鍵聯，且有義股與一或多個部分或配位體(例如一或多個親脂性部分，視情況，一或多個C16部分，或一或多個GalNAc部分)結合，該一或多個部分或配位體經由二價或三價分支連接子連接。

【0247】 在一些實施例中，當RNAi藥劑由式(IIIa)表示時，N_a修飾為2'-O-甲基或2'-氟修飾，n_p'>0且至少一個n_p'經由硫代磷酸酯鍵聯連接至相鄰核苷酸，有義股包含至少一個硫代磷酸酯鍵聯，且有義股與一或多個部分或配位體(例如一或多個親脂性部分，視情況，一或多個C16部分，或一或多個GalNAc部分)結合，該一或多個部分或配位體經由二價或三價分支連接子連接。

【0248】在一些實施例中，RNAi藥劑為含有至少兩個雙螺旋體的多聚體，該等雙螺旋體由式(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)及(In)表示，其中該等雙螺旋體藉由連接子連接。連接子可為可裂解或不可裂解的。視情況，多聚體進一步包含配位體。雙螺旋體各自可靶向相同基因或兩種不同基因；或雙螺旋體各自可靶向相同基因的兩個不同靶點。

【0249】在一些實施例中，RNAi藥劑為含有三個、四個、五個、六個或更多個雙螺旋體的多聚體，該等雙螺旋體由式(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)及(In)表示，其中該等雙螺旋體藉由連接子連接。連接子可為可裂解或不可裂解的。視情況，多聚體進一步包含配位體。雙螺旋體各自可靶向相同基因或兩種不同基因；或雙螺旋體各自可靶向相同基因的兩個不同靶點。

【0250】在一些實施例中，由式(Ij)、(Ik)、(Il)、(Im)及(In)表示的兩種RNAi藥劑在5'端及一或兩個3'端處彼此鍵聯，且視情況與配位體結合。藥劑各自可靶向相同基因或兩種不同基因；或藥劑各自可靶向相同基因的兩個不同靶點。

【0251】各種公開案描述可用於本發明之方法中的多聚RNAi藥劑。此類公開案包括WO2007/091269、WO2010/141511、WO2007/117686、WO2009/014887及WO2011/031520；及US 7858769，該等公開案各自的內容以引用的方式併入本文中以用於本文提供之方法。在某些實施例中，本發明之RNAi藥劑可包括GalNAc配位體。

【0252】如下文更詳細地描述，含有一或多個碳水化合物部分與RNAi藥劑之結合的RNAi藥劑可使RNAi藥劑之一或多種特性最佳化。在許多情況下，碳水化合物部分將連接於RNAi藥劑之經修飾之次單元。舉

例而言，dsRNA藥劑之一或多個核糖核苷酸次單元之核糖可由另一部分置換，例如連接碳水化合物配位體之非碳水化合物(較佳環狀)載劑。其中次單元之核糖已如此置換之核糖核苷酸次單元在本文中稱為核糖置換修飾次單元(RRMS)。環狀載劑可為碳環系統，亦即所有環原子均為碳原子；或雜環系統，亦即一或多個環原子可為雜原子，例如氮、氧、硫。環狀載劑可為單環系統，或可含有兩個或更多個環，例如稠環。環狀載劑可為完全飽和環系統，或其可含有一或多個雙鍵。

【0253】 配位體可經由載劑連接於聚核苷酸。載劑包括(i)至少一個「主鏈連接點」，較佳為兩個「主鏈連接點」及(ii)至少一個「系拴連接點」。如本文所用，「主鏈連接點」係指可用於且適於將載劑併入主鏈(例如核糖核酸之磷酸酯或經修飾之磷酸酯(例如含硫)主鏈)中的官能基，例如羥基，或通常為一鍵。在一些實施例中，「系拴連接點」(TAP)係指環狀載劑之組成環原子，例如碳原子或雜原子(與提供主鏈連接點之原子不同)，其連接選定部分。部分可為例如碳水化合物，例如單醣、雙醣、三醣、四醣、寡醣及多醣。所選部分視情況藉由介入繫鏈連接至環狀載劑。因此，環狀載劑將通常包括官能基，例如胺基，或通常提供鍵，其適於將另一化學個體(例如配位體)併入或系拴至組成環。

【0254】 RNAi藥劑可經由載劑與配位體結合，其中該載劑可為環狀基團或非環狀基團；環狀基團較佳係選自吡咯啶基、吡唑啉基、吡唑啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、哌啶基、哌吩基、[1,3]二氧雜環戊烷、噁唑啶基、異噁唑啶基、味啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、喹喏啉基、嗒吩酮基、四氫呋喃基及十氫萘；非環狀基團較佳係選自絲胺醇主鏈或二乙醇胺主鏈。

【0255】在某些特定實施例中，本發明方法中使用的RNAi藥劑為選自表2A及2B中之任一者中所列之藥劑之群的藥劑。此等藥劑可進一步包含配位體。配位體可在3'端、5'端或兩端處連接至有義股、反義股或兩股。舉例而言，配位體可結合至有義股，特定言之，有義股之3'端。

【0256】

IV. iRNA結合物

本文揭示之iRNA藥劑可呈結合物形式。結合物可在iRNA分子中之任何適合位置處連接，例如有義股或反義股之3'端或5'端。結合物視情況經由連接子連接。

【0257】在一些實施例中，本文所述之iRNA藥劑化學連接至一或多個配位體、部分或結合物，其可例如藉由影響(例如提高) iRNA之活性、細胞分佈或細胞攝入而賦予官能性。此類部分包括(但不限於)脂質部分，諸如膽固醇部分(Letsinger等人, *Proc. Natl. Acid. Sci. USA*, 1989, 86: 6553-6556)；膽酸(Manoharan等人, *Biorg. Med. Chem. Let.*, 1994, 4:1053-1060)；硫醚，例如己基-S-三苯甲基硫醇(Manoharan等人, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660:306-309; Manoharan等人, *Biorg. Med. Chem. Let.*, 1993, 3:2765-2770)；硫代膽固醇(Oberhauser等人, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533-538)；脂族鏈，例如十二烷二醇或十一烷基殘基(Saison-Behmoaras等人, *EMBO J*, 1991, 10:1111-1118; Kabanov等人, *FEBS Lett.*, 1990, 259:327-330; Svinarchuk等人, *Biochimie*, 1993, 75:49-54)；磷脂，例如二-十六烷基-rac-甘油或三乙基銨1,2-二-O-十六烷基-rac-甘油-3-膦酸酯(Manoharan等人, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651-3654; Shea等人, *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18:3777-3783)；聚胺

或聚乙二醇鏈(Manoharan等人, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969-973)；或金剛烷乙酸(Manoharan等人, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651-3654)；棕櫚基部分(Mishra等人, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264:229-237)；或十八烷基胺或己胺基-羰氧基膽固醇部分(Crooke等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277:923-937)。

【0258】 在一些實施例中，配位體改變其所併入之iRNA藥劑的分佈、靶向或使用壽命。在一些實施例中，相較於例如不存在此類配位體之物種，配位體提供增強的針對所選目標(例如分子、細胞或細胞類型；隔室，例如細胞或器官隔室；身體之組織、器官或區域)之親和力。典型配位體將不參與雙螺旋體核酸中之雙螺旋體配對。

【0259】 配位體可包括天然存在之物質，諸如蛋白質(例如人類血清白蛋白(HSA)、低密度脂蛋白(LDL)或球蛋白)；碳水化合物(例如聚葡萄糖、普魯蘭(pullulan)、幾丁質、聚葡萄胺糖、菊糖、環糊精或玻尿酸)；或脂質。配位體亦可為重組或合成分子，諸如合成聚合物，例如合成聚胺基酸。聚胺基酸之實例包括聚胺基酸為聚離胺酸(PLL)、聚L-天冬胺酸、聚L-麩胺酸、苯乙烯-順丁烯二酸酐共聚物、聚(L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物、二乙烯醚-順丁烯二酸酐共聚物、N-(2-羥基丙基)甲基丙烯醯胺共聚物(HMPA)、聚乙二醇(PEG)、聚乙烯醇(PVA)、聚胺基甲酸酯、聚(2-乙基丙烯酸)、N-異丙基丙烯醯胺聚合物或聚磷腈。多元胺之實例包括：聚伸乙亞胺、聚離胺酸(PLL)、精胺、精脒、多元胺、偽肽-多元胺、肽模擬物多元胺、樹狀體多元胺、精胺酸、脒、魚精蛋白、陽離子脂質、陽離子卟啉、多元胺之四級鹽或α螺旋肽。

【0260】 配位體亦可包括靶向基團，例如細胞或組織靶向劑，例如

凝集素、糖蛋白、脂質或蛋白質，例如抗體，其結合於特定細胞類型，諸如腎細胞。靶向基團可為促甲狀腺素、促黑素、凝集素、醣蛋白、界面活性劑蛋白A、黏蛋白碳水化合物、多價乳糖、多價半乳糖、N-乙醯基-半乳糖胺、N-乙醯基-半乳糖胺多價甘露糖、多價海藻糖、糖基化聚胺基酸、多價半乳糖、運鐵蛋白、雙膦酸鹽、聚麩胺酸鹽、聚天冬胺酸、脂質、膽固醇、類固醇、膽酸、葉酸、維生素B12、生物素或RGD肽或RGD肽模擬物。

【0261】 配位體之其他實例包括染料、嵌入劑(例如吖啶)、交聯劑(例如補骨脂素、絲裂黴素C (mitomycin C))、卟啉(TPPC4、德賽卟啉(texaphyrin)、賽卟啉(Sapphyrin))、多環芳族烴(例如吩吡、二氫吩吡)、人工核酸內切酶(例如EDTA)、親脂性分子，例如膽固醇、膽酸、金剛烷乙酸、1-芘丁酸、二氫睾酮、1,3-雙-O(十六烷基)丙三醇、四異戊二烯基氧基己基、十六烷基丙三醇、冰片(borneol)、薄荷醇、1,3-丙二醇、十七烷基、棕櫚酸、肉豆蔻酸、O3-(油醯基)石膽酸、O3-(油醯基)膽烯酸、二甲氧基三苯甲基或啡噁吡)及肽結合物(例如觸足肽、Tat肽)、烷基化劑、磷酸酯、胺基、巯基、PEG (例如PEG-40K)、MPEG、$[MPEG]_2$、聚胺基、烷基、經取代烷基、放射性標記之標記物、酶、半抗原(例如生物素)、輸送/吸收促進劑(例如阿司匹林(aspirin)、維生素E、葉酸)、合成核糖核酸酶(例如咪唑、雙咪唑、組織胺、咪唑簇、吖啶-咪唑結合物、四氮雜大環之Eu3+錯合物)、二硝基苯基、HRP或AP。

【0262】 配位體可為蛋白質，例如糖蛋白；或肽，例如對共配位體具有特異性親和力之分子；或抗體，例如結合於特定細胞類型，諸如眼細胞之抗體。配位體亦可包括激素及激素受體。其亦可包括非肽物種，諸如

脂質、凝集素、碳水化合物、維生素、輔因子、多價乳糖、多價半乳糖、N-乙醯基-半乳胺糖、N-乙醯基-葡糖胺、多價甘露糖或多價岩藻糖。配位體可為例如脂多醣、p38 MAP激酶活化因子或NF-κB活化因子。

【0263】 配位體可為例如藥物之物質，其可例如藉由破壞細胞之細胞骨架，例如藉由破壞細胞之微管、微絲及/或中間絲(intermediate filament)增強細胞對iRNA藥劑的攝取。藥物可為例如塔克酮(taxon)、長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、細胞鬆弛素、諾考達唑(nocodazole)、傑普萘德(japlakinolide)、紅海海綿素A (latrunculin A)、毒傘素(phalloidin)、斯文萘德A(swinholide A)、引達哚新(indanocine)或美瑟文(myoservin)。

【0264】 在一些實施例中，連接至如本文所述之iRNA的配位體用作藥物動力學調節劑(PK調節劑)。PK調節劑包括親脂體、膽酸、類固醇、磷脂類似物、肽、蛋白質結合劑、PEG、維生素等。例示性PK調節劑包括但不限於膽固醇、脂肪酸、膽酸、石膽酸、二烷基甘油酯、二醯基甘油酯、磷脂、鞘脂、萘普生(naproxen)、布洛芬(ibuprofen)、維生素E、生物素等。包含多個硫代磷酸酯鍵聯的寡核苷酸亦已知結合至血清蛋白質，因此主鏈中包含多個硫代磷酸酯鍵聯的短寡核苷酸(例如約5個鹼基、10個鹼基、15個鹼基或20個鹼基之寡核苷酸)亦適合作為本發明之配位體(例如作為PK調節配位體)。此外，結合血清組分(例如血清蛋白質)之適體亦適用作本文所述之實施例中的PK調節配位體。

【0265】 本發明之配位體結合之寡核苷酸可藉由使用攜帶側位反應性官能基之寡核苷酸合成，該官能基諸如衍生自鍵聯分子連接至寡核苷酸(下文所述)。此反應性寡核苷酸可與市售配位體、經合成帶有多種保護基

中之任一者的配位體或連接有鍵聯部分之配位體直接反應。

【0266】 本發明之結合物中所用之寡核苷酸可藉由熟知固相合成技術方便地且常規地製備。用於此類合成之設備由若干供應商出售，包括例如Applied Biosystems (Foster City, Calif.)。可另外或替代地採用此項技術中已知用於此類合成之任何其他方式。亦已知使用類似技術製備其他寡核苷酸，諸如硫代磷酸酯及烷基化衍生物。

【0267】 在本發明之配位體結合之寡核苷酸及帶有配位體分子之序列特異性鍵聯之核苷中，寡核苷酸及寡核苷可利用標準核苷酸或核苷前驅物，或已帶有鍵聯部分之核苷酸或核苷結合物前驅物、已帶有配位體分子之配位體-核苷酸或核苷-結合物前驅物，或帶有非核苷配位體之建構嵌段裝配至適合DNA合成器上。

【0268】 當使用已具有連接部分之核苷酸-結合物前驅體時，通常完成序列特異性連接核苷的合成，且配位體分子隨後與連接部分反應以形成配位體結合寡核苷酸。在一些實施例中，藉由自動合成器使用配位體-核苷結合物衍生之胺基磷酸酯(除了市售且常規用於寡核苷酸合成之標準胺基磷酸酯及非標準胺基磷酸酯之外)合成本發明之寡核苷酸或連接核苷。

【0269】

A.*親脂性部分*

在某些實施例中，親脂性部分為脂族、環狀(諸如脂環族)、或多環(諸如聚脂環化合物)，諸如類固醇(例如固醇)或直鏈或分支鏈脂族烴。親脂性部分可一般包含烴鏈，其可為環狀或非環狀的。烴鏈可包含各種取代基或一或多個雜原子，諸如氧或氮原子。此類親脂性脂族部分包括但不限於飽和或不飽和C_4-C_{30}烴(例如C_6-C_{18}烴)、飽和或不飽和脂肪酸、蠟(例如

脂肪酸及脂肪二醯胺之一元醇酯)、萜烯類(例如，C_{10}萜烯、C_{15}倍半萜烯、C_{20}二萜烯、C_{30}三萜烯及C_{40}四萜烯)及其他聚脂環烴。舉例而言，親脂性部分可含有C_4-C_{30}烴鏈(例如C_4-C_{30}烷基或烯基)。在一些實施例中，親脂性部分含有飽和或不飽和C_6-C_{18}烴鏈(例如直鏈C_6-C_{18}烷基或烯基)。在一些實施例中，親脂性部分含有飽和或不飽和C16烴鏈(例如直鏈C16烷基或烯基)。

【0270】 親脂性部分可藉由此項技術中已知之任何方法連接至RNAi藥劑，包括經由已存在於親脂性部分中或引入至RNAi藥劑中之官能基，諸如羥基(例如-CO-CH_2-OH)。已存在於親脂性部分中或引入至RNAi藥劑中之官能基包括但不限於羥基、胺、羧酸、磺酸酯、磷酸酯、硫醇、疊氮基及炔。

【0271】 RNAi藥劑與親脂性部分之結合可例如經由羥基與烷基R-、烷醯基RCO-或經取代之胺甲醯基RNHCO-之間形成醚或羧基或胺甲醯基酯鍵聯來發生。烷基R可為環狀的(例如環己基)或非環狀的(例如直鏈或分支鏈的；及飽和或不飽和的)。烷基R可為丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基或十八烷基或其類似基團。

【0272】 在一些實施例中，親脂性部分經由連接子與雙股RNAi藥劑結合，連接子含有醚、硫醚、脲、碳酸酯、胺、醯胺、馬來醯亞胺-硫醚、二硫化物、磷酸二酯、磺醯胺鍵、點擊反應之產物(例如，來自疊氮化物-炔環加成之三唑)或胺基甲酸酯。

【0273】 在另一個實施例中，親脂性部分為類固醇，諸如固醇。類固醇為含有全氫-1,2-環戊菲環系統之多環化合物。類固醇包括但不限於膽

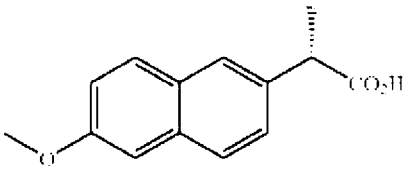
汁酸(例如膽酸、去氧膽酸及去氫膽酸)、皮質酮、地高辛(digoxigenin)、睾固酮、膽固醇及陽離子類固醇，諸如皮質酮。「膽固醇衍生物」係指例如藉由取代、添加或移除取代基衍生自膽固醇之化合物。

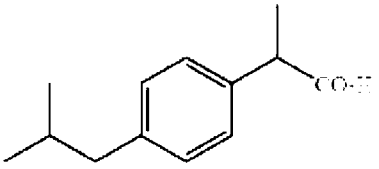
【0274】 在另一個實施例中，親脂性部分為芳族部分。在此上下文中，術語「芳族」泛指單芳烴及多芳烴。芳基包括但不限於包含一至三個芳環之C_6-C_{14}芳基部分，其可視情況經取代；包含與烷基共價連接之芳基的「芳烷基」或「芳基烷基」，其中之任一者可獨立地視情況經取代或未經取代；及「雜芳基」。如本文所用，術語「雜芳基」係指具有5至14個環原子，較佳5、6、9或10個環原子；在環陣列中共有6、10或14個π電子，且除碳原子外亦具有一至約三個選自由氮(N)、氧(O)及硫(S)組成之群之雜原子的基團。

【0275】 如本文所用，「經取代之」烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基為具有一至約四個、較佳一至約三個、更佳一或兩個非氫取代基之基團。適合取代基包括但不限於鹵基、羥基、硝基、鹵烷基、烷基、烷芳基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、胺基、醯胺基、烷基胺甲醯基、芳基胺甲醯基、胺基烷基、烷氧基羰基、羧基、羥烷基、烷磺醯基、芳磺醯基、烷磺醯胺基、芳磺醯胺基、芳烷基磺醯胺基、烷基羰基、醯氧基、氰基及脲基。

【0276】 在一些實施例中，親脂性部分為芳烷基，例如2-芳基丙醯基部分。芳烷基之結構特徵經選擇以使得親脂性部分將在活體內與至少一種蛋白質結合。在某些實施例中，芳烷基之結構特徵經選擇以使得親脂性部分與血清、血管或細胞蛋白結合。在某些實施例中，芳烷基之結構特徵促進與白蛋白、免疫球蛋白、脂蛋白、α-2-巨球蛋白或α-1-糖蛋白之結

合。

【0277】在某些實施例中，配位體為萘普生或萘普生之結構衍生物。合成萘普生(naproxen)之程序可見於美國專利第3,904,682號及美國專利第4,009,197號，該等美國專利以全文引用之方式併入本文中。萘普生之化學名稱為(S)-6-甲氧基-α-甲基-2-萘乙酸，且結構為  。

【0278】在某些實施例中，配位體為布洛芬或布洛芬之結構衍生物。合成布洛芬之程序可見於US3,228,831中，其以引用的方式併入本文中以用於本文提供之方法。布洛芬之結構為  。

【0279】其他例示性芳烷基說明於US 7,626,014中，其以引用的方式併入本文中以用於本文提供之方法。

【0280】在另一個實施例中，適合之親脂性部分包括脂質、膽固醇、視黃酸、膽酸、金剛烷乙酸、1-芘丁酸、二氫睪固酮、1,3-雙-O(十六烷基)甘油、香葉氧基己醇、十六烷基甘油、冰片、薄荷醇、1,3-丙二醇、十七烷基、棕櫚酸、肉豆蔻酸、O3-(油醯基)石膽酸、O3-(油醯基)膽烯酸、布洛芬、萘普生、二甲氧基三苯甲基或啡噁吩。

【0281】在某些實施例中，雙股RNAi藥劑中可併入超過一個親脂性部分，特別是當親脂性部分具有低親脂性或疏水性時。在一些實施例中，兩個或更多個親脂性部分併入至雙股RNAi藥劑之同一股中。在一些實施例中，雙股RNAi藥劑之各股具有一或多個併入之親脂性部分。在一些實施例中，兩個或更多個親脂性部分併入至雙股RNAi藥劑之相同位置

(亦即，相同核鹼基、相同糖部分或相同核苷間鍵)。此可藉由例如經由載體結合二個或更多個親脂性部分，及/或經由分支鏈連接子結合二個或更多個親脂性部分，及/或經由一或多個連接子結合二個或更多個親脂性部分，使得一或多個連接子連續連接親脂性部分結合來達成。

【0282】 親脂性部分可經由直接連接於RNAi藥劑之核糖而與RNAi藥劑結合。或者，親脂性部分可經由連接子或載體與雙股RNAi藥劑結合。

【0283】 在某些實施例中，親脂性部分可經由一或多個連接子(繫鏈)與RNAi藥劑結合。

【0284】 在一些實施例中，親脂性部分經由連接子與雙股RNAi藥劑結合，連接子含有醚、硫醚、脲、碳酸酯、胺、醯胺、馬來醯亞胺-硫醚、二硫化物、磷酸二酯、磺醯胺鍵、點擊反應之產物(例如，來自疊氮化物-炔環加成之三唑)或胺基甲酸酯。

【0285】

B. 脂質結合物

在一些實施例中，配位體為脂質或基於脂質之分子。此類脂質或基於脂質之分子通常可結合血清蛋白質，諸如人類血清白蛋白(HSA)。HSA結合配位體允許結合物經由血管分佈至目標組織中。例如，目標組織可為眼睛。可結合HSA之其他分子亦可用作配位體。舉例而言，可使用萘普生(neproxin)或阿司匹林。脂質或基於脂質之配位體可(a)提高結合物之降解抗性，(b)增強向目標細胞或細胞膜之靶向或輸送，及/或(c)可用於調節與血清蛋白質(例如HAS)之結合。

【0286】 基於脂質之配位體可用於調節，例如控制(例如抑制)結合

物與目標組織之結合。舉例而言，更牢固結合於HSA之脂質或基於脂質之配位體將較不可能被靶向至腎且因此較不可能被自身體清除。較不牢固結合於HSA之脂質或基於脂質之配位體可用於將結合物靶向至腎。

【0287】 在一些實施例中，基於脂質之配位體結合HSA。舉例而言，配位體可以足以增強結合物在非腎組織中之分佈的親和力結合HAS。然而，親和力通常沒有強到HSA-配位體結合不可逆轉之程度。

【0288】 在一些實施例中，基於脂質之配位體與HSA之結合較弱或根本不結合，使得結合物向腎之分佈增強。靶向腎細胞之其他部分亦可用於代替基於脂質之配位體或與基於脂質之配位體一起使用。

【0289】 在另一態樣中，配位體為例如維生素之部分，其藉由例如增生細胞之目標細胞吸收。其尤其適用於治療特徵在於例如惡性或非惡性類型，例如癌細胞的不合需要細胞增殖之病症。例示性維生素包括維生素A、E及K。其他例示性維生素包括B族維生素，例如葉酸、B12、核黃素、生物素、吡哆醛或癌細胞吸收之其他維生素或養分。亦包括HSA及低密度脂蛋白(LDL)。

【0290】

C. 細胞滲透劑

在另一態樣中，配位體為細胞滲透劑，諸如螺旋細胞滲透劑。在一些實施例中，藥劑為兩親媒性的。例示性藥劑為肽，諸如tat或觸足肽。若藥劑為肽，則其可經修飾，包括肽模擬物、反演體(invertomer)、非肽或假肽鍵，及使用D-胺基酸。螺旋劑通常為α-螺旋劑，且可具有親脂相及疏脂相。

【0291】 配位體可為肽或肽模擬物。肽模擬物(在本文中亦稱為寡肽

模擬物)為能夠摺疊成與天然肽類似之經界定三維結構的分子。肽及肽模擬物與iRNA藥劑之連接可諸如藉由增強細胞識別及吸收影響iRNA之藥物動力學分佈。肽或肽模擬物部分長度可為約5-50個胺基酸，例如長度為約5、10、15、20、25、30、35、40、45或50個胺基酸。

【0292】肽或肽模擬物可為例如細胞滲透肽、陽離子肽、兩性肽或疏水性肽(例如主要由Tyr、Trp或Phe組成)。肽部分可為樹狀體肽、受限制肽或交聯肽。在另一替代方案中，肽部分可包括疏水性膜易位序列(MTS)。例示性疏水性含MTS肽為具有胺基酸序列AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO: 3)的RFGF。含有疏水性MTS的RFGF類似物(例如胺基酸序列AALLPVLLAAP (SEQ ID NO: 4))亦可為靶向部分。肽部分可為「遞送」肽，其可攜帶大型極性分子，包括肽、寡核苷酸及蛋白質穿過細胞膜。舉例而言，已發現HIV Tat蛋白(GRKKRRQRRRPPQ (SEQ ID NO: 5))及果蠅觸角足(*Drosophila Antennapedia*)蛋白(RQIKIWFQNRRMKWKK (SEQ ID NO: 6))之序列能夠充當遞送肽。肽或肽模擬物可藉由隨機DNA序列編碼，諸如自噬菌體呈現庫或一珠粒一化合物(OBOC)組合庫鑑別之肽(Lam等人, Nature, 354:82-84, 1991)。通常，經由併入之單體單元繫栓至dsRNA藥劑之肽或肽模擬物為細胞靶向肽，諸如精胺酸-甘胺酸-天冬胺酸(RGD)肽或RGD模擬物。肽部分之長度可在約5個胺基酸至約40個胺基酸的範圍內。肽部分可具有結構修飾，諸如以提高穩定性或引導構形特性。可利用下文所述之結構修飾中之任一者。

【0293】用於本發明之組合物及方法中之RGD肽可為直鏈或環狀的，且可經修飾(例如糖基化或甲基化)以促進靶向特定組織。含RGD之肽

及肽模擬物可包括D-胺基酸，以及合成RGD模擬物。除RGD以外，可使用靶向整合素配位體之其他部分。在一些實施例中，此配位體之結合物靶向PECAM-1或VEGF。

【0294】 RGD肽部分可用於靶向特定細胞類型，例如腫瘤細胞，諸如內皮腫瘤細胞或乳癌腫瘤細胞(Zitzmann等人, Cancer Res., 62:5139-43, 2002)。RGD肽可促進dsRNA藥劑靶向至多種其他組織，包括肺、腎、脾或肝之腫瘤(Aoki等人，Cancer Gene Therapy 8:783-787, 2001)。通常，RGD肽將促進iRNA藥劑靶向至腎。RGD肽可為線性或環狀肽，且可經修飾，例如糖基化或甲基化，以促進靶向至特定組織。舉例而言，糖基化RGD肽可將iRNA藥劑遞送至表現$\alpha_V\beta_3$之腫瘤細胞(Haubner等人, *Jour. Nucl. Med.*, 42:326-336, 2001)。

【0295】 「細胞滲透肽」能夠滲透細胞，例如微生物細胞，諸如細菌或真菌細胞，或哺乳動物細胞，諸如人類細胞。微生物細胞滲透肽可為，例如α-螺旋線性肽(例如LL-37或Ceropin P1)、含有二硫鍵之肽(例如α-防禦素、β-防禦素或牛抗菌肽(bactenecin))，或僅含有一或兩個主要胺基酸之肽(例如PR-39或肽抗生素(indolicidin))。細胞滲透肽亦可包括核定位信號(NLS)。舉例而言，細胞滲透肽可為二分體兩親媒性肽(諸如MPG)，其源自HIV-1 gp41之融合肽域及SV40大T抗原之NLS (Simeoni等人, *Nucl. Acids Res.* 31:2717-2724, 2003)。

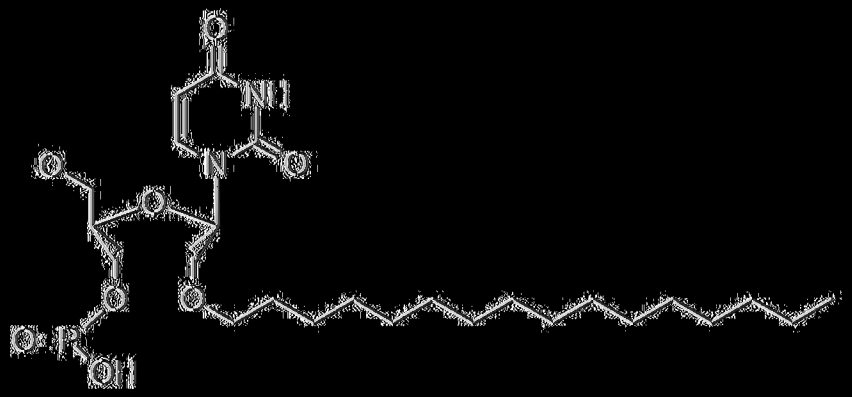
【0296】

D. 碳水化合物結合物及配位體

在本發明之組合物及方法的一些實施例中，iRNA寡核苷酸進一步包含碳水化合物。如本文所述，碳水化合物結合之iRNA有利於核酸以及適

用於活體內治療用途之組合物的活體內遞送。如本文所用，「碳水化合物」係指為由一或多個具有至少6個碳原子之單醣單元(其可為直鏈、分支鏈或環狀)與鍵結至各碳原子之氧、氮或硫原子構成的碳水化合物本身之化合物；或具有由一或多個各自具有至少六個碳原子之單醣單元(其可為直鏈、分支鏈或環狀)與鍵結至各碳原子之氧、氮或硫原子構成的碳水化合物作為一部分之化合物。代表性碳水化合物包括糖(含有約4、5、6、7、8或9個單醣單元之單醣、雙醣、三醣及寡醣)及多醣，諸如澱粉、肝糖、纖維素及多醣膠。特定單醣包括C5及C5以上(例如C5、C6、C7或C8)糖；二醣及三醣，包括具有兩個或三個單醣單元之糖(例如C5、C6、C7或C8)。

[0297] 在某些實施例中，本發明之組合物及方法包括C16配位體。在例示性實施例中，本發明之C16配位體具有以下結構(在下文針對尿嘧啶鹼基例示，但考慮到C16配位體之連接用於呈現任何鹼基(C、G、A等)或具有如本文中所呈現之任何其他修飾的核苷酸，其限制條件為保留2'核糖連接)且在如此修飾之殘基內的核糖之2'位置處連接：



化學式：$C_{26}H_{43}N_2O_8P$
精確質量：630.2757
分子量：630.5916

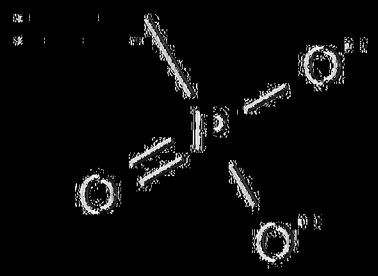
[0298] 如上所示，C16配位體修飾之殘基在如此修飾之例示性殘

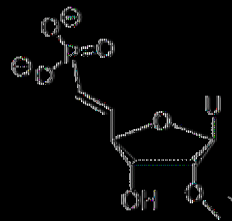
其(此處為尿嘧啶)之2'-核糖位置處呈現甲氧烷基。

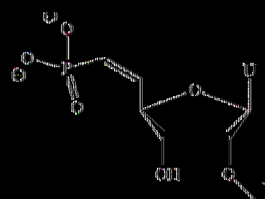
[0299] 在一些實施例中，本發明之RNAi藥劑之碳水化合物結合物進一步包含如上文所述之一或多種其他配位體，諸如但不限於PK調節劑或細胞滲透肽。

[0300] 適用於本發明之額外碳水化合物結合物(及連接子)包括WO 2014/179620及WO 2014/179627中所述之彼等，該等文獻中之每一者的全部內容以引用之方式併入本文中。

[0301] 在某些實施例中，本發明之組合物及方法包括如本文所描述之RNAi劑之膦酸乙烯酯(VP)修飾。在例示性實施例中，本發明之膦酸乙烯酯具有以下結構：

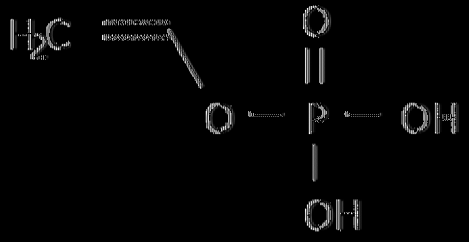


[0302] 本發明之膦酸乙烯酯可連接於本發明之dsRNA的反義股或有義股。在某些較佳實施例中，本發明之膦酸乙烯酯連接至dsRNA之反義股，視情況在dsRNA之反義股的5'端處連接。dsRNA藥劑可在有義股或反義股之5'端處包含含磷基團。5'端含磷基團可為5'端磷酸酯(5'-P)、5'端硫代磷酸酯(5'-PS)、5'端二硫代磷酸酯(5'-PS2)、5'端膦酸乙烯酯(5'-VP)、5'端甲基膦酸酯(McPhos)或5'-去氧-5'-C-內二醯基。當5'端含磷基團為5'端乙烯基膦酸酯(5'-VP)時，5'-VP可為5'-E-VP異構體(亦即，反式乙烯基膦酸酯， )、5'-Z-VP異構體(亦即，順式乙烯基膦酸



酯，　　)或其混合物。

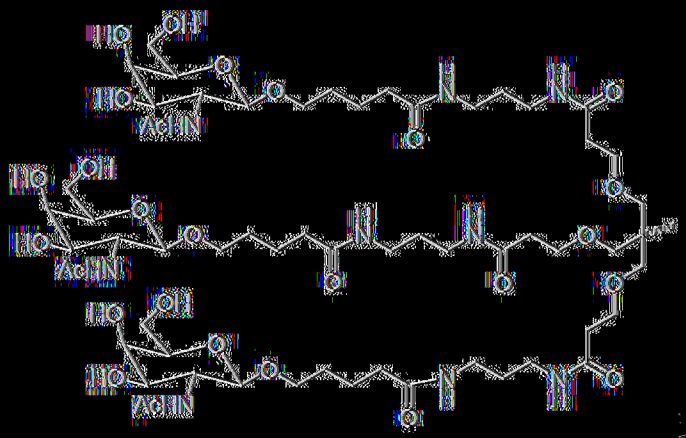
[0303] 磷酸乙烯酯修飾亦考慮用於本發明之組合物及方法。例示性磷酸乙烯酯結構為：



[0304] 在一典實施例中，碳水化合物結合物包含單醣。在一典實施例中，單醣為N-乙醯基半乳胺糖(GalNAc)。包含一或多種N-乙醯基半乳胺糖(GalNAc)衍生物之GalNAc結合物描述於例如美國專利第8,106,022號中，其全部內容以引用之方式併入本文中。在一典實施例中，GalNAc結合物用作使iRNA靶向特定細胞之配位體。在一典實施例中，GalNAc結合物例如藉由用做肝臟細胞(例如肝細胞)之去唾液酸醣蛋白受體之配位體使iRNA靶向肝臟細胞。

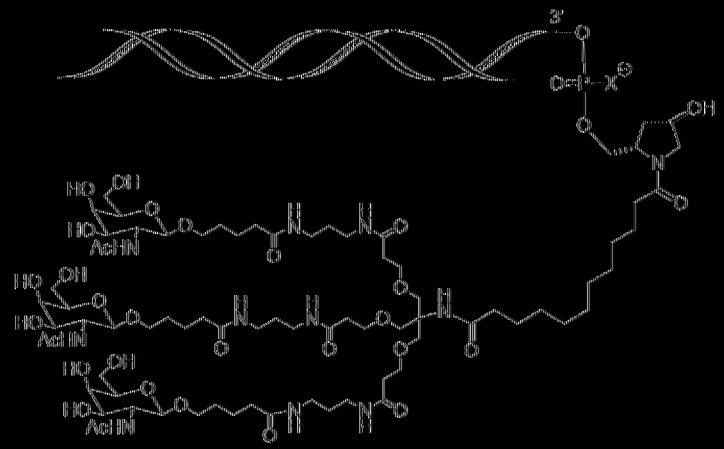
[0305] 在一典實施例中，碳水化合物結合物包含一或多種GalNAc衍生物。GalNAc衍生物可經由連接子(例如二價或三價分支鏈連接子)連接。在一典實施例中，GalNAc結合物與有義股之3'端結合。在一典實施例中，GalNAc結合物經連接子(例如如本文所述之連接子)結合至iRNA藥劑(例如有義股之3'端)。

[0306] 在一典實施例中，GalNAc結合物為

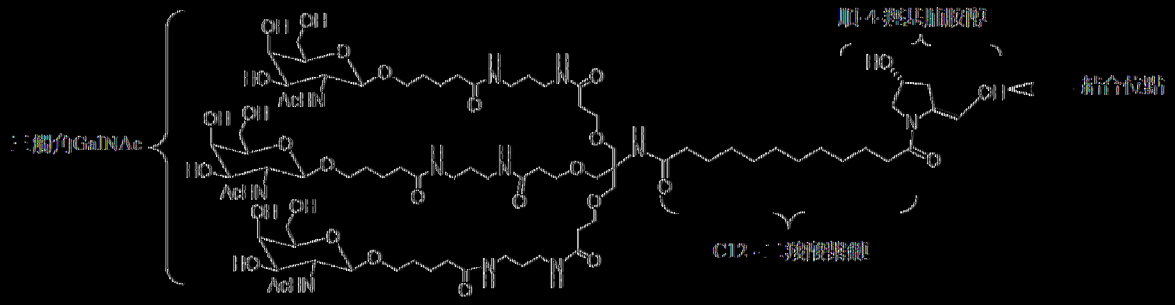


式II。

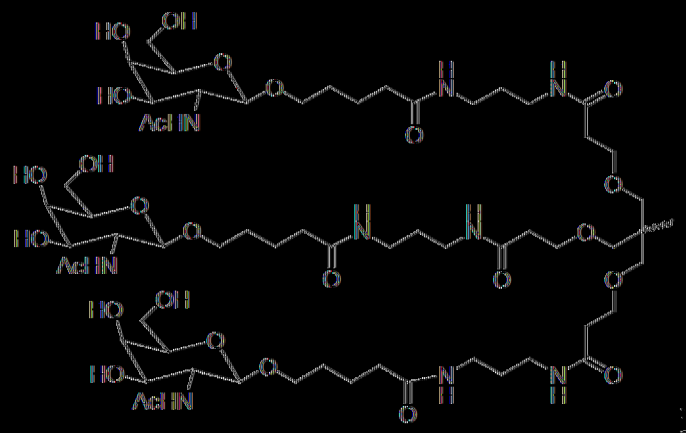
[0307] 在一典實施例中，RNAi藥劑經由如以下示意圖所示之連接子連接至碳水化合物結合物，其中X為O或S



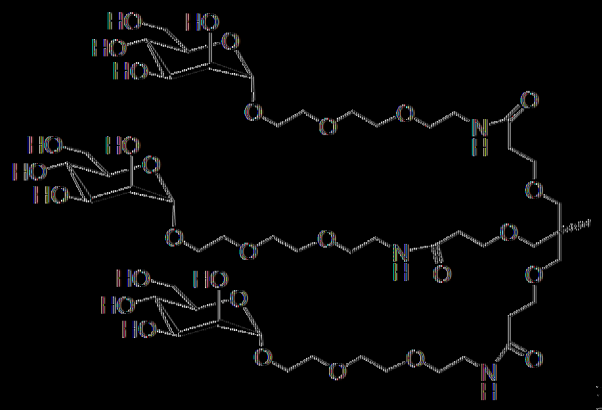
[0308] 在一典實施例中，RNAi藥劑與如表1所定義及下文所示之L96結合：



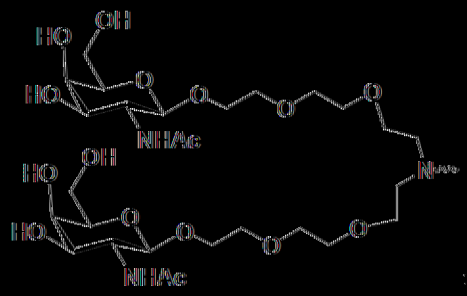
[0309] 在一典實施例中，用於本發明之組合物及方法中之碳水化合物結合物係選自由以下組成之群：



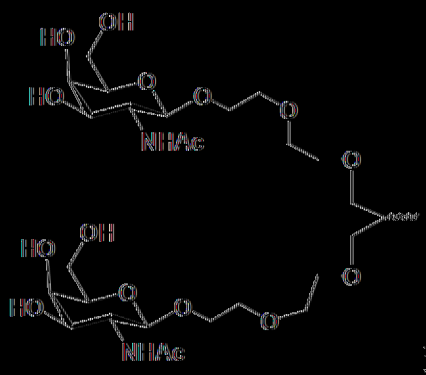
式III，



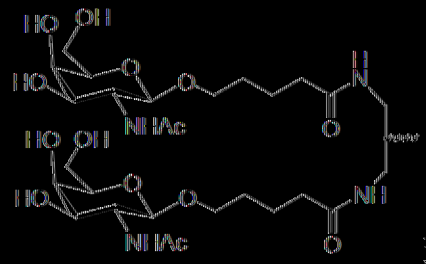
式III，



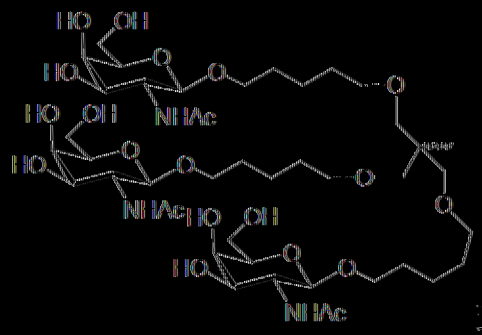
式IV，



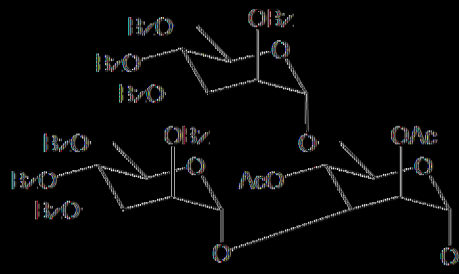
式V，



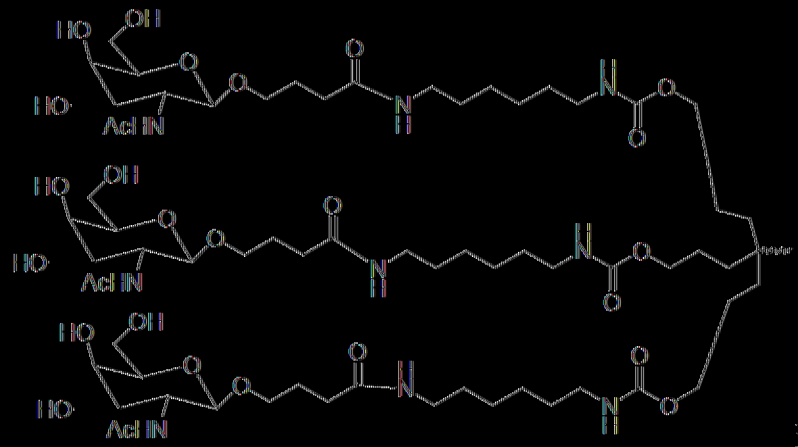
式VI，



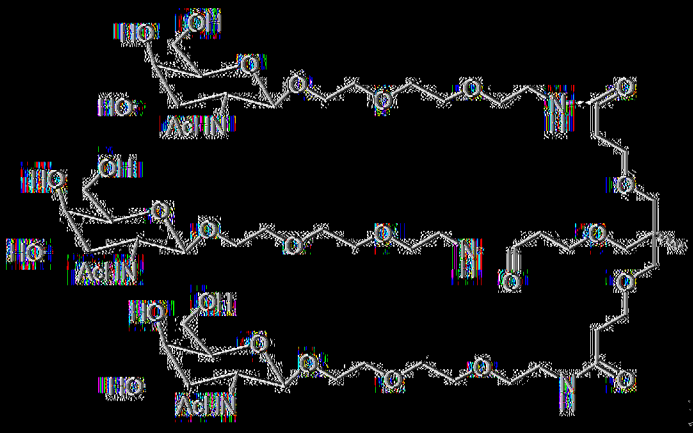
式VII，



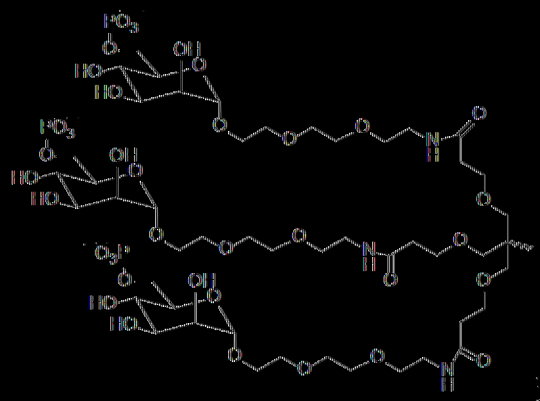
式VIII，



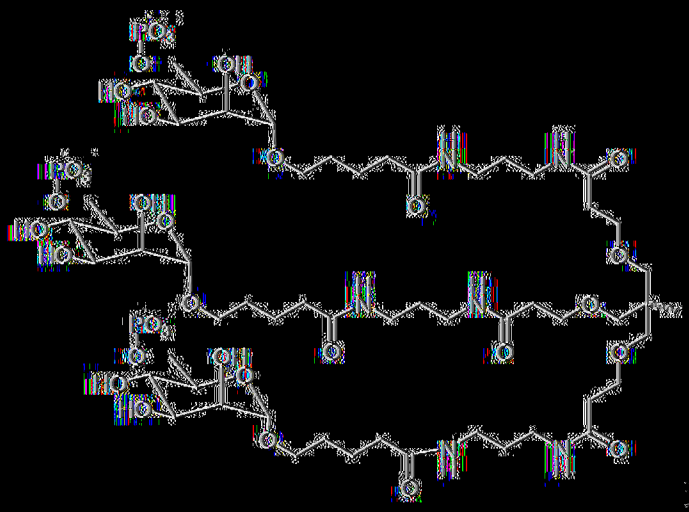
式IX，



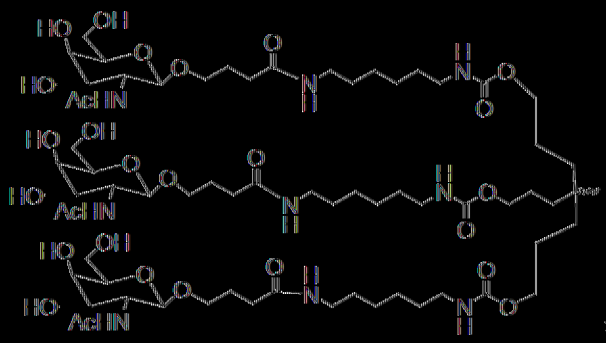
式X，



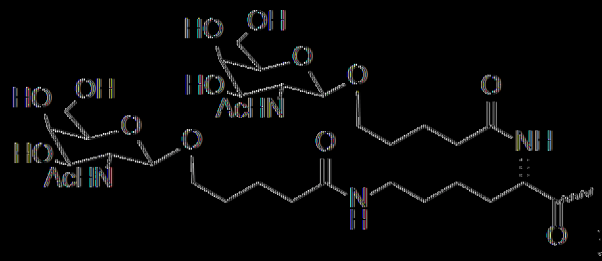
式XI，



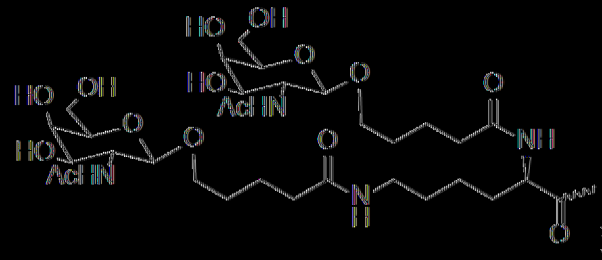
式(XII)，



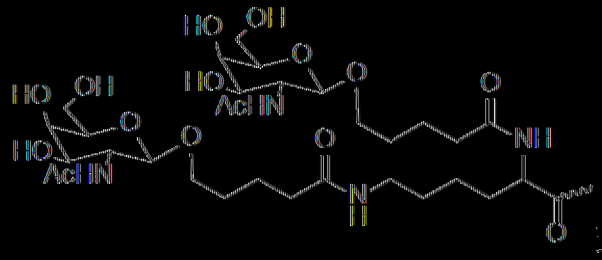
式(XIII)，



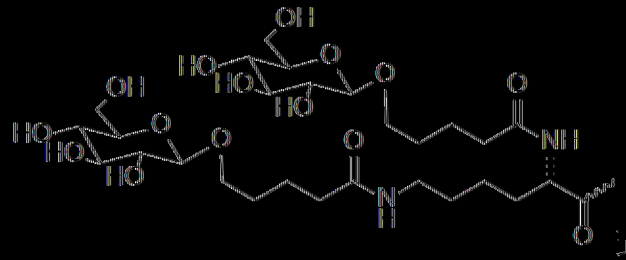
式(XIV)，



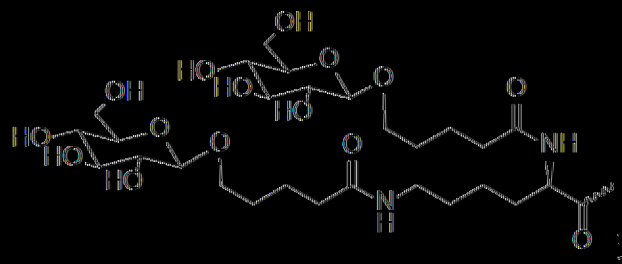
式(XV)，



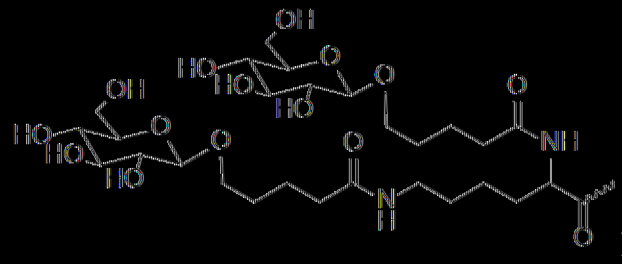
式(XVI)，



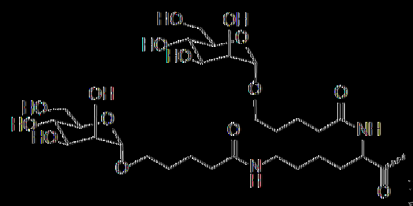
式(XVII)，



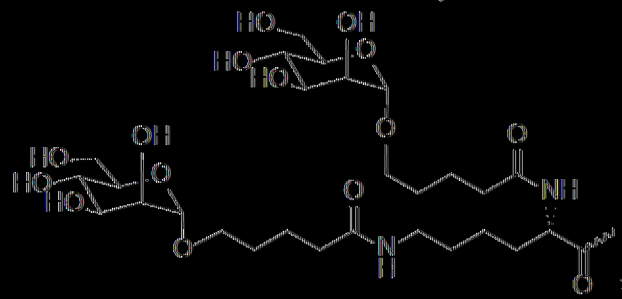
式XVIII，



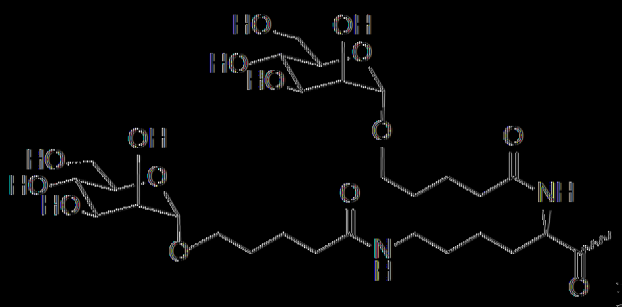
式XIX，



式XX，

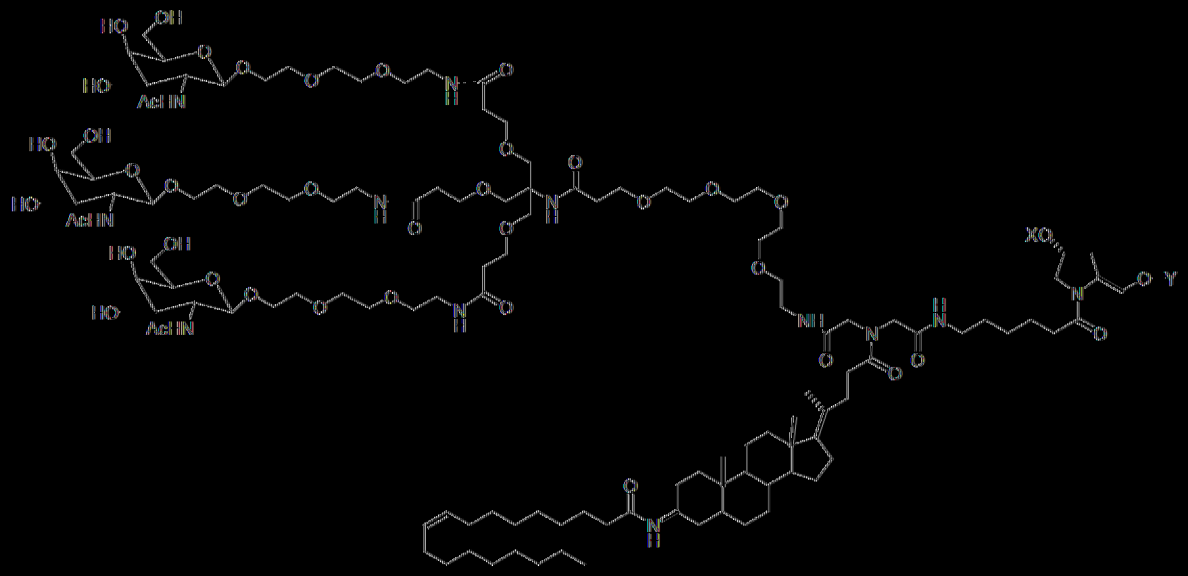


式XXI，



式XXII。

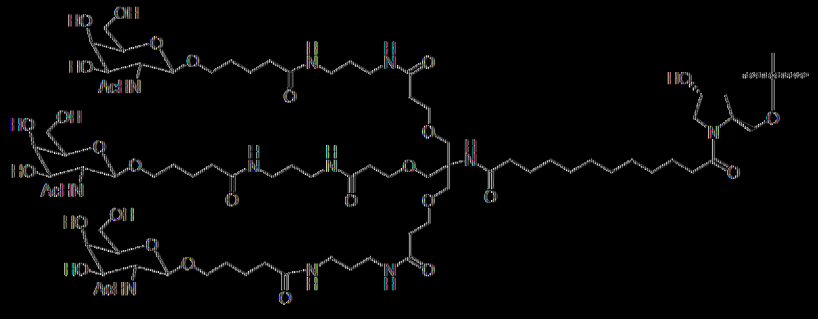
[0310] 用於本文所述實施例中之另一代表性碳水化合物結合物包括但不限於：



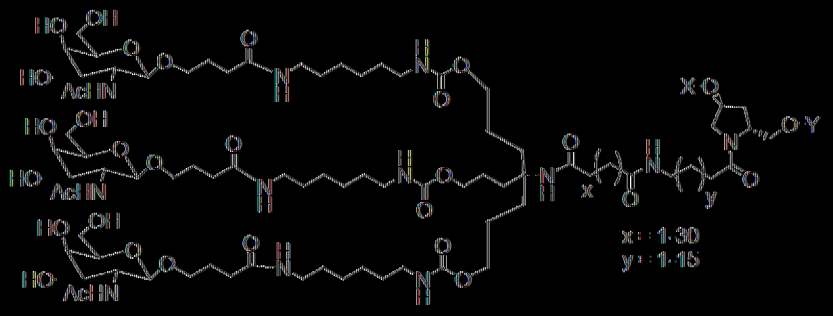
(式XXIII)，當X或Y中之一者為寡核苷酸時，另一者為氫。

[0311] 在一典實施例中，碳水化合物結合物進一步包含如上文所述之一或多種額外配位體，諸如(但不限於)PK調節劑及/或細胞滲透肽。

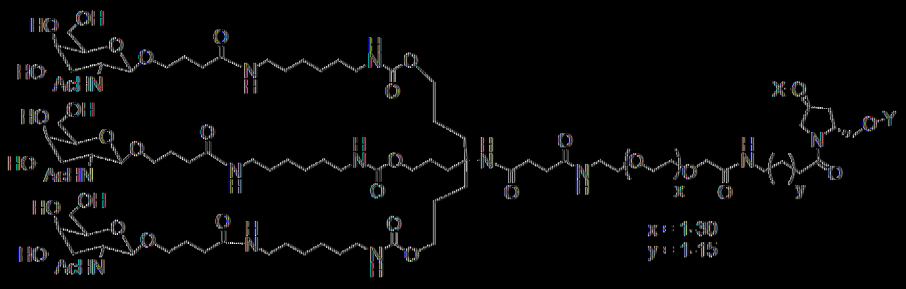
[0312] 在一典實施例中，本發明之iRNA經由連接子與碳水化合物結合。具有本發明之組合物及方法之連接子的iRNA碳水化合物結合物之非限制性實例包括但不限於：



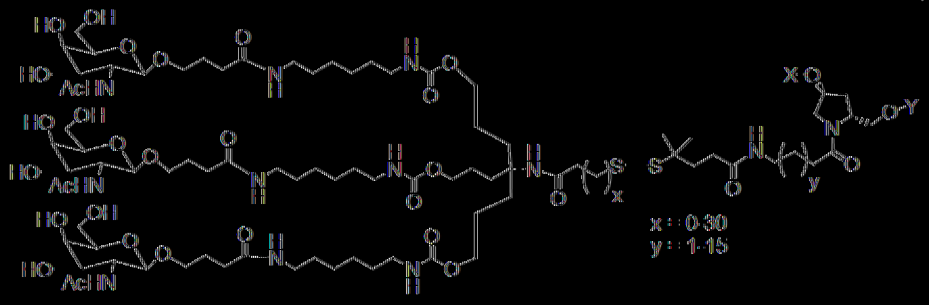
(式XXIV)，



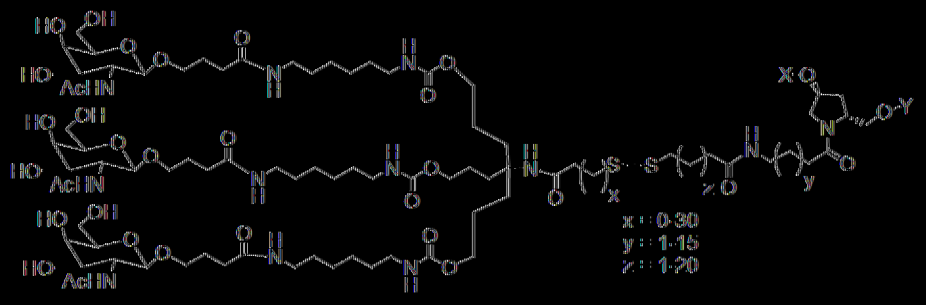
(式XXV)，



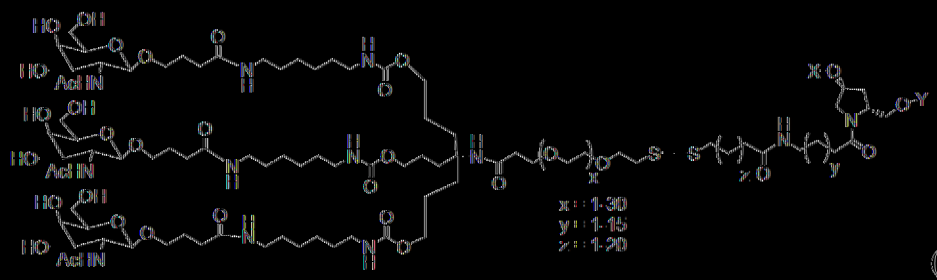
(式XXVI)，



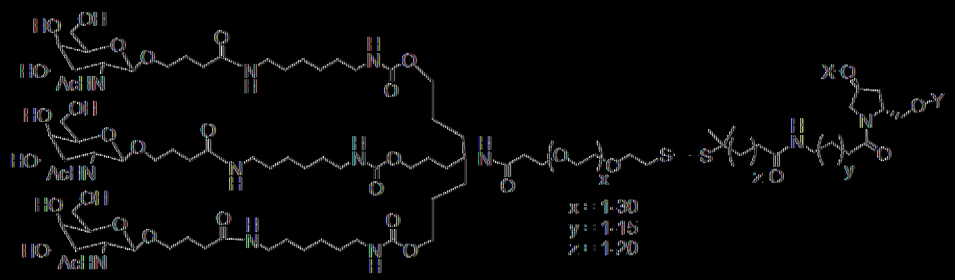
(式XXVII)，



(式XXVIII)，



(式XXIX)，及



(式XXX)，當

X或Y中之一者為核苷酸時，另一者為氫。

|(0313)|

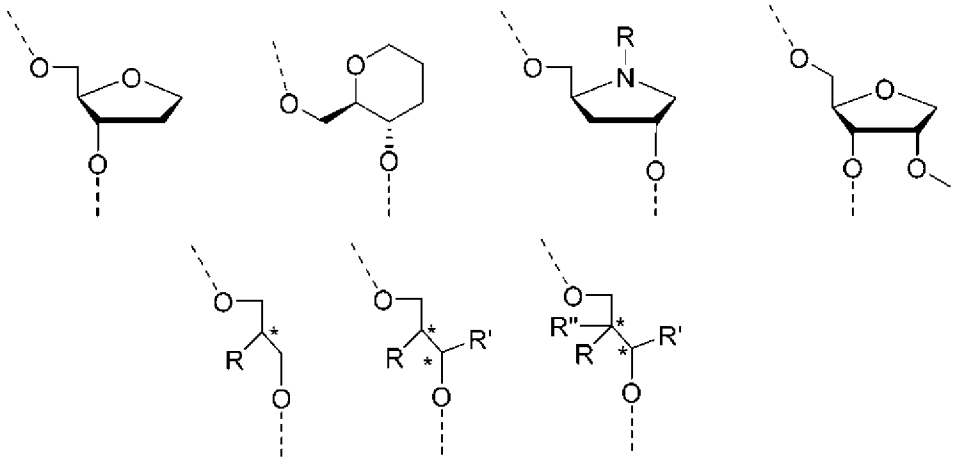
E.*熱失穩化修飾*

在某些實施例中，dsRNA分子可藉由在反義股之種子區中(亦即在反義股之5'端的位置2至9處)併入熱失穩化修飾來針對RNA干擾進行優化，

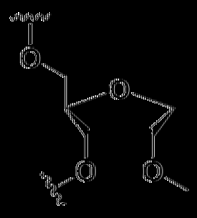
以減少或抑制脫靶基因靜默。已發現，具有在自5'端計數反義股之前9個核苷酸位置內包含雙螺旋體之至少一個熱失穩化修飾的反義股之dsRNA具有降低的脫靶基因緘默化活性。因此，在一些實施例中，反義股在反義股之5'區之前9個核苷酸位置內包含雙螺旋體之至少一個(例如一個、兩個、三個、四個、五個或更多個)熱失穩化修飾。在一些實施例中，雙螺旋體之一或多個熱失穩化修飾位於自反義股之5'端開始的位置2-9，或較佳位置4-8。在一些其他實施例中，雙螺旋體之一或多個熱失穩化修飾位於自反義股之5'端的位置6、7或8處。在又一些其他實施例中，雙螺旋體之熱失穩化修飾位於自反義股之5'端的位置7處。術語「熱失穩化修飾」包括在較低整體解鏈溫度(Tm) (較佳為比不具有此類修飾之dsRNA的Tm低1、2、3或4度的Tm下將由dsRNA產生的修飾。在一些實施例中，雙螺旋體之熱失穩化修飾位於自反義股之5'端開始的位置2、3、4、5或9處。

【0314】 熱失穩化修飾可以包括(但不限於)無鹼基修飾；與相對股中之相對核苷酸的錯配；及糖修飾，諸如2'-去氧修飾或非環狀核苷酸，例如解鎖核酸(UNA)或二醇核酸(GNA)。

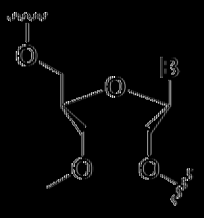
【0315】 例示性無鹼基修飾包括但不限於以下：



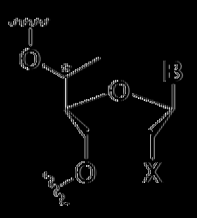
其中R = H、Me、Et或OMe；R' = H、Me、Et或OMe；R" = H、Me、Et或OMe



Mod2
(2'-OMe糖修飾
間隔子)



Mod3
(3'-OMe)



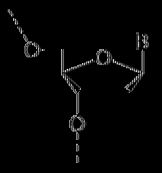
Mod4
(5'-Me)
X：OMe, F



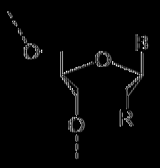
Mod5
(Oxyp間隔子)

其中B為經修飾或未經修飾之核鹼基。

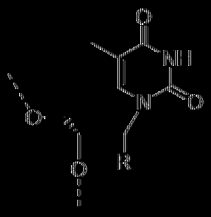
[0316] 例示性糖修飾包括但不限於以下：



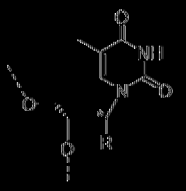
2'-去氧



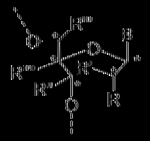
解鎖核酸
R：H、OH、O-烷基



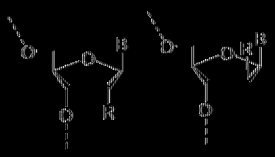
二醇核酸
R：H、OH、O-烷基



二醇核酸
R：H、OH、O-烷基



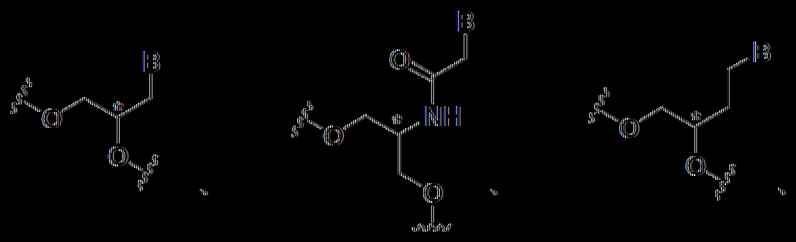
解鎖核酸
R：H, OH, CH_3, CH_2CH_3, O-烷基, NH_2, NHMe, NMe_2
R'：H, OH, CH_3, CH_2CH_3, O-烷基, NH_2, NHMe, NMe_2
R''：H, OH, CH_3, CH_2CH_3, O-烷基, NH_2, NHMe, NMe_2
R'''：H, OH, CH_3, CH_2CH_3, O-烷基, NH_2, NHMe, NMe_2
R''''：H, OH, CH_3, CH_2CH_3, O-烷基, NH_2, NHMe, NMe_2

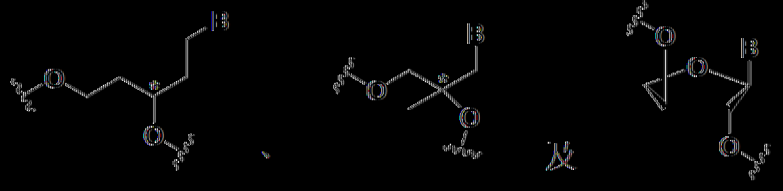


R：H、甲基、乙基

其中B為經修飾或未經修飾之核鹼基。

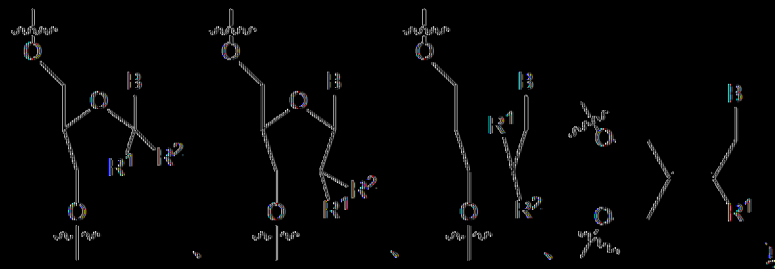
[0317] 在一些實施例中，雙螺旋體之熱失穩修飾係選自由以下組成之群：



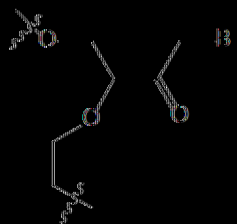


其中B為經修飾或未經修飾之核鹼基，且各結構上之星號表示*R*、*S*或外消旋。

[0318] 術語「非環狀核苷酸」係指具有非環狀核糖之任何核苷酸，例如，其中核糖碳之間的鍵中之任一者(例如，C1'-C2'、C2'-C3'、C3'-C4'、C4'-O4'或C1'-O4')不存在或核糖碳或氧中之至少一者(例如，C1'、C2'、C3'、C4'或O4')獨立地或組合地不存在於核苷酸中。在一典實施例中，非環狀核苷酸為



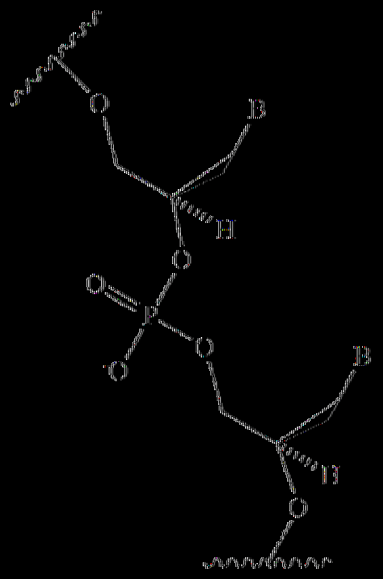
或



，其中B為經修飾或未經修飾之核鹼基，R^1及R^2獨立地為H、鹵素、OR_3或烷基；且R_3為H、烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜芳基或糖)。術語「UNA」係指解鎖的非環狀核酸，其中糖之任何鍵已移除，形成解鎖的「糖」殘基。在一個實例中，UNA亦涵蓋C1'-C4'之間的鍵(亦即，C1'與C4'碳之間的碳-氧-碳共價鍵)移除的單體。在另一實例

中，糖之C2'-C3'鍵(亦即C2'與C3'碳之間的碳-碳共價鍵)被移除(參見Mikhailov等人, Tetrahedron Letters, 26 (17): 2059 (1985)；及Fluiter等人, Mol. Biosyst., 10: 1039 (2009)，該等文獻特此以全文引用之方式併入)。非環狀衍生物提供較大的主鏈柔性而不影響沃森-克里克配對。非環狀核苷酸可經由2'-5'或3'-5'鍵連接。

[0319] 術語「GNA」係指二醇核酸，其為與DNA或RNA類似，但其「主鏈」組成不同的聚合物，其由藉由磷酸二酯鍵連接之重複甘油單元構成：



(R)-GNA 。

[0320] 雙螺旋體之熱失穩化修飾可為dsRNA雙螺旋體內之熱失穩化核苷酸與相對股中之相對核苷酸之間的錯配(亦即，非互補鹼基對)。例示性錯配鹼基對包括G:G、G:A、G:U、G:T、A:A、A:C、C:C、C:U、C:T、U:U、T:T、U:T或其組合。此項技術中已知的其他錯配鹼基對亦適合於本發明。錯配可發生在天然存在之核苷酸或經修飾之核苷酸的核苷酸之間，亦即，錯配鹼基配對可獨立於核苷酸之核糖上的修飾發生在各別核苷酸之核鹼基之間。在某些實施例中，dsRNA分子在錯配的對中含有至

少一個為2'-去氧核鹼基的核鹼基；例如，2'-去氧核鹼基處於有義股中。

[0321] 在一些實施例中，反義股之種子區中之雙螺旋體的熱失穩化修飾包括與目標mRNA上之互補鹼基的W-C H鍵受損的核苷酸，諸如：

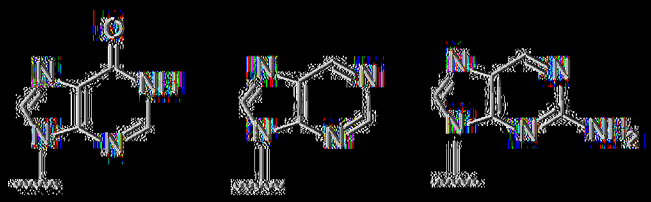


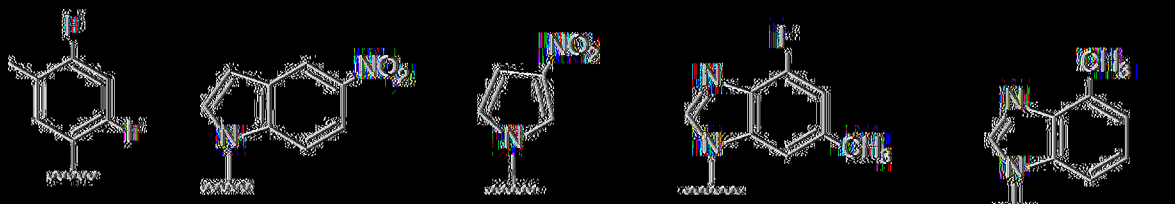
。

[0322] 無鹼基核苷酸、非環狀核苷酸修飾(包括UNA及GNA)及錯配修飾之更多實例已詳細描述於WO 2011/133876中，其以全文引用之方式併入本文中。

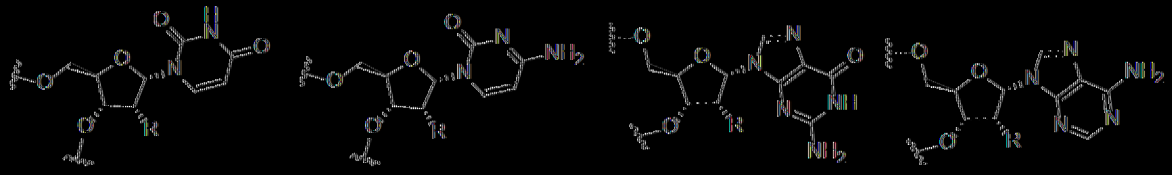
[0323] 熱失穩化修飾亦可包括具有降低或消除的與相對鹼基形成氫鍵之能力的通用鹼基，以及磷酸酯修飾。

[0324] 在一些實施例中，雙螺旋體之熱失穩化修飾包括具有非典型鹼基之核苷酸，諸如但不限於具有減弱或完全消除的與相對股中之鹼基形成氫鍵之能力的核鹼基修飾。此等核鹼基修飾已針對dsRNA雙螺旋體之中心區的失穩化進行評價，如WO 2010/0011895中所述，其以全文引用之方式併入本文中。例示性核鹼基修飾為：



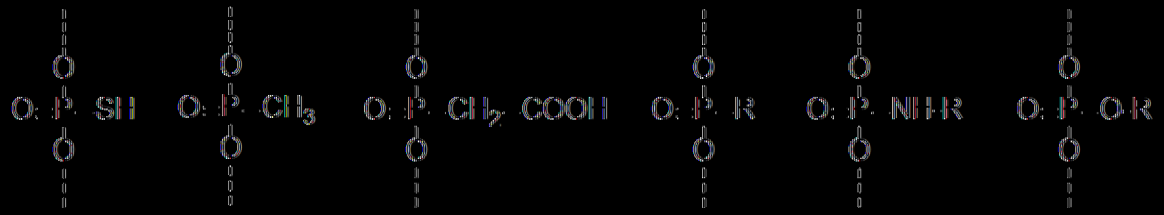


[0325] 在一典型實施例中，雙螺旋體在反義股之種子區中的熱失穩化修飾包括一或多個與目標mRNA上之鹼基互補的一或多個α-核苷酸，諸如：



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

[0326] 已知與天然磷酸二酯鍵聯相比降低dsRNA雙螺旋體之熱穩定性的例示性磷酸酯修飾為：



R基團之烷基可為C_1-C_6烷基。R基團之特定烷基包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、戊基及己基。

[0327] 如熟習此項技術者將認識到，鑒於核鹼基之功能性作用係限定本發明之RNAi藥劑之特異性，儘管核鹼基修飾可以如本文中所描述之各種方式進行，例如：將失穩化修飾引入本發明之RNAi藥劑中，例如

用於相對於脫靶效應增強中靶效應之目的，但可以利用且通常存在於本發明之RNAi藥劑上的修飾範圍對非核鹼基修飾(例如聚核糖核苷酸之糖基團或磷酸酯主鏈之修飾)而言往往要大得多。此類修飾更詳細地描述於本發明之其他部分中且明確地考慮用於本發明之RNAi藥劑，其具有原生核鹼基或如上文或本文別處所述之經修飾核鹼基。

【0328】 除包含熱失穩化修飾之反義股以外，dsRNA亦可包含一或多個穩定化修飾。舉例而言，dsRNA可包含至少兩個(例如兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個或更多個)穩定化修飾。在無限制之情況下，穩定化修飾可皆存在於一個股中。在一些實施例中，有義股及反義股兩者均包含至少兩個穩定化修飾。穩定化修飾可存在於有義股或反義股之任何核苷酸上。舉例而言，穩定化修飾可存在於有義股或反義股上之每個核苷酸上；各穩定化修飾可依交替模式存在於有義股或反義股上；或有義股或反義股包含呈交替模式之兩種穩定化修飾。有義股上之穩定化修飾之交替模式可與反義股相同或不同，且有義股上之穩定化修飾之交替模式可相對於反義股上之穩定化修飾之交替模式具有偏移。

【0329】 在一些實施例中，反義股包含至少兩個(例如兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個或更多個)穩定化修飾。在無限制的情況下，反義股中之穩定化修飾可存在於任何位置。

【0330】 在一些實施例中，反義股在相對於5'端的位置2、6、8、9、14及16包含穩定化修飾。在一些其他實施例中，反義股在相對於5'端的位置2、6、14及16包含穩定化修飾。在又一些其他實施例中，反義股在相對於5'端的位置2、14及16包含穩定化修飾。

【0331】 在一些實施例中，反義股包含與失穩化修飾相鄰之至少一

個穩定化修飾。舉例而言，穩定化修飾可為失穩化修飾之5'端或3'端的核苷酸，亦即，相對於失穩化修飾位置，在位置-1或+1處的核苷酸。在一些實施例中，反義股包含失穩化修飾之5'端及3'端中之每一者處的穩定化修飾，亦即，相對於失穩化修飾位置，在位置-1及+1處的穩定化修飾。

【0332】 在一些實施例中，反義股在失穩化修飾之3'端(亦即，相對於失穩化修飾位置，在位置+1及+2)包含至少兩個穩定化修飾。

【0333】 在一些實施例中，有義股包含至少兩個(例如兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個或更多個)穩定化修飾。在無限制的情況下，有義股中之穩定化修飾可存在於任何位置。在一些實施例中，有義股在相對於5'端之位置7、10及11包含穩定化修飾。在一些其他實施例中，有義股在相對於5'端之位置7、9、10及11包含穩定化修飾。在一些實施例中，有義股包含在與自反義股之5'端開始計數的反義股之位置11、12及15相對或互補之位置處的穩定化修飾。在一些其他實施例中，有義股包含在與自反義股之5'端開始計數的反義股之位置11、12、13及15相對或互補之位置處的穩定化修飾。在一些實施例中，有義股包含兩個、三個或四個穩定化修飾之嵌段。

【0334】 在一些實施例中，有義股不包含在與反義股中之雙螺旋體之熱失穩化修飾相對或互補之位置中的穩定化修飾。

【0335】 例示性熱穩定化修飾包括但不限於2'-氟修飾。其他熱穩定化修飾包括但不限於LNA。

【0336】 在一些實施例中，本發明之dsRNA包含至少四個(例如四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個或更多個) 2'-氟核苷酸。在無限制之情況下，2'-氟核苷酸可皆存在於一股中。在一些實施例中，有義

股及反義股兩者均包含至少兩個2'-氟核苷酸。2'-氟修飾可存在於有義股或反義股之任何核苷酸上。舉例而言，2'-氟修飾可發生於有義股或反義股上之每個核苷酸上；各2'-氟修飾可以交替模式發生於有義股或反義股上；或有義股或反義股包含呈交替模式之兩種2'-氟修飾。有義股上之2'-氟修飾之交替模式可與反義股相同或不同，且有義股上之2'-氟修飾之交替模式可相對於反義股上之2'-氟修飾之交替模式具有偏移。

【0337】 在一些實施例中，反義股包含至少兩個(例如，兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個或更多個) 2'-氟核苷酸。在無限制的情況下，反義股中之2'-氟修飾可存在於任何位置。在一些實施例中，反義股在相對於5'端的位置2、6、8、9、14及16包含2'-氟核苷酸。在一些其他實施例中，反義股在相對於5'端的位置2、6、14及16包含2'-氟核苷酸。在又一些其他實施例中，反義股在相對於5'端的位置2、14及16包含2'-氟核苷酸。

【0338】 在一些實施例中，反義股包含與失穩化修飾相鄰之至少一個2'-氟核苷酸。舉例而言，2'-氟核苷酸可為位於失穩化修飾之5'端或3'端的核苷酸，亦即，相對於失穩化修飾位置，在位置-1或+1處的核苷酸。在一些實施例中，反義股在失穩化修飾之5'端及3'端中的每一端(亦即，相對於失穩化修飾位置，在位置-1及+1)包含2'-氟核苷酸。

【0339】 在一些實施例中，反義股在失穩化修飾之3'端(亦即，相對於失穩化修飾位置，在位置+1及+2)包含至少兩個2'-氟核苷酸。

【0340】 在一些實施例中，有義股包含至少兩個(例如兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個或更多個) 2'-氟核苷酸。在無限制的情況下，有義股中之2'-氟修飾可存在於任何位置。在一些實施

例中，反義股在相對於5'端之位置7、10及11包含2'-氟核苷酸。在一些其他實施例中，有義股在相對於5'端之位置7、9、10及11包含2'-氟核苷酸。在一些實施例中，有義股包含在與自反義股之5'端開始計數的反義股之位置11、12及15相對或互補之位置處的2'-氟核苷酸。在一些其他實施例中，有義股包含在與自反義股之5'端開始計數的反義股之位置11、12、13及15相對或互補之位置處的2'-氟核苷酸。在一些實施例中，有義股包含兩個、三個或四個2'-氟核苷酸之嵌段。

【0341】 在一些實施例中，有義股不包含在與反義股中之雙螺旋體之熱失穩化修飾相對或互補之位置中的2'-氟核苷酸。

【0342】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子包含21個核苷酸(nt)之有義股及23個核苷酸(nt)之反義股，其中反義股含有至少一個熱失穩化核苷酸，其中至少一個熱失穩化核苷酸存在於反義股之種子區中(亦即，在反義股之5'端的位置2至9處)，其中dsRNA之一端係鈍端，而另一端包含2 nt突出物，且其中dsRNA視情況進一步具有以下特徵中之至少一者(例如一者、兩者、三者、四者、五者、六者或所有七者)：(i)反義股包含2、3、4、5或6個2'-氟修飾；(ii)反義股包含1、2、3、4或5個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯；(iii)有義股與配位體結合；(iv)有義股包含2、3、4或5個2'-氟修飾；(v)有義股包含1、2、3、4或5個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯；(vi) dsRNA包含至少四個2'-氟修飾；及(vii) dsRNA在反義股之5'端處包含鈍端。較佳地，2 nt突出物位於反義股之3'端。

【0343】 在一些實施例中，dsRNA分子之有義股及反義股中之每一核苷酸可經修飾。各核苷酸可經相同或不同修飾來修飾，修飾可包括非連接型磷酸酯氧中之一或兩者或連接型磷酸酯氧中之一或多者的一或多種變

化；核糖組分(例如核糖上的2'羥基)之變化；磷酸酯部分被「去磷酸化」連接子成批置換；天然存在之鹼基的修飾或置換；及核糖-磷酸酯主鏈之置換或修飾。

【0344】 由於核酸為次單元之聚合物，許多修飾存在於核酸內重複之位置，例如鹼基或磷酸酯部分或磷酸酯部分之非連接O之修飾。在一些情況下，修飾將發生於核酸中之所有目標位置處，但在許多情況下並非如此。舉例而言，修飾可僅發生於3'或5'端位置，可僅發生於末端區域，例如在末端核苷酸上之位置處或在股之最後2、3、4、5或10個核苷酸中。修飾可發生於雙股區域、單股區域或兩者中。修飾可僅發生於RNA之雙股區域中或可僅發生於RNA之單股區域中。舉例而言，非連接O位置處之硫代磷酸酯修飾可僅發生於一個或兩個末端處，可僅發生於末端區域，例如在末端核苷酸上之位置處或在股之最後2、3、4、5或10個核苷酸中，或可發生於雙股及單股區域中，尤其在末端。5'端可經磷酸化。

【0345】 其可能例如為了增強穩定性，在突出物中包括特定鹼基或在單股突出物中，例如在5'或3'突出物或兩者中包括經修飾之核苷酸或核苷酸代替物。舉例而言，可能需要在突出物中包括嘌呤核苷酸。在一些實施例中，3'或5'突出物中之所有或一些鹼基可經修飾，例如經本文中所描述之修飾來修飾。修飾可包括例如使用此項技術中已知之修飾在核糖之2'位置處進行修飾，例如使用去氧核糖核苷酸，經2'-去氧-2'-氟(2'-F)或2'-O-甲基修飾置換核鹼基之核糖；及磷酸酯基中之修飾，例如硫代磷酸酯修飾。突出物無需與目標序列同源。

【0346】 在一些實施例中，有義股及反義股中之各殘基獨立地經LNA、HNA、CeNA、2'-甲氧基乙基、2'-O-甲基、2'-O-烯丙基、2'-C-烯

丙基、2'-去氧或2'-氟修飾。股可含有超過一個修飾。在一些實施例中，有義股及反義股之各殘基獨立地經2'-O-甲基或2'-氟修飾。應理解，此等修飾為除反義股中存在之雙螺旋體之至少一個熱失穩化修飾之外的修飾。

【0347】 有義股及反義股上通常存在至少兩個不同修飾。彼等兩個修飾可為2'-去氧、2'-O-甲基或2'-氟修飾、非環狀核苷酸或其他修飾。在一些實施例中，有義股及反義股各自包含兩個選自2'-O-甲基或2'-去氧的經不同修飾之核苷酸。在一些實施例中，有義股及反義股之各殘基獨立地經2'-O-甲基核苷酸、2'-去氧核苷酸、2'-去氧-2'-氟核苷酸、2'-O-N-甲基乙醯胺基(2'-O-NMA)核苷酸、2'-O-二甲基胺基乙氧基乙基(2'-O-DMAEOE)核苷酸、2'-O-胺基丙基(2'-O-AP)核苷酸或2'-ara-F核苷酸修飾。同樣，應理解，此等修飾為除存在於反義股中之雙螺旋體之至少一個熱失穩化修飾之外的修飾。

【0348】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子包含交替模式之修飾，特定言之在B1、B2、B3、B1'、B2'、B3'、B4'區域中。如本文所用，術語「交替模體」或「交替模式」係指具有一或多個修飾，各修飾存在於一股之交替核苷酸上之模體。交替核苷酸可指每隔一個核苷酸有一個或每三個核苷酸有一個，或類似模式。舉例而言，若A、B及C各自表示對核苷酸之一種修飾類型，則交替模體可為「ABABABABABAB…」、「AABBAABBAABB…」、「AABAABAABAAB…」、「AAABAAABAAAB…」、「AAABBBAAABBB…」或「ABCABCABCABC…」等。

【0349】 交替模體中所含之修飾類型可相同或不同。舉例而言，若A、B、C、D各自表示對核苷酸之一種修飾類型，則交替模式(亦即每隔

一個核苷酸上之修飾)可相同，但有義股或反義股中之每一者可選自交替模體內之若干修飾可能性，諸如「ABABAB…」、「ACACAC…」、「BDBDBD…」或「CDCDCD…」等。

【0350】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子包含相對於反義股上交替模體之修飾模式偏移的有義股上交替模體的修飾模式。偏移可使得有義股之核苷酸之經修飾群組對應於反義股之核苷酸之經不同修飾群組，且反之亦然。舉例而言，有義股當在與dsRNA雙螺旋體中之反義股成對時，在雙螺旋體區域內，有義股中的交替模體可始於「ABABAB」(該股的5'-3')且反義股中的交替模體可始於「BABABA」(該股的3'-5')。作為另一實例，在雙螺旋體區域內，有義股中之交替模體可始於「AABBAABB」(該股的5'-3')，且反義股中的交替模體可始於「BBAABBAA」(該股的3'-5')，使得修飾模式在有義股與反義股之間存在完全或部分的漂移。

【0351】 本發明之dsRNA分子可進一步包含至少一個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯。硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯修飾可存在於股之任何位置中有義股或反義股或兩個股之任何核苷酸上。舉例而言，核苷酸間鍵聯修飾可發生於有義股或反義股之每個核苷酸上；各核苷酸間鍵聯修飾可以交替模式發生於有義股或反義股上；或有義股或反義股包含呈交替模式之兩種核苷酸間鍵聯修飾。有義股上之核苷酸間鍵聯修飾之交替模式可與反義股相同或不同，且有義股上之核苷酸間鍵聯修飾之交替模式可相對於反義股上之核苷酸間鍵聯修飾之交替模式具有偏移。

【0352】 在一些實施例中，dsRNA分子在突出物區中包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯修飾。舉例而言，突出物區包含兩個核苷

酸，在兩個核苷酸之間具有硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯。亦可進行核苷酸間鍵聯修飾以將突出物核苷酸與雙螺旋體區域內之末端配對核苷酸連接。舉例而言，至少2、3、4個或所有突出物核苷酸可經由硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯連接，且視情況可存在連接突出物核苷酸與緊靠突出物核苷酸之配對核苷酸的額外硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯。舉例來說，末端三個核苷酸之間可存在至少兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯，其中三個核苷酸中之兩個為突出物核苷酸，且第三個為緊靠突出物核苷酸之配對核苷酸。較佳地，此等末端三個核苷酸可處於反義股之3'端。

【0353】 在一些實施例中，dsRNA分子之有義股包含由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16個磷酸酯核苷酸間鍵聯分離的1至10個具有二至十個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯之嵌段，其中硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯中之一者置於寡核苷酸序列中之任何位置，且該有義股與包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯及磷酸酯核苷酸間鍵聯之任何組合的反義股或包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯鍵之反義股配對。

【0354】 在一些實施例中，dsRNA分子之反義股包含被1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18個磷酸酯核苷酸間鍵聯分隔的兩個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯之兩個嵌段，其中硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯中之一者定位於寡核苷酸序列中之任何位置，且該反義股與包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯及磷酸酯核苷酸間鍵聯之任何組合的有義股或包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯鍵聯之反義股成對。

【0355】在一些實施例中，dsRNA分子之反義股包含由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16個磷酸酯核苷酸間鍵聯分離的兩個具有三個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯之嵌段，其中硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯中之一者置於寡核苷酸序列中之任何位置，且該反義股與包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯及磷酸酯核苷酸間鍵聯之任何組合的有義股或包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯鍵之反義股配對。

【0356】在一些實施例中，dsRNA分子之反義股包含由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14個磷酸酯核苷酸間鍵聯分離的兩個具有四個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯之嵌段，其中硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯中之一者置於寡核苷酸序列中之任何位置，且該反義股與包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯及磷酸酯核苷酸間鍵聯之任何組合的有義股或包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯鍵之反義股配對。

【0357】在一些實施例中，dsRNA分子之反義股包含由1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個磷酸酯核苷酸間鍵聯分離的兩個具有五個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯之嵌段，其中硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯中之一者置於寡核苷酸序列中之任何位置，且該反義股與包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯及磷酸酯核苷酸間鍵聯之任何組合的有義股或包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯鍵之反義股配對。

【0358】在一些實施例中，dsRNA分子之反義股包含由1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個磷酸酯核苷酸間鍵聯分離的兩個具有六個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯之嵌段，其中硫代磷酸酯或甲基膦酸酯

核苷酸間鍵聯中之一者置於寡核苷酸序列中之任何位置，且該反義股與包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯及磷酸酯核苷酸間鍵聯之任何組合的有義股或包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯鍵之反義股配對。

【0359】 在一些實施例中，dsRNA分子之反義股包含由1、2、3、4、5、6、7或8個磷酸酯核苷酸間鍵聯分離的兩個具有七個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯之嵌段，其中硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯中之一者置於寡核苷酸序列中之任何位置，且該反義股與包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯及磷酸酯核苷酸間鍵聯之任何組合的有義股或包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯鍵之反義股配對。

【0360】 在一些實施例中，dsRNA分子之反義股包含由1、2、3、4、5或6個磷酸酯核苷酸間鍵聯分離的兩個具有八個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯之嵌段，其中硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯中之一者置於寡核苷酸序列中之任何位置，且該反義股與包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯及磷酸酯核苷酸間鍵聯之任何組合的有義股或包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯鍵之反義股配對。

【0361】 在一些實施例中，dsRNA分子之反義股包含由1、2、3或4個磷酸酯核苷酸間鍵聯分離的兩個具有九個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯之嵌段，其中硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯中之一者置於寡核苷酸序列中之任何位置，且該反義股與包含硫代磷酸酯、甲基膦酸酯及磷酸酯核苷酸間鍵聯之任何組合的有義股或包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯或磷酸酯鍵之反義股配對。

【0362】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子進一步在有義股或反義股之1-10個末端位置內包含一或多個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸

間鍵聯修飾。舉例而言，至少2、3、4、5、6、7、8、9或10個核苷酸可經由硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯在有義股或反義股之一端或兩端連接。

【0363】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子進一步在有義股或反義股中之每一者之雙螺旋體之內部區域之位置1-10內包含一或多個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯修飾。舉例而言，至少2、3、4、5、6、7、8、9或10個核苷酸可經由硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯在自有義股之5'端開始計數的雙螺旋體區域之位置8-16處連接；dsRNA分子可視情況在末端位置之位置1-10內進一步包含一或多個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯修飾。

【0364】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子進一步包含有義股之位置1-5內的一至五個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置18-23內的一至五個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)，以及反義股之位置1及2處的一至五個及位置18-23內的一至五個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)。

【0365】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子進一步包含有義股之位置1-5內的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置18-23內的一個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯修飾在(自5'端計數)，以及反義股之位置1及2處的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置18-23內的兩個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯修飾在(自5'端計數)。

【0366】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子進一步包含有義股之位置1-5內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置18-23內的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾在(自5'端計數)，以及反義股之位置1或2處的

一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置18-23內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)。

【0367】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子進一步包含有義股之位置1-5內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置18-23內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)，以及反義股之位置1及2處的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置18-23內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)。

【0368】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子進一步包含有義股之位置1-5內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置18-23內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)，以及反義股之位置1及2處的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置18-23內的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)。

【0369】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子進一步包含有義股之位置1-5內的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置18-23內的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾在(自5'端計數)，以及反義股之位置1及2處的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置18-23內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾在(自5'端計數)。

【0370】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子進一步包含有義股之位置1-5內的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置18-23內的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾在(自5'端計數)，以及反義股之位置1及2處的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置18-23內的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)。

【0371】 本發明之dsRNA分子進一步包含有義股之位置1-5內的一

個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)，以及反義股之位置1及2處的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置18-23內的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)。

【0372】 本發明之dsRNA分子進一步包含有義股之位置1-5內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)，以及反義股之位置1及2處的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置18-23內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)。

【0373】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子進一步包含有義股之位置1-5內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置18-23內的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)，以及反義股之位置1及2處的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置18-23內的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)。

【0374】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子進一步包含有義股之位置1-5內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置18-23內的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)，以及反義股之位置1及2處的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置18-23內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)。

【0375】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子進一步包含有義股之位置1-5內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置18-23內的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)，以及反義股之位置1或2處的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置18-23內的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)。

【0376】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子進一步包含有義股

之位置1及2處的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置20及21處的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾在(自5'端計數)，以及反義股之位置1處的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置21處的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)。

【0377】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子進一步包含有義股之位置1處的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置21處的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)，以及反義股之位置1及2處的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置20及21處的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)。

【0378】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子進一步包含有義股之位置1及2處的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置21及22處的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)，以及反義股之位置1處的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置21處的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)。

【0379】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子進一步包含有義股之位置1處的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置21處的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)，以及反義股之位置1及2處的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置21及22處的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)。

【0380】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子進一步包含有義股之位置1及2處的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置22及23處的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)，以及反義股之位置1處的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置21處的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵

聯修飾(自5'端計數)。

【0381】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子進一步包含有義股之位置1處的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置21處的一個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)，以及反義股之位置1及2處的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾及位置22及23處的兩個硫代磷酸酯核苷酸間鍵聯修飾(自5'端計數)。

【0382】 在一些實施例中，本發明化合物包含主鏈對掌性中心模式。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含至少5個呈Sp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含至少6個呈Sp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含至少7個呈Sp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含至少8個呈Sp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含至少9個呈Sp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含至少10個呈Sp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含至少11個呈Sp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含至少12個呈Sp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含至少13個呈Sp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含至少14個呈Sp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含至少15個呈Sp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含至少16個呈Sp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含至少17個呈Sp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主

鏈對掌性中心的共同模式包含至少18個呈Sp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含至少19個呈Sp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含不超過8個呈Rp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含不超過7個呈Rp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含不超過6個呈Rp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含不超過5個呈Rp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含不超過4個呈Rp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含不超過3個呈Rp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含不超過2個呈Rp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含不超過1個呈Rp組態之核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含不超過8個非對掌性核苷酸間鍵聯(作為非限制性實例，磷酸二酯)。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含不超過7個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含不超過6個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含不超過5個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含不超過4個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含不超過3個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含不超過2個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含不超過1個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含至少10個呈Sp組態之核苷酸間

鍵聯，及不超過8個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含至少11個呈Sp組態之核苷酸間鍵聯，及不超過7個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含至少12個呈Sp組態之核苷酸間鍵聯，及不超過6個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含至少13個呈Sp組態之核苷酸間鍵聯，及不超過6個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含至少14個呈Sp組態之核苷酸間鍵聯，及不超過5個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，主鏈對掌性中心的共同模式包含至少15個呈Sp組態之核苷酸間鍵聯，及不超過4個非對掌性核苷酸間鍵聯。在一些實施例中，呈Sp組態之核苷酸間鍵聯為視情況相鄰或不相鄰的。在一些實施例中，呈Rp組態之核苷酸間鍵聯為視情況相鄰或不相鄰的。在一些實施例中，非對掌性核苷酸間鍵聯為視情況相鄰或不相鄰的。

【0383】 在一些實施例中，本發明化合物包含一種嵌段，其為立體化學嵌段。在一些實施例中，嵌段為Rp嵌段，因為該嵌段之各核苷酸間鍵聯為Rp。在一些實施例中，5'-嵌段為Rp嵌段。在一些實施例中，3'-嵌段為Rp嵌段。在一些實施例中，嵌段為Sp嵌段，因為該嵌段之各核苷酸間鍵聯為Sp。在一些實施例中，5'-嵌段為Sp嵌段。在一些實施例中，3'-嵌段為Sp嵌段。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含Rp與Sp嵌段。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個Rp，但無Sp嵌段。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個Sp，但無Rp嵌段。在一些實施例中，所提供之寡核苷酸包含一或多個PO嵌段，其中各核苷酸間鍵聯為天然磷酸酯鍵聯。

【0384】在一些實施例中，本發明之化合物包含係Sp嵌段的5'-嵌段，其中各糖部分包含2'-F修飾。在一些實施例中，5'-嵌段為Sp嵌段，其中核苷酸間鍵聯各自為經修飾之核苷酸間鍵聯且各糖部分包含2'-F修飾。在一些實施例中，5'-嵌段為Sp嵌段，其中核苷酸間鍵聯各自為硫代磷酸酯鍵聯且各糖部分包含2'-F修飾。在一些實施例中，5'-嵌段包含4個或更多個核苷單元。在一些實施例中，5'-嵌段包含5個或更多個核苷單元。在一些實施例中，5'-嵌段包含6個或更多個核苷單元。在一些實施例中，5'-嵌段包含7個或更多個核苷單元。在一些實施例中，3'-嵌段為Sp嵌段，其中各糖部分包含2'-F修飾。在一些實施例中，3'-嵌段為Sp嵌段，其中核苷酸間鍵聯各自為經修飾之核苷酸間鍵聯且各糖部分包含2'-F修飾。在一些實施例中，3'-嵌段為Sp嵌段，其中核苷酸間鍵聯各自為硫代磷酸酯鍵聯且各糖部分包含2'-F修飾。在一些實施例中，3'-嵌段包含4個或更多個核苷單元。在一些實施例中，3'-嵌段包含5個或更多個核苷單元。在一些實施例中，3'-嵌段包含6個或更多個核苷單元。在一些實施例中，3'-嵌段包含7個或更多個核苷單元。

【0385】在一些實施例中，本發明化合物包含區域或寡核苷酸中一種類型之核苷之後為特定類型之核苷酸間鍵聯，例如天然磷酸酯鍵、經修飾之核苷酸間鍵聯、Rp對掌性核苷酸間鍵聯、Sp對掌性核苷酸間鍵聯等。在一些實施例中，A之後為Sp。在一些實施例中，A之後為Rp。在一些實施例中，A之後為天然磷酸酯鍵(PO)。在一些實施例中，U之後為Sp。在一些實施例中，U之後為Rp。在一些實施例中，U之後為天然磷酸酯鍵(PO)。在一些實施例中，C之後為Sp。在一些實施例中，C之後為Rp。在一些實施例中，C之後為天然磷酸酯鍵(PO)。在一些實施例中，G

之後為Sp。在一些實施例中，G之後為Rp。在一些實施例中，G之後為天然磷酸酯鍵(PO)。在一些實施例中，C及U之後為Sp。在一些實施例中，C及U之後為Rp。在一些實施例中，C及U之後為天然磷酸酯鍵(PO)。在一些實施例中，A及G之後為Sp。在一些實施例中，A及G之後為Rp。

【0386】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子包含與目標、雙螺旋體內或其組合之一或多個錯配。錯配可存在於突出物區域或雙螺旋體區域中。鹼基對可基於其促進解離或解鏈之傾向分級(例如基於特定配對之締合或解離之自由能，最簡單的方法為在個別對之基礎上來檢驗對，但隨後亦可使用鄰近或類似分析)。在促進解離方面，A:U優於G:C；G:U優於G:C；且I:C優於G:C (I=肌苷)。例如非典型或除典型配對以外(如本文中別處描述)的錯配優於典型(A:T、A:U、G:C)配對；且包括通用鹼基之配對優於典型配對。

【0387】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子包含雙螺旋體區內相對於反義股之5'端的前1、2、3、4或5個鹼基對中之至少一者，其可獨立地選自以下群組：A:U、G:U、I:C及錯配的對，例如非典型對或不為典型對或包括通用鹼基之對，以促進反義股在雙螺旋體之5'端解離。

【0388】 在一些實施例中，反義股中自5'端之雙螺旋體區域內之1號位置處的核苷酸係選自由以下組成之群：A、dA、dU、U及dT。或者，反義股之自5'端之雙螺旋體區域內之前1、2或3個鹼基對中之至少一者為AU鹼基對。舉例而言，反義股之自5'端之雙螺旋體區域內之第一個鹼基對為AU鹼基對。

【0389】 發現，在單股或雙股寡核苷酸之任何位置處將經4'修飾之或5'修飾之核苷酸引入二核苷酸之磷酸二酯(PO)、硫代磷酸酯(PS)或二硫

代磷酸酯(PS2)鍵之3'端可對核苷酸間鍵聯發揮空間作用，且因此針對核酸酶保護或穩定化該核苷酸間鍵聯。

【0390】 在一些實施例中，在單股或雙股siRNA之任何位置將5'經修飾之核苷引入二核苷酸之3'端。舉例而言，可在單股或雙股siRNA之任何位置處之二核苷酸之3'端處引入5'烷基化核苷。核糖之5'位置處之烷基可為外消旋或對掌性純R或S異構體。例示性5'烷基化核苷為5'-甲基核苷。5'-甲基可為外消旋或對掌性純*R*或*S*異構體。

【0391】 在一些實施例中，4'經修飾之核苷在單股或雙股siRNA之任何位置引入二核苷酸之3'端。舉例而言，可在單股或雙股siRNA之任何位置將4'烷基化核苷引入二核苷酸之3'端。核糖之4'位置處之烷基可為外消旋或對掌性純*R*或*S*異構體。例示性4'烷基化核苷酸為4'-甲基核苷。4'-甲基可為外消旋或對掌性純*R*或*S*異構體。或者，4'-*O*-烷基化核苷酸可在單股或雙股siRNA之任何位置引入二核苷酸之3'端。核糖之4'-*O*-烷基可為外消旋或對掌性純*R*或*S*異構體。例示性4'-*O*-烷基化核苷酸為4'-*O*-甲基核苷。4'-*O*-甲基可為外消旋或對掌性純*R*或*S*異構體。

【0392】 在一些實施例中，5'烷基化核苷酸引入dsRNA之有義股或反義股上的任何位置，且此類修飾維持或提高dsRNA之效能。5'-烷基可為外消旋或對掌性純*R*或*S*異構體。例示性5'烷基化核苷為5'-甲基核苷。5'-甲基可為外消旋或對掌性純*R*或*S*異構體。

【0393】 在一些實施例中，4'烷基化核苷酸引入dsRNA之有義股或反義股上的任何位置，且此類修飾維持或提高dsRNA之效能。4'-烷基可為外消旋或對掌性純*R*或*S*異構體。例示性4'烷基化核苷為4'-甲基核苷。4'-甲基可為外消旋或對掌性純*R*或*S*異構體。

【0394】 在一些實施例中，4'-*O*-烷基化核苷酸引入dsRNA之有義股或反義股上的任何位置，且此類修飾維持或提高dsRNA之效能。5'-烷基可為外消旋或對掌性純*R*或*S*異構體。例示性4'-*O*-烷基化核苷酸為4'-*O*-甲基核苷。4'-*O*-甲基可為外消旋或對掌性純*R*或*S*異構體。

【0395】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子可包含2'-5'鍵聯(具有2'-H、2'-OH及2'-OMe，且具有P=O或P=S)。舉例而言，2'-5'鍵聯修飾可用於促進核酸酶抗性或抑制有義股與反義股之結合，或可用在有義股之5'端以避免藉由RISC之有義股活化。

【0396】 在另一實施例中，本發明之dsRNA分子可包含L糖(例如，L核糖、具有2'-H、2'-OH及2'-OMe之L-阿拉伯糖)。舉例而言，此等L糖修飾可用於促進核酸酶抗性或抑制有義股與反義股之結合，或可用在有義股之5'端以避免藉由RISC之有義股活化。

【0397】 各種公開案描述全部可與本發明之dsRNA一起使用的多聚siRNA。此類公開案包括WO2007/091269、US 7858769、WO2010/141511、WO2007/117686、WO2009/014887及WO2011/031520，其全文併入本文中。

【0398】 在一些實施例中，本發明之dsRNA分子為5'磷酸化的或在5'端處包括磷醯基類似物。5'-磷酸酯修飾包括與RISC介導之基因靜默相容的彼等修飾。適合修飾包括：5'-單磷酸酯($(HO)_2(O)P$ -O-5')；5'-二磷酸酯($(HO)_2(O)P$ -O-P(HO)(O)-O-5')；5'-三磷酸酯($(HO)_2(O)P$-O-(HO)(O)P -O-P(HO)(O)-O-5')；5'-鳥苷帽(7-甲基化或非甲基化)(7m-G-O-5'-(HO)(O)P-O-(HO)(O)P-O-P(HO)(O)-O-5')；5'-腺苷帽(Appp)，及經修飾或未修飾之任何核苷酸帽結構(N-O-5'-(HO)(O)P-O-(HO)(O)P-O-

P(HO)(O)-O-5')；5'-單硫代磷酸酯(硫代磷酸酯；$(HO)_2(S)P$ -O-5')；5'-單-二硫代磷酸酯(二硫代磷酸酯；(HO)(HS)(S)P -O-5')、5'-硫代磷酸酯((HO)2(O)P-S-5')；氧/硫置換之單磷酸酯、二磷酸酯及三磷酸酯的任何其他組合(例如5'-α-硫代三磷酸酯、5'-γ-硫代三磷酸酯等)、5'-胺基磷酸酯($(HO)_2(O)P$-NH-5'、$(HO)(NH_2)(O)P$ -O-5')、5'-烷基膦酸酯(R=烷基=甲基、乙基、異丙基、丙基等，例如RP(OH)(O)-O-5'-、5'-烯基膦酸酯(亦即，乙烯基、經取代之乙烯基)、$(OH)_2(O)P$-5'-CH2-)、5'-烷基醚膦酸酯(R=烷基醚=甲氧基甲基(MeOCH2-)、乙氧基甲基等，例如RP(OH)(O)-O-5'-)。在一個實例中，修飾可定位於dsRNA分子之反義股中。

【0399】

F. 連接子

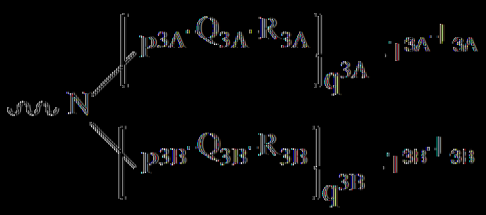
在一些實施例中，本文所述之結合物或配位體可使用可裂解或不可裂解之多種連接子連接至iRNA寡核苷酸。

【0400】 連接子通常包含直接鍵或諸如氧或硫之原子、諸如NR8、C(O)、C(O)NH、SO、SO_2、SO_2NH之單元或諸如但不限於以下之原子鏈：經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基、環烯基、烷基芳基烷基、烷基芳基烯基、烷基芳基炔基、烯基芳基烷基、烯基芳基烯基、烯基芳基炔基、炔基芳基烷基、炔基芳基烯基、炔基芳基炔基、烷基雜芳基烷基、烷基雜芳基烯基、烷基雜芳基炔基、烯基雜芳基烷基、烯基雜芳基烯基、烯基雜芳基炔基、炔基雜芳基烷基、炔基雜芳基烯基、炔基雜芳基炔基、烷基雜環基烷基、烷基雜

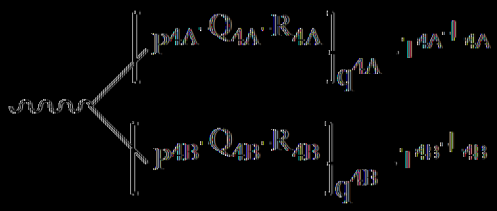
環烷烯基、烷基雜環烷炔基、烯基雜環烷烷基、烯基雜環烷烯基、烯基雜環烷炔基、炔基雜環烷烷基、炔基雜環烷烯基、炔基雜環烷炔基、烷基芳基、烯基芳基、炔基芳基、烷基雜芳基、烯基雜芳基、炔基雜芳基，該一或多個碳中基可間雜有O、S、S(O)、SO_2、N(R8)、C(O)、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、經取代或未經取代之雜環或經其封端；其中R8為氫、醯基、脂族或經取代脂族。在一典實施例中，連接子具有約1至24個原子、2至24、3至24、4至24、5至24、6至24、6至18、7至18、8至18個原子、7至17、8至17、6至16、7至16或8至16個原子。

[0401] 在一典實施例中，本發明之dsRNA與選自式(XXXI)-(XXXIV)中之任一者中所示之結構之群的二價或三價分支連接子結合：

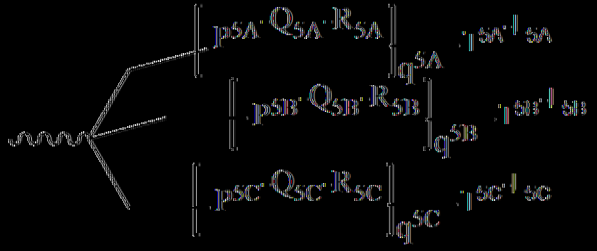
式XXXII



式XXXIII



式XXXIV



；

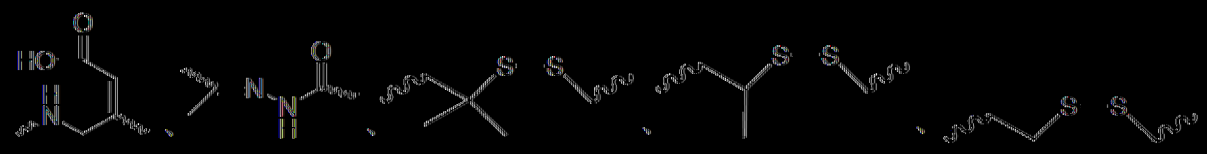
其中：

q^{2A}、q^{2B}、q^{3A}、q^{3B}、q^{4A}、q^{4B}、q^{5A}、q^{5B}及q^{5C}在各次出現時獨立地表示0-20，其中重複單元可相同或不同；

P^{2A}、P^{2B}、P^{3A}、P^{3B}、P^{4A}、P^{4B}、P^{5A}、P^{5B}、P^{5C}、T^{2A}、T^{2B}、T^{3A}、T^{3B}、T^{4A}、T^{4B}、T^{4A}、T^{5B}、T^{5C}在各次出現時各自獨立地為不存在、CO、NH、O、S、OC(O)、NHC(O)、CH_2、CH_2NH或CH_2O；

Q^{2A}、Q^{2B}、Q^{3A}、Q^{3B}、Q^{4A}、Q^{4B}、Q^{5A}、Q^{5B}、Q^{5C}在各次出現時獨立地為不存在、伸烷基、經取代之伸烷基，其中一或多個亞甲基可被O、S、S(O)、SO_2、$N(R^N)$、C(R')=C(R")、C≡C或C(O)中之一或多者間雜或封端；

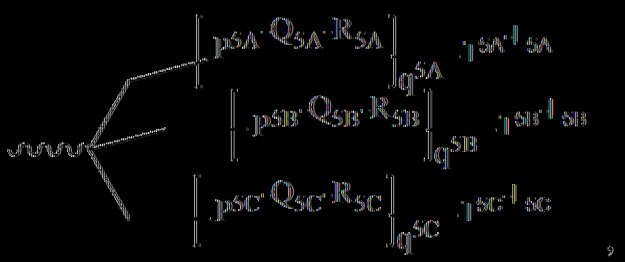
R^{2A}、R^{2B}、R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}、R^{4B}、R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}在各次出現時各自獨立地為不存在、NH、O、S、CH_2、C(O)O、C(O)NH、$NHCH(R^a)C(O)$、$-C(O)-CH(R^a)-NH-$、CO、$CH=N-O$、



或雜環基；

L^{2A}、L^{2B}、L^{3A}、L^{3B}、L^{4A}、L^{4B}、L^{5A}、L^{5B}及L^{5C}表示配位體；亦即，在各次出現時各自獨立地為單醣(諸如GalNAc)、雙醣、三醣、四醣、寡醣或多醣；且R^a為H或胺基酸側鏈。三價結合GalNAc衍生物尤其適於與RNAi藥劑一起使用以抑制目標基因之表現，諸如式(XXXV)之衍生物：

式XXXV



，

其中L^{5A}、L^{5B}及L^{5C}表示單醣，諸如GalNAc衍生物。

【0402】 結合GalNAc衍生物之適合二價及三價分支鏈連接子之實例包括但不限於上文列舉為式II、VII、XI、X及XIII之結構。

【0403】 可裂解連接子為在細胞外部充分穩定，但進入目標細胞時裂解以釋放連接子固持在一起之兩個部分的連接子。在一些實施例中，可裂解連接子在目標細胞中或在第一參考條件(其可例如經選擇以模擬或代表細胞內條件)下，或在第二參考條件(其可例如經選擇以模擬或代表細胞內條件)下比在個體之血液中裂解快至少約10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或更多倍，或至少約100倍。

【0404】 可裂解連接子對裂解因子，例如pH值、氧化還原電位或降解分子之存在敏感。一般而言，裂解劑在細胞內比在血清或血液中更普遍或以更高水準或活性發現。此類降解劑之實例包括：選擇用於特定受質或不具有受質特異性之氧化還原劑，包括例如細胞中存在之氧化或還原酶或還原劑，諸如硫醇，其可藉由還原而使氧化還原可裂解連接基團降解；酯酶；可建立酸性環境之內體或藥劑，例如產生5或更低pH之彼等；可藉由充當通用酸、肽酶(其可為受質特異性的)及磷酸酶而使酸可裂解連接基團水解或降解之酶。

【0405】 可裂解鍵聯基團(諸如二硫鍵)可對pH值敏感。人類血清之pH為7.4，而平均細胞內pH略低，在約7.1-7.3範圍內。內體具有5.5-6.0範圍內的更大酸性pH，且溶酶體具有約5.0之甚至更大酸性pH。一些連接子將具有在適合pH下裂解之可裂解連接基團，藉此在細胞內部自配位體釋放陽離子脂質或釋放至細胞之所要隔室中。

【0406】 連接子可包括可由特定酶裂解之可裂解連接子。併入連接子中之可裂解連接子之類型可視待靶向細胞而定。

【0407】 一般而言，可藉由測試降解因子(或條件)裂解候選連接子之能力來評價候選可裂解連接子之適合性。亦將需要亦測試候選可裂解連接子在血液中或與其他非目標組織接觸時的抗裂解能力。因此，吾人可確定第一與第二條件之間對裂解的相對易感性，其中第一條件經選擇以指示靶細胞中之裂解，且第二條件經選擇以指示其他組織或生物流體(例如血液或血清)中之裂解。評價可在無細胞系統、細胞、細胞培養物、器官或組織培養物或整個動物中進行。其可適用於在無細胞或培養條件中進行初始評價及藉由在整個動物中進一步評價來確認。在一些實施例中，適用候選化合物在細胞中(或在選擇用於模擬細胞內條件之活體外條件下)比在血液或血清中(或在選擇用於模擬胞外條件之活體外條件下)裂解快至少約2倍、4倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或約100倍。

【0408】

i. 氧化還原可裂解連接子

在一些實施例中，可裂解連接子為在還原或氧化下裂解之氧化還原可裂解連接子。還原可裂解連接子之實例為二硫化物連接子(-S-S-)。為了確定候選可裂解連接子是否為適合之「還原可裂解連接子」或例如是否適合與特定iRNA部分及特定靶向劑一起使用，可考慮本文所述之方法。舉例而言，候選物可藉由使用此項技術中已知的試劑，與二硫蘇糖醇(DTT)或其他還原劑一起培育來評價，其模擬將在細胞，例如目標細胞中觀測到的裂解速率。候選物亦可在經選擇以模擬血液或血清條件之條件下進行評價。在一個條件下，候選化合物在血液中裂解至多約10%。在其他實施例中，適用候選化合物在細胞中(或在選擇用於模擬細胞內條件之活體外條

件下)比在血液或血清中(或在選擇用於模擬胞外條件之活體外條件下)分解快至少約2倍、4倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或約100倍。候選化合物之裂解速率可使用標準酶動力學分析在經選擇以模擬細胞內介質之條件下測定且與經選擇以模擬細胞外介質之條件比較。

【0409】

ii. 基於磷酸酯之可裂解連接子

在一些實施例中，可裂解連接子包含基於磷酸酯基之可裂解連接子。基於磷酸酯之可裂解連接子藉由降解或水解磷酸酯基之因子裂解。裂解細胞中磷酸酯基之藥劑的實例為細胞中之酶，諸如磷酸酶。基於磷酸酯基之鍵聯基團之實例為-O-P(O)(ORk)-O-、-O-P(S)(ORk)-O-、-O-P(S)(SRk)-O-、-S-P(O)(ORk)-O-、-O-P(O)(ORk)-S-、-S-P(O)(ORk)-S-、-O-P(S)(ORk)-S-、-S-P(S)(ORk)-O-、-O-P(O)(Rk)-O-、-O-P(S)(Rk)-O-、-S-P(O)(Rk)-O-、-S-P(S)(Rk)-O-、-S-P(O)(Rk)-S-、-O-P(S)(Rk)-S-。在一些實施例中，基於磷酸酯基之連接基團為-O-P(O)(OH)-O-、-O-P(S)(OH)-O-、-O-P(S)(SH)-O-、-S-P(O)(OH)-O-、-O-P(O)(OH)-S-、-S-P(O)(OH)-S-、-O-P(S)(OH)-S-、-S-P(S)(OH)-O-、-O-P(O)(H)-O-、-O-P(S)(H)-O-、-S-P(O)(H)-O、-S-P(S)(H)-O-、-S-P(O)(H)-S-、-O-P(S)(H)-S-。在一些實施例中，基於磷酸酯之連接基團為-O-P(O)(OH)-O-。此等候選物可使用類似於上文所描述之方法的方法評價。

【0410】

iii. 酸可裂解連接子

在一些實施例中，可裂解連接子包含酸可裂解連接子。酸可裂解連

接子為在酸性條件下裂解之連接子。在一些實施例中，酸可裂解連接基團在約6.5或更低之pH(例如約6.0、5.75、5.5、5.25、5.0或更低)的酸性環境中裂解或藉由藥劑(諸如可充當通用酸之酶)裂解。在細胞中，特定的低pH細胞器，諸如內體及溶酶體，可為酸可裂解連接子提供裂解環境。酸可裂解連接基團之實例包括但不限於腙、酯及胺基酸之酯。酸可裂解基團可具有通式-C=NN-、C(O)O或-OC(O)。在一些實施例中，連接至酯之氧(烷氧基)的碳為芳基、經取代之烷基或三級烷基，諸如二甲基戊基或三級丁基。此等候選物可使用類似於上文所描述之方法的方法評價。

【0411】

iv. 基於酯之可裂解連接基團

在一些實施例中，可裂解連接子包含基於酯之可裂解連接基團。基於酯之可裂解連接基團藉由細胞中之諸如酯酶及醯胺酶的酶裂解。基於酯之可裂解連接基團的實例包括但不限於伸烷基、伸烯基及伸炔基之酯。酯可裂解連接基團具有通式-C(O)O-或-OC(O)-。此等候選物可使用類似於上文所描述之方法的方法評價。

【0412】

v. 基於肽之可裂解連接子

在一些實施例中，可裂解連接子包含基於肽之可裂解連接基團。基於肽之可裂解連接基團係藉由細胞中之酶(諸如肽酶及蛋白酶)裂解。基於肽之可裂解連接基團為胺基酸之間形成以獲得寡肽(例如二肽、三肽等)及多肽的肽鍵。基於肽之可裂解基團不包括醯胺基(-C(O)NH-)。醯胺基可在任何伸烷基、伸烯基或伸炔基之間形成。肽鍵為在胺基酸之間形成以產生肽及蛋白質的特殊類型的醯胺鍵。基於肽之裂解基團一般限於在產生肽

及蛋白質之胺基酸之間形成的肽鍵(亦即，醯胺鍵)，且不包括整個醯胺官能基。基於肽之可裂解連接基團具有通式-NHCHRAC(O)NHCHRBC(O)-，其中RA及RB為兩個相鄰胺基酸之R基團。此等候選物可使用類似於上文所描述之方法的方法評價。教示RNA結合物之製備的代表性美國專利包括但不限於美國專利第4,828,979號；第4,948,882號；第5,218,105號；第5,525,465號；第5,541,313號；第5,545,730號；第5,552,538號；第5,578,717, 5,580,731號；第5,591,584號；第5,109,124號；第5,118,802號；第5,138,045號；第5,414,077號；第5,486,603號；第5,512,439號；第5,578,718號；第5,608,046號；第4,587,044號；第4,605,735號；第4,667,025號；第4,762,779號；第4,789,737號；第4,824,941號；第4,835,263號；第4,876,335號；第4,904,582號；第4,958,013號；第5,082,830號；第5,112,963號；第5,214,136號；第5,082,830號；第5,112,963號；第5,214,136號；第5,245,022號；第5,254,469號；第5,258,506號；第5,262,536號；第5,272,250號；第5,292,873號；第5,317,098號；第5,371,241號；第5,391,723號；第5,416,203號；第5,451,463號；第5,510,475號；第5,512,667號；第5,514,785號；第5,565,552號；第5,567,810號；第5,574,142號；第5,585,481號；第5,587,371號；第5,595,726號；第5,597,696號；第5,599,923號；第5,599,928號及第5,688,941號；第6,294,664號；第6,320,017號；第6,576,752號；第6,783,931號；第6,900,297號；第7,037,646號；第8,106,022號，其中之每一者的全部內容以引用的方式併入本文中。

【0413】 並非必需既定化合物中之所有位置都均勻修飾，且實際上一種以上前述修飾可併入單個化合物中或甚至iRNA內之單個核苷處。本

發明亦包括為嵌合化合物之iRNA化合物。

【0414】在本發明之上下文中，「嵌合」iRNA化合物或「嵌合體」為含有兩個或更多個化學上獨特區之iRNA化合物(例如dsRNA)，其各自由至少一個單體單元(亦即在dsRNA化合物之情況下的核苷酸)構成。此等iRNA通常含有RNA經修飾之至少一個區以賦予iRNA提高之抗核酸分解性、提高之細胞攝入及/或提高之對目標核酸的結合親和力。iRNA之其他區域可充當能夠裂解RNA:DNA或RNA:RNA雜交體之酶的受質。舉例而言，核糖核酸酶H為細胞核酸內切酶，其裂解RNA:DNA雙螺旋體之RNA股。因此，RNA酶H之活化使得RNA目標裂解，藉此大大增強iRNA抑制基因表現之效率。因此，當使用嵌合dsRNA時，相較於雜交至相同目標區域之硫代磷酸酯去氧dsRNA，通常可使用更短iRNA獲得相當之結果。RNA目標之裂解可藉由凝膠電泳，且必要時此項技術中已知之相關核酸雜交技術常規地偵測。

【0415】在某些情況下，iRNA之RNA可經非配位體基團修飾。多種非配位體分子已結合於iRNA以增強iRNA之活性、細胞分佈或細胞吸收，且進行此類結合之程序可在科學文獻中獲得。此類非配位體部分已包括脂質部分，諸如膽固醇(Kubo, T.等人, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 2007, 365(1):54-61; Letsinger等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86:6553)；膽酸(Manoharan等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, 4:1053)；硫醚，例如己基-S-三苯甲基硫醇(Manoharan等人, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, 660:306; Manoharan等人, *Bioorg. Med. Chem. Let.*, 1993, 3:2765)；硫代膽固醇(Oberhauser等人, *Nucl. Acids Res.*, 1992, 20:533)；脂族鏈，例如十二烷二醇或十一烷基殘基(Saison-Behmoaras等

人, *EMBO J.*, 1991, 10:111; Kabanov等人, *FEBS Lett.*, 1990, 259:327; Svinarchuk等人, *Biochimie*, 1993, 75:49)；磷脂，例如二-十六烷基-rac-甘油或三乙銨1,2-二-O-十六烷基-rac-甘油-3-H-膦酸鹽(Manoharan等人, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651; Shea等人, Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777)；聚胺或聚乙二醇鏈(Manoharan等人, *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14:969)；或金剛烷乙酸(Manoharan等人, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36:3651)；棕櫚基部分(Mishra等人, *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264:229)；或十八烷基胺或己胺基-羰基-羥膽固醇部分(Crooke等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 277:923)。教示此類RNA結合物之製備的代表性美國專利已列於上文中。典型結合方案涉及在序列之一或多個位置處攜帶胺基連接子之RNA的合成。胺基隨後使用適當偶合或活化試劑與所結合之分子反應。結合反應可在溶液狀態中使用仍結合於固體載體之RNA進行或在RNA裂解後進行。藉由HPLC純化RNA結合物通常得到純結合物。

【0416】

V. iRNA遞送

iRNA向有需要之個體的遞送可以多種不同方法實現。活體內遞送可藉由向個體投與包含iRNA (例如dsRNA)之組合物直接進行。或者，可藉由投與一或多種編碼iRNA及引導iRNA表現之載體間接進行遞送。此等替代方案在下文中進一步論述。

【0417】

A. 直接遞送

一般而言，遞送核酸分子之任何方法可經調適以與iRNA一起使用

(參見例如Akhtar S.及Julian RL. (1992) *Trends Cell. Biol.* 2(5):139-144及WO94/02595，其以全文引用的方式併入本文中)。然而，為了活體內成功遞送iRNA分子，存在三個需要考慮的重要因素：(a)所遞送分子之生物穩定性，(2)防止非特異性作用，及(3)所遞送分子於目標組織中之積累。iRNA之非特異性作用可藉由局部投與而降至最低，例如藉由直接注射或植入至組織(作為非限制性實例，眼睛)或體表投與製劑。局部投與治療部位使藥劑之局部濃度最大，限制藥劑暴露於原本會被藥劑傷害或可使藥劑分解之全身組織，且允許降低待投與之iRNA分子的總劑量。若干研究已證實當局部投與iRNA時基因產物之成功的基因減弱。舉例而言，在年齡相關黃斑變性實驗模型中，藉由食蟹獼猴中之玻璃體內注射(Tolentino, MJ等人 (2004) *Retina* 24:132-138)及小鼠中之視網膜下注射(Reich, SJ.等人, (2003) *Mol. Vis.* 9:210-216)進行VEGF dsRNA的眼內遞送均顯示可預防新血管生成。此外，dsRNA對小鼠的直接瘤內注射減少腫瘤體積(Pille, J.等人, (2005) *Mol. Ther.*11:267-274)且可延長荷瘤小鼠存活期(Kim, WJ.等人,(2006) *Mol. Ther.* 14:343-350；Li, S.等人, (2007) *Mol. Ther.* 15:515-523)。RNA干擾亦已顯示藉由直接注射可成功局部遞送至CNS (Dorn, G.等人, (2004) *Nucleic Acids* 32:e49；Tan, PH.等人, (2005) *Gene Ther.* 12:59-66；Makimura, H.等人, (2002) *BMC Neurosci.* 3:18；Shishkina, GT.等人, (2004) *Neuroscience* 129:521-528；Thakker, ER.等人, (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101:17270-17275；Akaneya,Y.等人, (2005) *J. Neurophysiol.* 93:594-602)及藉由鼻內投與而遞送至肺(Howard, KA.等人, (2006) *Mol. Ther.* 14:476-484；Zhang, X.等人, (2004) *J. Biol. Chem.* 279:10677-10684；Bitko, V.等人, (2005) *Nat.*

Med. 11:50-55)。當全身性投與iRNA以治療疾病時，RNA可加以修飾或替代地使用藥物遞送系統遞送；兩種方法均用於防止dsRNA在活體內被內切及外切核酸酶快速降解。

【0418】 RNA之修飾或醫藥載劑亦可允許使iRNA組合物靶向目標組織及避免非所需脫靶作用。iRNA分子可藉由化學結合至其他基團(例如如本文所述之脂質或碳水化合物基團)經修飾。此類結合物可用於使iRNA靶向特定細胞，例如肝臟細胞，例如肝細胞。舉例而言，GalNAc結合物或脂質(例如LNP)調配物可用於使iRNA靶向特定細胞，例如肝臟細胞，例如肝細胞。

【0419】 iRNA分子亦可藉由與親脂基團(諸如膽固醇)之化學結合來修飾，以增強細胞攝取及阻止分解。舉例而言，針對結合於親脂性膽固醇部分之ApoB的iRNA全身性注射至小鼠且在肝臟及空腸中皆導致apoB mRNA之基因減弱(Soutschek, J.等人,(2004) *Nature* 432:173-178)。在前列腺癌小鼠模型中，iRNA與適體結合已顯示可抑制腫瘤生長及介導腫瘤消退(McNamara, JO.等人, (2006) *Nat. Biotechnol.* 24:1005-1015)。在替代性實施例中，iRNA可使用藥物遞送系統(諸如奈米粒子、樹枝狀聚合物、聚合物、脂質體或陽離子遞送系統)遞送。帶正電陽離子遞送系統促進iRNA分子(帶負電)之結合以及增強帶負電細胞膜處之相互作用，以允許細胞有效攝入iRNA。陽離子脂質、樹枝狀聚合物或聚合物可結合於iRNA或誘導形成包住iRNA之小泡或微胞(參見例如Kim SH.等人, (2008) *Journal of Controlled Release* 129(2):107-116)。形成小泡或微胞進一步防止全身性投與時iRNA分解。製備及投與陽離子型iRNA複合物之方法完全在熟習此項技術者之能力範圍內(參見例如Sorensen, DR.等人, (2003)

J. Mol. Biol 327:761-766；Verma, UN.等人, (2003) *Clin. Cancer Res.* 9:1291-1300；Arnold, AS等人 (2007) *J. Hypertens.* 25:197-205，其以全文引用的方式併入本文中)。適用於全身遞送iRNA之藥物遞送系統的一些非限制性實例包括DOTAP (Sorensen, DR.等人, (2003), 同上；Verma, UN.等人, (2003), 同上)；寡非他命(Oligofectamine)，「固體核酸脂質粒子」 (Zimmermann, TS.等人, (2006) *Nature* 441:111-114)、心磷脂(Chien, PY.等人, (2005) *Cancer Gene Ther.* 12:321-328；Pal, A.等人, (2005) *Int J. Oncol.* 26:1087-1091)；聚乙烯亞胺(Bonnet ME.等人, (2008) *Pharm. Res.* 刊載之前於8月16日電子出版; Aigner, A. (2006) *J. Biomed. Biotechnol.* 71659)；Arg-Gly-Asp (RGD)肽(Liu, S. (2006) *Mol. Pharm.* 3:472-487)及聚醯胺胺(Tomalia, DA.等人, (2007) *Biochem. Soc. Trans.* 35:61-67；Yoo, H.等人, (1999) *Pharm. Res.* 16:1799-1804)。在一些實施例中，iRNA與環糊精形成用於全身投與之複合物。iRNA及環糊精之投與方法及醫藥組合物可見於美國專利第7,427,605號中，其以全文引用的方式併入本文中。

【0420】

B. 載體編碼之iRNA

在另一態樣中，靶向MYOC之iRNA可自插入DNA或RNA載體中之轉錄單元表現(參見例如Couture, A等人, *TIG.* (1996), 12:5-10；Skillern, A.等人，國際PCT公開案第WO 00/22113號，Conrad, 國際PCT公開案第WO 00/22114號，及Conrad, 美國專利第6,054,299號)。視所用特定構築體及目標組織或細胞類型而定，表現可為短暫(約幾小時至幾週)或持久的(幾週至幾個月或更長)。此等轉殖基因可以線性構築體、環形質體或病毒

載體形式引入，該載體可以為整合或非整合載體。轉殖基因亦可構築成允許其作為染色體外質體遺傳(Gassmann等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1995) 92:1292)。

【0421】 iRNA之一或多個個別股可自表現載體上之啟動子轉錄。當待表現兩個個別股以產生例如dsRNA時，兩個個別表現載體可共引入(例如藉由轉染或感染)至目標細胞中。替代地，dsRNA之各個別股可藉由均位於同一表現質體上之兩個啟動子轉錄。在一些實施例中，dsRNA表現為由連接子聚核苷酸序列接合之倒置重複單元使得dsRNA具有莖環結構(stem and loop structure)。

【0422】 iRNA表現載體通常為DNA質體或病毒載體。與真核細胞(例如脊椎動物細胞)相容之表現載體可用於產生重組構築體以表現如本文所述之iRNA。真核細胞表現載體為此項技術中所熟知且獲自許多商業來源。通常，此類載體含有用於插入所要核酸片段之適宜限制位點。iRNA表現載體之遞送可為全身遞送，諸如藉由靜脈內或肌肉內投與，藉由向自患者離體種植隨後再引入患者中之目標細胞投與，或藉由允許引入所要目標細胞中的任何其他方式。

【0423】 iRNA表現質體可與陽離子脂質載劑(例如寡非他命)之複合物或基於非陽離子脂質之載劑(例如Transit-TKO™)一起以複合物形式轉染至目標細胞中。本發明亦涵蓋經一週或超過一週之時段靶向目標RNA之不同區域的iRNA介導之基因減弱的多種脂質轉染。將宿主細胞成功引入載體中可使用各種已知方法監測。舉例而言，短暫轉染可使用報導子傳導信號，諸如螢光標記物，諸如綠色螢光蛋白(GFP)。可使用向經轉染細胞提供對特定環境因素(例如抗生素及藥物)之抗性(諸如濕黴素B耐藥性)

的標記物確保離體穩定轉染細胞。

【0424】 本文所述之方法及組合物可利用之病毒載體系統包括(但不限於) (a)腺病毒載體；(b)逆轉錄病毒載體，包括(但不限於)慢病毒載體、莫洛尼鼠類白血病病毒(moloney murine leukemia virus)等；(c)腺相關病毒載體；(d)單純性疱疹病毒載體；(e) SV40載體；(f)多瘤病毒載體；(g)乳頭狀瘤病毒載體；(h)小核糖核酸病毒載體；(i)痘病毒載體，諸如天花(orthopox)，例如牛痘病毒載體或禽痘，例如金絲雀痘或家禽痘；及(j)輔助病毒依賴型或無腸腺病毒。複製缺陷型病毒亦可為有利的。不同載體將或將不併入至細胞基因體中。若需要，構築體可包括用於轉染之病毒序列。或者，構築體可併入能夠游離型複製之載體(例如EPV及EBV載體)中。用於重組表現iRNA之構築體一般將需要調控元件(例如啟動子、增強子等)以確保iRNA於目標細胞中表現。下文中進一步描述載體及構築體需考慮之其他態樣。

【0425】 適用於遞送iRNA之載體將包括足以在所需目標細胞或組織中表現iRNA之調控元件(啟動子、增強子等)。可選擇調控元件以提供構成或調控/誘導性表現。

【0426】 iRNA之表現可例如藉由使用對某些生理學調控劑(例如循環葡萄糖含量或激素)敏感之誘導性調控序列來精確調控(Docherty等人, 1994, *FASEB J.* 8:20-24)。適於控制細胞或哺乳動物中dsRNA表現之此類誘導性表現系統包括例如藉由蛻皮激素、雌激素、孕酮、四環素、二聚化學誘導劑及異丙基-β-D1-硫代半乳糖苷(IPTG)調節。熟習此項技術者將能夠基於iRNA轉殖基因之預期用途選擇適當管理/啟動子序列。

【0427】 在一特定實施例中，可使用含有編碼iRNA之核酸序列的

病毒載體。舉例而言，可使用逆轉錄病毒載體(參見Miller等人, *Meth. Enzymol.* 217:581-599 (1993))。此等逆轉錄病毒載體含有病毒基因體正確封裝及整合至宿主細胞DNA中所必需的組分。編碼iRNA之核酸序列選殖至一或多個載體中，此促進核酸遞送至患者中。關於逆轉錄病毒載體之更多細節可見於例如Boesen等人, *Biotherapy* 6:291-302 (1994)中，其描述使用逆轉錄病毒載體將mdr1基因遞送至造血幹細胞以使幹細胞更耐化學療法。說明使用逆轉錄病毒載體進行基因療法的其他參考文獻為：Clowes等人, *J. Clin. Invest.* 93:644-651 (1994); Kiem等人, *Blood* 83:1467-1473 (1994); Salmons及Gunzberg, *Human Gene Therapy* 4:129-141 (1993); 及Grossman及Wilson, *Curr. Opin. in Genetics and Devel.* 3:110-114 (1993)。考慮使用之慢病毒載體包括例如美國專利第6,143,520號；第5,665,557號及第5,981,276號中所述之基於HIV之載體，該等文獻以引用的方式併入本文中。

【0428】 腺病毒亦預期用於遞送iRNA。腺病毒為尤其具有吸引力之媒劑，例如用於將基因遞送至呼吸道上皮。腺病毒天然地感染呼吸道上皮，其在呼吸道上皮引起輕度疾病。基於腺病毒之遞送系統的其他目標為肝臟、中樞神經系統、內皮細胞及肌肉。腺病毒具有能夠感染非分裂細胞之優勢。Kozarsky及Wilson, 1993, *Current Opinion in Genetics and Development* 3:499-503呈現基於腺病毒之基因療法的評述。Bout等人, *Human Gene Therapy* 5:3-10 (1994)證明腺病毒載體將基因轉移至恆河猴(rhesus monkey)之呼吸道上皮細胞中之用途。在基因療法中使用腺病毒的其他例子可見於Rosenfeld等人, *Science* 252:431-434 (1991); Rosenfeld等人, *Cell* 68:143-155 (1992); Mastrangeli等人, *J. Clin.*

Invest. 91:225-234 (1993); PCT Publication WO94/12649; 及Wang等人, *Gene Therapy* 2:775-783 (1995)。適用於表現本發明所提供之iRNA的AV載體、用於構築重組型AV載體之方法及用於將載體遞送至目標細胞中之方法描述於Xia H等人. (2002), *Nat. Biotech.* 20: 1006-1010中。

【0429】 亦考慮使用腺相關病毒(AAV)載體(Walsh等人, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 204:289-300 (1993)；美國專利第5,436,146號)。在一些實施例中，iRNA可以兩個各別互補單股RNA分子自具有例如U6或H1 RNA啟動子或細胞巨大病毒(CMV)啟動子之重組型AAV載體表現。適用於表現本發明所提供之dsRNA的AAV載體、構築重組型AV載體之方法及將載體遞送至目標細胞中之方法描述於Samulski R等人, (1987), *J. Virol.* 61: 3096-3101 ； Fisher K J等人, (1996), *J. Virol.*, 70: 520-532 ； Samulski R等人, (1989), *J. Virol.* 63: 3822-3826；美國專利第5,252,479號；美國專利第5,139,941號；國際專利申請案第WO 94/13788號；及國際專利申請案第WO 93/24641號中，其全部揭示內容以引用的方式併入本文中。

【0430】 另一典型病毒載體為痘病毒，諸如牛痘病毒，例如減毒牛痘，諸如經修飾病毒Ankara (MVA)或NYVAC；鳥類痘病毒，諸如家禽痘或金絲雀痘。

【0431】 病毒載體之向性可藉由使用來自其他病毒之包膜蛋白或其他表面抗原對載體進行假型化或藉由按需要取代不同病毒衣殼蛋白來修飾。舉例而言，慢病毒載體可使用來自水泡性口炎病毒(VSV)、狂犬病、埃博拉病毒(Ebola)、莫科拉病毒(Mokola)及其類似物的表面蛋白質假模式化。可藉由對載體進行工程改造以表現不同衣殼蛋白血清型來製備

AAV載體以靶向不同細胞；參見例如Rabinowitz J E等人, (2002), *J Virol* 76:791-801，其全部揭示內容以引用的方式併入本文中。

【0432】 載體之醫藥製劑可包括在可接受稀釋劑中之載體，或可包括嵌入有基因遞送工具之緩釋基質。或者，若可自重組型細胞(例如逆轉錄病毒載體)完整製造全部基因遞送載體，則醫藥製劑可包括一或多種產生基因遞送系統之細胞。

【0433】

VI. 含有iRNA之醫藥組合物

在一些實施例中，本發明提供醫藥組合物，其含有如本文所述之iRNA及醫藥學上可接受之載劑。含有iRNA之醫藥組合物適用於治療與MYOC之表現或活性相關的疾病或病症(例如青光眼，例如原發性開角型青光眼(POAG))。此類醫藥組合物係基於遞送模式調配。在一些實施例中，組合物可經調配以用於局部遞送，例如藉由眼內遞送(例如玻璃體內投與，例如玻璃體內注射；經鞏膜投與，例如經鞏膜注射；結膜下投與，例如結膜下注射；眼球後投與，例如眼球後注射；前房內投與，例如前房內注射；或視網膜下投與，例如視網膜下注射)。在其他實施例中，組合物可經調配用於局部遞送。在另一實例中，組合物可經調配以用於經由非經腸遞送(例如藉由靜脈內(IV)遞送)全身投與。在一些實施例中，本文提供之組合物(例如包含GalNAc結合物或LNP調配物之組合物)調配用於靜脈內遞送。

【0434】 本文特性化之醫藥組合物以足以抑制MYOC表現之劑量投與。一般而言，iRNA的適合劑量將在每天每公斤接受者體重0.01至200.0毫克範圍內。醫藥組合物可每天投與一次，或iRNA可以兩次、三次或更

多次亞劑量、在全天的適當間隔時間投與或甚至利用連續輸注或遞送、經由控制釋放調配物投與。在彼情況下，各亞劑量中所含之iRNA必須相應地較小以達到每日總劑量。劑量單元亦可複合以經若干天遞送，例如使用經若干天提供iRNA持續釋放之習知持續釋放調配物。持續釋放調配物在此項技術中熟知且尤其適用於在特定部位遞送藥劑，諸如可與本發明之藥劑一起使用。在此實施例中，劑量單元含有相應的多個日劑量。

【0435】 單次劑量對MYOC含量之作用可為長效的，使得後續劑量以不超過3、4或5天時間間隔，或不超過1、2、3、4、12、24或36週時間間隔投與。

【0436】 熟練技術人員將瞭解某些因素可能影響有效治療個體所必需之劑量及時程，包括(但不限於)疾病或病症之嚴重程度、先前治療、個體之一般健康狀況及/或年齡及存在之其他疾病。此外，用治療有效量之組合物治療個體可包括單一治療或一系列治療。本發明所涵蓋之個別iRNA之有效劑量及活體內半衰期的估算可使用習知方法或基於活體內測試使用適合之動物模型進行。

【0437】 適合之動物模型，例如小鼠或食蟹獼猴，例如含有表現人類MYOC之轉基因的動物，可用於確定MYOC siRNA之治療有效劑量及/或有效劑量方案投藥。

【0438】 本發明亦包括包含本文特性化之iRNA化合物的醫藥組合物及調配物。本發明之醫藥組合物可以多種方式投與，此視需要局部抑或全身性治療及所治療之區域而定。投與可為局部(例如藉由眼內注射)、體表(例如藉由滴眼劑溶液)或非經腸。非經腸投藥包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內或肌肉內注射或輸注；真皮下，例如經由植入裝置；或顱內，

例如藉由腦實質內、鞘內或室內投與。

【0439】 用於體表投與之醫藥組合物及調配物可包括經皮貼、軟膏、洗劑、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體及散劑。習知醫藥載劑、水性、散劑或油性基劑、增稠劑及其類似物可為必需或合需要的。經塗佈之保險套、手套及其類似物亦可為有用的。適合之表面調配物包括本發明特性化之iRNA與表面遞送劑(諸如脂質、脂質體、脂肪酸、脂肪酸酯、類固醇、螯合劑及界面活性劑)混雜者。適合的脂質及脂質體包括中性(例如二油醯基磷脂醯DOPE乙醇胺、二肉豆蔻醯基磷脂醯膽鹼DMPC、二硬脂醯基磷脂醯膽鹼)、陰離子型(例如二肉豆蔻醯基磷脂醯甘油DMPG)及陽離子型(例如二油醯基四甲基胺基丙基DOTAP及二油醯基磷脂醯乙醇胺DOTMA)。本發明所提供之iRNA可囊封於脂質體內或可與其形成複合物(尤其與陽離子脂質體)。或者，iRNA可與脂質，尤其陽離子脂質複合。適合脂肪酸及酯包括但不限於花生四烯酸、油酸、花生酸、月桂酸、辛酸、癸酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、亞麻油酸、次亞麻油酸、二癸酸酯、三癸酸酯、單油酸甘油酯、二月桂酸甘油酯、1-單癸酸甘油酯、1-十二烷基氮雜環庚-2-酮、醯基肉鹼、醯基膽鹼或C_{1-20}烷基酯(例如異丙基肉豆蔻酸酯IPM)、單甘油酯、二甘油酯或其醫藥學上可接受之鹽。體表調配物詳細描述於美國專利第6,747,014號中，其以引用的方式併入本文中。

【0440】

A. 脂質調配物

除微乳液之外亦存在許多組織化界面活性劑結構已經研究及用於藥物之調配物。此等物包括單層、微胞、雙層及微脂粒。就藥物遞送之觀點

而言，微脂粒(諸如脂質體)因為其特異性及其提供之持續作用時間而已吸引較大的關注。如本發明中所使用，術語「脂質體」意謂由以一或多個球形雙層排列之兩親媒性脂質構成之小泡。

【0441】 脂質體為單層或多層微脂粒，其具有由親脂性材料形成之膜及水性內部。水性部分含有待遞送之組合物。陽離子脂質體具有能夠融合至細胞壁之優勢。非陽離子脂質體儘管不能與細胞壁有效融合，但由巨噬細胞活體內吸收。

【0442】 為了穿越完整哺乳動物皮膚，脂質小泡必須在適合經皮梯度影響下穿過各自直徑小於50 nm的一連串細孔。因此，希望使用高度可變形且及穿過此類細孔之脂質體。

【0443】 脂質體之其他優勢包括：獲自天然磷脂之脂質體為生物相容且可生物降解的；脂質體可併入多種水及脂質可溶性藥物中；脂質體可保護囊封於其固有隔室中之藥物免於代謝及分解(Rosoff, *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger及Banker (編), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第1卷, 第245頁)。製備脂質體調配物之重要考慮因素為脂質體之脂質表面電荷、囊泡大小及水性體積。

【0444】 脂質體適用於將活性成分轉移及遞送至作用部位。因為脂質膜結構上類似於生物膜，所以當脂質體施用至組織時，脂質體開始與細胞膜合併且隨著脂質體與細胞之合併進展，脂質內容物排空至細胞中，活性劑可在細胞中起作用。

【0445】 大量調查已致力於研究脂質調配物作為許多藥物之遞送模式。愈來愈多的證據表明對於表面投與，脂質體存在若干優於其他調配物之優勢。此類優勢包括降低與所投與藥物之高全身吸收的副作用、增加所

投與藥物在所要目標處之積累及向皮膚投與多種藥物(親水性及疏水性兩者)之能力。

【0446】 若干報導已詳述脂質體向皮膚遞送藥劑(包括高分子量DNA)之能力。已向皮膚投與包括鎮痛劑、抗體、激素及高分子量DNA之化合物。大部分施用導致靶向上部表皮。

【0447】 脂質體分為兩大類。陽離子脂質體為帶正電脂質體，其與帶負電DNA分子相互作用形成穩定複合物。帶正電DNA/脂質體複合物結合至帶負電細胞表面且在核內體中內化。由於內體內之pH呈酸性，因此脂質體破裂，將其內容物釋放至細胞質(Wang等人, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987, 147, 980-985)。

【0448】 對pH敏感或帶負電之脂質體捕獲DNA而非與其複合。因為DNA及脂質皆帶類似電荷，發生斥力而非複合物形成。儘管如此，一些DNA包覆於此等脂質體之水性內部中。對pH敏感之脂質體已用於向培養物中之細胞單層遞送編碼胸苷激酶基因之DNA。在目標細胞中偵測到外源基因之表現(Zhou等人, *Journal of Controlled Release*, 1992, 19, 269-274)。

【0449】 一種主要類型之脂質體組合物包括除天然衍生之磷脂醯膽鹼以外的磷脂。舉例而言，中性脂質體組合物可由二肉豆蔻醯基磷脂醯膽鹼(DMPC)或二棕櫚醯基磷脂醯膽鹼(DPPC)形成。陰離子脂質體組合物一般由二肉豆蔻醯基磷脂醯甘油形成，而陰離子促融脂質體主要由二油醯基磷脂醯乙醇胺(DOPE)形成。另一類型之脂質體組合物由磷脂醯膽鹼(PC)，諸如大豆PC及蛋PC形成。另一類型由磷脂及/或磷脂醯膽鹼及/或膽固醇之混合物形成。

【0450】 若干研究已評估脂質藥物調配物至皮膚之表面遞送。含有干擾素之脂質體向天竺鼠皮膚之施用導致皮膚疱疹潰瘍減少，而經其他方式(例如作為溶液或作為乳液)遞送干擾素為低效的(Weiner等人, *Journal of Drug Targeting*, 1992, 2, 405-410)。此外，額外研究測試作為脂質調配物之部分投與干擾素相較於使用水性系統投與干擾素之功效，且得出結論脂質調配物優於水性投與(du Plessis等人, *Antiviral Research*, 1992, 18, 259-265)。

【0451】 亦檢驗非離子脂質體系統以測定其在遞送藥物至皮膚中之效用，尤其包含非離子界面活性劑及膽固醇之系統。包含Novasome™ I (二月桂酸甘油酯/膽固醇/聚氧化乙烯-10-硬脂基醚)及Novasome™ II (二硬脂酸甘油酯/膽固醇/聚氧化乙烯-10-硬脂基醚)之非離子脂質體調配物用於向小鼠皮膚之真皮中遞送環孢素-A。結果指示此類非離子脂質系統有效促進環孢素A沈積至皮膚的不同層中(Hu等人. S.T.P. *Pharma. Sci.*, 1994, 4, 6, 466)。

【0452】 脂質體亦包括「空間穩定化」脂質體，該術語如本文所用係指包含一或多種在併入脂質體中時使得循環壽命相對於不具有此類特殊化脂質之脂質體延長的特殊化脂質之脂質體。空間穩定化脂質體之實例為其中脂質體之囊泡形成脂質部分的一部分(A)包含一或多種糖脂，諸如單唾液酸神經節苷脂G_{M1}；或(B)經一或多種親水性聚合物，諸如聚乙二醇(PEG)部分衍生之脂質體。儘管不希望受任何特定理論約束，但此項技術中認為至少對於含有神經節苷脂、鞘磷脂或PEG衍生之脂質的空間穩定脂質體，此等空間穩定脂質體的延長之循環半衰期源於網狀內皮系統(RES)之細胞中的攝入減少(Allen等人, *FEBS Letters*, 1987, 223, 42；Wu等人,

Cancer Research, 1993, 53, 3765)。

【0453】包含一或多種糖脂之多種脂質體為此項技術中已知。Papahadjopoulos等人(*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1987, 507, 64)報導單唾液酸神經節苷脂G_{M1}、半乳糖腦苷脂硫酸鹽及磷脂醯肌醇改善脂質體之血液半衰期之能力。Gabizon等人(*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1988, 85, 6949)對此等研究結果進行了詳細說明。頒予Allen等人之美國專利第4,837,028號及WO 88/04924揭示包含以下之脂質體：(1)鞘磷脂及(2)神經節苷脂G_{M1}或半乳糖腦苷脂硫酸酯。美國專利第5,543,152號(Webb等人)揭示包含鞘磷脂之脂質體。包含1,2-sn-二肉豆蔻醯基磷脂醯膽鹼之脂質體揭示於WO 97/13499 (Lim等人)中。

【0454】經一或多種親水性聚合物衍生之許多包含脂質之脂質體及其製備方法為此項技術中已知。Sunamoto等人(Bull. *Chem. Soc. Jpn.*, 1980, 53, 2778)描述包含含有PEG部分之非離子型洗滌劑$2C_{1215G}$的脂質體。Illum等人(*FEBS Lett.*, 1984, 167, 79)注意到使用聚合二醇親水性塗佈聚苯乙烯粒子使得血液半衰期顯著延長。Sears (美國專利第4,426,330號及第4,534,899號)描述藉由連接聚伸烷二醇(例如PEG)之羧基而修飾之合成磷脂。Klibanov等人(*FEBS Lett.*, 1990, 268, 235)描述的實驗證明包含經PEG或PEG硬脂酸酯衍生之磷脂醯乙醇胺(PE)的脂質體具有顯著延長的血液循環半衰期。Blume等人(*Biochimica et Biophysica Acta*, 1990, 1029, 91)將此類觀察結果擴展至其他PEG衍生化磷脂，例如由二硬脂醯基磷脂醯乙醇胺(DSPE)與PEG之組合形成的DSPE-PEG。外表面上具有共價結合之PEG部分的脂質體描述於頒予Fisher之歐洲專利第EP 0 445 131 B1號及WO 90/04384中。Woodle等人(美國專利第5,013,556號及第

5,356,633號)及Martin等人(美國專利第5,213,804號及歐洲專利第EP 0 496 813 B1號)描述含有1-20莫耳% PEG衍生化PE的脂質體組合物及其使用方法。包含多種其他脂質-聚合物結合物之脂質體揭示於WO 91/05545及美國專利第5,225,212號(皆頒予Martin等人)及WO 94/20073 (Zalipsky等人)中。包含PEG修飾之神經醯胺脂質的脂質體描述於WO 96/10391 (Choi等人)中。美國專利第5,540,935號(Miyazaki等人)及美國專利第5,556,948號(Tagawa等人)描述含有PEG之脂質體，其可經其表面上之官能部分進一步衍生。

【0455】 許多包含核酸之脂質體為此項技術中已知。Thierry等人之WO 96/40062揭示用於將高分子量核酸囊封至脂質體中之方法。頒予Tagawa等人之美國專利第5,264,221號揭示蛋白質鍵結之脂質體且確證此類脂質體之內容物可包括dsRNA。頒予Rahman等人之美國專利第5,665,710號描述將寡去氧核苷酸囊封於脂質體中之某些方法。Love等人之WO 97/04787揭示包含靶向raf基因之dsRNA的脂質體。

【0456】 轉移體為另一類型之脂質體，且為作為用於藥物遞送媒劑之有吸引力候選物的高度可變形脂質聚集物。轉移體可描述為脂質滴，其高度可變形使得能夠容易穿過小於液體之孔。轉移體可適應於其使用環境，例如其自行最佳化(適應皮膚中孔之形狀)、自行修復、通常到達其目標而不片段化，且通常自行裝載。為了製備轉移體，可向標準脂質體組合物添加表面邊緣活化劑，通常界面活性劑。轉移體已用於向皮膚遞送血清白蛋白。轉移體介導之血清白蛋白遞送已展示為與皮下注射含有血清白蛋白之溶液一樣有效。

【0457】 界面活性劑廣泛應用於諸如乳液(包括微乳液)及脂質體之

調配物中。許多不同類型之界面活性劑(天然及合成)之特性的最常見分類及分級方式係藉由使用親水/親油平衡(HLB)。親水性基團(亦稱為「頭(head)」)之性質提供將調配物中所用不同界面活性劑分類之最適用方式(Rieger, *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker Inc., New York, N.Y., 1988, 第285頁)。

【0458】 若界面活性劑分子未經離子化，則其歸類為非離子界面活性劑。非離子界面活性劑在醫藥及化妝產品中有廣泛應用且可在廣泛pH值範圍下使用。一般而言，視其結構而定，其HLB值在2至約18範圍內。非離子界面活性劑包括非離子酯，諸如乙二醇酯、丙二醇酯、甘油酯、聚甘油酯、脫水山梨糖醇酯、蔗糖酯及乙氧化酯。此類別中亦包括非離子烷醇醯胺及醚，諸如脂肪醇乙氧化物、丙氧化醇及乙氧化/丙氧化嵌段聚合物。聚氧化乙烯界面活性劑為非離子界面活性劑類別之最常用成員。

【0459】 若界面活性劑分子當其溶解或分散於水中時攜帶負電荷，則界面活性劑分類為陰離子型。陰離子界面活性劑包括羧酸酯，諸如皂類；乳酸醯基酯；胺基酸之醯胺；硫酸酯，諸如硫酸烷基酯及硫酸乙氧化烷基酯；磺酸酯，諸如烷基苯磺酸酯、羥乙基磺酸醯基酯、牛磺酸醯基酯及磺基丁二酸醯基酯；及磷酸酯。陰離子界面活性劑類別之最重要成員為硫酸烷基酯及皂類。

【0460】 若界面活性劑分子當其溶解或分散於水中時攜帶正電荷，則界面活性劑分類為陽離子型。陽離子界面活性劑包括四級銨鹽及乙氧化胺。四級銨鹽為此類別之最常用成員。

【0461】 若界面活性劑分子能夠攜帶正電荷或負電荷，則界面活性劑分類為兩性型。兩性界面活性劑包括丙烯酸衍生物、經取代之烷基醯

胺、N-烷基甜菜鹼及磷脂。

【0462】 已綜述藥品、調配物及乳液中界面活性劑之用途(Rieger, *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker Inc., New York, N.Y., 1988, 第285頁)。

【0463】

B. 核酸脂質粒子

在一些實施例中，本發明所提供之MYOC dsRNA完全囊封於脂質調配物中，例如以形成SPLP、pSPLP、SNALP或其他核酸-脂質粒子。SNALP及SPLP通常含有陽離子脂質、非陽離子脂質及防止粒子聚集之脂質(例如PEG-脂質結合物)。SNALP及SPLP極其適用於全身施用，因為其在靜脈內(i.v.)注射後展現延長的循環壽命且在遠端部位積累(例如身體上與投與部位分開之部位)。SPLP包括「pSPLP」，包括如PCT公開案第WO 00/03683號中所述之經囊封的濃縮劑-核酸複合物。本發明之粒子通常具有約50 nm至約150 nm，更通常約60 nm至約130 nm，更通常約70 nm至約110 nm，最通常約70 nm至約90 nm之平均直徑且基本上無毒。此外，核酸當存在於本發明之核酸-脂質粒子中時，在水性溶液中對核酸酶降解具有抗性。核酸-脂質粒子及其製備方法揭示於例如美國專利第5,976,567號；第5,981,501號；第6,534,484號；第6,586,410號；第6,815,432號及PCT公開案第WO 96/40964號中。

【0464】 在一些實施例中，脂質:藥物比(質量/質量比)(例如脂質:dsRNA比)將在約1:1至約50:1、約1:1至約25:1、約3:1至約15:1、約4:1至約10:1、約5:1至約9:1或約6:1至約9:1範圍內。

【0465】 陽離子型脂質可為例如氯化N,N-二油基-N,N-二甲基銨

(DODAC)、溴化N,N-二硬脂基-N,N-二甲基銨(DDAB)、氯化N-(1-(2,3-二油醯氧基)丙基)-N,N,N-三甲基銨(DOTAP)、氯化N-(1-(2,3-二油烯基氧基)丙基)-N,N,N-三甲基銨(DOTMA)、N,N-二甲基-2,3-二油烯基氧基)丙胺(DODMA)、1,2-二次亞油基氧基-N,N-二甲基胺基丙烷(DLinDMA)、1,2-二次亞麻油基氧基-N,N-二甲基胺基丙烷(DLenDMA)、1,2-二亞油基胺甲醯基氧基-3-二甲基胺基丙烷(DLin-C-DAP)、1,2-二亞油基氧基-3-(二甲胺基)乙醯氧基丙烷(DLin-DAC)、1,2-二亞油基氧基-3-味啉基丙烷(DLin-MA)、1,2-二亞油醯基-3-二甲基胺基丙烷(DLinDAP)、1,2-二亞油基硫基-3-二甲基胺基丙烷(DLin-S-DMA)、1-亞油醯基-2-亞油基氧基-3-二甲基胺基丙烷(DLin-2-DMAP)、氯化1,2-二亞油基氧基-3-三甲基胺基丙烷鹽(DLin-TMA.Cl)、氯化1,2-二亞油醯基-3-三甲基胺基丙烷鹽(DLin-TAP.Cl)、1,2-二亞油基氧基-3-(N-甲基哌啡基)丙烷(DLin-MPZ)或3-(N,N-二亞油基胺基)-1,2-丙二醇(DLinAP)、3-(N,N-二油基胺基)-1,2-丙二醇(DOAP)、1,2-二亞油基側氧基-3-(2-N,N-二甲胺基)乙氧基丙烷(DLin-EG-DMA)、1,2-二次亞麻油基氧基N,N-二甲基胺基丙烷(DLinDMA)、2,2-二亞麻油基-4-二甲胺基甲基-[1,3]-二氧雜環戊烷(DLin-K-DMA)或其類似物、(3aR,5s,6aS)-N,N-二甲基-2,2-二((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯基)四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-胺(ALN100)、4-(二甲胺基)丁酸(6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基酯(MC3)、1,1'-(2-(4-(2-((2-(雙(2-羥基十二烷基)胺基)乙基)(2-羥基十二烷基)胺基)乙基)哌啡-1-基)乙基氮烷二基)二十二烷-2-醇(Tech G1)，或其混合物。陽離子脂質可占粒子中存在之總脂質的約20 mol%至約50 mol%或約40 mol%。

【0466】 在一些實施例中，化合物2,2-二亞油基-4-二甲胺基乙基-[1,3]-二氧戊環可用於製備脂質-siRNA奈米粒子。2,2-二亞油基-4-二甲胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷之合成描述於2008年10月23日申請之美國臨時專利申請案第61/107,998號中，其以引用的方式併入本文中。

【0467】 在一些實施例中，脂質-siRNA粒子包括40% 2,2-二亞麻油基-4-二甲胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷:10% DSPC:40%膽固醇:10% PEG-C-DOMG (莫耳百分比)，粒度為63.0±20 nm且siRNA/脂質比為0.027。

【0468】 非陽離子脂質可為陰離子脂質或中性脂質，包括但不限於二硬脂醯基磷脂醯膽鹼(DSPC)、二油醯基磷脂醯膽鹼(DOPC)、二棕櫚醯基磷脂醯膽鹼(DPPC)、二油醯基磷脂醯丙三醇(DOPG)、二棕櫚醯基磷脂醯丙三醇(DPPG)、二油醯基-磷脂醯乙醇胺(DOPE)、棕櫚醯基油醯基磷脂醯膽鹼(POPC)、棕櫚醯基油醯基磷脂醯乙醇胺(POPE)、二油醯基-磷脂醯乙醇胺4-(N-馬來醯亞胺基甲基)-環己烷-1-甲酸酯(DOPE-mal)、二棕櫚醯基磷脂醯乙醇胺(DPPE)、二肉豆蔻醯基磷乙醇胺(DMPE)、二硬脂醯基-磷脂醯基-乙醇胺(DSPE)、16-O-單甲基PE、16-O-二甲基PE、18-1-反PE、1-硬脂醯基-2-油醯基-磷脂醯乙醇胺(SOPE)、膽固醇或其混合物。若包括膽固醇，則非陽離子脂質可為粒子中存在之總脂質的約5莫耳%至約90莫耳%，約10莫耳%，或約58莫耳%。

【0469】 抑制粒子聚集之結合脂質可為例如聚乙二醇(PEG)-脂質，包括(但不限於)PEG-二醯基甘油(DAG)、PEG-二烷氧基丙基(DAA)、PEG-磷脂、PEG-神經醯胺(Cer)或其混合物。PEG-DAA結合物可為例如PEG-二月桂基氧基丙基(C_{i_2})、PEG-二肉豆蔻基氧基丙基(C_{i_4})、PEG-二棕櫚基氧基丙基(C_{i_6})或PEG-二硬脂基氧基丙基(C_{i_8})。防止粒子聚集之結

合脂質可為粒子中存在之總脂質的約0莫耳%至約20莫耳%或約2莫耳%。

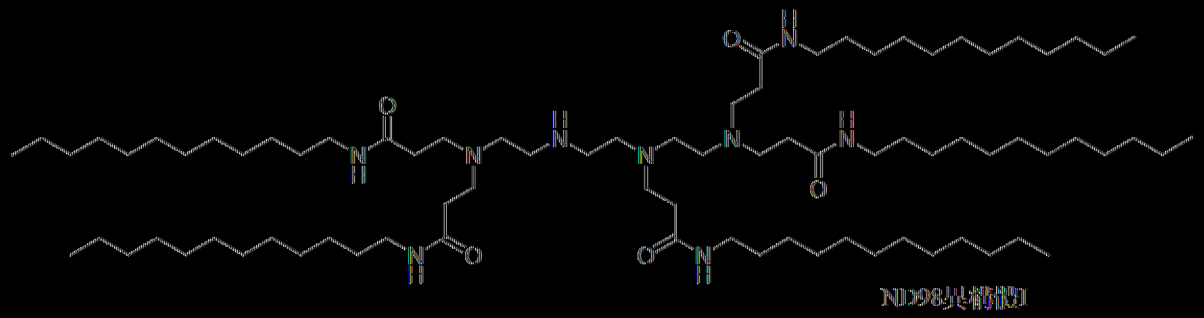
【0470】 在一些實施例中，核酸-脂質粒子進一步包含例如占粒子中存在之總脂質的約10莫耳%至約60莫耳%或約48莫耳%的膽固醇。

【0471】 在一些實施例中，iRNA在脂質奈米粒子(LNP)中調配。

【0472】

LNP01

在一些實施例中，類脂質ND98·4HCl (MW 1487) (參見2008年3月26日申請之美國專利申請案第12/056,230號，其以引用的方式併入本文中)、膽固醇(Sigma-Aldrich)及PEG-神經醯胺C16 (Avanti Polar Lipids)可用於製備脂質-dsRNA奈米粒子(例如LNP01粒子)。各自於乙醇中之儲備溶液可如下製備：ND98，133 mg/ml；膽固醇，25 mg/ml；PEG-神經醯胺C16，100 mg/ml。ND98、膽固醇及PEG-神經醯胺C16儲備溶液接著可以例如42:48:10莫耳比合併。合併的脂質溶液可與水性dsRNA混合(例如在乙酸鈉pH 5中)，使得最終乙醇濃度為約35-45%且最終乙酸鈉濃度為約100-300 mM。脂質-dsRNA奈米粒子通常在混合時自發形成。視所要粒徑分佈而定，所得奈米粒子混合物可使用Thermobarrel擠壓機，諸如Lipex擠壓機(Northern Lipids, Inc)經聚碳酸酯膜(例如100 nm截止)擠出。在一些情形下，擠壓步驟可為省略。可藉由例如透析或切向流過濾實現乙醇移除及同時緩衝液交換。緩衝液可用例如約pH 7，例如約pH 6.9、約pH 7.0、約pH 7.1、約pH 7.2、約pH 7.3或約pH 7.4之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)交換。



ND98異構體I

式1

[0473] LNP01調配物描述於例如國際申請公開案第WO 2008/042973號中，其以引用的方式併入本文中。

[0474] 其他例示性脂質-dsRNA調配物提供於下表中。

表4：例示性脂質調配物

	陽離子脂質	陽離子脂質/非陽離子脂質/膽固醇/PEG-脂質結合物 脂質:siRNA比率
SNALP	1,2-二亞油醯氧基-N,N-二甲基胺基丙烷(DLinDMA)	DLinDMA/DPPC/膽固醇/PEG-cDMA (57.1/7.1/34.4/1.4) 脂質:siRNA ~ 7:1
S-XTC	2,2-二亞油基-4-二甲胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烯(XTC)	XTC/DPPC/膽固醇/PEG-cDMA 57.1/7.1/34.4/1.4 脂質:siRNA ~ 7:1
LNP05	2,2-二亞油基-4-二甲胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烯(XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 脂質:siRNA ~ 6:1
LNP06	2,2-二亞油基-4-二甲胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烯(XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 57.5/7.5/31.5/3.5 脂質:siRNA ~ 11:1
LNP07	2,2-二亞油基-4-二甲胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烯(XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, 脂質:siRNA ~ 6:1
LNP08	2,2-二亞油基-4-二甲胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烯(XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 60/7.5/31/1.5, 脂質:siRNA ~ 11:1
LNP09	2,2-二亞油基-4-二甲胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烯(XTC)	XTC/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA 10:1
LNP10	(3aR,5s,6aS)-N,N-二甲基-2,2-二((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯基)四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-胺(ALN100)	ALN100/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA 10:1

LNP11	4-(二甲基胺基)丁酸(6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基酯(MC3)	MC-3/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA 10:1
LNP12	1,1'-(2-(4-(2-((2-(雙(2-羥基十二烷基)胺基)乙基)(2-羥基十二烷基)胺基)乙基)哌啡-1-基)乙基氮烷二基)二十二烷-2-醇(C12-200)	C12-200/DSPC/膽固醇/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA 10:1
LNP13	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA：33:1
LNP14	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 40/15/40/5 脂質:siRNA：11:1
LNP15	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG/GalNAc-PEG-DSG 50/10/35/4.5/0.5 脂質:siRNA：11:1
LNP16	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA：7:1
LNP17	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA：10:1
LNP18	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA：12:1
LNP19	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DMG 50/10/35/5 脂質:siRNA：8:1
LNP20	MC3	MC3/DSPC/Chol/PEG-DPG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA：10:1
LNP21	C12-200	C12-200/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA：7:1
LNP22	XTC	XTC/DSPC/Chol/PEG-DSG 50/10/38.5/1.5 脂質:siRNA：10:1

DSPC：二硬脂醯基磷脂醯膽鹼

DPPC：二棕櫚醯基磷脂醯膽鹼

PEG-DMG：PEG-二-二肉豆蔻醯基甘油(C14-PEG或PEG-C14) (PEG之平均莫耳重量為2000)

PEG-DSG：PEG-二苯乙烯基甘油(C18-PEG或PEG-C18) (PEG之平

均莫耳重量為2000)

PEG-cDMA：PEG-胺甲醯基-1,2-二肉豆蔻基氧基丙基胺(PEG之平均莫耳重量為2000)

【0475】 包含SNALP (1,2-二次亞麻油基氧基-N,N-二甲基胺基丙烷(DLinDMA))之調配物描述於2009年4月15日申請之國際公開案第WO2009/127060號中，其以引用的方式併入本文中。

【0476】 包含XTC之調配物描述於例如2009年1月29日申請之美國臨時第61/148,366號；2009年3月2日申請之美國臨時第61/156,851號；2009年6月10日申請之美國臨時第61/185,712號；2009年7月24日申請之美國臨時第61/228,373號；2009年9月3日申請之美國臨時第61/239,686號及2010年1月29日申請之國際申請案第PCT/US2010/022614號中,其以引用的方式併入本文中。

【0477】 包含MC3之調配物描述於例如2009年9月22日申請之美國臨時第61/244,834號；2009年6月10日申請之美國臨時第61/185,800號及2010年6月10日申請之國際申請案第PCT/US10/28224號，其以引用的方式併入本文中。

【0478】 包含ALNY-100之調配物描述於例如2009年11月10日申請之國際專利申請案第PCT/US09/63933號中，其以引用的方式併入本文中。

【0479】 包含C12-200之調配物描述於2009年5月5日申請之美國臨時第61/175,770號及2010年5月5日申請之國際申請案第PCT/US10/33777號中，其以引用的方式併入本文中。

【0480】

C. 合成陽離子脂質

本發明所提供之核酸-脂質粒子中所用之化合物(例如陽離子脂質及其類似物)中之任一者可藉由已知有機合成技術製備。除非另外規定，否則所有取代基如下文所定義。

【0481】「烷基」意謂含有1至24個碳原子的直鏈或分支鏈非環狀或環狀飽和脂族烴。代表性飽和直鏈烷基包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基及其類似基團；而飽和分支鏈烷基包括異丙基、二級丁基、異丁基、三級丁基、異戊基及其類似基團。代表性飽和環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及其類似基團；而不飽和環烷基包括環戊烯基及環己烯基及其類似基團。

【0482】「烯基」意謂相鄰碳原子之間含有至少一個雙鍵的如上文所定義之烷基。烯基包含順式及反式異構體兩者。代表性直鏈及分支鏈烯基包括乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-甲基-1-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基及其類似烯基。

【0483】「炔基」意謂相鄰碳之間額外含有至少一個參鍵的如上文所定義之任何烷基或烯基。代表性直鏈及分支鏈炔基包括乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基及其類似炔基。

【0484】「醯基」意謂連接點處之碳經側氧基取代的任何烷基、烯基或炔基，如下文所定義。舉例而言，-C(=O)烷基、-C(=O)烯基及-C(=O)炔基為醯基。

【0485】「雜環」意謂5至7員單環或7至10員雙環雜環，其為飽

和、不飽和或芳族的且含有1或2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子，且其中氮及硫雜原子可視情況經氧化，且氮雜原子可視情況經四級銨化，包括上述雜環中之任一者稠合至苯環的雙環。雜環可經任何雜原子或碳原子連接。雜環包括如下所定義之雜芳基。雜環包括味啉基、吡咯啶酮基、吡咯啶基、哌啶基、哌咁基(piperizynyl)、內醯脲基、戊內醯胺基、環氧乙基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基、四氫硫代哌喃基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基、四氫硫代哌喃基及其類似雜環。

【0486】術語「視情況經取代之烷基」、「視情況經取代之烯基」、「視情況經取代之炔基」、「視情況經取代之醯基」及「視情況經取代之雜環」意謂當經取代時，至少一個氫原子置換為取代基。在側氧基取代基(=O)之情況下，兩個氫原子經置換。就此而言，取代基包括側氧基、鹵素、雜環、-CN、-OR^x、-NR^xR^y、-$NR^xC(=O)R^y$、-$NR^xSO_2R^y$、-$C(=O)R^x$、-$C(=O)OR^x$、-$C(=O)NR^xR^y$、-SO_nR^x及-$SO_nNR^xR^y$，其中n為0、1或2，R^x及R^y相同或不同且獨立地為氫、烷基或雜環，且該烷基及雜環取代基各自可經以下中之一或多者進一步取代：側氧基、鹵素、-OH、-CN、烷基、-OR^x、雜環、-NR^xR^y、-$NR^xC(=O)R^y$、-$NR^xSO_2R^y$、-$C(=O)R^x$、-$C(=O)OR^x$、-$C(=O)NR^xR^y$、-SO_nR^x及-$SO_nNR^xR^y$。

【0487】「鹵素」意謂氟、氯、溴及碘。

【0488】在一些實施例中，本發明所提供之方法可能需要使用保護基。保護基方法為熟習此項技術者所熟知(參見例如PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, Green, T.W.等人, Wiley-Interscience, New York City, 1999)。簡言之，本發明上下文中之保護基

為降低或消除官能基之非所需反應性的任何基團。在某些反應期間可向官能基添加保護基以遮蔽其反應性，接著移除以揭示原始官能基。在一些實施例中，使用「醇保護基」。「醇保護基」為降低或消除醇官能基之非所需反應性的任何基團。可使用此項技術中熟知之技術添加及移除保護基。

[0489]

合成式A

在一些實施例中，使用式A之陽離子脂質調配本發明所提供之核酸-脂質粒子：

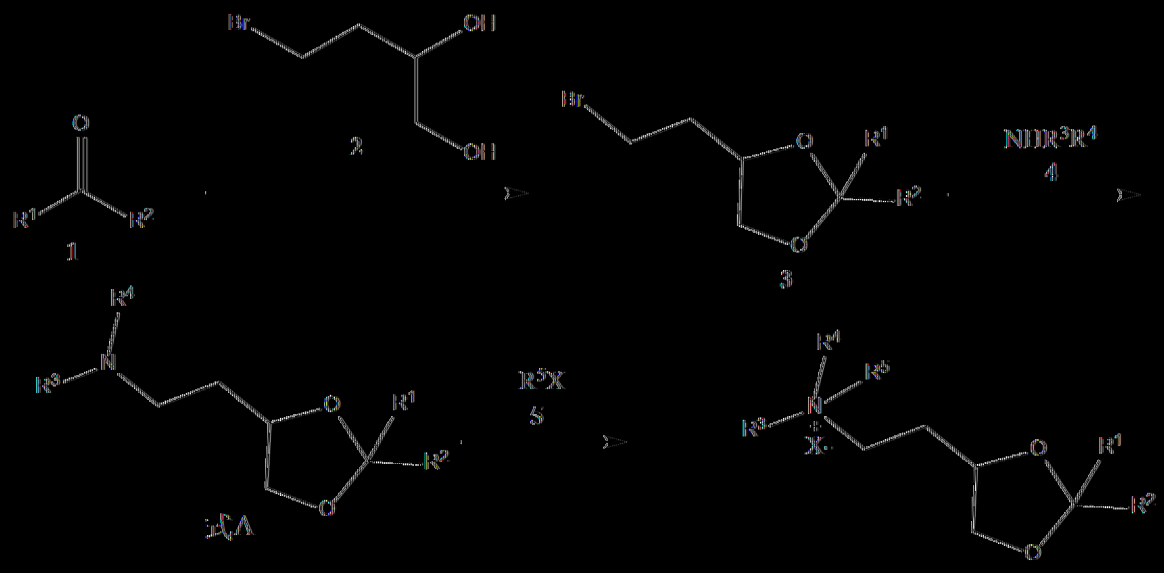


，

其中R1及R2獨立地為烷基、烯基或炔基，其各自可視情況經取代，且R3及R4獨立地為低碳烷基或R3與R4可結合在一起形成視情況經取代之雜環。在一些實施例中，陽離子脂質為XTC (2,2-二亞麻油基-4-二甲胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷)。一般而言，除非另外規定，否則上述式A之脂質可藉由以下反應流程1或2製備，其中全部取代基如上文所定義。

[0490]

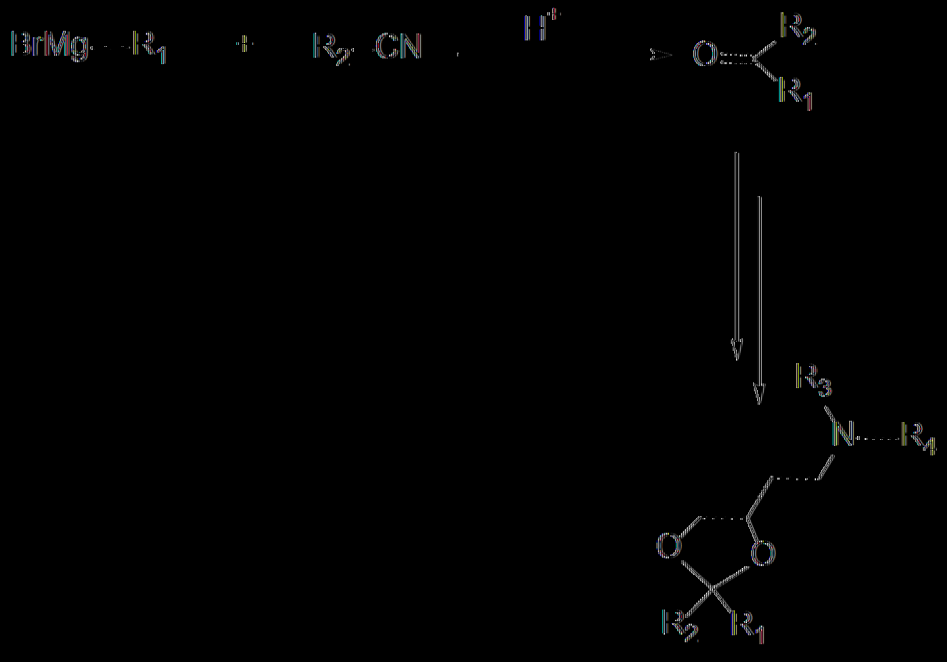
流程1



[0491] 脂質A可根據流程1製備，其中R_1及R_2獨立地為各自可視情況經取代之烷基、烯基或炔基，且R_3及R_4獨立地為低碳數烷基或R_3與R_4可結合在一起形成視情況經取代之雜環。可購買或根據一般技術者已知之方法製備酮1及溴化物2。1與2反應產生縮酮3。用胺4處理縮酮3產生式A之脂質。式A之脂質可使用式5之有機鹵轉化為相應銨鹽，其中X為選自鹵素、氫氧根、磷酸根、硫酸根或其類似離子的陰離子相對離子。

[0492]

流程2



|0493| 或者，酮1起始物質可根據流程2製備。格林納試劑(格林納試劑) 6及氰化物7可購買或根據一般技術者已知之方法製備。6與7反應產生酮1。如流程1中所描述將酮1轉化成相應式A之脂質。

|0494|

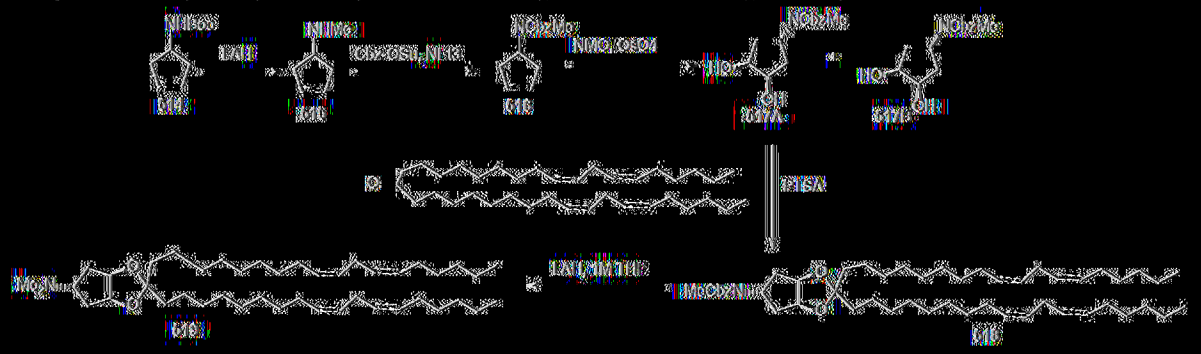
合成MC3

如下製備DLin-M-C3-DMA（亦即，(4-(二甲胺基))丁酸(6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基酯)。(6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-醇(0.53 g)、4-N,N-二甲基胺基丁酸鹽酸鹽(0.51 g)、4-N,N-二甲胺基吡啶(0.61 g)及1-乙基-3-(3-二甲胺基內基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.53 g)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。溶液用稀鹽酸，隨後稀碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機溶離份經無水硫酸鎂乾燥，過濾且在旋轉蒸發儀上移除溶劑。使用1-5%甲醇/二氯甲烷溶離梯度，使殘餘物向下通過矽膠管柱(20 g)。將含有經純化產物之溶離份合併且移除溶劑，產生無色油狀物(0.54 g)。

|0495|

合成ALNY-100

使用以下流程3進行縮酮519[ALNY-100]之合成：



|0496|

合成515：

在氮氣氛圍下，在0℃下，向二頸RBF (1 L)中LiAlH4 (3.74 g，0.09852 mol)於200 ml無水THF中之攪拌懸浮液中緩慢添加514 (10 g，0.04926 mol)於70 mL THF中之溶液。完全添加之後，將反應混合物升溫至室溫且接著加熱至回流維持4小時。藉由TLC監測反應進程。反應完成(根據TLC)後，使混合物冷卻至0℃且藉由小心添加飽和Na2SO4溶液淬滅。在室溫下攪拌反應混合物4小時且濾出。殘餘物用THF充分洗滌。混合濾液及洗滌液且用400 mL二噁烷及26 mL濃HCl稀釋，且在室溫下攪拌20分鐘。在真空下去除揮發物，得到呈白色固體狀之515鹽酸鹽。產量：7.12 g 1H-NMR (DMSO, 400MHz): δ= 9.34 (寬, 2H), 5.68 (s, 2H), 3.74 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 5H)。

【0497】

合成516：

向250 mL二頸RBF中的化合物515於100 mL無水DCM中之攪拌溶液中添加NEt3 (37.2 mL，0.2669 mol)且在氮氣氛圍下冷卻至0℃。緩慢添加含N-(苯甲氧基-羰氧基)-丁二醯亞胺(20 g，0.08007 mol)之50 mL無水DCM後，使反應混合物升溫至室溫。反應完成後(2-3小時，根據TLC)，混合物依序用1 N HCl溶液(1×100 mL)及NaHCO3飽和溶液(1×50 mL)洗滌。有機層接著經無水Na2SO4乾燥且蒸發溶劑，獲得粗物質，藉由矽膠管柱層析純化，獲得呈黏塊狀之516。產量：11 g (89%)。1H-NMR (CDCl3, 400MHz): δ = 7.36-7.27(m, 5H), 5.69 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.96 (br., 1H) 2.74 (s, 3H), 2.60(m, 2H), 2.30-2.25(m, 2H)。LC-MS [M+H] -232.3 (96.94%)。

【0498】

合成517A及517B：

在單頸500 mL RBF中將環戊烯516 (5 g，0.02164 mol)溶解於220 mL丙酮及水(10:1)溶液中，且在室溫下向其中添加N-甲基味啉-N-氧化物(7.6 g，0.06492 mol)，隨後添加4.2 mL 7.6% OsO4 (0.275 g，0.00108 mol)於三級丁醇中之溶液。反應完成後(約3小時)，藉由添加固體Na2SO3淬滅混合物且在室溫下攪拌所得混合物1.5小時。反應混合物用DCM (300 mL)稀釋且用水(2×100 mL)洗滌，隨後用飽和NaHCO3 (1×50 mL)溶液、水(1×30 mL)及最終用鹽水(1×50 mL)洗滌。有機相經Na2SO4乾燥且在真空中移除溶劑。對粗物質進行矽膠管柱層析純化，獲得非對映異構體之混合物，其藉由製備型HPLC分離。產量：- 6 g粗物質

【0499】 517A - 峰-1 (白色固體), 5.13 g (96%). 1H-NMR (DMSO, 400MHz): δ= 7.39-7.31(m, 5H), 5.04(s, 2H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.48-4.47(d, 2H), 3.94-3.93(m, 2H), 2.71(s, 3H), 1.72- 1.67(m, 4H). LC-MS - [M+H]-266.3, [M+NH4 +]-283.5存在, HPLC-97.86%。藉由X射線確認立體化學。

【0500】

合成518：

利用與針對化合物505合成所述類似之程序，獲得呈無色油狀之化合物518 (1.2 g，41%)。1H-NMR (CDCl3, 400MHz): δ= 7.35-7.33(m, 4H), 7.30-7.27(m, 1H), 5.37-5.27(m, 8H), 5.12(s, 2H), 4.75(m,1H), 4.58-4.57(m,2H), 2.78-2.74(m,7H), 2.06-2.00(m,8H), 1.96-1.91(m, 2H), 1.62(m, 4H), 1.48(m, 2H), 1.37-1.25(br m, 36H), 0.87(m, 6H)。HPLC-98.65%。

【0501】

用於合成化合物519之通用程序：

以逐滴方式將化合物518 (1當量)於己烷(15 mL)中之溶液添加至LAH於THF中之冰冷之溶液(1 M，2當量)。完成添加後，混合物在40℃下加熱0.5小時，接著再於冰浴上冷卻。混合物用Na2SO4飽和水溶液小心地水解，接著經矽藻土過濾且縮減成油狀物。管柱層析得到呈無色油狀之純519 (1.3 g，68%)。13C NMR = 130.2, 130.1 (x2), 127.9 (x3), 112.3, 79.3, 64.4, 44.7, 38.3, 35.4, 31.5, 29.9 (x2), 29.7, 29.6 (x2), 29.5 (x3), 29.3 (x2), 27.2 (x3), 25.6, 24.5, 23.3, 226, 14.1; 電噴霧MS (+ve)：C44H80NO2 (M + H)+分子量計算值654.6，實驗值654.6。

【0502】 藉由標準方法或無擠壓方法製備之調配物可以類似方式表徵。舉例而言，調配物通常經目測表徵。其應為不含聚集物或沈降物之半透明發白溶液。脂質-奈米粒子之粒徑及粒徑分佈可使用例如Malvern Zetasizer Nano ZS (Malvern, USA)藉由光散射量測。粒子之尺寸應為約20-300 nm，諸如40-100 nm。粒徑分佈應為單峰式的。使用染料排斥分析法估算調配物中之總dsRNA濃度以及截留分率。經調配dsRNA之樣品可與RNA結合染料(諸如Ribogreen (Molecular Probes))一起在破壞調配之界面活性劑(例如0.5% Triton-X100)存在或不存在下培育。調配物中之總dsRNA可利用含有界面活性劑之樣品的信號、相對於標準曲線測定。藉由自總dsRNA含量減去「游離」dsRNA含量(以藉由在無界面活性劑存在下之信號所量測)測定捕獲分數。截留之dsRNA百分比通常>85%。SNALP調配物的粒度為至少30 nm、至少40 nm、至少50 nm、至少60 nm、至少70 nm、至少80 nm、至少90 nm、至少100 nm、至少110 nm及

至少120 nm。適合範圍通常為至少約50 nm至至少約110 nm、至少約60 nm至至少約100 nm、或至少約80 nm至至少約90 nm。

【0503】 用於經口投與之組合物及調配物包括粉末或顆粒、微粒、奈米微粒、水或非水性介質中之懸浮液或溶液、膠囊、凝膠膠囊、藥囊、錠劑或微錠劑。可能需要增稠劑、調味劑、稀釋劑、乳化劑、分散助劑或黏合劑。在一些實施例中，經口調配物為本發明所提供之dsRNA與一或多種穿透增強界面活性劑及螯合劑聯合投與的調配物。適合的界面活性劑包括脂肪酸及/或其酯或鹽、膽酸及/或其鹽。適合的膽酸/鹽包括鵝膽酸(CDCA)及熊去氧鵝去氧膽酸(UDCA)、膽酸、去氫膽酸、去氧膽酸、穀胺膽酸，甘胺膽酸、甘胺去氧膽酸、牛磺膽酸、牛磺去氧膽酸、牛磺-24,25-二氫-夫西地酸鈉及甘胺二氫夫西地酸鈉。適合的脂肪酸包括花生四烯酸、十一烷酸、油酸、月桂酸、辛酸、癸酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、亞麻油酸、次亞麻油酸、二癸酸酯、三癸酸酯、單油酸甘油酯、二月桂酸甘油酯、1-單癸酸甘油酯、1-十二烷基氮雜環庚-2-酮、醯基肉鹼、醯基膽鹼或單甘油酯、二甘油酯或其醫藥學上可接受之鹽(例如鈉)。在一些實施例中，使用穿透增強劑之組合，例如脂肪酸/鹽與膽酸/鹽之組合。一個例示性組合為月桂酸、癸酸及UDCA之鈉鹽。其他穿透增強劑包括聚氧化乙烯-9-月桂基醚、聚氧化乙烯-20-鯨蠟基醚。本發明所提供之DsRNA可以包括噴霧乾燥粒子之顆粒形式或複合形成微米或奈米粒子之顆粒形式經口遞送。DsRNA複合劑包括聚胺基酸；聚亞胺；聚丙烯酸酯；聚烷基丙烯酸酯、聚氧雜環丁烷、聚烷基氰基丙烯酸酯；陽離子化明膠、白蛋白、澱粉、丙烯酸酯、聚乙二醇(PEG)及澱粉；聚烷基氰基丙烯酸酯；DEAE衍生之聚亞胺、短梗黴多糖(pollulan)、纖維素及澱粉。適合

複合劑包括聚葡萄胺糖、N-三甲基聚葡萄胺糖、聚-L-離胺酸、聚組胺酸、聚鳥胺酸、聚精胺、魚精蛋白、聚乙烯吡啶、聚硫代二乙基胺基甲基乙烯P (TDAE)、聚胺基苯乙烯(例如對胺基)、聚(甲基氰基丙烯酸酯)、聚(乙基氰基丙烯酸酯)、聚(丁基氰基丙烯酸酯)、聚(異丁基氰基丙烯酸酯)、聚(異己基氰基丙烯酸酯)、DEAE-甲基丙烯酸脂、DEAE-丙烯酸己酯、DEAE-丙烯醯胺、DEAE-白蛋白及DEAE-聚葡萄糖、聚丙烯酸甲酯、聚丙烯酸己酯、聚(D,L-乳酸)、聚(DL-乳酸-共-乙醇酸(PLGA)、海藻酸酯及聚乙二醇(PEG)。dsRNA口服調配物及其製備詳細描述於美國專利6,887,906、美國公開案第20030027780號及美國專利第6,747,014號，其各自以引用的方式併入本文中。

【0504】 用於非經腸、腦實質內(腦中)、鞘內、玻璃體內、視網膜下、經鞏膜、結膜下、眼球後、前房內、室內或肝內投與之組合物及調配物可包括無菌水溶液，其亦可含有緩衝劑、稀釋劑及其他適合的添加劑，諸如但不限於滲透增強劑、載劑化合物及其他醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0505】 本發明之醫藥組合物包括但不限於溶液、乳液及含有脂質體之調配物。此等組合物可由多種組分產生，包括(但不限於)預成型液體、自身乳化固體及自身乳化半固體。

【0506】 本發明特性化之醫藥調配物宜呈單位劑型，其可根據醫藥行業中熟知之習知技術製備。此類技術包括使活性成分與一或多種醫藥載劑或一或多種賦形劑結合之步驟。一般而言，藉由使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密結合且隨後必要時使產物成形來製備調配物。

【0507】本發明特性化之組合物可調配成許多可能劑型中之任一者，諸如但不限於錠劑、膠囊、凝膠膠囊、液體糊漿、軟凝膠、栓劑及灌腸劑。組合物亦可在水性、非水性或混合介質中調配成懸浮液。水性懸浮液可另外含有提高懸浮液黏度之物質，包括例如羧基甲基纖維素鈉、山梨糖醇及/或聚葡萄糖。懸浮液亦可含有穩定劑。

【0508】

D. 額外調配物

i. 乳液

【0509】本發明之組合物可製備及調配為乳液。乳液通常為一種液體以直徑通常超過0.1 μm之微滴形式分散於另一液體中之非均質系統(參見例如Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., 及Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (第8版), New York, NY; Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger及Banker (編), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第1卷, 第199頁; Rosoff, 於Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger及Banker (編), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第1卷, 第245頁; Block於*Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger及Banker (編), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第2卷, 第335頁; Higuchi等人, 於Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, 第301頁)。乳液通常為包含兩個彼此緊密混合及分散的不可混溶之液相的兩相系統。一般而言，乳液可為油包水(w/o)或水包油(o/w)變體。當水相細分成微小液滴且作為微小液滴分散至主體油相中時，所得組合物稱為油包水

(w/o)乳液。或者，當油相細分成微小液滴且作為微小液滴分散至主體水相中時，所得組合物稱為水包油(o/w)乳液。乳液可另外含有除分散相之外的組分，及可以水相、油相或本身呈分離相之溶液的形式存在的活性藥物。乳液中亦可根據需要存在如乳化劑、穩定劑、染料及抗氧化劑之醫藥賦形劑。醫藥乳液亦可為由兩個以上相構成的多種乳液，諸如油包水包油(o/w/o)及水包油包水(w/o/w)乳液的情形。此類複雜調配物通常提供簡單二元乳液不能提供之某些優勢。其中o/w乳液之個別小油滴圍封小水滴的多種乳液構成w/o/w乳液。同樣，圍封小油之水珠穩定存在於連續油相中的系統提供o/w/o乳液。

【0510】 乳液之特徵在於熱力學穩定性極低或無熱力學穩定性。通常，乳液之分散相或不連續相良好分散於外部或連續相中且藉助於乳化劑或調配物之黏度維持此形式。如乳液型軟膏基劑及乳霜之情形中，乳液之任一相可為半固體或固體。其他穩定乳液之方式需要使用可併入中乳液中之任一相中的乳化劑。乳化劑可寬泛地分為四個類別：合成界面活性劑、天然存在之乳化劑、吸收基質及精細分散固體(參見例如Ansel's *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,* Allen, LV., Popovich NG., 及Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (第8版), New York, NY; Idson, 於 *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger及Banker (編), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第1卷, 第199頁)。

【0511】 合成界面活性劑，亦稱為表面活性劑，已廣泛應用於乳液調配且已評述於文獻中(參見Ansel's *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Allen, LV., Popovich NG., 及Ansel HC., 2004,

Lippincott Williams & Wilkins (第8版), New York, NY; Rieger, 於 *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (編), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第1卷, 第285頁; Idson, 於 *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger及Banker (編), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, 第1卷, 第199頁)。界面活性劑通常為兩親媒性的且包含親水性及疏水性部分。界面活性劑之親水性/疏水性比率被稱為親水/親油平衡(HLB)且為調配物製備中分類及選擇界面活性劑的重要工具。界面活性劑可基於親水性基團之性質分為不同類別：非離子、陰離子、陽離子及兩性(參見例如Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Allen, LV., Popovich NG., 及Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (第8版), New York, NY Rieger, 於*Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger及Banker (編), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第1卷, 第285頁)。

【0512】 乳液調配物中所用之天然存在之乳化劑包括羊毛脂、蜂蠟、磷脂、卵磷脂及阿拉伯膠。吸收基劑具有親水性特性使得其可吸取水以形成w/o乳液，但仍保留其半固體稠度，諸如無水羊毛脂及親水性石蠟脂。細粉狀固體亦已用作良好乳化劑，尤其與界面活性劑組合及在黏稠製備物中。此等包括極性無機固體，諸如重金屬氫氧化物；不膨脹黏土，諸如膨潤土、綠坡縷石、鋰皂石、高嶺土、蒙脫石、膠態矽酸鋁及膠態矽酸鎂鋁；顏料及非極性固體，諸如碳或三硬脂酸甘油酯。

【0513】 乳液調配物中亦包括多種非乳化物質且該等物質有助於乳液之特性。此等物質包括脂肪、油、蠟、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酯、保濕劑、親水性膠體、防腐劑及抗氧化劑(Block, 於*Pharmaceutical Dosage*

Forms, Lieberman, Rieger及Banker (編), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第1卷, 第335頁; Idson, 於*Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger及Banker (編), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第1卷, 第199頁)。

【0514】 親水性膠體或親水膠體包括天然存在之膠及合成聚合物，諸如多醣(例如阿拉伯膠、瓊脂、海藻酸、角叉菜膠、瓜爾膠、加拉亞膠(karaya gum)及黃蓍膠)、纖維素衍生物(例如羧基甲基纖維素及羧甲基丙基纖維素)，及合成聚合物(例如卡波姆(carbomer)、纖維素醚及羧基乙烯基聚合物)。此等膠體在水中分散或膨脹以形成膠態溶液，其藉由在分散相微滴周圍形成強界面膜且藉由提高外相之黏度穩定化乳液。

【0515】 因為乳液通常含有許多容易支持微生物生長之成分，諸如碳水化合物、蛋白質、固醇及磷脂，所以此等調配物通常併入有防腐劑。乳液調配物中包括的常用防腐劑包括對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、四級銨鹽、氯化苯甲烴銨、對羥基苯甲酸酯及硼酸。亦通常向乳液調配物中添加抗氧化劑以防止調配物變質。所用抗氧化劑可為自由基清除劑，諸如生育酚、沒食子酸烷基酯、丁基化羥基甲氧苯、丁基化羥基甲苯或還原劑(諸如抗壞血酸及偏亞硫酸氫鈉)，及抗氧化性增效劑(諸如檸檬酸、酒石酸及卵磷脂)。

【0516】 經由皮膚、經口及非經腸途徑施用乳液調配物及其製造方法已評述於文獻中(參見例如Ansel's *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Allen, LV., Popovich NG., 及Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (第8版), New York, NY; Idson, 於*Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger及Banker (編), 1988,

Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第1卷, 第199頁)。經口遞送之乳液調配物由於容易調配以及功效(從吸收及生物可用性的角度看)而得到極廣泛使用(參見例如Ansel's *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Allen, LV., Popovich NG., 及Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (第8版), New York, NY; Rosoff, 於 *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger及Banker (編), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第1卷, 第245頁; Idson, 於 *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger及Banker (編), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第1卷, 第199頁)。通常作為o/w乳液經口投與之材料中有礦物油基輕瀉劑、油溶性維生素及高脂肪營養製劑。

【0517】 在本發明之一些實施例中，iRNA及核酸之組合物調配為微乳液。微乳液可定義為水、油及兩親分子之系統，其為具有單一光學等向性且熱力學穩定之液體溶液(參見例如Ansel's *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Allen, LV., Popovich NG., 及Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (第8版), New York, NY; Rosoff, 於*Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger及Banker (編), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第1卷, 第245頁)。微乳液通常為首先在水性界面活性劑溶液中分散油，接著添加充分量之第四組分(一般中等鏈長度醇)形成透明系統製備的系統。因此，微乳液亦已描述為兩種不混溶液體的熱力學穩定、具有等向性的透明分散液，其藉由表面活性分子之界面膜穩定化(Leung及Shah, 於: *Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems*, Rosoff, M.編, 1989, VCH

Publishers, New York, 第185-215頁)。微乳液通常經由組合包括油、水、界面活性劑、輔助界面活性劑及電解質的三至五種組分製備。微乳液視所用油及界面活性劑之特性以及界面活性劑分子之極性頂部及烴尾部的結構及幾何封裝而定為油包水(w/o)或水包油(o/w)類型(Schott, 於Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, 第271頁)。

【0518】 已廣泛研究利用相圖之現象方法，且熟習此項技術者已獲得如何調配微乳液之綜合知識(參見例如Ansel's *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Allen, LV., Popovich NG., 及Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (第8版), New York, NY; Rosoff, 於*Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger及Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第1卷, 第245頁; Block, 於*Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger及Banker (編), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 第1卷, 第335頁)。相較於習知乳液，微乳液提供使水不溶性藥物溶解於自發形成之熱力學穩定微滴之調配物中的優勢。

【0519】 用於製備微乳液之界面活性劑包括但不限於單獨或與輔助界面活性劑組合之離子界面活性劑、非離子界面活性劑、Brij 96、聚氧化乙烯油醚、聚脂肪酸甘油酯、單月桂酸四甘油酯(ML310)、單油酸四甘油酯(MO310)、單油酸六甘油酯(PO310)、五油酸六甘油酯(PO500)、單癸酸十甘油酯(MCA750)、單油酸十甘油酯(MO750)、倍半油酸十甘油酯(SO750)、十油酸十甘油酯(DAO750)。輔助界面活性劑通常為短鏈醇，諸如乙醇、1-丙醇及1-丁醇，其用於藉由穿透至界面活性劑膜中且因此因

為在界面活性劑分子當中產生空隙產生無序膜而提高界面流動性。然而，微乳液可不使用輔助界面活性劑製備且無醇自身乳化微乳液系統為此項技術中已知。水相通常可為(但不限於)水、藥物水溶液、甘油、PEG300、PEG400、聚甘油、丙二醇及乙二醇衍生物。油相可包括(但不限於)諸如Captex 300、Captex 355、Capmul MCM、脂肪酸酯、中鏈(C8-C12)單、二及三-甘油酯、聚氧乙基化甘油基脂肪酸酯、脂肪醇、聚二醇化甘油酯、飽和聚二醇化C8-C10甘油酯、植物油及聚矽氧油。

【0520】 自藥物溶解及提高藥物吸收之觀點，尤其關注微乳液。已提出基於脂質之微乳液(o/w與w/o)可增強藥物之口服生物可用性，包括肽(參見例如美國專利第6,191,105號；第7,063,860號；第7,070,802號；第7,157,099號；Constantinides等人, *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385-1390；Ritschel, *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 1993, 13, 205)。微乳液提供的優點為改良藥物溶解、防止藥物被酶水解、因界面活性劑誘導膜流動性及通透性變化而可增強藥物吸收、容易製備、比固體劑型容易經口投與、提高臨床效能及降低毒性(參見例如美國專利第6,191,105號；第7,063,860號；第7,070,802號；第7,157,099號；Constantinides等人, *Pharmaceutical Research*, 1994, 11, 1385；Ho等人, *J. Pharm. Sci.*, 1996, 85, 138-143)。當在環境溫度下將微乳液組分置於一起時，通常可自發地形成微乳液。當調配不耐熱藥物(肽或iRNA)時，此尤其有利。微乳液亦在化妝品及醫藥應用兩者中有效地經皮遞送活性組分。預期本發明之微乳液組合物及調配物將促進iRNA及核酸自胃腸道的提高的全身吸收，以及提高iRNA及核酸的局部細胞攝入。

【0521】 本發明之微乳液亦可含有額外組分及添加劑(諸如脫水山梨

糖醇單硬脂酸酯(Grill 3)、拉巴索(Labrasol)及穿透增強劑)來改良調配物特性及提高本發明之iRNA及核酸的吸收。本發明微乳液中所用之穿透增強劑可分類為屬於五種廣泛類別中之一者：界面活性劑、脂肪酸、膽汁鹽、螯合劑及非螯合非界面活性劑(Lee等人，Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 1991, 第92頁)。上文已論述此等類別中之每一者。

【0522】

ii. 滲透增強劑

在一些實施例中，本發明採用多種穿透增強劑以向動物皮膚有效遞送核酸，尤其iRNA。大多數藥物以離子化及非離子化形式存在於溶液中。然而，一般僅脂質可溶性或親脂性藥物容易穿過細胞膜。已發現若待穿過之膜經穿透增強劑處理，則即使非親脂性藥物亦可穿過細胞膜。除了幫助非親脂性藥物擴散穿過細胞膜之外，穿透增強劑亦提高親脂性藥物之滲透率。

【0523】 穿透增強劑可歸類為屬於五種寬泛類別之一，亦即，界面活性劑、脂肪酸、膽汁鹽、螯合劑及非螯合非界面活性劑(參見例如Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, *Informa Health Care*, New York, NY, 2002; Lee等人, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, 第92頁)。下文中更詳細描述上述類別之穿透增強劑中之每一者。

【0524】 *界面活性劑：*關於本發明，界面活性劑(或「表面活性劑」)為當溶解於水溶液中時減少溶液表面張力或水溶液與另一液體之間的界面張力、引起iRNA通過黏膜之吸收增強的化學實體。除膽汁鹽及脂

肪酸之外，此等穿透增強劑包括例如月桂基硫酸鈉、聚環氧乙烷-9-月桂基醚及聚環氧乙烷-20-鯨蠟基醚)(參見例如Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee等人, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, 第92頁)；及全氟化學乳液，諸如FC-43。Takahashi等人, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1988, 40, 252)。

【0525】 *脂肪酸*：充當穿透增強劑的各種脂肪酸及其衍生物包括例如油酸、月桂酸、癸酸(正癸酸)、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、亞麻油酸、次亞麻油酸、二癸酸酯、三癸酸酯、油酸單甘油酯(1-單油醯基-外消旋-甘油)、二月桂酸甘油酯、羊脂酸、二十碳四烯酸、1-單癸酸甘油酯、1-十二烷基氮雜環庚-2-酮、醯基肉鹼、醯基膽鹼、其C_{1-20}烷基酯(例如甲基、異丙基及三級丁基)，及其單甘油酯及二甘油酯(亦即，油酸酯、月桂酸酯、癸酸酯、肉豆蔻酸酯、棕櫚酸酯、硬脂酸酯、亞麻油酸酯等)(參見例如Touitou, E.等人, *Enhancement in Drug Delivery*, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee等人, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p.92; Muranishi, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, 7, 1-33; El Hariri等人, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1992, 44, 651-654)。

【0526】 *膽汁鹽*：膽汁的生理作用包括促進脂質及脂溶性維生素分散及吸收(參見例如Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, *Informa Health Care*, New York, NY, 2002; Brunton, Chapter 38 於：Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 第9版, Hardman等人編, McGraw-Hill, New York, 1996,

第934-935頁)。各種天然膽汁鹽及其合成衍生物充當穿透增強劑。因此，術語「膽汁鹽」包括膽汁之任何天然存在之組分以及其任何合成衍生物。適合的膽汁鹽包括例如膽酸(或其醫藥學上可接受之鈉鹽、膽酸鈉)、去氫膽酸(去氫膽酸鈉)、去氧膽酸(去氧膽酸鈉)、穀胺膽酸(穀胺膽酸鈉)、甘胺膽酸(甘胺膽酸鈉)、甘胺去氧膽酸(甘胺去氧膽酸鈉)、牛膽酸(牛膽酸鈉)、牛去氧膽酸(牛去氧膽酸鈉)、鵝膽酸(鵝去氧膽酸鈉)、熊去氧膽酸(UDCA)、牛磺-24,25-二氫-褐酶酸鈉(STDHF)、二醇二氫褐酶酸鈉及聚環氧乙烷-9-月桂基醚(POE)(參見例如Malmsten, M. Surfactants and polymers in drug delivery, *Informa Health Care*, New York, NY, 2002; Lee等人, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, 第92頁; Swinyard, *Remington's Pharmaceutical Sciences*第39章, 第18版, Gennaro編, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990, 第782-783頁; Muranishi, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, 7, 1-33; Yamamoto等人, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1992, 263, 25; Yamashita等人, *J. Pharm. Sci.*, 1990, 79, 579-583)。

【0527】 *螯合劑：*與本發明結合使用之螯合劑可定義為藉由與溶液形成複合物自溶液移除金屬離子，引起iRNA經由黏膜之吸收增強的化合物。關於其在本發明中作為穿透增強劑之用途，螯合劑具有亦充當去氧核糖核酸酶抑制劑之附加優勢，因為大多數所表徵之DNA核酸酶需要二價金屬離子來催化且因此被螯合劑抑制(Jarrett, *J. Chromatogr.*, 1993, 618, 315-339)。適合螯合劑包括(但不限於)乙二胺四乙酸二鈉(EDTA)、檸檬酸、水楊酸鹽(例如水楊酸鈉、5-甲氧基水楊酸鹽及高香草酸鹽)、膠原蛋白之N-醯基衍生物、月桂醇醚-9及β-二酮之N-胺基醯基衍生物(烯胺)(參

見例如Katdare, A.等人, *Excipient development for pharmaceutical, biotechnology, and drug delivery*, CRC Press, Danvers, MA, 2006; Lee等人, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, 第92頁; Muranishi, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, 7, 1-33; Buur等人, *J. Control Rel.*, 1990, 14, 43-51)。

【0528】 *非螯合非界面活性劑*：如本文中所使用，非螯合非界面活性劑型穿透增強化合物可定義為不與螯合劑或界面活性劑展示同樣的顯著活性，但仍然增強經由消化黏膜之iRNA吸收的化合物(參見例如Muranishi, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1990, 7, 1-33)。此類穿透增強劑包括例如不飽和環脲、1-烷基-及1-烯基氮雜環烷酮衍生物(Lee等人, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, 第92頁)；及非類固醇消炎劑，諸如雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、吲哚美辛(indomethacin)及苯基丁氮酮(Yamashita等人, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1987, 39, 621-626)。

【0529】 提高iRNA在細胞水準之攝取的試劑亦可添加至本發明之醫藥組合物及其他組合物中。舉例而言，亦已知陽離子脂質，諸如脂質體(Junichi等人，美國專利第5,705,188號)、陽離子甘油衍生物及聚陽離子分子，諸如聚離胺酸(Lollo等人, PCT申請案WO 97/30731)會增強dsRNA之細胞攝取。市售轉染試劑之實例尤其包括例如Lipofectamine™ (Invitrogen; Carlsbad, CA)；Lipofectamine 2000™ (Invitrogen; Carlsbad, CA)；293fectin™ (Invitrogen; Carlsbad, CA)；Cellfectin™ (Invitrogen; Carlsbad, CA)；DMRIE-C™ (Invitrogen; Carlsbad, CA)；FreeStyle™ MAX (Invitrogen; Carlsbad, CA)；Lipofectamine™ 2000

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

【0530】 可用於增強所投與核酸之穿透的其他試劑包括二醇，諸如乙二醇及丙二醇；吡咯，諸如2-吡咯；氮酮及萜類，諸如檸檬烯及薄荷酮。

【0531】

iii. 載體

本發明之某些組合物亦在調配物中併入載劑化合物。如本文所用，「載劑化合物」或「載劑」可指為惰性的(亦即本身不具有生物活性)但藉由活體內過程識別為核酸的核酸或其類似物，該活體內過程藉由例如分解生物活性核酸或促進其自循環移除來降低具有生物活性之核酸的生物可用性。共投與核酸及載劑化合物(載劑化合物通常過量)可導致肝臟、腎臟或其他循環外儲集器官中回收之核酸量實質上減少，此可能由於載劑化合物與核酸之間對共用受體之競爭。舉例而言，當與聚肌苷酸、硫酸葡聚糖、聚胞嘧啶核苷酸或4-乙醯胺基-4'異硫氰基-二苯乙烯-2,2'-二磺酸共投與時，可減少偏硫代磷酸dsRNA在肝組織中的恢復(Miyao等人, *DsRNA Res. Dev.*, 1995, 5, 115-121; Takakura等人, *DsRNA & Nucl. Acid Drug Dev.*, 1996, 6, 177-183)。

【0532】

iv. 賦形劑

與載劑化合物相比，醫藥載劑或賦形劑可包含例如用於向動物遞送一或多種核酸之醫藥學上可接受之溶劑、懸浮劑或任何其他藥理學惰性媒劑。賦形劑可為液體或固體且根據打算之計劃投與方式選擇從而當與核酸及既定醫藥組合物之其他組分組合時提供所要容積、稠度等。典型醫藥載劑包括(但不限於)黏合劑(例如預膠凝玉米澱粉、聚乙烯吡咯啶酮或羥基

丙基甲基纖維素等)；填充劑(例如乳糖及其他糖、微晶纖維素、果膠、明膠、硫酸鈣、乙基纖維素、聚丙烯酸酯或磷酸氫鈣等)；潤滑劑(例如硬脂酸鎂、滑石、二氧化矽、膠態二氧化矽、硬脂酸、金屬硬脂酸鹽、氫化植物油、玉米澱粉、聚乙二醇、苯甲酸鈉、乙酸鈉等)；崩解劑(例如澱粉、羥基乙酸澱粉鈉等)；及濕潤劑(例如月桂基硫酸鈉等)。

【0533】 適於非非經腸投與且不與核酸發生有害反應的醫藥學上可接受之有機或無機賦形劑亦可用於調配本發明之組合物。適合的醫藥學上可接受之載劑包括但不限於水、鹽溶液、醇、聚乙二醇、明膠、乳糖、直鏈澱粉、硬脂酸鎂、滑石、矽酸、黏稠石蠟、羥基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮及其類似物。

【0534】 用於體表投與核酸之調配物可包括無菌及非無菌水溶液、常用溶劑(諸如醇)中之非水溶液或核酸於液體或固體油基質中之溶液。溶液亦可含有緩衝劑、稀釋劑及其他適合添加劑。可使用適於非非經腸投與且不與核酸發生有害反應的醫藥學上可接受之有機或無機賦形劑。

【0535】 適合的醫藥學上可接受之賦形劑包括但不限於水、鹽溶液、醇、聚乙二醇、明膠、乳糖、直鏈澱粉、硬脂酸鎂、滑石、矽酸、黏稠石蠟、羥基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮及其類似物。

【0536】

v. 其他組分

本發明之組合物可另外含有醫藥組合物中習知存在之其他佐劑組分，例如以其技術中確定的使用量。因此，舉例而言，組合物可另外含有相容的醫藥學活性材料，諸如止癢劑、收斂劑、局部麻醉劑或消炎劑，或可含有適用於物理調配本發明組合物之多種劑型的額外材料，諸如染料、

調味劑、防腐劑、抗氧化劑、遮光劑、增稠劑及穩定劑。然而，此類材料在添加時不應不恰當地干擾本發明組合物之組分的生物活性。調配物可經滅菌，且需要時與例如潤滑劑、防腐劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、用於影響滲透壓之鹽、緩衝劑、著色劑、調味劑及/或芳族物質及其類似物的助劑混合，該等助劑不會與調配物之核酸有害地相互作用。

【0537】 水性懸浮液可含有提高懸浮液黏度之物質，包括例如羧基甲基纖維素鈉、山梨糖醇及/或聚葡萄糖。懸浮液亦可含有穩定劑。

【0538】 在一些實施例中，本發明所提供之醫藥組合物包括(a)一或多種iRNA化合物及(b)一或多種藉由非RNAi機制起作用的生物藥劑。此類生物劑之實例包括干擾MYOC與至少一種MYOC結合搭配物之相互作用的試劑。

【0539】 可藉由標準醫藥程序測定此類化合物在細胞培養物或實驗動物中之毒性及治療功效，例如測定LD50 (群體50%致死劑量)及ED50 (群體50%有效治療劑量)。毒性與治療作用之間的劑量比率為治療指數且其可表示為比率LD50/ED50。呈現高治療指數之化合物為典型的。

【0540】 自細胞培養分析及動物研究獲得之資料可用於調配一系列用於人類之劑量。本發明所提供之組合物的劑量通常在包括幾乎不具有毒性或不具有毒性之ED50的循環濃度範圍內。劑量可視所用劑型及所用投與途徑而在此範圍內變化。對於本發明所提供之方法中所用的任何化合物，可自細胞培養分析初始估算治療有效劑量。可在動物模型中調配劑量以達到化合物或適當時目標序列之多肽產品的循環血漿濃度範圍(例如實現降低濃度之多肽)，該範圍包括如細胞培養物中測得之IC50 (亦即實現症狀之一半最大抑制的測試化合物濃度)。此類資訊可用於更精確地測定

人類中之適用劑量。血漿中之含量可例如藉由高效液相層析來量測。

【0541】 除其如上文所論述之投與以外，本發明特性化之iRNA可與有效治療與MYOC表現相關之疾病或病症(例如青光眼，例如原發性開角型青光眼(POAG))的其他已知藥劑組合投與。在任何情況下，投藥醫師可基於使用此項技術中已知或本文所述之標準功效量測觀測到的結果調整iRNA投與之量及時間安排。

【0542】

VII. 治療與MYOC表現相關之病症的方法

本發明係關於靶向MYOC之iRNA用於抑制MYOC表現及/或治療與MYOC表現相關之疾病、病症或病理過程(例如青光眼，例如原發性開角型青光眼(POAG))的用途。

【0543】 在一些態樣中，提供治療與MYOC表現相關之病症的方法，該方法包含向有需要之個體投與本文揭示之iRNA (例如dsRNA)。在一些實施例中，iRNA抑制(降低)MYOC表現。

【0544】 在一些實施例中，個體為充當與MYOC表現相關之病症(例如青光眼，例如原發性開角型青光眼(POAG))之模型的動物。

【0545】

A.青光眼

在一些實施例中，與MYOC相關之病症為青光眼。可使用本文所述之方法治療的青光眼之非限制性實例為原發性開角型青光眼(POAG)。

【0546】 青光眼之臨床及病理學特徵包括(但不限於)視覺喪失、視敏度降低(例如圍繞光有光圈及模糊)及水狀液自眼睛之滲漏減少。

【0547】 在一些實施例中，患有青光眼之個體不到18歲。在一些實

施例中，患有青光眼之個體為成人。在一些實施例中，患有青光眼之個體超過60歲。在一些實施例中，個體具有或鑑別為具有相對於參考含量升高之MYOC mRNA或蛋白質含量(例如，大於參考含量之MYOC含量)。

【0548】 在一些實施例中，使用來自個體之樣品(例如眼房液樣品)的分析來診斷青光眼。在一些實施例中，使用選自以下中之一或多者的方法來分析樣品：螢光原位雜交(FISH)、免疫組織化學、MYOC免疫分析、電子顯微法、雷射顯微切割及質譜。在一些實施例中，使用任何適合診斷測試或技術診斷青光眼，例如Goldmann壓平眼壓測量法、中心角膜厚度(CCT)之量測、自動化靜態臨限視野測量(例如Humphrey視野分析)、Van Herick技術、前房角鏡檢查、超音波活組織檢視法及前段光學同調斷層掃描(AS-OCT)、血管攝影術(例如螢光素血管攝影術或靛青綠血管攝影術)、視網膜電圖描記、超音波檢查術、角膜測厚、光學同調斷層掃描(OCT)、電腦斷層掃描(CT)及磁共振成像(MRI)、壓力量測術、色覺測試、視野測試、裂隙燈檢查、檢眼鏡檢查法及身體檢查(例如評估視敏度(例如藉由眼底鏡檢查或光學同調斷層掃描(OCT))。

【0549】

B.組合療法

在一些實施例中，本文揭示之iRNA (例如dsRNA)與已知有效治療與MYOC表現相關之病症(青光眼，例如原發性開角型青光眼(POAG))或此類病症之症狀的第二療法(例如一或多種額外療法)組合投與。iRNA可在第二療法之前、之後或同時投與。在一些實施例中，iRNA在第二療法之前投與。在一些實施例中，iRNA在第二療法之後投與。在一些實施例中，iRNA與第二療法同時投與。

【0550】 第二療法可為另一種治療劑。iRNA及另一種治療劑可在相同組合物中組合投與或另一種治療劑可作為各別組合物之部分投與。

【0551】 在一些實施例中，第二療法為有效治療病症或病症之症狀的非iRNA治療劑。

【0552】 在一些實施例中，iRNA與療法一起投與。

【0553】 例示性組合療法包括(但不限於)雷射小梁成形術手術、小梁切除術手術、微創傷性青光眼手術、眼睛中放置引流管、口服藥物治療或滴眼劑。

【0554】

投與劑量、途徑及時序

可向個體(例如人類個體，例如患者)投與治療量之iRNA。治療量可為例如0.05-50 mg/kg。

【0555】 在一些實施例中，調配iRNA以便遞送至目標器官，例如眼部。

【0556】 在一些實施例中，iRNA調配為脂質調配物，例如如本文所述之LNP調配物。在一些此類實施例中，治療量為0.05-5 mg/kg dsRNA。在一些實施例中，靜脈內投與脂質調配物(例如LNP調配物)。

【0557】 在一些實施例中，iRNA呈GalNAc結合物形式，例如如本文所述。在一些此類實施例中，治療量為0.5-50 mg dsRNA。在一些實施例中，例如皮下投與GalNAc結合物。

【0558】 在一些實施例中，例如定期(諸如每天、每兩週(亦即每兩週一次))重複投與，持續一個月、兩個月、三個月、四個月、六個月或更長時間。最初治療方案之後，可以較低頻率投與治療。舉例而言，在每兩

週投與持續三個月之後，投與可每月重複一次持續六個月或一年或一年以上。

【0559】在一些實施例中，iRNA藥劑分兩次或更多次劑量投與。在一些實施例中，後續劑量之次數或量取決於達成所需作用，例如(a)抑制或降低MYOC之表現或活性；(b)降低錯誤摺疊MYOC蛋白質之含量；(c)減少小梁網狀細胞死亡；(d)降低眼內壓；或(e)增加視敏度；或達成治療性或防治性作用，例如減少或預防與所述病症相關之一或多個症狀。

【0560】在一些實施例中，根據時間表投與iRNA藥劑。舉例而言，iRNA藥劑可每週一次、每週兩次、每週三次、每週四次或每週五次投與。在一些實施例中，時程涉及有規律間隔投與，例如每小時、每四小時、每六小時、每八小時、每十二小時、每天、每兩天、每三天、每四天、每五天、每週、每兩週或每月。在一些實施例中，iRNA藥劑以達成所需作用所需之頻率投與。

【0561】在一些實施例中，時間表涉及以緊密間隔投藥，隨後在較長時段內不投與藥劑。舉例而言，時間表可涉及在相對端時間段(例如約每6小時、約每12小時、約每24小時、約每48小時或約每72小時)投與最初劑量組，隨後較長時段不投與iRNA藥劑(例如約1週、約2週、約3週、約4週、約5週、約6週、約7週或約8週)。在一些實施例中，iRNA藥劑最初每小時投與且隨後以較長時間間隔(例如每天、每週、每兩週或每月)投與。在一些實施例中，iRNA藥劑最初每天投與且隨後以較長時間間隔(例如每週、每兩週或每月)投與。在某些實施例中，較長間隔隨時間增加或基於所需作用之達成來測定。

【0562】在投與全部劑量之iRNA之前，可向患者投與較小劑量，

諸如5%輸注劑量，且監測副作用，諸如過敏反應，或升高之脂質含量或血壓。在另一實例中，可監測患者之非所需作用。

【0563】

VIII. 用於調節MYOC之表現的方法

在一些態樣中，本發明提供一種用於調節(例如抑制或活化)MYOC例如在細胞中、在組織中或在個體中之表現的方法。在一些實施例中，細胞或組織為離體、活體外或活體內的。在一些實施例中，細胞或組織為小梁網狀組織、睫狀體、視網膜色素上皮(RPE)、視網膜組織、星形膠質細胞、外被細胞、繆氏細胞、神經節細胞、內皮細胞、感光細胞、視網膜血管(例如包括內皮細胞及血管平滑肌細胞)或脈絡膜組織，例如脈絡膜血管。在一些實施例中，細胞或組織存在於個體(例如哺乳動物，諸如人類)中。在一些實施例中，個體(例如人類)處於與如本文所述之MYOC表現的表現有關之病症的風險中或診斷為患有該病症。

【0564】 在一些實施例中，該方法包括使細胞與有效降低MYOC在細胞中表現之量的如本文所述之iRNA接觸。在一些實施例中，使細胞與RNAi藥劑接觸包括使細胞與RNAi藥劑活體外接觸或使細胞與RNAi藥劑活體內接觸。在一些實施例中，藉由進行該方法之個體使RNAi藥劑與細胞實體接觸，或可將RNAi藥劑置於允許或使得其隨後與細胞接觸之情形中。活體外細胞接觸可例如藉由將細胞與RNAi藥劑一起培育來進行。活體內接觸細胞可例如藉由將RNAi藥劑注射至細胞所位於之組織中或附近或藉由將RNAi藥劑注射至另一區域(例如眼組織)中來進行。舉例而言，RNAi藥劑可含有配位體或偶合至配位體，例如如下文所述且進一步詳述於例如以全文引用之方式併入本文中之PCT/US2019/031170中的一或多

個親脂性部分，包括其中描述親脂性部分之段落，該一或多個親脂性部分在所關注位點處導引RNAi藥劑或以其他方式使RNAi藥劑穩定。活體外及活體內接觸方法之組合亦為可能的。舉例而言，細胞亦可與RNAi藥劑活體外接觸且隨後移植至個體中。

【0565】 MYOC之表現可基於MYOC mRNA、MYOC蛋白質之表現量或與MYOC之表現量功能上關聯之另一參數的量進行評估。在一些實施例中，MYOC表現被抑制至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些實施例中，iRNA之IC_{50}在0.001-0.01 nM、0.001-0.10 nM、0.001-1.0 nM、0.001-10 nM、0.01-0.05 nM、0.01-0.50 nM、0.02-0.60 nM、0.01-1.0 nM、0.01-1.5 nM、0.01-10 nM範圍內。IC_{50}值可相對於適當對照值(例如非靶向iRNA之IC_{50})標準化。

【0566】 在一些實施例中，該方法包括向細胞或組織中引入如本文所述之iRNA且維持細胞或組織持續足以獲得MYOC之mRNA轉錄本降解的時間，由此抑制MYOC在細胞或組織中之表現。

【0567】 在一些實施例中，該方法包括向哺乳動物投與本文所述之組合物，例如包含結合MYOC之iRNA的組合物，使得目標MYOC之表現減少，諸如持續一段延長時間，例如至少兩天、三天、四天或更長時間，例如一週、兩週、三週或四週或更長時間。在一些實施例中，MYOC之表現降低可在第一次投藥的1小時、2小時、4小時、8小時、12小時或24小時內偵測到。

【0568】 在一些實施例中，該方法包括向哺乳動物投與如本文所述

之組合物，使得目標MYOC之表現相比於未治療之動物增加例如至少10%。在一些實施例中，MYOC之活化可長時間進行，例如至少兩天、三天、四天或四天以上，例如一週、兩週、三週、四週或大於四週。不希望受理論所束縛，iRNA可藉由使MYOC mRNA轉錄本穩定、與基因體中之啟動子相互作用或抑制MYOC表現之抑制劑，來活化MYOC表現。

【0569】 適用於本發明已特性分析之方法及組合物的iRNA特異性靶向MYOC之RNA (初級或經加工)。使用iRNA來抑制MYOC表現之組合物及方法可如本文中其他地方所述地製備及進行。

【0570】 在一些實施例中，該方法包括投與含有iRNA之組合物，其中iRNA包括與待治療之個體(例如哺乳動物，例如人類)之MYOC之RNA轉錄本的至少一部分互補的核苷酸序列。組合物可藉由此項技術中已知之任何適當手段投與，包括但不限於經眼(例如，眼內)、表面及靜脈內投與。

【0571】 在某些實施例中，組合物係眼內投與(例如藉由玻璃體內投與，例如玻璃體內注射；經鞏膜投與，例如經鞏膜注射；結膜下投與，例如結膜下注射；眼球後投與，例如眼球後注射；前房內投與，例如前房內注射；或視網膜下投與，例如視網膜下注射。在其他實施例中，組合物係表面投與。在某些實施例中，藉由靜脈內輸注或注射來投與組合物。

【0572】 在某些實施例中，組合物藉由靜脈內輸注或注射來投與。在一些此類實施例中，組合物包含脂質調配之siRNA(例如LNP調配物，諸如LNP11調配物)用於靜脈內輸注。

【0573】 除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習本發明所屬領域者通常所理解相同的含義。儘管可使用與本

文所述之方法及材料類似或等效的方法及材料實施或測試本發明特性化之iRNA及方法，但下文描述適合方法及材料。所有公開案、專利申請案、專利及本文所提及之其他參考文獻均以全文引用的方式併入本文中。在有矛盾的情況下，將以本發明(包括定義)為準。另外，材料、方法及實例僅具說明性且不希望具限制性。

【0574】

特定實施例

1. 一種用於抑制肌纖蛋白(MYOC)表現的雙股核糖核酸(dsRNA)藥劑，其中該dsRNA藥劑包含形成雙股區之有義股及反義股，其中該有義股包含含有人類MYOC之編碼股之一部分之至少15個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列，且該反義股包含含有人類MYOC之非編碼股之相應部分之至少15個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列，使得該有義股與該反義股中的該等至少15個連續核苷酸互補。

2. 如實施例1之dsRNA藥劑，其中人類MYOC之編碼股包含序列SEQ ID NO: 1。

3. 如實施例1或2之dsRNA藥劑，其中人類MYOC之非編碼股包含序列SEQ ID NO: 2。

4. 一種用於抑制MYOC表現之雙股核糖核酸(dsRNA)藥劑，其中該dsRNA劑包含形成雙股區之有義股及反義股，其中該反義股包含含有核苷酸序列SEQ ID NO: 2之一部分之至少15個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列，使得該有義股與該反義股中的該等至少15個連續核苷酸互補。

5. 如實施例4之dsRNA藥劑，其中該有義股包含含有核苷酸序列SEQ

ID NO: 1之相應部分之至少15個連續核苷酸、具有0或1、2或3個錯配的核苷酸序列。

5a. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中該反義股包含含有雙螺旋體AD-1565804之反義股核苷酸序列之至少15個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列，且該有義股包含含有雙螺旋體AD-1565804之有義股核苷酸序列之至少15個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。

5b. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中該反義股包含含有雙螺旋體AD-1565837之反義股核苷酸序列之至少15個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列，且該有義股包含含有雙螺旋體AD-1565837之有義股核苷酸序列之至少15個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。

6. 如任一前述實施例之dsRNA，其中該dsRNA藥劑包含有義股及反義股，其中該反義股包含含有核苷酸序列SEQ ID NO: 2之一部分之至少17個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列，使得該有義股與該反義股中的至少17個連續核苷酸互補。

7. 如實施例6之dsRNA，其中該有義股包含含有核苷酸序列SEQ ID NO: 1之相應部分之至少17個連續核苷酸、具有0或1、2或3個錯配的核苷酸序列。

8. 如任一前述實施例之dsRNA，其中該dsRNA藥劑包含有義股及反義股，其中該反義股包含含有核苷酸序列SEQ ID NO: 2之一部分之至少19個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列，使得該有義股與該反義股中的至少19個連續核苷酸互補。

9. 如實施例8之dsRNA，其中該有義股包含含有核苷酸序列SEQ ID NO: 1之相應部分之至少19個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。

10. 如任一前述實施例之dsRNA，其中該dsRNA藥劑包含有義股及反義股，其中該反義股包含含有核苷酸序列SEQ ID NO: 2之一部分之至少21個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列，使得該有義股與該反義股中的至少21個連續核苷酸互補。

11. 如實施例10之dsRNA，其中該有義股包含含有核苷酸序列SEQ ID NO: 1之相應部分之至少21個連續核苷酸、具有0或1、2或3個錯配的核苷酸序列。

12. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中該有義股之該部分為表2A及2B中之任一者的有義股內之部分。

13. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中該反義股之該部分為表2A及2B中之任一者中之反義股內的部分。

14. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中該反義股包含含有表2A及2B中之任一者中所列之反義序列之一之至少15個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。

15. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中該有義股包含含有表2A及2B中之任一者中所列之與反義序列對應之有義序列之至少15個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。

16. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中該反義股包含含有表2A及2B中之任一者中所列之反義序列之一之至少17個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。

17. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中該有義股包含含有表2A及2B中之任一者中所列之與反義序列對應之有義序列之至少17個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。

18. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中該反義股包含含有表2A及2B中之任一者中所列之反義序列之一之至少19個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。

19. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中該有義股包含含有表2A及2B中之任一者中所列之與反義序列對應之有義序列之至少19個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。

20. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中該反義股包含含有表2A及2B中之任一者中所列之反義序列之一之至少21個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。

21. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中該有義股包含含有表2A及2B中之任一者中所列之與反義序列對應之有義序列之至少21個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。

22. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中該有義股具有至少23個核苷酸的長度，例如23-30個核苷酸的長度。

23. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中有義股及反義股中之至少一者與一或多個親脂性部分結合。

24. 如實施例23之dsRNA藥劑，其中親脂性部分與dsRNA藥劑之雙股區中之一或多個位置結合。

25. 如請求項23或24之dsRNA藥劑，其中該親脂性部分經由連接子或載劑結合。

26. 如實施例23至25中任一例之dsRNA藥劑，其中藉由logKow量測之親脂性部分之親脂性超過0。

27. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中根據雙股RNAi藥劑在血漿蛋白結合分析中的未結合分率量測的雙股RNAi藥劑之疏水性超過0.2。

28. 如實施例27之dsRNA藥劑，其中該血漿蛋白結合分析為使用人類血清白蛋白進行的電泳遷移率變化分析。

29. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中該dsRNA藥劑包含至少一個經修飾之核苷酸。

30. 如請求項29之dsRNA藥劑，其中該有義股中不超過五個核苷酸及該反義股中不超過五個核苷酸為未經修飾之核苷酸。

31. 如請求項29之dsRNA藥劑，其中該有義股之所有核苷酸及該反義股之所有核苷酸均包含修飾。

32. 如實施例29至31中任一例之dsRNA藥劑，其中至少一個經修飾之核苷酸係選自由以下組成之群：去氧核苷酸、3'端去氧胸腺嘧啶(dT)核苷酸、經2'-O-甲基修飾之核苷酸、經2'-氟修飾之核苷酸、經2'-去氧修飾之核苷酸、鎖定核苷酸、解鎖核苷酸、構形受限核苷酸、受限制乙基核苷酸、無鹼基核苷酸、經2'-胺基修飾之核苷酸、經2'-O-烯丙基修飾之核苷酸、經2'-C-烷基修飾之核苷酸、經2'-甲氧基乙基修飾之核苷酸、經2'-O-烷基修飾之核苷酸、(N-味啉基)核苷酸、胺基磷酸酯、包含非天然鹼基之核苷酸、經四氫哌喃修飾之核苷酸、經1,5-無水己糖醇修飾之核苷酸、經環己烯基修飾之核苷酸、包含硫代磷酸酯基之核苷酸、包含甲基膦酸酯基之核苷酸、包含5'-磷酸酯之核苷酸、包含5'-磷酸酯模擬物之核苷酸、經二醇修飾之核苷酸及經2-O-(N-甲基乙醯胺)修飾之核苷酸；以及其組合。

33. 如實施例29至31中任一例之dsRNA藥劑，其中有義股核苷酸中不超過五個及反義股核苷酸中不超過五個包括除以下者之外的修飾：經2'-O-甲基修飾之核苷酸、經2'-氟修飾之核苷酸、經2'-去氧修飾之核苷酸、解鎖核酸(UNA)或甘油核酸(GNA)。

34. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其包含有義股之兩個連續核苷酸之間或反義股之兩個連續核苷酸之間的非核苷酸間隔子(其中視情況，非核苷酸間隔子包含C3-C6烷基)。

35. 如任一前述實施例dsRNA藥劑，其中各股具有不超過30個核苷酸的長度。

36. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中至少一個股包含至少1個核苷酸之3'突出物。

37. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中至少一個股包含至少2個核苷酸之3'突出物。

38. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中該雙股區具有15-30個核苷酸對的長度。

39. 如實施例38之dsRNA藥劑，其中該雙股區具有17-23個核苷酸對的長度。

40. 如實施例38之dsRNA藥劑，其中該雙股區具有17-25個核苷酸對的長度。

41. 如實施例38之dsRNA藥劑，其中該雙股區具有23-27個核苷酸對的長度。

42. 如實施例38之dsRNA藥劑，其中該雙股區具有19-21個核苷酸對的長度。

43. 如實施例38之dsRNA藥劑，其中該雙股區具有21-23個核苷酸對的長度。

44. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中各股具有19-30個核苷酸。

45. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中各股具有19-23個核苷酸。

46. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中各股具有21-23個核苷酸。

47. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中該藥劑包含至少一個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯。

48. 如實施例47之dsRNA藥劑，其中硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯位於一個股之3'端。

49. 如實施例48之dsRNA藥劑，其中該股為反義股。

50. 如實施例48之dsRNA藥劑，其中該股為有義股。

51. 如實施例47之dsRNA藥劑，其中該硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯位於一個股的5'端。

52. 如實施例51之dsRNA藥劑，其中該股為反義股。

53. 如實施例51之dsRNA藥劑，其中該股為有義股。

54. 如實施例47之dsRNA藥劑，其中一個股的5'端及3'端中之每一者包含硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯。

55. 如實施例54之dsRNA藥劑，其中該股為反義股。

56. 如任一前述實施例之dsRNA藥劑，其中雙螺旋體之反義股之5'端之1位置處的鹼基對為AU鹼基對。

57. 如實施例54之dsRNA藥劑，其中該有義股具有總共21個核苷酸且該反義股具有總共23個核苷酸。

58. 如實施例23至57中任一項之dsRNA藥劑，其中一或多個親脂性部分與至少一個股上之一或多個內部位置結合。

59. 如實施例58之dsRNA藥劑，其中該一或多個親脂性部分經由連接子或載劑與至少一個股上之一或多個內部位置結合。

60. 如實施例59之dsRNA藥劑，其中該等內部位置包括除至少一個股之各端之末端兩個位置以外的所有位置。

61. 如實施例59之dsRNA藥劑，其中該等內部位置包括除至少一個股之各端之末端三個位置以外的所有位置。

62. 如實施例59至61中任一例之dsRNA藥劑，其中該等內部位置不包括有義股之裂解位點區。

63. 如實施例62之dsRNA藥劑，其中該等內部位置包括除了自有義股之5'端計數的位置9-12以外的所有位置。

64. 如實施例62之dsRNA藥劑，其中該等內部位置包括除了自有義股之3'端計數的位置11-13以外的所有位置。

65. 如實施例59至61中任一例之dsRNA藥劑，其中該等內部位置不包括反義股之裂解位點區。

66. 如實施例65之dsRNA藥劑，其中該等內部位置包括除了自反義股之5'端計數的位置12-14以外的所有位置。

67. 如實施例59至61中任一例之dsRNA藥劑，其中該等內部位置包括除了自3'端計數的有義股上之位置11-13及自5'端計數的反義股上之位置12-14以外的所有位置。

68. 如實施例23至67中任一例之dsRNA藥劑，其中一或多個親脂性部分與選自由以下組成之群的一或多個內部位置結合：自各股之5'端計數的有義股上之位置4-8及13-18，及反義股上之位置6-10及15-18。

69. 如實施例68之dsRNA藥劑，其中一或多個親脂性部分與選自由以下組成之群之一或多個內部位置結合：自各股之5'端計數的有義股上之位置5、6、7、15及17，以及反義股上之位置15及17。

70. 如實施例24之dsRNA藥劑，其中該雙股區中之位置不包括有義股之裂解位點區。

71. 如實施例23至70中任一項之dsRNA藥劑，其中有義股具有21個核苷酸的長度，反義股具有23個核苷酸的長度，且親脂性部分與有義股之位置21、位置20、位置15、位置1、位置7、位置6或位置2或反義股之位置16結合。

72. 如實施例71之dsRNA藥劑，其中親脂性部分與有義股之位置21、位置20、位置15、位置1或位置7結合。

73. 如實施例71之dsRNA藥劑，其中親脂性部分與有義股之位置21、位置20或位置15結合。

74. 如實施例71之dsRNA藥劑，其中親脂性部分與有義股之位置20或位置15結合。

75. 如實施例71之dsRNA藥劑，其中親脂性部分與反義股之位置16結合。

76. 如實施例71之dsRNA藥劑，其中親脂性部分與自有義股之5'端計數的位置6結合。

77. 如實施例23至76中任一例之dsRNA藥劑，其中該親脂性部分為

脂族、脂環族或聚脂環族化合物。

78. 如實施例77之dsRNA藥劑，其中親脂性部分選自由以下組成之群：脂質、膽固醇、視黃酸、膽酸、金剛烷乙酸、1-芘丁酸、二氫睪固酮、1,3-雙-O(十六烷基)甘油、香葉氧基己醇、十六烷基甘油、冰片、薄荷腦、1,3-丙二醇、十七烷基、棕櫚酸、肉豆蔻酸、O3-(油醯基)石膽酸、O3-(油醯基)膽烯酸、二甲氧基三苯甲基或啡噁吩。

79. 如實施例78之dsRNA藥劑，其中該親脂性部分含有飽和或不飽和C4-C30烴鏈，及選自由以下組成之群的視情況存在之官能基：羥基、胺、羧酸、磺酸酯、磷酸酯、硫醇、疊氮化物及炔烴。

80. 如實施例79之dsRNA藥劑，其中該親脂性部分含有飽和或不飽和C6-C18烴鏈。

81. 如實施例79之dsRNA藥劑，其中該親脂性部分含有飽和或不飽和C16烴鏈。

82. 如實施例23至81中任一例之dsRNA藥劑，其中該親脂性部分經由置換該(等)內部位置或該雙股區中之一或多個核苷酸的載劑結合。

83. 如實施例82之dsRNA藥劑，其中該載劑為選自由以下組成之群的環狀基團：吡咯啶基、吡唑啉基、吡唑啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、哌啶基、哌呄基、[1,3]二氧雜環戊烷基、噁唑啶基、異噁唑啶基、味啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、喹喏啉基、嗒呄酮基、四氫呋喃基及十氫萘基；或為基於絲胺醇主鏈或二乙醇胺主鏈之非環狀部分。

84. 如實施例23至81中任一例之dsRNA藥劑，其中該親脂性部分經由連接子與雙股iRNA藥劑結合，該連接子含有醚、硫醚、脲、碳酸酯、胺、醯胺、順丁烯二醯亞胺-硫醚、二硫鍵、磷酸二酯、磺醯胺鍵聯、點

擊反應之產物或胺基甲酸酯。

85. 如實施例23至84中任一例之雙股iRNA藥劑，其中該親脂性部分與核鹼基、糖部分或核苷間鍵聯結合。

86. 如實施例23至85中任一例之dsRNA藥劑，其中親脂性部分經由選自由以下組成之群的生物可裂解連接子結合：DNA、RNA、二硫鍵、醯胺；半乳胺糖、葡糖胺、葡萄糖、半乳糖、甘露糖之官能化單醣或寡醣，及其組合。

87. 如實施例23至86中任一例之dsRNA藥劑，其中該有義股之3'端經由端帽受保護，該端帽為具有胺之環狀基團，該環狀基團選自由以下組成之群：吡咯啶基、吡唑啉基、吡唑啶基、咪唑啉基、咪唑啶基、哌啶基、哌吩基、[1,3]二氧雜環戊烷基、噁唑啶基、異噁唑啶基、味啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、喹喏啉基、嗒吩酮基、四氫呋喃基及十氫萘基。

88. 如實施例23至87中任一項之dsRNA藥劑，其進一步包含靶向配位體，例如靶向眼組織或肝臟組織之配位體。

89. 如實施例88之dsRNA劑，其中該配位體與該有義股結合。

90. 如實施例88或89之dsRNA藥劑，其中該配位體與該有義股之3'端或5'端結合。

91. 如實施例88或89之dsRNA藥劑，其中該配位體與該有義股之3'端結合。

92. 如實施例88至91中任一例之dsRNA藥劑，其中該眼組織為小梁網狀組織、睫狀體、視網膜組織、視網膜色素上皮(RPE)或脈絡膜組織，例如脈絡膜血管。

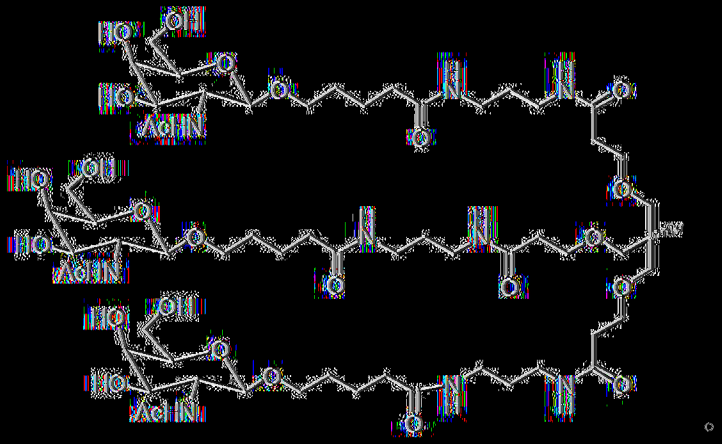
93. 如實施例88至91中任一例之dsRNA藥劑，其中該靶向配位體包

含N-乙醯基半乳糖胺(GalNAc)。

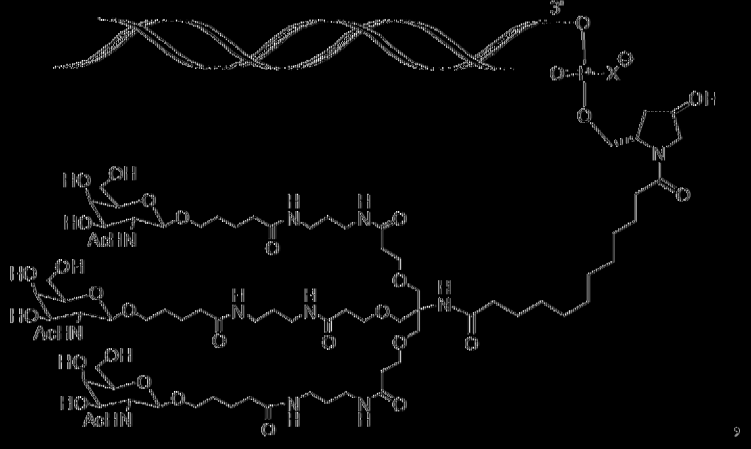
94. 如實施例88至91中任一例之dsRNA藥劑，其中該靶向配位體為一或多種GalNAc結合物或一或多種GalNAc衍生物。

95. 如實施例94之dsRNA藥劑，其中該一或多種GalNAc結合物或一或多種GalNAc衍生物經由單價連接子或二價、三價或四價分支連接子連接。

96. 如實施例94之dsRNA藥劑，其中該配位體為



97. 如實施例96之dsRNA藥劑，其中該dsRNA藥劑與如以下示意圖中所示之配位體結合



其中X為O或S。

98. 如實施例97之dsRNA藥劑，其中X為O。

99. 如實施例1至98中任一例之dsRNA藥劑，其進一步包含末端對掌

性修飾，該修飾存在於該反義股之3'端的第一核苷酸間鍵聯處，具有呈Sp組態之鍵聯磷原子，

末端對掌性修飾，該修飾存在於反義股之5'端的第一核苷酸間鍵聯處，具有呈Rp組態之鍵聯磷原子，及

末端對掌性修飾，該修飾存在於有義股之5'端的第一核苷酸間鍵聯處，具有呈Rp組態或Sp組態之鍵聯磷原子。

100. 如實施例1至98中任一例之dsRNA藥劑，其進一步包含

末端對掌性修飾，該修飾存在於反義股之3'端的第一及第二核苷酸間鍵聯處，具有呈Sp組態之鍵聯磷原子，

末端對掌性修飾，該修飾存在於反義股之5'端的第一核苷酸間鍵聯處，具有呈Rp組態之鍵聯磷原子，及

末端對掌性修飾，該修飾存在於有義股之5'端的第一核苷酸間鍵聯處，具有呈Rp或Sp組態之鍵聯磷原子。

101. 如實施例1至98中任一例之dsRNA藥劑，其進一步包含

末端對掌性修飾，該修飾存在於反義股之3'端的第一、第二及第三核苷酸間鍵聯處，具有呈Sp組態之鍵聯磷原子，

末端對掌性修飾，該修飾存在於反義股之5'端的第一核苷酸間鍵聯處，具有呈Rp組態之鍵聯磷原子，及

末端對掌性修飾，該修飾存在於有義股之5'端的第一核苷酸間鍵聯處，具有呈Rp或Sp組態之鍵聯磷原子。

102. 如實施例1至98中任一例之dsRNA藥劑，其進一步包含

末端對掌性修飾，該修飾存在於反義股之3'端的第一及第二核苷酸間鍵聯處，具有呈Sp組態之鍵聯磷原子，

末端對掌性修飾，該修飾存在於反義股之3'端的第三核苷酸間鍵聯處，具有呈Rp組態之鍵聯磷原子，

末端對掌性修飾，該修飾存在於反義股之5'端的第一核苷酸間鍵聯處，具有呈Rp組態之鍵聯磷原子，及

末端對掌性修飾，該修飾存在於有義股之5'端的第一核苷酸間鍵聯處，具有呈Rp或Sp組態之鍵聯磷原子。

103. 如實施例1至98中任一例之dsRNA藥劑，其進一步包含

末端對掌性修飾，該修飾存在於反義股之3'端的第一及第二核苷酸間鍵聯處，具有呈Sp組態之鍵聯磷原子，

末端對掌性修飾，該修飾存在於反義股之5'端的第一及第二核苷酸間鍵聯處，具有呈Rp組態之鍵聯磷原子，及

末端對掌性修飾，該修飾存在於有義股之5'端的第一核苷酸間鍵聯處，具有呈Rp或Sp組態之鍵聯磷原子。

104. 如實施例1至103中任一例之dsRNA藥劑，其進一步包含反義股之5'端處的磷酸酯或磷酸酯模擬物。

105. 如實施例104之dsRNA藥劑，其中該磷酸酯模擬物為膦酸5'-乙烯酯(VP)。

106. 一種細胞，其含有如實施例1至105中任一例之dsRNA藥劑。

107. 一種人類眼細胞，例如(小梁網狀結構之細胞、睫狀體之細胞、RPE細胞、星形膠質細胞、外被細胞、繆氏細胞、神經節細胞、內皮細胞或感光細胞)，相較於在其他方面類似的未處理細胞，其包含降低的MYOC mRNA含量或MYOC蛋白質含量，其中視情況，含量降低至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、

65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。

108. 如實施例107之人類細胞，其由包含使人類細胞與如實施例1至94中任一例之dsRNA藥劑接觸的方法產生。

109. 一種用於抑制MYOC表現之醫藥組合物，其包含如實施例1至105中任一例之dsRNA藥劑。

110. 一種醫藥組合物，其包含如實施例1至105中任一例之dsRNA藥劑及脂質調配物。

111. 一種用於抑制細胞中之MYOC表現的方法，該方法包含：

(a) 使該細胞與如實施例1至105中任一例之dsRNA藥劑或如實施例109或110之醫藥組合物接觸；及

(b) 將步驟(a)中產生之該細胞維持足以獲得MYOC之mRNA轉錄本降解的時間，藉此抑制該細胞中之MYOC表現。

112. 一種用於抑制細胞中之MYOC表現的方法，該方法包含：

(a) 使該細胞與如實施例1至105中任一例之dsRNA藥劑或如實施例109或110之醫藥組合物接觸；及

(b) 將步驟(a)中產生之該細胞維持足以減少MYOC mRNA、MYOC蛋白質或MYOC mRNA與蛋白質之含量的時間，藉此抑制該細胞中之MYOC表現。

113. 如實施例111或112之方法，其中該細胞存在於個體內。

114. 如實施例113之方法，其中該個體為人類。

115. 如實施例111至114中任一例之方法，其中MYOC mRNA之含量被抑制至少50%。

116. 如實施例111至114中任一例之方法，其中MYOC蛋白質之含量

被抑制至少50%。

117. 如實施例114至116之方法，其中抑制MYOC表現使該個體之生物樣品(例如眼房液樣品)中之MYOC蛋白質含量降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%。

118. 如實施例114至117中任一例之方法，其中該個體已診斷患有MYOC相關病症，例如青光眼，例如原發性開角型青光眼(POAG)。

119. 一種抑制MYOC於眼細胞或組織中之表現的方法，該方法包含：

(a)使該細胞或組織與結合MYOC之dsRNA藥劑接觸；及

(b)將步驟(a)中產生之該細胞或組織維持足以減少MYOC mRNA、MYOC蛋白質或MYOC mRNA與蛋白質之含量的時間，藉此抑制MYOC於該細胞或組織中之表現。

120. 如實施例119之方法，其中該眼細胞或組織包含小梁網狀組織、睫狀體、RPE細胞、視網膜組織、星形膠質細胞、外被細胞、繆氏細胞、神經節細胞、內皮細胞、感光細胞、視網膜血管(例如包括內皮細胞及血管平滑肌細胞)或脈絡膜組織(例如脈絡膜血管)。

120a. 一種降低個體之眼內壓之方法，其包含向該個體投與治療有效量之如實施例1至105中任一例之dsRNA藥劑或如實施例109或110之醫藥組合物，藉此降低該個體之眼內壓。

120b. 一種在個體中限制眼內壓升高或維持恆定眼內壓之方法，其包含向該個體投與治療有效量之如實施例1至105中任一例之dsRNA藥劑或如實施例109或110之醫藥組合物，藉此限制該個體之眼內壓升高或維持恆定眼內壓。

121. 一種治療經診斷患有MYOC相關病症之個體的方法，其包含向該個體投與治療有效量之如請求項1至105中任一例之dsRNA藥劑或如請求項109或110之醫藥組合物，藉此治療該病症。

122. 如實施例118或121之方法，其中該MYOC相關病症為青光眼。

122a. 一種治療患有青光眼之個體的方法，其包含向該個體投與治療有效量之如請求項1至105中任一例之dsRNA藥劑或如請求項109或110之醫藥組合物，藉此治療該青光眼。

123. 如實施例122或122a之方法，其中青光眼係選自由原發性開角型青光眼(POAG)組成之群。

124. 如實施例121至123中任一例之方法，其中治療包含改善該病症之至少一種徵象或症狀。

125. 如實施例124之方法，其中青光眼之至少一種徵象或症狀包含視神經損傷、視力損失、管狀視覺、視力模糊、眼痛或MYOC (例如MYOC基因、MYOC mRNA或MYOC蛋白質)之存在、含量或活性中之一或多者的量測。

126. 如實施例121至123中任一例之方法，其中治療包含防止該病症惡化。

127. 如實施例124至126中任一例之方法，其中該治療包含以下中之一或多者：(a)抑制或降低MYOC表現或活性；(b)降低錯誤摺疊之MYOC蛋白質的含量；(c)減少小梁網狀細胞死亡；(d)降低眼內壓；或(e)增加視敏度。

128. 如實施例127之方法，其中該治療使得小梁網狀組織、睫狀體、視網膜、RPE、視網膜血管(例如包括內皮細胞及血管平滑肌細胞)或脈絡膜

組織(例如脈絡膜血管)中之MYOC mRNA相對於基線平均降低至少30%。

129. 如實施例128之方法，其中該治療使得小梁網狀組織、睫狀體、視網膜、RPE、視網膜血管(例如包括內皮細胞及血管平滑肌細胞)或脈絡膜組織(例如脈絡膜血管)中之MYOC mRNA相對於基線平均降低至少60%。

130. 如實施例129之方法，其中該治療使得小梁網狀組織、睫狀體、視網膜、RPE、視網膜血管(例如包括內皮細胞及血管平滑肌細胞)或脈絡膜組織(例如脈絡膜血管)中之MYOC mRNA相對於基線平均降低至少90%。

131. 如實施例124至129中任一例之方法，其中在治療之後，該個體在單次劑量之dsRNA之後經歷持續至少8週的基因減弱，如根據視網膜中之MYOC蛋白質所評估。

132. 如實施例131之方法，其中在單次劑量之dsRNA之後，治療引起持續至少12週的基因減弱，如根據視網膜中之MYOC蛋白質所評估。

133. 如實施例132之方法，其中在單次劑量之dsRNA之後，治療引起持續至少16週的基因減弱，如根據視網膜中之MYOC蛋白質所評估。

134. 如實施例113至133中任一例之方法，其中該個體為人類。

135. 如實施例114至134中任一例之方法，其中該dsRNA藥劑以約0.01 mg/kg至約50 mg/kg之劑量投與。

136. 如實施例114至135中任一例之方法，其中向該個體眼內、靜脈內或體表投與該dsRNA藥劑。

137. 如實施例136之方法，其中該眼內投與包含玻璃體內投與(例如玻璃體內注射)、經鞏膜投與(例如經鞏膜注射)、結膜下投與(例如結膜下

注射)、眼球後投與(例如眼球後注射)、前房內投與(例如前房內注射)或視網膜下投與(例如視網膜下注射)。

138. 如實施例114至137中任一例之方法，其進一步包含量測個體之MYOC(例如MYOC基因、MYOC mRNA或MYOC蛋白質)含量。

139. 如實施例138之方法，其中量測該個體中之MYOC含量包含量測來自該個體之生物樣品(例如眼房液樣品)中的MYOC基因、MYOC蛋白質或MYOC mRNA含量。

140. 如實施例114至139中任一例之方法，其進一步包含進行血液測試、成像測試或眼房液切片檢查。

141. 如實施例138至140中任一例之方法，其中量測該個體中之MYOC (例如MYOC基因、MYOC mRNA或MYOC蛋白質)含量係在用dsRNA藥劑或醫藥組合物治療之前進行。

142. 如實施例141之方法，其中在測定個體之MYOC (例如MYOC基因、MYOC mRNA或MYOC蛋白質)含量大於參考含量之後，向該個體投與dsRNA藥劑或醫藥組合物。

143. 如實施例139至142中任一例之方法，其中量測該個體中之MYOC (例如MYOC基因、MYOC mRNA或MYOC蛋白質)含量係在用dsRNA藥劑或醫藥組合物治療之後進行。

144. 如實施例121至143中任一例之方法，其進一步包含向該個體投與適用於治療或預防MYOC相關病症之另一種藥劑及/或療法。

145. 如實施例144之方法，其中該另一種藥劑及/或療法包含光動力療法、光凝療法、類固醇、非類固醇消炎劑、抗MYOC藥劑及/或玻璃體切除術中之一或多者。

【0575】

實例

實例1. MYOC siRNA

本文提供之核酸序列使用標準命名法表示。參見表1之縮寫。

表1.核酸序列表示中所用之核苷酸單體縮寫

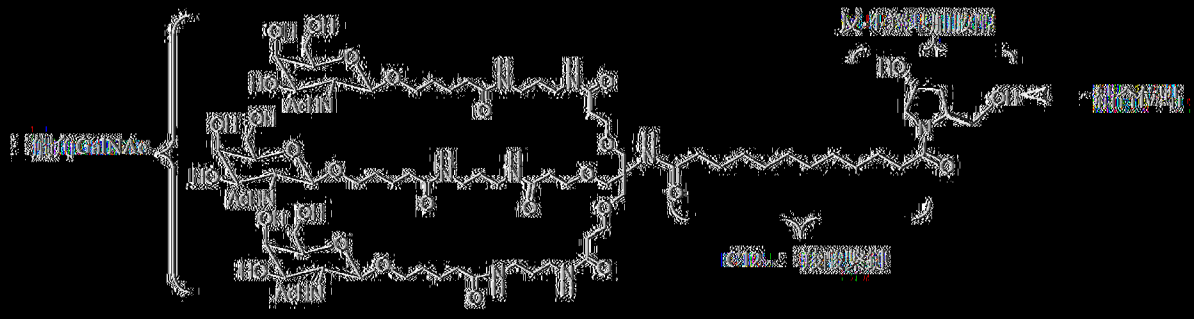
應理解，此等單體當存在於寡核苷酸中時藉由5'-3'磷酸二酯鍵相互連接。

縮寫	核苷酸
A	腺苷-3'-磷酸酯
Ab	β-L-腺苷-3'-磷酸酯
Abs	β-L-腺苷-3'-硫代磷酸酯
Af	2'-氟腺苷-3'-磷酸酯
Afs	2'-氟腺苷-3'-硫代磷酸酯
(Ahd)	2'-O-十六烷基-腺苷-3'-磷酸酯
(Ahds)	2'-O-十六烷基-腺苷-3'-硫代磷酸酯
As	腺苷-3'-硫代磷酸酯
(A2p)	腺苷2'-磷酸酯
(A2ps)	腺苷-2'-硫代磷酸酯
C	胞苷-3'-磷酸酯
Cb	β-L-胞苷-3'-磷酸酯
Cbs	β-L-胞苷-3'-硫代磷酸酯
Cf	2'-氟胞苷-3'-磷酸酯
Cfs	2'-氟胞苷-3'-硫代磷酸酯
(Chd)	2'-O-十六烷基-胞苷-3'-磷酸酯
(Chds)	2'-O-十六烷基-胞苷-3'-硫代磷酸酯
Cs	胞苷-3'-硫代磷酸酯
(C2p)	胞嘧啶2'-磷酸酯
(C2ps)	胞苷-2'-硫代磷酸酯
G	鳥苷-3'-磷酸酯
Gb	β-L-鳥苷-3'-磷酸酯
Gbs	β-L-鳥苷-3'-硫代磷酸酯
Gf	2'-氟鳥苷-3'-磷酸酯
Gfs	2'-氟鳥苷-3'-硫代磷酸酯
(Ghd)	2'-O-十六烷基-鳥苷-3'-磷酸酯
(Ghds)	2'-O-十六烷基-鳥苷-3'-硫代磷酸酯
Gs	鳥苷-3'-硫代磷酸酯
(G2p)	鳥苷2'-磷酸酯
(G2ps)	鳥苷-2'-硫代磷酸酯
T	5'-甲基尿苷-3'-磷酸酯
Tb	β-L-胸苷-3'-磷酸酯

Tbs	β-L-胸苷-3'-硫代磷酸酯
Tf	2'-氟-5-甲基尿苷-3'-磷酸酯
Tfs	2'-氟-5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯
Tgn	胸苷-二醇核酸(GNA) S-異構體
Agn	腺苷-二醇核酸(GNA) S-異構體
Cgn	胞苷-二醇核酸(GNA) S-異構體
Ggn	鳥苷-二醇核酸(GNA) S-異構體
Ts	5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯
(T2p)	胸苷2'-磷酸酯
U	尿苷-3'-磷酸酯
Ub	β-L-尿苷-3'-磷酸酯
Ubs	β-L-尿苷-3'-硫代磷酸酯
Uf	2'-氟尿苷-3'-磷酸酯
Ufs	2'-氟尿苷-3'-硫代磷酸酯
(Uhd)	2'-O-十六烷基-尿苷-3'-磷酸酯
(Uhds)	2'-O-十六烷基-尿苷-3'-硫代磷酸酯
Us	尿苷-3'-硫代磷酸酯
(U2p)	尿嘧啶2'-磷酸酯
(U2ps)	尿苷-2'-硫代磷酸酯
N	任何核苷酸(G、A、C、T或U)
VP	膦酸乙烯酯
a	2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸酯
as	2'-O-甲基腺苷-3'-硫代磷酸酯
c	2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸酯
cs	2'-O-甲基胞苷-3'-硫代磷酸酯
g	2'-O-甲基鳥苷-3'-磷酸酯
gs	2'-O-甲基鳥苷-3'-硫代磷酸酯
t	2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-磷酸酯
ts	2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯
u	2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸酯
us	2'-O-甲基尿苷-3'-硫代磷酸酯
dA	2'-去氧腺苷-3'-磷酸酯
dAs	2'-去氧腺苷-3'-硫代磷酸酯
dC	2'-去氧胞苷-3'-磷酸酯
dCs	2'-去氧胞苷-3'-硫代磷酸酯
dG	2'-去氧鳥苷-3'-磷酸酯
dGs	2'-去氧鳥苷-3'-硫代磷酸酯
dT	2'-去氧胸苷
dTs	2'-去氧胸苷-3'-硫代磷酸酯
dU	2'-去氧尿苷
s	硫代磷酸酯鍵聯
L96[1]	N-[參(GalNAc-烷基)-醯胺基癸醯基)]-4-羥基脯胺醇Hyp-(GalNAc-烷基)3
(Aeo)	2'-O-甲氧基乙基腺苷-3'-磷酸酯
(Aeos)	2'-O-甲氧基乙基腺苷-3'-硫代磷酸酯
(Geo)	2'-O-甲氧基乙基鳥苷-3'-磷酸酯
(Geos)	2'-O-甲氧基乙基鳥苷-3'-硫代磷酸酯
(Teo)	2'-O-甲氧基乙基-5-甲基尿苷-3'-磷酸酯

(Tcos)	2' O 甲氧基乙基 5 甲基尿苷 3' 硫代磷酸酯	
(m5Cco)	2' O 甲氧基乙基 5 甲基胞啶 3' 磷酸酯	
(m5Ccos)	2' O 甲氧基乙基 5 甲基胞啶 3' 硫代磷酸酯	

[0576] 1 L96之化學結構如下：



[0577]

實驗方法

生物資訊

轉錄本

產生靶向人類MYOC「肌纖蛋白」之四組siRNA（人類：NCBI refseqID NM_000261.2；NCBI基因ID：4653）。人類NM_000261.2 REFSEQ mRNA具有2100個鹼基之長度。使用生物資訊學方法產生寡核苷酸對且將其排序，且例示性寡核苷酸對顯示於表2A及表2B中。經修飾之序列展現於表2A中。未修飾之序列展現於表2B中。

表2A. 例示性人類MYOC siRNA修飾之單股及雙螺旋體序列

第1欄指示雙螺旋體名稱且雙螺旋體名稱中之小數點之後的數字僅指生產批號。第2欄指示有義序列之名稱。第3欄指示第4欄之序列的序列ID。第4欄提供適用於本文所述之雙螺旋體之有義股的經修飾序列。第5欄指示反義序列名稱。第6欄指示第7欄之序列的序列ID。第7欄提供適用於本文所述之雙螺旋體(例如包含表之同一列中之有義序列的雙螺旋體)的經修飾之反義股之序列。第8欄指示與第7欄之反義股互補之目標mRNA (NM_000261.2)中的位置。第9欄指示第8欄之序列的序列ID。

雙螺旋體名稱	有義序列名稱	Seq ID NO: (有義)	有義序列 (5'-3')	反義序列名稱	Seq ID NO: (反義)	反義序列 (5'-3')	NM_000261.2中的mRNA目標序列	SEQ ID NO: (mRNA目標)
AD-1565444.1	A-2893965.1	7	csuscuc(Ahd)GfcAfCfAfgcagagcususa	A-2893966.1	451	VPusAfsadGc(Tgn)cugcuguGfcUfgagagsgsu	ACCUCUCAGCACAGCAGAGCUUU	895
AD-1565445.1	A-2893965.1	8	csuscuc(Ahd)GfcAfCfAfgcagagcususa	A-2893967.1	452	VPusAfsagcdTc(Tgn)gcuguGfcUfgagagsgsu	ACCUCUCAGCACAGCAGAGCUUU	896
AD-1565692.1	A-2893965.1	9	csuscuc(Ahd)GfcAfCfAfgcagagcususa	A-2894431.1	453	VPusAfsagdCu(C2p)ugcuguGfcUfgagagsgsu	ACCUCUCAGCACAGCAGAGCUUU	897
AD-1565446.1	A-2893968.1	10	uscsucag(Chd)aCfAfGfcagagcuususa	A-2893969.1	454	VPusAfsaadGc(Tgn)cugcugUfgCfugagasgsg	CCUCUCAGCACAGCAGAGCUUUC	898
AD-1565447.1	A-2893970.1	11	csasgcag(Ahd)gCfUfUfuccagaggsasa	A-2893971.1	455	VPusUfsccdTc(Tgn)ggaaagCfuCfugcugsusg	CACAGCAGAGCUUUCCAGAGGAA	899
AD-1565448.1	A-2893972.1	12	asasug(Ahd)gGfuUfCfUfucugugcascsa	A-2893973.1	456	VPusGfsudGc(Agn)cagaagaAfcCfucauusgsc	GCAAUGAGGUUCUUCUGUGCACG	900
AD-1565693.1	A-2893972.1	13	asasug(Ahd)gGfuUfCfUfucugugcascsa	A-2894432.1	457	VPusGfsugdCa(C2p)agaagaAfcCfucauusgsc	GCAAUGAGGUUCUUCUGUGCACG	901
AD-1565449.1	A-2893974.1	14	asusgagg(Uhd)uCfUfUfcugugcacsgsa	A-2893975.1	458	VPusCfsgudGc(Agn)cagaagAfaCfcucaususg	CAAUGAGGUUCUUCUGUGCACGU	902

AD-1565450.1	A-2893976.1	15	usgsagg(Uhd)UfcUfUfCfugugcacgsusa	A-2893977.1	459	VPusAfscgudGc(Agn)cagaaGfaAfccucasusu	AAUGAGGUUCUUCUGUGCACGUU	903
AD-1565694.1	A-2893976.1	16	usgsagg(Uhd)UfcUfUfCfugugcacgsusa	A-2894433.1	460	VPusAfscgdTg(C2p)acagaaGfaAfccucasusu	AAUGAGGUUCUUCUGUGCACGUU	904
AD-1565695.1	A-2894434.1	17	gsasggu(Uhd)CfuUfCfUfgugcacgususa	A-2894435.1	461	VPusAfsacdGu(G2p)cacagaAfgAfaccucsasu	AUGAGGUUCUUCUGUGCACGUUG	905
AD-1193175.5	A-2058874.1	18	asgsguu(Chd)UfuCfUfGfugcacguusgsa	A-1801665.1	462	VPusCfsaacGfuGfCfacagAfaGfaaccuscsa	UGAGGUUCUUCUGUGCACGUUGC	906
AD-1565793.1	A-2893978.1	19	asgsguu(Chd)uuCfUfGfugcacguusgsa	A-2894582.1	463	VPusdCsaadCgdTgcacdAgAfagaaccuscsg	UGAGGUUCUUCUGUGCACGUUGC	907
AD-1565795.1	A-2058874.1	20	asgsguu(Chd)UfuCfUfGfugcacguusgsa	A-2894585.1	464	VPusCfsaadCg(Tgn)gcacagAfaGfaaccuscsg	UGAGGUUCUUCUGUGCACGUUGC	908
AD-1565796.1	A-2058874.1	21	asgsguu(Chd)UfuCfUfGfugcacguusgsa	A-2894586.1	465	VPudCsaadCg(Tgn)gcacdAgAfagaaccuscsg	UGAGGUUCUUCUGUGCACGUUGC	909
AD-1565797.1	A-2894587.1	22	asgsgua(Chd)UfuCfUfGfugcacguusgsa	A-2894588.1	466	VPusCfsaadCg(Tgn)gcacagAfaGfuaccuscsg	UGAGGUUCUUCUGUGCACGUUGC	910
AD-1565798.1	A-2894589.1	23	asgsgau(Chd)UfuCfUfGfugcacguusgsa	A-2894590.1	467	VPusCfsaadCg(Tgn)gcacagAfaGfauccuscsg	UGAGGUUCUUCUGUGCACGUUGC	911
AD-1565799.1	A-2894591.1	24	asgscuu(Chd)UfuCfUfGfugcacguusgsa	A-2894592.1	468	VPusCfsaadCg(Tgn)gcacagAfaGfaagcuscsg	UGAGGUUCUUCUGUGCACGUUGC	912
AD-1565451.1	A-2893978.1	25	asgsguu(Chd)uuCfUfGfugcacguusgsa	A-2893979.1	469	VPusdCsaadCgdTgcacdAgAfagaaccuscsa	UGAGGUUCUUCUGUGCACGUUGC	913
AD-1565452.1	A-2893980.1	26	gsgsuuc(Uhd)ucUfGfUfgcacguugscsa	A-2893981.1	470	VPusdGscadAcdGugcadCaGfaagaaccsusc	GAGGUUCUUCUGUGCACGUUGCU	914
AD-1565696.1	A-2894436.1	27	gsgsuuc(Uhd)UfcUfGfUfgcacguugscsa	A-2894437.1	471	VPusGfscadAc(G2p)ugcacaGfaAfgaaccsusc	GAGGUUCUUCUGUGCACGUUGCU	915
AD-1565794.1	A-2894583.1	28	gsusucu(Uhd)CfUfGfugcacguusgsa	A-2894584.1	472	VPusdCsaadCgdTgcacdAgAfagaacscsu	AGGUUCUUCUGUGCACGUUGC	916
AD-1565453.1	A-2893982.1	29	gsusucu(Uhd)cuGfUfGfcacguugcsusa	A-2893983.1	473	VPusdAsgcdAadCgugcdAcAfgaagaacscsu	AGGUUCUUCUGUGCACGUUGCUG	917
AD-1565454.1	A-2893984.1	30	ususcuu(Chd)ugUfGfCfacguugcusgsa	A-2893985.1	474	VPusdCsagdCadAcgugdCaCfagaagaascsc	GGUUCUUCUGUGCACGUUGCUGC	918

AD-1565455.1	A-2893986.1	31	uscsuuc(Uhd)GfuGfCfAfcguugcugscsa	A-2893987.1	475	VPusGfscadGc(Agn)acgugcAfcAfgaagasasc	GUUCUUCUGUGCACGUUGCUGCA	919
AD-1565456.1	A-2893988.1	32	uscsuuc(Uhd)guGfCfAfcguugcugscsa	A-2893989.1	476	VPusdGscadGcdAacgudGcAfcagaagasasc	GUUCUUCUGUGCACGUUGCUGCA	920
AD-1565457.1	A-2893990.1	33	csusucug(Uhd)gCfAfCfguugcugcsasa	A-2893991.1	477	VPusUfsgcadGc(Agn)acgugCfaCfagaagsasa	UUCUUCUGUGCACGUUGCUGCAG	921
AD-1565697.1	A-2893990.1	34	csusucug(Uhd)gCfAfCfguugcugcsasa	A-2894438.1	478	VPusUfsgcdAg(C2p)aacgugCfaCfagaagsasa	UUCUUCUGUGCACGUUGCUGCAG	922
AD-1565698.1	A-2894439.1	35	ususcug(Uhd)GfcAfCfGfuugcugcasgsa	A-2894440.1	479	VPusCfsugdCa(G2p)caacguGfcAfcagaasgsa	UCUUCUGUGCACGUUGCUGCAGC	923
AD-1565458.1	A-2893992.1	36	uscsugug(Chd)aCfGfUfugcugcagscsa	A-2893993.1	480	VPusGfscudGc(Agn)gcaacgUfgCfacagasasg	CUUCUGUGCACGUUGCUGCAGCU	924
AD-1565459.1	A-2893994.1	37	csusgug(Chd)AfcGfUfUfgcugcagcsusa	A-2893995.1	481	VPusAfsgcudGc(Agn)gcaacGfuGfcacagsasa	UUCUGUGCACGUUGCUGCAGCUU	925
AD-1565699.1	A-2893994.1	38	csusgug(Chd)AfcGfUfUfgcugcagcsusa	A-2894441.1	482	VPusAfsgcdTg(C2p)agcaacGfuGfcacagsasa	UUCUGUGCACGUUGCUGCAGCUU	926
AD-1565700.1	A-2894442.1	39	usgsugc(Ahd)CfgUfUfGfcugcagcususa	A-2894443.1	483	VPusAfsagdCu(G2p)cagcaaCfgUfgcacasgsa	UCUGUGCACGUUGCUGCAGCUUU	927
AD-1565460.1	A-2893996.1	40	gsusgca(Chd)GfuUfGfCfugcagcuususa	A-2893997.1	484	VPusAfsaadGc(Tgn)gcagcaAfcGfugcacsasg	CUGUGCACGUUGCUGCAGCUUUG	928
AD-1565461.1	A-2893998.1	41	gscsacg(Uhd)ugCfUfGfcagcuuugsgsa	A-2893999.1	485	VPusdCscadAadGcugcdAgCfaacgugcsasc	GUGCACGUUGCUGCAGCUUUGGG	929
AD-1565462.1	A-2894000.1	42	csascgu(Uhd)gcUfGfCfagcuuuggsgsa	A-2894001.1	486	VPusdCsccdAadAgcugdCaGfcaacgugscsa	UGCACGUUGCUGCAGCUUUGGGC	930
AD-1565701.1	A-2894444.1	43	gsasgaug(Chd)cAfGfCfuguccagcsusa	A-2894445.1	487	VPusAfsgcdTg(G2p)acagcuGfgCfaucucsasg	CUGAGAUGCCAGCUGUCCAGCUG	931
AD-1565463.1	A-2894002.1	44	gsasugc(Chd)AfgCfUfGfuccagcugscsa	A-2894003.1	488	VPusGfscadGc(Tgn)ggacagCfuGfgcaucsusc	GAGAUGCCAGCUGUCCAGCUGCU	932
AD-1565464.1	A-2894004.1	45	csusguc(Chd)agCfUfGfcugcuucusgsa	A-2894005.1	489	VPusdCsagdAadGcagcdAgCfuggacagscsu	AGCUGUCCAGCUGCUGCUUCUGG	933
AD-1565465.1	A-2894006.1	46	cscsagc(Uhd)GfcUfGfCfuucuggccsusa	A-2894007.1	490	VPusAfsggdCc(Agn)gaagcaGfcAfgcuggsasc	GUCCAGCUGCUGCUUCUGGCCUG	934

AD-1565466.1	A-2894008.1	47	csusggc(Chd)UfgCfCfUfgguguggsasa	A-2894009.1	491	VPusUfscdCc(Agn)caccaggCfaGfgccagsasa	UUCUGGCCUGCCUGGUGUGGGAU	935
AD-1565467.1	A-2894008.1	48	csusggc(Chd)UfgCfCfUfgguguggsasa	A-2894010.1	492	VPusUfsccdAc(Agn)ccaggCfaGfgccagsasa	UUCUGGCCUGCCUGGUGUGGGAU	936
AD-1565702.1	A-2894008.1	49	csusggc(Chd)UfgCfCfUfgguguggsasa	A-2894446.1	493	VPusUfsccdCa(C2p)accaggCfaGfgccagsasa	UUCUGGCCUGCCUGGUGUGGGAU	937
AD-1565468.1	A-2894011.1	50	usgsgcc(Uhd)GfcCfUfGfgugugggasusa	A-2894012.1	494	VPusAfsucdCc(Agn)caccagGfcAfggccasgsa	UCUGGCCUGCCUGGUGUGGGAUG	938
AD-1565469.1	A-2894013.1	51	gscscug(Chd)CfuGfGfUfgugugaugsusa	A-2894014.1	495	VPusAfscadTcdAcacaccAfgGfcaggcscsa	UGGCCUGCCUGGUGUGGGAUGUG	939
AD-1565703.1	A-2894447.1	52	gscscug(Chd)CfuGfGfUfgugggaugsusa	A-2894448.1	496	VPusAfscadTc(C2p)cacaccAfgGfcaggcscsa	UGGCCUGCCUGGUGUGGGAUGUG	940
AD-1565704.1	A-2894449.1	53	asgsag(Uhd)gGfcCfGfAfugccaguasusa	A-2894450.1	497	VPusAfsuadCu(G2p)gcaucgGfcCfacucusgsg	CCAGAGUGGCCGAUGCCAGUAUA	941
AD-1565705.1	A-2894451.1	54	asgsug(Uhd)gGfcCfAfGfucccaaugsasa	A-2894452.1	498	VPusUfscadTu(G2p)ggacugGfcCfacacusgsa	UCAGUGUGGCCAGUCCCAAUGAA	942
AD-1565470.1	A-2894015.1	55	gsusgugg(Chd)cAfGfUfcccaaugasasa	A-2894016.1	499	VPusUfsucdAu(Tgn)gggacuGfgCfcacacsusg	CAGUGUGGCCAGUCCCAAUGAAU	943
AD-1565471.1	A-2894015.1	56	gsusgugg(Chd)cAfGfUfcccaaugasasa	A-2894017.1	500	VPusdTsucdAudTgggadCuGfgccacacsusg	CAGUGUGGCCAGUCCCAAUGAAU	944
AD-1565472.1	A-2894018.1	57	gscscagg(Chd)cAfUfGfucagucauscsa	A-2894019.1	501	VPusGfsadTg(Agn)cugacauGfgCfcuggcsusc	GAGCCAGGCCAUGUCAGUCAUCC	945
AD-1565473.1	A-2894018.1	58	gscscagg(Chd)cAfUfGfucagucauscsa	A-2894020.1	502	VPusGfsaugdAc(Tgn)gacauGfgCfcuggcsusc	GAGCCAGGCCAUGUCAGUCAUCC	946
AD-1565706.1	A-2894018.1	59	gscscagg(Chd)cAfUfGfucagucauscsa	A-2894453.1	503	VPusGfsaudGa(C2p)ugacauGfgCfcuggcsusc	GAGCCAGGCCAUGUCAGUCAUCC	947
AD-1565474.1	A-2894021.1	60	gsgscca(Uhd)GfuCfAfGfucauccausasa	A-2894022.1	504	VPusUfsaudGg(Agn)ugacugAfcAfuggccsusg	CAGGCCAUGUCAGUCAUCCAUAA	948
AD-1565707.1	A-2894454.1	61	gsascc(Uhd)gGfaGfGfCfcaccaaagscsa	A-2894455.1	505	VPusGfscudTu(G2p)guggccUfcCfaggucsusa	UAGACCUGGAGGCCACCAAAGCU	949
AD-1565475.1	A-2894023.1	62	csusgg(Ahd)gGfcCfAfCfcaaagcucsgsa	A-2894024.1	506	VPusCfsgadGc(Tgn)uuggugGfcCfuccagsgsu	ACCUGGAGGCCACCAAAGCUCGA	950

AD-1565476.1	A-2894025.1	63	gsasaac(Chd)CfaAfAfCfcagagagususa	A-2894026.1	507	VPusAfsacdTc(Tgn)cugguuUfgGfguuucscsa	UGGAAACCCAAACCAGAGAGUUG	951
AD-1565477.1	A-2894027.1	64	csasgca(Ahd)CfcUfCfCfuccgagacsasa	A-2894028.1	508	VPusUfsgdTc(Tgn)cggaggaGfgUfugcugsusa	UACAGCAACCUCCUCCGAGACAA	952
AD-1565708.1	A-2894027.1	65	csasgca(Ahd)CfcUfCfCfuccgagacsasa	A-2894456.1	509	VPusUfsgudCu(C2p)ggaggaGfgUfugcugsusa	UACAGCAACCUCCUCCGAGACAA	953
AD-1565478.1	A-2894029.1	66	gscsaac(Chd)UfcCfUfCfcgagacaasgsa	A-2894030.1	510	VPusCfsudTg(Tgn)cucggagGfaGfguugcsusg	CAGCAACCUCCUCCGAGACAAGU	954
AD-1565479.1	A-2894029.1	67	gscsaac(Chd)UfcCfUfCfcgagacaasgsa	A-2894031.1	511	VPusCfsuugdTc(Tgn)cggagGfaGfguugcsusg	CAGCAACCUCCUCCGAGACAAGU	955
AD-1565709.1	A-2894029.1	68	gscsaac(Chd)UfcCfUfCfcgagacaasgsa	A-2894457.1	512	VPusCfsuudGu(C2p)ucggagGfaGfguugcsusg	CAGCAACCUCCUCCGAGACAAGU	956
AD-1565480.1	A-2894032.1	69	asgsaca(Ahd)guCfAfGfuucuggagsgsa	A-2894033.1	513	VPusdCscudCcdAgaacdTgAfcuugucuscsg	CGAGACAAGUCAGUUCUGGAGGA	957
AD-1565481.1	A-2894034.1	70	csasagu(Chd)AfgUfUfCfuggaggaasgsa	A-2894035.1	514	VPusCfsuudCc(Tgn)ccagaaCfuGfacuugsusc	GACAAGUCAGUUCUGGAGGAAGA	958
AD-1565482.1	A-2894036.1	71	gsuscag(Uhd)UfcUfGfGfaggaagagsasa	A-2894037.1	515	VPusUfscudCu(Tgn)ccuccaGfaAfcugacsusu	AAGUCAGUUCUGGAGGAAGAGAA	959
AD-1565483.1	A-2894038.1	72	asgsaau(Chd)ugGfCfCffaggagguusgsa	A-2894039.1	516	VPusdCsaadCcdTccugdGcCfagauucuscsa	UGAGAAUCUGGCCAGGAGGUUGG	960
AD-1565484.1	A-2894040.1	73	usgsgcc(Ahd)GfgAfGfGfuuggaaagscsa	A-2894041.1	517	VPusGfscdTu(Tgn)ccaaccuCfcUfggccasgsa	UCUGGCCAGGAGGUUGGAAAGCA	961
AD-1565710.1	A-2894040.1	74	usgsgcc(Ahd)GfgAfGfGfuuggaaagscsa	A-2894458.1	518	VPusGfscudTu(C2p)caaccuCfcUfggccasgsa	UCUGGCCAGGAGGUUGGAAAGCA	962
AD-1565711.1	A-2894459.1	75	csasgcc(Ahd)GfgAfGfGfuagcaaggscsa	A-2894460.1	519	VPusGfsccdTu(G2p)cuaccuCfcUfggcugscsu	AGCAGCCAGGAGGUAGCAAGGCU	963
AD-1565485.1	A-2894042.1	76	usgscca(Chd)CfaGfGfCfuccagagasasa	A-2894043.1	520	VPusUfsucdTc(Tgn)ggagccUfgGfuggcascsa	UGUGCCACCAGGCUCCAGAGAAG	964
AD-1565486.1	A-2894044.1	77	asasuu(Uhd)gGfaCfAfCfuuuggccususa	A-2894045.1	521	VPusAfsaggdCc(Agn)aagugUfcCfaaauuscsc	GGAAUUUGGACACUUUGGCCUUC	965
AD-1565712.1	A-2894044.1	78	asasuu(Uhd)gGfaCfAfCfuuuggccususa	A-2894461.1	522	VPusAfsagdGc(C2p)aaagugUfcCfaaauuscsc	GGAAUUUGGACACUUUGGCCUUC	966

AD-1565713.1	A-2894462.1	79	ascsacu(Uhd)UfgGfCfCfuuccaggasasa	A-2894463.1	523	VPusUfsucdCu(G2p)gaaggcCfaAfaguguscsc	GGACACUUUGGCCUUCCAGGAAC	967
AD-1565487.1	A-2894046.1	80	csusuugg(Chd)cUfUfCfcaggaacusgsa	A-2894047.1	524	VPusdCsagdTudCcuggdAaGfgccaaagsusg	CACUUUGGCCUUCCAGGAACUGA	968
AD-1565714.1	A-2894048.1	81	asgsgaa(Chd)UfgAfAfGfuccgagcusasa	A-2894464.1	525	VPusUfsagdCu(C2p)ggacuuCfaGfuuccusgsg	CCAGGAACUGAAGUCCGAGCUAA	969
AD-1565488.1	A-2894048.1	82	asgsgaa(Chd)UfgAfAfGfuccgagcusasa	A-2894049.1	526	VPusUfsadGc(Tgn)cggacuuCfaGfuuccusgsg	CCAGGAACUGAAGUCCGAGCUAA	970
AD-1565715.1	A-2894465.1	83	gsasagu(Chd)CfgAfGfCfuaacugaasgsa	A-2894466.1	527	VPusCfsuudCa(G2p)uuagcuCfgGfacuucsasg	CUGAAGUCCGAGCUAACUGAAGU	971
AD-1565716.1	A-2894467.1	84	gscsuaa(Chd)UfgAfAfGfuuccugcususa	A-2894468.1	528	VPusAfsagdCa(G2p)gaacuuCfaGfuuagcsusc	GAGCUAACUGAAGUUCCUGCUUC	972
AD-1565489.1	A-2894050.1	85	csusaac(Uhd)GfaAfGfUfuccugcuuscsa	A-2894051.1	529	VPusGfsaadGc(Agn)ggaacuUfcAfguuagscsu	AGCUAACUGAAGUUCCUGCUUCC	973
AD-1565717.1	A-2894469.1	86	gsasagu(Uhd)CfcUfGfCfuuucccgaasusa	A-2894470.1	530	VPusAfsuudCg(G2p)gaagcaGfgAfacuucsasg	CUGAAGUUCCUGCUUCCCGAAUU	974
AD-1565718.1	A-2894052.1	87	gsasgaa(Chd)UfaGfUfUfuggguaggsasa	A-2894471.1	531	VPusUfsccdTa(C2p)ccaaacUfaGfuucucscsa	UGGAGAACUAGUUUGGGUAGGAG	975
AD-1565490.1	A-2894052.1	88	gsasgaa(Chd)UfaGfUfUfuggguaggsasa	A-2894053.1	532	VPusUfscdCu(Agn)cccaaacUfaGfuucucscsa	UGGAGAACUAGUUUGGGUAGGAG	976
AD-1565719.1	A-2894054.1	89	ascsuag(Uhd)UfuGfGfGfuaggagagscsa	A-2894472.1	533	VPusGfscudCu(C2p)cuaccAfaAfcuagususc	GAACUAGUUUGGGUAGGAGAGCC	977
AD-1565491.1	A-2894054.1	90	ascsuag(Uhd)UfuGfGfGfuaggagagscsa	A-2894055.1	534	VPusGfscdTc(Tgn)cuacccAfaAfcuagususc	GAACUAGUUUGGGUAGGAGAGC	978
AD-1565720.1	A-2894473.1	91	gsgsgu(Ahd)gGfaGfAfGfccucucacsgsa	A-2894474.1	535	VPusCfsgudGa(G2p)aggcucUfcCfuacccsasa	UUGGGUAGGAGAGCCUCUCACGC	979
AD-1565721.1	A-2894475.1	92	gsusagg(Ahd)GfaGfCfCfucucacgcsusa	A-2894476.1	536	VPusAfsgcdGu(G2p)aggaggcUfcUfccuacscsc	GGGUAGGAGAGCCUCUCACGCUG	980
AD-1565492.1	A-2894056.1	93	gsusagg(Ahd)gaGfCfCfCfucucacgcsusa	A-2894057.1	537	VPusdAsgcdGudGagagdGcUfcuccuacscsc	GGGUAGGAGAGCCUCUCACGCUG	981
AD-1565493.1	A-2894058.1	94	usasggag(Ahd)gCfCfUfCfucucacgcusgsa	A-2894059.1	538	VPusdCsagdCgdTgagadGgCfucuccuascsc	GGUAGGAGAGCCUCUCACGCUGA	982

AD-1565722.1	A-2894477.1	95	asgsgag(Ahd)GfcCfUfCfucacgcugsasa	A-2894478.1	539	VPusUfscadGc(G2p)ugagagGfcUfcuccusasc	GUAGGAGAGCCUCUCACGCUGAG	983
AD-1565723.1	A-2894060.1	96	gscscuc(Uhd)CfaCfGfCfugagaacasgsa	A-2894479.1	540	VPusCfsugdTu(C2p)ucagcgUfgAfgaggcsusc	GAGCCUCUCACGCUGAGAACAGC	984
AD-1565494.1	A-2894060.1	97	gscscuc(Uhd)CfaCfGfCfugagaacasgsa	A-2894061.1	541	VPusCfsudGu(Tgn)cucagcgUfgAfgaggcsusc	GAGCCUCUCACGCUGAGAACAGC	985
AD-1565495.1	A-2894060.1	98	gscscuc(Uhd)CfaCfGfCfugagaacasgsa	A-2894062.1	542	VPusCfsugudTc(Tgn)cagcgUfgAfgaggcsusc	GAGCCUCUCACGCUGAGAACAGC	986
AD-1565724.1	A-2894480.1	99	csascgc(Uhd)GfaGfAfAfcagcagaasasa	A-2894481.1	543	VPusUfsuudCu(G2p)cuguucUfcAfgcgugsasg	CUCACGCUGAGAACAGCAGAAAC	987
AD-1565496.1	A-2894063.1	100	ascsgcug(Ahd)gAfAfCfagcagaaascsa	A-2894064.1	544	VPusGfsuudTc(Tgn)gcuguuCfuCfagcgusgsa	UCACGCUGAGAACAGCAGAAACA	988
AD-1565725.1	A-2894065.1	101	csgscug(Ahd)GfaAfCfAfgcagaaacsasa	A-2894482.1	545	VPusUfsgudTu(C2p)ugcuguUfcUfcagcgsusg	CACGCUGAGAACAGCAGAAACAA	989
AD-1565497.1	A-2894065.1	102	csgscug(Ahd)GfaAfCfAfgcagaaacsasa	A-2894066.1	546	VPusUfsgdTu(Tgn)cugcuguUfcUfcagcgsusg	CACGCUGAGAACAGCAGAAACAA	990
AD-1565498.1	A-2894067.1	103	gscsugag(Ahd)aCfAfGfcagaaacasasa	A-2894068.1	547	VPusUfsugdTu(Tgn)cugcugUfuCfucagcsgsu	ACGCUGAGAACAGCAGAAACAAU	991
AD-1565499.1	A-2894069.1	104	csusgag(Ahd)AfcAfGfCfagaaacaasusa	A-2894070.1	548	VPusAfsuudGu(Tgn)ucugcuGfuUfcucagscsg	CGCUGAGAACAGCAGAAACAAUU	992
AD-1565500.1	A-2894071.1	105	usgsaga(Ahd)CfaGfCfAfgaaacaaususa	A-2894072.1	549	VPusAfsaudTg(Tgn)uucugcUfgUfucucasgsc	GCUGAGAACAGCAGAAACAAUUA	993
AD-1565726.1	A-2894483.1	106	gsasgaa(Chd)AfgCfAfGfaaacaauusasa	A-2894484.1	550	VPusUfsaadTu(G2p)uuucugCfuGfuucucsasg	CUGAGAACAGCAGAAACAAUUAC	994
AD-1565501.1	A-2894073.1	107	asgsaac(Ahd)GfcAfGfAfaacaauuascsa	A-2894074.1	551	VPusGfsuadAu(Tgn)guuucuGfcUfguucuscsa	UGAGAACAGCAGAAACAAUUACU	995
AD-1565502.1	A-2894075.1	108	asgsaac(Ahd)gcAfGfAfaacaauuascsa	A-2894076.1	552	VPusdGsuadAudTguuudCuGfcuguucuscsa	UGAGAACAGCAGAAACAAUUACU	996
AD-1565503.1	A-2894077.1	109	gsasacag(Chd)aGfAfAfacaauuacsusa	A-2894078.1	553	VPusdAsgudAadTuguudTcUfgcuguucsusc	GAGAACAGCAGAAACAAUUACUG	997
AD-1565801.1	A-1991726.1	110	asascag(Chd)AfgAfAfAfcaauuacusgsa	A-2894595.1	554	VPusCfsagdTa(Agn)uuguuuCfuGfcuguuscsu	AGAACAGCAGAAACAAUUACUGG	998

AD-1565802.1	A-1991726.1	111	asascag(Chd)AfgAfAfAfcaauuacusgsa	A-2894596.1	555	VPusCfsagdTa(A2p)uuguuuCfuGfcuguuscsu	AGAACAGCAGAAACAAUUACUGG	999
AD-1565803.1	A-2894597.1	112	asascac(Chd)AfgAfAfAfcaauuacusgsa	A-2894598.1	556	VPusdCsagdTadAuugudTuCfugguguuscsu	AGAACAGCAGAAACAAUUACUGG	1000
AD-1565804.1	A-2894599.1	113	asascug(Chd)AfgAfAfAfcaauuacusgsa	A-2894600.1	557	VPusdCsagdTadAuugudTuCfugcaguuscsu	AGAACAGCAGAAACAAUUACUGG	1001
AD-1565805.1	A-2894601.1	114	asasgag(Chd)AfgAfAfAfcaauuacusgsa	A-2894602.1	558	VPusdCsagdTadAuugudTuCfugcucuuscsu	AGAACAGCAGAAACAAUUACUGG	1002
AD-1073418.5	A-1991726.1	115	asascag(Chd)AfgAfAfAfcaauuacusgsa	A-1802980.1	559	VPusCfsaguAfaUfUfguuuCfuGfcuguuscsu	AGAACAGCAGAAACAAUUACUGG	1003
AD-1565504.1	A-2894079.1	116	asascag(Chd)agAfAfAfAfcaauuacusgsa	A-2894080.1	560	VPusdCsagdTadAuugudTuCfugcuguuscsu	AGAACAGCAGAAACAAUUACUGG	1004
AD-1565504.2	A-2894079.1	117	asascag(Chd)agAfAfAfAfcaauuacusgsa	A-2894080.1	561	VPusdCsagdTadAuugudTuCfugcuguuscsu	AGAACAGCAGAAACAAUUACUGG	1005
AD-1565505.1	A-2894081.1	118	ascsagc(Ahd)gaAfAfCfaauuacugsgsa	A-2894082.1	562	VPusdCscadGudAauugdTuUfcugcugususc	GAACAGCAGAAACAAUUACUGGC	1006
AD-1565800.1	A-2894593.1	119	csasgc(Ahd)gAfAfAfcaauuacusgsa	A-2894594.1	563	VPusdCsagdTadAuugudTuCfugcugsusu	AACAGCAGAAACAAUUACUGG	1007
AD-1565506.1	A-2894083.1	120	csasgcag(Ahd)aAfCfAfauuacuggscsa	A-2894084.1	564	VPusGfsccdAg(Tgn)aauuguUfuCfugcugsusu	AACAGCAGAAACAAUUACUGGCA	1008
AD-1565727.1	A-2894485.1	121	asgscag(Ahd)AfaCfAfAfuuacuggcsasa	A-2894486.1	565	VPusUfsgcdCa(G2p)uaauugUfuUfcugcusgsu	ACAGCAGAAACAAUUACUGGCAA	1009
AD-1565507.1	A-2894085.1	122	gscsaga(Ahd)AfcAfAfUfuacuggcasasa	A-2894086.1	566	VPusUfsugdCc(Agn)guaauuGfuUfucugcsusg	CAGCAGAAACAAUUACUGGCAAG	1010
AD-1565728.1	A-1577510.1	123	csasgaa(Ahd)CfaAfUfUfacuggcaasgsa	A-2894487.1	567	VPusCfsuudGc(C2p)aguaauUfgUfuucugscsu	AGCAGAAACAAUUACUGGCAAGU	1011
AD-1565508.1	A-1577510.1	124	csasgaa(Ahd)CfaAfUfUfacuggcaasgsa	A-2894087.1	568	VPusCfsuugdCc(Agn)guaauUfgUfuucugscsu	AGCAGAAACAAUUACUGGCAAGU	1012
AD-1565509.1	A-2894088.1	125	asgsaaa(Chd)AfaUfUfAfcugucaagsusa	A-2894089.1	569	VPusAfscudTgdAcaguaaUfuGfuuucusgsc	GCAGAAACAAUUACUGGCAAGUA	1013
AD-1565730.1	A-2894490.1	126	gsasaac(Ahd)AfuUfAfCfuggcaagusasa	A-2894491.1	570	VPusUfsacdTu(G2p)ccaguaAfuUfguuucsusg	CAGAAACAAUUACUGGCAAGUAU	1014

AD-1565510.1	A-2894090.1	127	asasaca(Ahd)UfuAfCfUfggcaaguasusa	A-2894091.1	571	VPusAfsuadCu(Tgn)gccaguAfaUfuguuuscsu	AGAAACAAUUACUGGCAAGUAUG	1015
AD-1565511.1	A-2894092.1	128	asascaa(Uhd)UfaCfUfGfgcaaguausgsa	A-2894093.1	572	VPusCfsaudAc(Tgn)ugccagUfaAfuuguususc	GAAACAAUUACUGGCAAGUAUGG	1016
AD-1565512.1	A-2894094.1	129	asascaa(Uhd)uaCfUfGfgcaaguausgsa	A-2894095.1	573	VPusdCsaudAcdTugccdAgUfaauuguususc	GAAACAAUUACUGGCAAGUAUGG	1017
AD-1565731.1	A-2894096.1	130	gsgscaag(Uhd)aUfGfGfuguguggasusa	A-2894492.1	574	VPusAfsucdCa(C2p)acaccaUfaCfuugccsasg	CUGGCAAGUAUGGUGUGUGGAUG	1018
AD-1565513.1	A-2894096.1	131	gsgscaag(Uhd)aUfGfGfuguguggasusa	A-2894097.1	575	VPusAfsudCc(Agn)cacaccaUfaCfuugccsasg	CUGGCAAGUAUGGUGUGUGGAUG	1019
AD-1565514.1	A-2894096.1	132	gsgscaag(Uhd)aUfGfGfuguguggasusa	A-2894098.1	576	VPusAfsuccdAc(Agn)caccaUfaCfuugccsasg	CUGGCAAGUAUGGUGUGUGGAUG	1020
AD-1565732.1	A-2894099.1	133	csasagu(Ahd)UfgGfUfGfuguggaugscsa	A-2894493.1	577	VPusGfscadTc(C2p)acacacCfaUfacuugscsc	GGCAAGUAUGGUGUGUGGAUGCG	1021
AD-1565515.1	A-2894099.1	134	csasagu(Ahd)UfgGfUfGfuguggaugscsa	A-2894100.1	578	VPusGfscaudCc(Agn)cacacCfaUfacuugscsc	GGCAAGUAUGGUGUGUGGAUGCG	1022
AD-1565516.1	A-2894101.1	135	usgsagu(Ahd)UfgAfCfCfucaucagcscsa	A-2894102.1	579	VPusGfsgcdTg(Agn)ugagguCfaUfacucasasa	UUUGAGUAUGACCUCAUCAGCCA	1023
AD-1565733.1	A-2894494.1	136	gsasgua(Uhd)GfaCfCfUfcaucagccsasa	A-2894495.1	580	VPusUfsggdCu(G2p)auggaggUfcAfuacucsasa	UUGAGUAUGACCUCAUCAGCCAG	1024
AD-1565517.1	A-2894103.1	137	asgsuaug(Ahd)cCfUfCfaucagccasgsa	A-2894104.1	581	VPusCfsugdGc(Tgn)gaugagGfuCfauacuscsa	UGAGUAUGACCUCAUCAGCCAGU	1025
AD-1565734.1	A-2894105.1	138	gsusaug(Ahd)CfcUfCfAfucagccagsusa	A-2894496.1	582	VPusAfscudGg(C2p)ugaugaGfgUfcauacsusc	GAGUAUGACCUCAUCAGCCAGUU	1026
AD-1565518.1	A-2894105.1	139	gsusaug(Ahd)CfcUfCfAfucagccagsusa	A-2894106.1	583	VPusAfscugdGc(Tgn)gaugaGfgUfcauacsusc	GAGUAUGACCUCAUCAGCCAGUU	1027
AD-1565735.1	A-2894497.1	140	usasuga(Chd)CfuCfAfUfcagccagususa	A-2894498.1	584	VPusAfsacdTg(G2p)cugaugAfgGfucauascsu	AGUAUGACCUCAUCAGCCAGUUU	1028
AD-1565736.1	A-2894499.1	141	asusgac(Chd)UfcAfUfCfagccaguususa	A-2894500.1	585	VPusAfsaadCu(G2p)gcugauGfaGfgucausasc	GUAUGACCUCAUCAGCCAGUUUA	1029
AD-1565519.1	A-2894107.1	142	usgsacc(Uhd)CfaUfCfAfgccaguuusasa	A-2894108.1	586	VPusUfsaadAc(Tgn)ggcugaUfgAfggucasusa	UAUGACCUCAUCAGCCAGUUUAU	1030

AD-1565520.1	A-2894109.1	143	gsasccu(Chd)auCfAfGfccaguuuasusa	A-2894110.1	587	VPusdAsuadAadCuggcdTgAfugaggucsasu	AUGACCUCAUCAGCCAGUUUAUG	1031
AD-1565521.1	A-2894111.1	144	ascscuc(Ahd)ucAfGfCfcaguuuausgsa	A-2894112.1	588	VPusdCsaudAadAcuggdCuGfaugagguscsa	UGACCUCAUCAGCCAGUUUAUGC	1032
AD-1244360.3	A-2298063.1	145	cscsuca(Uhd)CfaGfCfCfaguuuaugscsa	A-1803173.1	589	VPusGfscauAfaAfCfuggcUfgAfugaggsusc	GACCUCAUCAGCCAGUUUAUGCA	1033
AD-1565522.1	A-2894113.1	146	cscsuca(Uhd)caGfCfCfaguuuaugscsa	A-2894114.1	590	VPusdGscadTadAacugdGcUfgaugaggsusc	GACCUCAUCAGCCAGUUUAUGCA	1034
AD-1565806.1	A-2298063.1	147	cscsuca(Uhd)CfaGfCfCfaguuuaugscsa	A-2894603.1	591	VPusGfscadTa(Agn)acuggcUfgAfugaggsusc	GACCUCAUCAGCCAGUUUAUGCA	1035
AD-1565807.1	A-2298063.1	148	cscsuca(Uhd)CfaGfCfCfaguuuaugscsa	A-2894604.1	592	VPusGfscadTa(A2p)acuggcUfgAfugaggsusc	GACCUCAUCAGCCAGUUUAUGCA	1036
AD-1565808.1	A-2894113.1	149	cscsuca(Uhd)caGfCfCfaguuuaugscsa	A-2894605.1	593	VPusdGscadTa(Agn)acugdGcUfgaugaggsusc	GACCUCAUCAGCCAGUUUAUGCA	1037
AD-1565809.1	A-2894606.1	150	cscsuca(Uhd)cagCfCfAfguuuaugscsa	A-2894603.1	594	VPusGfscadTa(Agn)acuggcUfgAfugaggsusc	GACCUCAUCAGCCAGUUUAUGCA	1038
AD-1565810.1	A-2894607.1	151	cscsuca(Uhd)cagCfCfdAguuuaugscsa	A-2894608.1	595	VPusdGscadTa(Agn)acugdGcUfgAfugaggsusc	GACCUCAUCAGCCAGUUUAUGCA	1039
AD-1565812.1	A-2894611.1	152	cscsucu(Uhd)CfaGfCfCfaguuuaugscsa	A-2894612.1	596	VPusGfscadTa(Agn)acuggcUfgAfagaggsusc	GACCUCAUCAGCCAGUUUAUGCA	1040
AD-1565813.1	A-2894613.1	153	cscsuga(Uhd)CfaGfCfCfaguuuaugscsa	A-2894614.1	597	VPusGfscadTa(Agn)acuggcUfgAfucaggsusc	GACCUCAUCAGCCAGUUUAUGCA	1041
AD-1565814.1	A-2894615.1	154	cscsaca(Uhd)CfaGfCfCfaguuuaugscsa	A-2894616.1	598	VPusGfscadTa(Agn)acuggcUfgAfuguggsusc	GACCUCAUCAGCCAGUUUAUGCA	1042
AD-1565522.2	A-2894113.1	155	cscsuca(Uhd)caGfCfCfaguuuaugscsa	A-2894114.1	599	VPusdGscadTadAacugdGcUfgaugaggsusc	GACCUCAUCAGCCAGUUUAUGCA	1043
AD-1565523.1	A-2894115.1	156	csuscau(Chd)agCfCfAfguuuaugcsasa	A-2894116.1	600	VPusdTsgcdAudAaacudGgCfugaugagsgsu	ACCUCAUCAGCCAGUUUAUGCAG	1044
AD-1565811.1	A-2894609.1	157	uscsauc(Ahd)GfCfCfaguuuaugscsa	A-2894610.1	601	VPusGfscadTa(Agn)acuggcUfgAfugasgsg	CCUCAUCAGCCAGUUUAUGCA	1045
AD-1565524.1	A-2894117.1	158	uscsauc(Ahd)GfcCfAfGfuuuaugcasgsa	A-2894118.1	602	VPusCfsugdCa(Tgn)aaacugGfcUfgaugasgsg	CCUCAUCAGCCAGUUUAUGCAGG	1046

AD-1565525.1	A-2894119.1	159	uscsauc(Ahd)gcCfAfGfuuuaugcasgsa	A-2894120.1	603	VPusdCsugdCadTaaacdTgGfcugaugasgsg	CCUCAUCAGCCAGUUUAUGCAGG	1047
AD-1565526.1	A-2894121.1	160	csasucag(Chd)cAfGfUfuuaugcagsgsa	A-2894122.1	604	VPusCfscudGc(Agn)uaaacuGfgCfugaugsasg	CUCAUCAGCCAGUUUAUGCAGGG	1048
AD-1565737.1	A-2894123.1	161	asuscag(Chd)CfaGfUfUfuaugcaggsgsa	A-2894501.1	605	VPusCfsccdTg(C2p)auaaacUfgGfcugausgsa	UCAUCAGCCAGUUUAUGCAGGGC	1049
AD-1565527.1	A-2894123.1	162	asuscag(Chd)CfaGfUfUfuaugcaggsgsa	A-2894124.1	606	VPusCfsccudGc(Agn)uaaacUfgGfcugausgsa	UCAUCAGCCAGUUUAUGCAGGGC	1050
AD-1565738.1	A-2894502.1	163	uscsagc(Chd)AfgUfUfUfaugcagggscsa	A-2894503.1	607	VPusGfsccdCu(G2p)cauaaaCfuGfgcugasusg	CAUCAGCCAGUUUAUGCAGGGCU	1051
AD-1565528.1	A-2894125.1	164	csasgcc(Ahd)GfuUfUfAfugcagggcsusa	A-2894126.1	608	VPusAfsgcdCc(Tgn)gcauaaAfcUfggcugsasu	AUCAGCCAGUUUAUGCAGGGCUA	1052
AD-1565739.1	A-2894127.1	165	asgsccag(Uhd)uUfAfUfgcagggcusasa	A-2894504.1	609	VPusUfsagdCc(C2p)ugcauaAfaCfuggcusgsa	UCAGCCAGUUUAUGCAGGGCUAC	1053
AD-1565529.1	A-2894127.1	166	asgsccag(Uhd)uUfAfUfgcagggcusasa	A-2894128.1	610	VPusUfsagcdCc(Tgn)gcauaAfaCfuggcusgsa	UCAGCCAGUUUAUGCAGGGCUAC	1054
AD-1565740.1	A-2894505.1	167	gscscag(Uhd)UfuAfUfGfcagggcuascsa	A-2894506.1	611	VPusGfsuadGc(C2p)cugcauAfaAfcuggcsusg	CAGCCAGUUUAUGCAGGGCUACC	1055
AD-1565530.1	A-2894129.1	168	gscscag(Uhd)UfuAfUfGfcagugcuascsa	A-2894130.1	612	VPusGfsuadGcdAcugcauAfaAfcuggcsusg	CAGCCAGUUUAUGCAGGGCUACC	1056
AD-1565741.1	A-2894507.1	169	cscsagu(Uhd)UfaUfGfCfagggcuacscsa	A-2894508.1	613	VPusGfsgudAg(C2p)ccugcaUfaAfacuggscsu	AGCCAGUUUAUGCAGGGCUACCC	1057
AD-1565531.1	A-2894131.1	170	cscsagu(Uhd)UfaUfGfCfaggucuacscsa	A-2894132.1	614	VPusGfsgudAgdAccugcaUfaAfacuggscsu	AGCCAGUUUAUGCAGGGCUACCC	1058
AD-1565532.1	A-2894133.1	171	usgscagggcUfAfCfccuu(Chd)uaasgsa	A-2894134.1	615	VPusdCsuudAgdAagggdTaGfcccugcasusa	UAUGCAGGGCUACCCUUCUAAGG	1059
AD-1565533.1	A-2894135.1	172	gsgsgug(Chd)UfgUfGfGfguguacucgsgsa	A-2894136.1	616	VPusCfscgdAg(Tgn)acaccaCfaGfcacccsgsu	ACGGGUGCUGUGGUGUACUCGGG	1060
AD-1565534.1	A-2894137.1	173	gsgsgug(Chd)ugUfGfGfguguacucgsgsa	A-2894138.1	617	VPusdCscgdAgdTacacdCaCfagcacccsgsu	ACGGGUGCUGUGGUGUACUCGGG	1061
AD-1565535.1	A-2894139.1	174	gsasgcc(Uhd)CfuAfUfUfuccagggcsgsa	A-2894140.1	618	VPusCfsgcdCc(Tgn)ggaaauAfgAfggcucscsc	GGGAGCCUCUAUUUCCAGGGCGC	1062

AD-1565536.1	A-2894141.1	175	gsasgcc(Uhd)cuAfUfUfuccagggcsgsa	A-2894142.1	619	VPusdCsgcdCcdTggaadAuAfgaggcucscsc	GGGAGCCUCUAUUUCCAGGGCGC	1063
AD-1565537.1	A-2894143.1	176	cscsucu(Ahd)uuUfCfCfagggcgcusgsa	A-2894144.1	620	VPusdCsagdCgdCccugdGaAfauagaggscsu	AGCCUCUAUUUCCAGGGCGCUGA	1064
AD-1565742.1	A-2894145.1	177	ususcc(Ahd)gGfgCfGfCfugaguccasgsa	A-2894509.1	621	VPusCfsugdGa(C2p)ucagcgCfcCfuggaasasu	AUUUCCAGGGCGCUGAGUCCAGA	1065
AD-1565538.1	A-2894145.1	178	ususcc(Ahd)gGfgCfGfCfugaguccasgsa	A-2894146.1	622	VPusCfsudGg(Agn)cucagcgCfcCfuggaasasu	AUUUCCAGGGCGCUGAGUCCAGA	1066
AD-1565539.1	A-2894145.1	179	ususcc(Ahd)gGfgCfGfCfugaguccasgsa	A-2894147.1	623	VPusCfsuggdAc(Tgn)cagcgCfcCfuggaasasu	AUUUCCAGGGCGCUGAGUCCAGA	1067
AD-1565540.1	A-2894148.1	180	asgsggcg(Chd)uGfAfGfuccagaacsusa	A-2894149.1	624	VPusAfsgudTc(Tgn)ggacucAfgCfgcccusgsg	CCAGGGCGCUGAGUCCAGAACUG	1068
AD-1565743.1	A-2894150.1	181	gsgsgcg(Chd)UfgAfGfUfccagaacusgsa	A-2894510.1	625	VPusCfsagdTu(C2p)uggacuCfaGfcgcccsusg	CAGGGCGCUGAGUCCAGAACUGU	1069
AD-1565541.1	A-2894150.1	182	gsgsgcg(Chd)UfgAfGfUfccagaacusgsa	A-2894151.1	626	VPusCfsadGu(Tgn)cuggacuCfaGfcgcccsusg	CAGGGCGCUGAGUCCAGAACUGU	1070
AD-1565542.1	A-2894152.1	183	gsgsgcg(Chd)ugAfGfUfccagaacusgsa	A-2894153.1	627	VPusdCsagdTudCuggadCuCfagcgcccsusg	CAGGGCGCUGAGUCCAGAACUGU	1071
AD-1565543.1	A-2894154.1	184	gsgscgc(Uhd)GfaGfUfCfcagaacugsusa	A-2894155.1	628	VPusAfscadGu(Tgn)cuggacUfcAfgcgccscsu	AGGGCGCUGAGUCCAGAACUGUC	1072
AD-1565544.1	A-2894156.1	185	gscsgcug(Ahd)gUfCfCfagaacuguscsa	A-2894157.1	629	VPusGfsacdAg(Tgn)ucuggaCfuCfagcgcscsc	GGGCGCUGAGUCCAGAACUGUCA	1073
AD-1565744.1	A-2894511.1	186	csgscug(Ahd)GfuCfCfAfgaacugucsasa	A-2894512.1	630	VPusUfsgadCa(G2p)uucuggAfcUfcagcgscsc	GGCGCUGAGUCCAGAACUGUCAU	1074
AD-1565545.1	A-2894158.1	187	gscsugag(Uhd)cCfAfGfaacugucasusa	A-2894159.1	631	VPusAfsugdAc(Agn)guucugGfaCfucagcsgsc	GCGCUGAGUCCAGAACUGUCAUA	1075
AD-1565745.1	A-1577552.1	188	csusgag(Uhd)CfcAfGfAfacugucausasa	A-2894513.1	632	VPusUfsaudGa(C2p)agucuGfgAfcucagscsg	CGCUGAGUCCAGAACUGUCAUAA	1076
AD-1565546.1	A-1577552.1	189	csusgag(Uhd)CfcAfGfAfacugucausasa	A-2894160.1	633	VPusUfsadTg(Agn)caguucuGfgAfcucagscsg	CGCUGAGUCCAGAACUGUCAUAA	1077
AD-1565547.1	A-1577552.1	190	csusgag(Uhd)CfcAfGfAfacugucausasa	A-2894161.1	634	VPusUfsaugdAc(Agn)gucuGfgAfcucagscsg	CGCUGAGUCCAGAACUGUCAUAA	1078

AD-1565548.1	A-2894162.1	191	usgsagu(Chd)CfaGfAfAfcugucauasasa	A-2894163.1	635	VPusUfsuadTg(Agn)caguucUfgGfacucasgsc	GCUGAGUCCAGAACUGUCAUAAG	1079
AD-1565746.1	A-1577518.1	192	gsasguc(Chd)AfgAfAfCfugucauaasgsa	A-2894514.1	636	VPusCfsuudAu(G2p)acaguuCfuGfgacucsasg	CUGAGUCCAGAACUGUCAUAAGA	1080
AD-1565549.1	A-2894164.1	193	gsasguc(Chd)agAfAfCfugucauaasgsa	A-2894165.1	637	VPusdCsuudAudGacagdTuCfuggacucsasg	CUGAGUCCAGAACUGUCAUAAGA	1081
AD-1565550.1	A-2894166.1	194	asgsucc(Ahd)GfaAfCfUfgucauaagsasa	A-2894167.1	638	VPusUfscudTa(Tgn)gacaguUfcUfggacuscsa	UGAGUCCAGAACUGUCAUAAGAU	1082
AD-1565551.1	A-2894168.1	195	asgsucc(Ahd)gaAfCfUfgucauaagsasa	A-2894169.1	639	VPusdTscudTadTgacadGuUfcuggacuscsa	UGAGUCCAGAACUGUCAUAAGAU	1083
AD-1244365.3	A-2324726.1	196	gsuscca(Ghd)AfaCfUfGfucauaagasusa	A-1803353.1	640	VPusAfsucuUfaUfGfacagUfuCfuggacsusc	GAGUCCAGAACUGUCAUAAGAUA	1084
AD-1565552.1	A-2894170.1	197	gsusccag(Ahd)aCfUfGfucauaagasusa	A-2894171.1	641	VPusAfsucdTu(Agn)ugacagUfuCfuggacsusc	GAGUCCAGAACUGUCAUAAGAUA	1085
AD-1565553.1	A-2894170.1	198	gsusccag(Ahd)aCfUfGfucauaagasusa	A-2894172.1	642	VPusdAsucdTudAugacdAgUfucuggacsusc	GAGUCCAGAACUGUCAUAAGAUA	1086
AD-1565815.1	A-2894170.1	199	gsusccag(Ahd)aCfUfGfucauaagasusa	A-2894617.1	643	VPusdAsucdTu(Agn)ugacdAgUfucuggacsusc	GAGUCCAGAACUGUCAUAAGAUA	1087
AD-1565816.1	A-2894170.1	200	gsusccag(Ahd)aCfUfGfucauaagasusa	A-2894618.1	644	VPusAfsucdTu(A2p)ugacagUfuCfuggacsusc	GAGUCCAGAACUGUCAUAAGAUA	1088
AD-1565818.1	A-2894621.1	201	gsusccug(Ahd)aCfUfGfucauaagasusa	A-2894622.1	645	VPusdAsucdTu(Agn)ugacagUfuCfaggacsusc	GAGUCCAGAACUGUCAUAAGAUA	1089
AD-1565819.1	A-2894623.1	202	gsuscgag(Ahd)aCfUfGfucauaagasusa	A-2894624.1	646	VPusdAsucdTu(Agn)ugacagUfuCfucgacsusc	GAGUCCAGAACUGUCAUAAGAUA	1090
AD-1565820.1	A-2894625.1	203	gsusgcag(Ahd)aCfUfGfucauaagasusa	A-2894626.1	647	VPusdAsucdTu(Agn)ugacagUfuCfuggacsusc	GAGUCCAGAACUGUCAUAAGAUA	1091
AD-1565552.2	A-2894170.1	204	gsusccag(Ahd)aCfUfGfucauaagasusa	A-2894171.1	648	VPusAfsucdTu(Agn)ugacagUfuCfuggacsusc	GAGUCCAGAACUGUCAUAAGAUA	1092
AD-1565553.2	A-2894170.1	205	gsusccag(Ahd)aCfUfGfucauaagasusa	A-2894172.1	649	VPusdAsucdTudAugacdAgUfucuggacsusc	GAGUCCAGAACUGUCAUAAGAUA	1093
AD-1565554.1	A-2894173.1	206	uscscag(Ahd)AfcUfGfUfcauaagausasa	A-2894174.1	650	VPusUfsaudCu(Tgn)augacaGfuUfcuggascsu	AGUCCAGAACUGUCAUAAGAUAU	1094

AD-1565817.1	A-2894619.1	207	cscsag(Ahd)aCfUfGfucauaagasusa	A-2894620.1	651	VPusdAsucdTu(Agn)ugacagUfuCfuggsgsc	GUCCAGAACUGUCAUAAGAUA	1095
AD-1565555.1	A-2894175.1	208	cscsaga(Ahd)CfuGfUfCfauaagauasusa	A-2894176.1	652	VPusAfsuadTc(Tgn)uaugacAfgUfucuggsasc	GUCCAGAACUGUCAUAAGAUAUG	1096
AD-1565747.1	A-2894177.1	209	csasgaa(Chd)UfgUfCfAfuaagauausgsa	A-2894515.1	653	VPusCfsaudAu(C2p)uuaugaCfaGfuucugsgsa	UCCAGAACUGUCAUAAGAUAUGA	1097
AD-1565556.1	A-2894177.1	210	csasgaa(Chd)UfgUfCfAfuaagauausgsa	A-2894178.1	654	VPusCfsadTa(Tgn)cuuaugaCfaGfuucugsgsa	UCCAGAACUGUCAUAAGAUAUGA	1098
AD-1565557.1	A-2894179.1	211	csasgaa(Chd)ugUfCfAfuaagauausgsa	A-2894180.1	655	VPusdCsaudAudCuuaudGaCfaguucugsgsa	UCCAGAACUGUCAUAAGAUAUGA	1099
AD-1565558.1	A-2894181.1	212	asgsaac(Uhd)GfuCfAfUfaagauaugsasa	A-2894182.1	656	VPusUfscadTa(Tgn)cuuaugAfcAfguucusgsg	CCAGAACUGUCAUAAGAUAUGAG	1100
AD-1565559.1	A-2894183.1	213	asgsaac(Uhd)guCfAfUfaagauaugsasa	A-2894184.1	657	VPusdTscadTadTcuuadTgAfcaguucusgsg	CCAGAACUGUCAUAAGAUAUGAG	1101
AD-1565560.1	A-2894185.1	214	gsasacug(Uhd)cAfUfAfagauaugasgsa	A-2894186.1	658	VPusdCsucdAudAucuudAuGfacaguucsusg	CAGAACUGUCAUAAGAUAUGAGC	1102
AD-1565561.1	A-2894187.1	215	asascug(Uhd)CfaUfAfAfgauaugagscsa	A-2894188.1	659	VPusGfscudCa(Tgn)aucuuaUfgAfcaguuscsu	AGAACUGUCAUAAGAUAUGAGCU	1103
AD-1565562.1	A-2894189.1	216	ascsugu(Chd)AfuAfAfGfauaugagcsusa	A-2894190.1	660	VPusAfsgcdTc(Agn)uaucuuAfuGfacagususc	GAACUGUCAUAAGAUAUGAGCUG	1104
AD-1565748.1	A-2894191.1	217	csusguc(Ahd)UfaAfGfAfuaugagcusgsa	A-2894516.1	661	VPusCfsagdCu(C2p)auaucuUfaUfgacagsusu	AACUGUCAUAAGAUAUGAGCUGA	1105
AD-1565563.1	A-2894191.1	218	csusguc(Ahd)UfaAfGfAfuaugagcusgsa	A-2894192.1	662	VPusCfsadGc(Tgn)cauaucuUfaUfgacagsusu	AACUGUCAUAAGAUAUGAGCUGA	1106
AD-1565564.1	A-2894191.1	219	csusguc(Ahd)UfaAfGfAfuaugagcusgsa	A-2894193.1	663	VPusCfsagcdTc(Agn)uaucuUfaUfgacagsusu	AACUGUCAUAAGAUAUGAGCUGA	1107
AD-1565565.1	A-2894194.1	220	usgsuca(Uhd)AfaGfAfUfaugagcugsasa	A-2894195.1	664	VPusUfscadGc(Tgn)cauaucUfuAfugacasgsu	ACUGUCAUAAGAUAUGAGCUGAA	1108
AD-1565566.1	A-2894196.1	221	csasuaag(Ahd)uAfUfGfagcugaausasa	A-2894197.1	665	VPusUfsaudTc(Agn)gcucauAfuCfuuaugsasc	GUCAUAAGAUAUGAGCUGAAUAC	1109
AD-1565567.1	A-2894198.1	222	csusgaa(Uhd)AfcCfGfAfgacagugasasa	A-2894199.1	666	VPusUfsucdAc(Tgn)gucucgGfuAfuucagscsu	AGCUGAAUACCGAGACAGUGAAG	1110

AD-1565568.1	A-2894200.1	223	usasccg(Ahd)GfaCfAfGfugaaggcusgsa	A-2894201.1	667	VPusCfsagdCc(Tgn)ucacugUfcUfcgguasusu	AAUACCGAGACAGUGAAGGCUGA	1111
AD-1565569.1	A-2894202.1	224	usasccg(Ahd)gaCfAfGfugaaggcusgsa	A-2894203.1	668	VPusdCsagdCcdTucacdTgUfcucgguasusu	AAUACCGAGACAGUGAAGGCUGA	1112
AD-1565749.1	A-2894204.1	225	ascsagug(Ahd)aGfGfCfugagaaggsasa	A-2894517.1	669	VPusUfsccdTu(C2p)ucagccUfuCfacuguscsu	AGACAGUGAAGGCUGAGAAGGAA	1113
AD-1565570.1	A-2894204.1	226	ascsagug(Ahd)aGfGfCfugagaaggsasa	A-2894205.1	670	VPusUfscdCu(Tgn)cucagccUfuCfacuguscsu	AGACAGUGAAGGCUGAGAAGGAA	1114
AD-1565571.1	A-2894204.1	227	ascsagug(Ahd)aGfGfCfugagaaggsasa	A-2894206.1	671	VPusUfsccudTc(Tgn)cagccUfuCfacuguscsu	AGACAGUGAAGGCUGAGAAGGAA	1115
AD-1565750.1	A-2894518.1	228	usgsaga(Ahd)GfgAfAfAfucccuggasgsa	A-2894519.1	672	VPusCfsucdCa(G2p)ggauuuCfcUfucucasgsc	GCUGAGAAGGAAAUCCCUGGAGC	1116
AD-1565573.1	A-2894209.1	229	gscscaa(Ahd)ggUfGfCfcauuguccsusa	A-2894210.1	673	VPusdAsggdAcdAauggdCaCfcuuuggcscsu	AGGCCAAAGGUGCCAUUGUCCUC	1117
AD-1565751.1	A-2894211.1	230	cscsaaa(Chd)UfgAfAfCfccagagaasusa	A-2894520.1	674	VPusAfsuudCu(C2p)ugggguuCfaGfuuuggsasg	CUCCAAACUGAACCCAGAGAAUC	1118
AD-1565574.1	A-2894211.1	231	cscsaaa(Chd)UfgAfAfCfccagagaasusa	A-2894212.1	675	VPusAfsudTc(Tgn)cuggguuCfaGfuuuggsasg	CUCCAAACUGAACCCAGAGAAUC	1119
AD-1565575.1	A-2894211.1	232	cscsaaa(Chd)UfgAfAfCfccagagaasusa	A-2894213.1	676	VPusAfsuucdTc(Tgn)ggguuCfaGfuuuggsasg	CUCCAAACUGAACCCAGAGAAUC	1120
AD-1565576.1	A-2894214.1	233	csasaac(Uhd)GfaAfCfCfcagagaauscsa	A-2894215.1	677	VPusGfsaudTc(Tgn)cuggguUfcAfguuugsgsa	UCCAAACUGAACCCAGAGAAUCU	1121
AD-1565752.1	A-2894216.1	234	uscscgu(Ahd)AfgCfAfGfucagucgcscsa	A-2894521.1	678	VPusGfsgcdGa(C2p)ugacugCfuUfacggasusg	CAUCCGUAAGCAGUCAGUCGCCA	1122
AD-1565577.1	A-2894216.1	235	uscscgu(Ahd)AfgCfAfGfucagucgcscsa	A-2894217.1	679	VPusGfsgdCg(Agn)cugacugCfuUfacggasusg	CAUCCGUAAGCAGUCAGUCGCCA	1123
AD-1565578.1	A-2894216.1	236	uscscgu(Ahd)AfgCfAfGfucagucgcscsa	A-2894218.1	680	VPusGfsgcgdAc(Tgn)gacugCfuUfacggasusg	CAUCCGUAAGCAGUCAGUCGCCA	1124
AD-1565579.1	A-2894219.1	237	uscscgu(Ahd)agCfAfGfucagucgcscsa	A-2894220.1	681	VPusdGsgcdGadCugacdTgCfuuacggasusg	CAUCCGUAAGCAGUCAGUCGCCA	1125
AD-1565753.1	A-2894522.1	238	usasagc(Ahd)GfuCfAfGfucgccaausgsa	A-2894523.1	682	VPusCfsaudTg(G2p)cgacugAfcUfgcuuascsg	CGUAAGCAGUCAGUCGCCAAUGC	1126

AD-1565580.1	A-2894221.1	239	csasguc(Ahd)GfuCfGfCfcaaugccususa	A-2894222.1	683	VPusAfsagdGc(Agn)uuggcgAfcUfgacugscsu	AGCAGUCAGUCGCCAAUGCCUUC	1127
AD-1565754.1	A-2894524.1	240	uscsagu(Chd)GfcCfAfAfugccuucasusa	A-2894525.1	684	VPusAfsugdAa(G2p)gcauugGfcGfacugascsu	AGUCAGUCGCCAAUGCCUUCAUC	1128
AD-1565581.1	A-2894223.1	241	asgsucg(Chd)CfaAfUfGfccuucaucsasa	A-2894224.1	685	VPusUfsgadTg(Agn)aggcauUfgGfcgacusgsa	UCAGUCGCCAAUGCCUUCAUCAU	1129
AD-1565582.1	A-2894225.1	242	gscscaa(Uhd)gcCfUfUfcaucaucusgsa	A-2894226.1	686	VPusdCsagdAudGaugadAgGfcauuggcsgsa	UCGCCAAUGCCUUCAUCAUCUGU	1130
AD-1565755.1	A-2894227.1	243	cscsuuc(Ahd)UfcAfUfCfuguggcacscsa	A-2894526.1	687	VPusGfsgudGc(C2p)acagauGfaUfgaaggscsa	UGCCUUCAUCAUCUGUGGCACCU	1131
AD-1565583.1	A-2894227.1	244	cscsuuc(Ahd)UfcAfUfCfuguggcacscsa	A-2894228.1	688	VPusGfsgugdCc(Agn)cagauGfaUfgaaggscsa	UGCCUUCAUCAUCUGUGGCACCU	1132
AD-1565584.1	A-2894229.1	245	csusgugg(Chd)aCfCfUfuguacaccsgsa	A-2894230.1	689	VPusCfsggdTg(Tgn)acaaggUfgCfcacagsasu	AUCUGUGGCACCUUGUACACCGU	1133
AD-1565756.1	A-2894231.1	246	csusaccg(Uhd)cAfAfCfuuugcuuasusa	A-2894527.1	690	VPusAfsuadAg(C2p)aaaguuGfaCfgguagscsa	UGCUACCGUCAACUUUGCUUAUG	1134
AD-1565585.1	A-2894231.1	247	csusaccg(Uhd)cAfAfCfuuugcuuasusa	A-2894232.1	691	VPusAfsuaadGc(Agn)aaguuGfaCfgguagscsa	UGCUACCGUCAACUUUGCUUAUG	1135
AD-1073420.3	A-1991728.1	248	usasccg(Uhd)CfaAfCfUfuugcuuausgsa	A-1806295.1	692	VPusCfsauaa(Ggn)caaaguUfgAfcgguasgsc	GCUACCGUCAACUUUGCUUAUGA	1136
AD-1244366.3	A-1991728.1	249	usasccg(Uhd)CfaAfCfUfuugcuuausgsa	A-1803954.1	693	VPusCfsauaAfgCfAfaaguUfgAfcgguasgsc	GCUACCGUCAACUUUGCUUAUGA	1137
AD-1565757.1	A-1991728.1	250	usasccg(Uhd)CfaAfCfUfuugcuuausgsa	A-2894528.1	694	VPusCfsaudAa(G2p)caaaguUfgAfcgguasgsc	GCUACCGUCAACUUUGCUUAUGA	1138
AD-1565821.1	A-1991728.1	251	usasccg(Uhd)CfaAfCfUfuugcuuausgsa	A-2894627.1	695	VPusCfsadTa(Agn)gcaaaguUfgAfcgguasgsc	GCUACCGUCAACUUUGCUUAUGA	1139
AD-1565822.1	A-1991728.1	252	usasccg(Uhd)CfaAfCfUfuugcuuausgsa	A-2894628.1	696	VPusdCsaudAa(G2p)caaadGuUfgAfcgguasgsc	GCUACCGUCAACUUUGCUUAUGA	1140
AD-1565824.1	A-2894631.1	253	usascccc(Uhd)CfaAfCfUfuugcuuausgsa	A-2894632.1	697	VPusCfsaudAa(G2p)caaaguUfgAfggguasgsc	GCUACCGUCAACUUUGCUUAUGA	1141
AD-1565825.1	A-2894633.1	254	usascgg(Uhd)CfaAfCfUfuugcuuausgsa	A-2894634.1	698	VPusCfsaudAa(G2p)caaaguUfgAfccguasgsc	GCUACCGUCAACUUUGCUUAUGA	1142

AD-1565826.1	A-2894635.1	255	usasgcg(Uhd)CfaAfCfUfuugcuuausgsa	A-2894636.1	699	VPusCfsaudAa(G2p)caaaguUfgAfcgcuasgsc	GCUACCGUCAACUUUGCUUAUGA	1143
AD-1565757.2	A-1991728.1	256	usasccg(Uhd)CfaAfCfUfuugcuuausgsa	A-2894528.1	700	VPusCfsaudAa(G2p)caaaguUfgAfcgguasgsc	GCUACCGUCAACUUUGCUUAUGA	1144
AD-1565586.1	A-2894233.1	257	usasccg(Uhd)caAfCfUfuugcuuausgsa	A-2894234.1	701	VPusdCsaudAadGcaaadGuUfgacgguasgsc	GCUACCGUCAACUUUGCUUAUGA	1145
AD-1565587.1	A-2324727.1	258	ascscgu(Chd)AfaCfUfUfugcuuaugsasa	A-2894235.1	702	VPusUfscadTa(Agn)gcaaagUfuGfacggusasg	CUACCGUCAACUUUGCUUAUGAC	1146
AD-1565588.1	A-2894236.1	259	ascscgu(Chd)aaCfUfUfufugcuuaugsasa	A-2894237.1	703	VPusdTscadTadAgcaadAgUfugacggusasg	CUACCGUCAACUUUGCUUAUGAC	1147
AD-1565823.1	A-2894629.1	260	cscsguc(Ahd)AfCfUfuugcuuausgsa	A-2894630.1	704	VPusCfsaudAa(G2p)caaaguUfgAfcggsusg	UACCGUCAACUUUGCUUAUGA	1148
AD-1565589.1	A-2894238.1	261	cscsguc(Ahd)acUfUfUfgcuuaugascsa	A-2894239.1	705	VPusdGsucdAudAagcadAaGfuugacggsusa	UACCGUCAACUUUGCUUAUGACA	1149
AD-1565590.1	A-2894240.1	262	csgsuca(Ahd)CfuUfUfGfcuuaugacsasa	A-2894241.1	706	VPusUfsgudCa(Tgn)aagcaaAfgUfugacgsgsu	ACCGUCAACUUUGCUUAUGACAC	1150
AD-1565591.1	A-2894242.1	263	gsuscaa(Chd)UfuUfGfCfuuaugacascsa	A-2894243.1	707	VPusGfsugdTc(Agn)uaagcaAfaGfuugacsgsg	CCGUCAACUUUGCUUAUGACACA	1151
AD-1565758.1	A-2894244.1	264	uscsaac(Uhd)UfuGfCfUfuaugacacsasa	A-2894529.1	708	VPusUfsgudGu(C2p)auaagcAfaAfguugascsg	CGUCAACUUUGCUUAUGACACAG	1152
AD-1565592.1	A-2894244.1	265	uscsaac(Uhd)UfuGfCfUfuaugacacsasa	A-2894245.1	709	VPusUfsgdTg(Tgn)cauaagcAfaAfguugascsg	CGUCAACUUUGCUUAUGACACAG	1153
AD-1565594.1	A-2894247.1	266	csasacu(Uhd)UfgCfUfUfaugacacasgsa	A-2894248.1	710	VPusCfsugdTg(Tgn)cauaagCfaAfaguugsasc	GUCAACUUUGCUUAUGACACAGG	1154
AD-1565759.1	A-2894530.1	267	asascuu(Uhd)GfcUfUfAfugacacagsgsa	A-2894531.1	711	VPusCfscudGu(G2p)ucauaaGfcAfaaguusgsa	UCAACUUUGCUUAUGACACAGGC	1155
AD-1565595.1	A-2894249.1	268	ascsuuug(Chd)uUfAfUfgacacaggscsa	A-2894250.1	712	VPusGfsccdTg(Tgn)gucauaAfgCfaaagususg	CAACUUUGCUUAUGACACAGGCA	1156
AD-1565760.1	A-2894532.1	269	csusuug(Chd)UfuAfUfGfacacaggcsasa	A-2894533.1	713	VPusUfsgcdCu(G2p)ugucauAfaGfcaaagsusu	AACUUUGCUUAUGACACAGGCAC	1157
AD-1565761.1	A-2894534.1	270	ascsagg(Chd)AfcAfGfGfuaucagcasasa	A-2894535.1	714	VPusUfsugdCu(G2p)auaccuGfuGfccugusgsu	ACACAGGCACAGGUAUCAGCAAG	1158

AD-1565596.1	A-2894251.1	271	asusaag(Uhd)AfcAfGfCfagcaugaususa	A-2894252.1	715	VPusAfsaudCa(Tgn)gcugcuGfuAfcuuausasg	CUAUAAGUACAGCAGCAUGAUUG	1159
AD-1565597.1	A-2894253.1	272	usasagu(Ahd)CfaGfCfAfgcaugauusgsa	A-2894254.1	716	VPusCfsaadTc(Agn)ugcugcUfgUfacuuasusa	UAUAAGUACAGCAGCAUGAUUGA	1160
AD-1565762.1	A-2894255.1	273	asasgua(Chd)AfgCfAfGfcaugauugsasa	A-2894536.1	717	VPusUfscadAu(C2p)augcugCfuGfuacuusasu	AUAAGUACAGCAGCAUGAUUGAC	1161
AD-1565598.1	A-2894255.1	274	asasgua(Chd)AfgCfAfGfcaugauugsasa	A-2894256.1	718	VPusUfscdAa(Tgn)caugcugCfuGfuacuusasu	AUAAGUACAGCAGCAUGAUUGAC	1162
AD-1565599.1	A-2894255.1	275	asasgua(Chd)AfgCfAfGfcaugauugsasa	A-2894257.1	719	VPusUfscaadTc(Agn)ugcugCfuGfuacuusasu	AUAAGUACAGCAGCAUGAUUGAC	1163
AD-1565600.1	A-2894258.1	276	asgsuac(Ahd)GfcAfGfCfaugauugascsa	A-2894259.1	720	VPusGfsucdAa(Tgn)caugcuGfcUfguacususa	UAAGUACAGCAGCAUGAUUGACU	1164
AD-1565601.1	A-2894260.1	277	asgsuac(Ahd)gcAfGfCfaugauugascsa	A-2894261.1	721	VPusdGsucdAadTcaugdCuGfcuguacususa	UAAGUACAGCAGCAUGAUUGACU	1165
AD-1565602.1	A-2894262.1	278	gsusacag(Chd)aGfCfAfugauugacsusa	A-2894263.1	722	VPusAfsgudCa(Agn)ucaugcUfgCfuguacsusu	AAGUACAGCAGCAUGAUUGACUA	1166
AD-1565827.1	A-2894637.1	279	gsusaca(Ghd)CfaGfCfAfugauugacsusa	A-1804098.1	723	VPusAfsgucAfaUfCfaugcUfgCfuguacsusu	AAGUACAGCAGCAUGAUUGACUA	1167
AD-1565828.1	A-2894262.1	280	gsusacag(Chd)aGfCfAfugauugacsusa	A-2894638.1	724	VPusAfsgudCa(A2p)ucaugcUfgCfuguacsusu	AAGUACAGCAGCAUGAUUGACUA	1168
AD-1565829.1	A-2894262.1	281	gsusacag(Chd)aGfCfAfugauugacsusa	A-2894639.1	725	VPusdAsgudCadAucaudGcUfgcuguacsusu	AAGUACAGCAGCAUGAUUGACUA	1169
AD-1565830.1	A-2894262.1	282	gsusacag(Chd)aGfCfAfugauugacsusa	A-2894640.1	726	VPusdAsgudCa(Agn)ucaugcUfgCfuguacsusu	AAGUACAGCAGCAUGAUUGACUA	1170
AD-1565831.1	A-2894262.1	283	gsusacag(Chd)aGfCfAfugauugacsusa	A-2894641.1	727	VPusdAsgudCa(Agn)ucaudGcUfgcuguacsusu	AAGUACAGCAGCAUGAUUGACUA	1171
AD-1565833.1	A-2894644.1	284	gsusacug(Chd)aGfCfAfugauugacsusa	A-2894645.1	728	VPusdAsgudCa(Agn)ucaugcUfgCfaguacsusu	AAGUACAGCAGCAUGAUUGACUA	1172
AD-1565834.1	A-2894646.1	285	gsusagag(Chd)aGfCfAfugauugacsusa	A-2894647.1	729	VPusdAsgudCa(Agn)ucaugcUfgCfucuacsusu	AAGUACAGCAGCAUGAUUGACUA	1173
AD-1565835.1	A-2894648.1	286	gsusucag(Chd)aGfCfAfugauugacsusa	A-2894649.1	730	VPusdAsgudCa(Agn)ucaugcUfgCfugaacsusu	AAGUACAGCAGCAUGAUUGACUA	1174

AD-1565602.2	A-2894262.1	287	gsusacag(Chd)aGfCfAfugauugacsusa	A-2894263.1	731	VPusAfsgudCa(Agn)ucaugcUfgCfuguacsusu	AAGUACAGCAGCAUGAUUGACUA	1175
AD-1565603.1	A-2894264.1	288	usascag(Chd)AfgCfAfUfgauugacusasa	A-2894265.1	732	VPusUfsagdTc(Agn)aucaugCfuGfcuguascsu	AGUACAGCAGCAUGAUUGACUAC	1176
AD-1565832.1	A-2894642.1	289	ascsag(Chd)aGfCfAfugauugacsusa	A-2894643.1	733	VPusdAsgudCa(Agn)ucaugcUfgCfugusgsc	GUACAGCAGCAUGAUUGACUA	1177
AD-1565763.1	A-2894266.1	290	ascsagc(Ahd)GfcAfUfGfauugacuascsa	A-2894537.1	734	VPusGfsuadGu(C2p)aaucauGfcUfgcugusasc	GUACAGCAGCAUGAUUGACUACA	1178
AD-1565604.1	A-2894266.1	291	ascsagc(Ahd)GfcAfUfGfauugacuascsa	A-2894267.1	735	VPusGfsudAg(Tgn)caaucauGfcUfgcugusasc	GUACAGCAGCAUGAUUGACUACA	1179
AD-1565605.1	A-2894266.1	292	ascsagc(Ahd)GfcAfUfGfauugacuascsa	A-2894268.1	736	VPusGfsuagdTc(Agn)aucauGfcUfgcugusasc	GUACAGCAGCAUGAUUGACUACA	1180
AD-1565606.1	A-2894269.1	293	csasgcag(Chd)aUfGfAfuugacuacsasa	A-2894270.1	737	VPusUfsgudAg(Tgn)caaucaUfgCfugcugsusa	UACAGCAGCAUGAUUGACUACAA	1181
AD-1565764.1	A-2894538.1	294	asgscag(Chd)AfuGfAfUfugacuacasasa	A-2894539.1	738	VPusUfsugdTa(G2p)ucaaucAfuGfcugcusgsu	ACAGCAGCAUGAUUGACUACAAC	1182
AD-1565607.1	A-2894271.1	295	gscsagc(Ahd)UfgAfUfUfgacuacaascsa	A-2894272.1	739	VPusGfsuudGu(Agn)gucaauCfaUfgcugcsusg	CAGCAGCAUGAUUGACUACAACC	1183
AD-1565608.1	A-2894273.1	296	csasgca(Uhd)GfaUfUfGfacuacaacscsa	A-2894274.1	740	VPusGfsgudTg(Tgn)agucaaUfcAfugcugscsu	AGCAGCAUGAUUGACUACAACCC	1184
AD-1565609.1	A-2894275.1	297	gscsaug(Ahd)UfuGfAfCfuacaacccscsa	A-2894276.1	741	VPusGfsggdGu(Tgn)guagucAfaUfcaugcsusg	CAGCAUGAUUGACUACAACCCCC	1185
AD-1565766.1	A-2894279.1	298	asgscuc(Uhd)UfuGfCfCfugggacaascsa	A-2894542.1	742	VPusGfsuudGu(C2p)ccaggcAfaAfgagcususc	GAAGCUCUUUGCCUGGGACAACU	1186
AD-1565611.1	A-2894279.1	299	asgscuc(Uhd)UfuGfCfCfugggacaascsa	A-2894280.1	743	VPusGfsudTg(Tgn)cccaggcAfaAfgagcususc	GAAGCUCUUUGCCUGGGACAACU	1187
AD-1565767.1	A-2894281.1	300	gscscuggGfaCfAfAfcuug(Ahd)acasusa	A-2894543.1	744	VPusAfsugdTu(C2p)aaguugUfcCfcaggcsasa	UUGCCUGGGACAACUUGAACAUG	1188
AD-1565612.1	A-2894281.1	301	gscscuggGfaCfAfAfcuug(Ahd)acasusa	A-2894282.1	745	VPusAfsudGu(Tgn)caaguugUfcCfcaggcsasa	UUGCCUGGGACAACUUGAACAUG	1189
AD-1565613.1	A-2894281.1	302	gscscuggGfaCfAfAfcuug(Ahd)acasusa	A-2894283.1	746	VPusAfsugudTc(Agn)aguugUfcCfcaggcsasa	UUGCCUGGGACAACUUGAACAUG	1190

AD-1565614.1	A-2894284.1	303	csusggg(Ahd)CfaAfCfUfugaacaugsgsa	A-2894285.1	747	VPusCfscadTg(Tgn)ucaaguUfgUfcccagsgsc	GCCUGGGACAACUUGAACAUGGU	1191
AD-1565768.1	A-2894544.1	304	usgsgga(Chd)AfaCfUfUfgaacauggsusa	A-2894545.1	748	VPusAfsccdAu(G2p)uucaagUfuGfucccasgsg	CCUGGGACAACUUGAACAUGGUC	1192
AD-1565615.1	A-2894286.1	305	gsgsgac(Ahd)AfcUfUfGfaacaugguscsa	A-2894287.1	749	VPusGfsacdCa(Tgn)guucaaGfuUfgucccsasg	CUGGGACAACUUGAACAUGGUCA	1193
AD-1565616.1	A-2894288.1	306	gsgsgac(Ahd)acUfUfGfaacaugguscsa	A-2894289.1	750	VPusdGsacdCadTguucdAaGfuuguccсsasg	CUGGGACAACUUGAACAUGGUCA	1194
AD-1565617.1	A-2894290.1	307	gsgsaca(Ahd)CfuUfGfAfacauggucsasa	A-2894291.1	751	VPusUfsgadCc(Agn)uguucaAfgUfuguccscsa	UGGGACAACUUGAACACAUGGUCAC	1195
AD-1565769.1	A-2894292.1	308	gsascaa(Chd)UfuGfAfAfcauggucascsa	A-2894546.1	752	VPusGfsugdAc(C2p)auguucAfaGfuugucscsc	GGGACAACUUGAACAUGGUCACU	1196
AD-1565618.1	A-2894292.1	309	gsascaa(Chd)UfuGfAfAfcauggucascsa	A-2894293.1	753	VPusGfsugadCc(Agn)uguucAfaGfuugucscsc	GGGACAACUUGAACAUGGUCACU	1197
AD-1565770.1	A-2894294.1	310	ascsaac(Uhd)UfgAfAfCfauggucacsusa	A-2894547.1	754	VPusAfsgudGa(C2p)cauguuCfaAfguuguscsc	GGACAACUUGAACAUGGUCACUU	1198
AD-1565619.1	A-2894294.1	311	ascsaac(Uhd)UfgAfAfCfauggucacsusa	A-2894295.1	755	VPusAfsgdTg(Agn)ccauguuCfaAfguuguscsc	GGACAACUUGAACAUGGUCACUU	1199
AD-1565620.1	A-2894296.1	312	csasacu(Uhd)GfaAfCfAfuggucacususa	A-2894297.1	756	VPusAfsagdTg(Agn)ccauguUfcAfaguugsusc	GACAACUUGAACAUGGUCACUUA	1200
AD-1565771.1	A-2894548.1	313	asascuug(Ahd)aCfAfUfggucacuusasa	A-2894549.1	757	VPusUfsaadGu(G2p)accaugUfuCfaaguusgsu	ACAACUUGAACAUGGUCACUUAU	1201
AD-1565621.1	A-1577540.1	314	ascsuug(Ahd)AfcAfUfGfgucacuuasusa	A-2894298.1	758	VPusAfsuadAg(Tgn)gaccauGfuUfcaagususg	CAACUUGAACAUGGUCACUUAUG	1202
AD-1565772.1	A-1577508.1	315	csususga(Ahd)CfaUfGfGfucacuuausgsa	A-2894550.1	759	VPusCfsaudAa(G2p)ugaccaUfgUfucaagsusu	AACUUGAACAUGGUCACUUAUGA	1203
AD-1565836.1	A-1577508.1	316	csususga(Ahd)CfaUfGfGfucacuuausgsa	A-2894300.1	760	VPusdCsaudAadGugacdCaUfguucaagsusu	AACUUGAACAUGGUCACUUAUGA	1204
AD-1565837.1	A-1577508.1	317	csususga(Ahd)CfaUfGfGfucacuuausgsa	A-2894650.1	761	VPusCfsadTa(Agn)gugaccaUfgUfucaagsusu	AACUUGAACAUGGUCACUUAUGA	1205
AD-1565838.1	A-1577508.1	318	csususga(Ahd)CfaUfGfGfucacuuausgsa	A-2894651.1	762	VPusdCsaudAa(G2p)ugacdCaUfguucaagsusu	AACUUGAACAUGGUCACUUAUGA	1206

AD-1565840.1	A-2894654.1	319	csusugu(Ahd)CfaUfGfGfucacuuausgsa	A-2894655.1	763	VPusCfsaudAa(G2p)ugaccaUfgUfacaagsusu	AACUUGAACAUGGUCACUUAUGA	1207
AD-1565841.1	A-2894656.1	320	csusuca(Ahd)CfaUfGfGfucacuuausgsa	A-2894657.1	764	VPusCfsaudAa(G2p)ugaccaUfgUfugaagsusu	AACUUGAACAUGGUCACUUAUGA	1208
AD-1565842.1	A-2894658.1	321	csusaga(Ahd)CfaUfGfGfucacuuausgsa	A-2894659.1	765	VPusCfsaudAa(G2p)ugaccaUfgUfucuagsusu	AACUUGAACAUGGUCACUUAUGA	1209
AD-822899.17	A-1577508.1	322	csusuga(Ahd)CfaUfGfGfucacuuausgsa	A-1577509.1	766	VPusCfsauaAfgUfGfaccaUfgUfucaagsusu	AACUUGAACAUGGUCACUUAUGA	1210
AD-1565772.2	A-1577508.1	323	csusuga(Ahd)CfaUfGfGfucacuuausgsa	A-2894550.1	767	VPusCfsaudAa(G2p)ugaccaUfgUfucaagsusu	AACUUGAACAUGGUCACUUAUGA	1211
AD-1565622.1	A-2894299.1	324	csusuga(Ahd)caUfGfGfucacuuausgsa	A-2894300.1	768	VPusdCsaudAadGugacdCaUfguucaagsusu	AACUUGAACAUGGUCACUUAUGA	1212
AD-1565843.1	A-1577562.1	325	ususgaa(Chd)AfuGfGfUfcacuuaugsasa	A-2894660.1	769	VPusUfscadTa(Agn)gugaccAfuGfuucaasgsu	ACUUGAACAUGGUCACUUAUGAC	1213
AD-1565844.1	A-1577562.1	326	ususgaa(Chd)AfuGfGfUfcacuuaugsasa	A-2894661.1	770	VPusUfscadTa(A2p)gugaccAfuGfuucaasgsu	ACUUGAACAUGGUCACUUAUGAC	1214
AD-1565845.1	A-1577562.1	327	ususgaa(Chd)AfuGfGfUfcacuuaugsasa	A-2894662.1	771	VPusdTscadTa(Agn)gugadCcAfuguucaasgsu	ACUUGAACAUGGUCACUUAUGAC	1215
AD-1565846.1	A-2894663.1	328	ususgaa(Chd)audGgUfCfacuuaugsasa	A-2894662.1	772	VPusdTscadTa(Agn)gugadCcAfuguucaasgsu	ACUUGAACAUGGUCACUUAUGAC	1216
AD-1565848.1	A-2894666.1	329	ususgau(Chd)AfuGfGfUfcacuuaugsasa	A-2894667.1	773	VPusUfscadTa(Agn)gugaccAfuGfaucaasgsu	ACUUGAACAUGGUCACUUAUGAC	1217
AD-1565849.1	A-2894668.1	330	ususgua(Chd)AfuGfGfUfcacuuaugsasa	A-2894669.1	774	VPusUfscadTa(Agn)gugaccAfuGfuacaasgsu	ACUUGAACAUGGUCACUUAUGAC	1218
AD-1565850.1	A-2894670.1	331	ususcaa(Chd)AfuGfGfUfcacuuaugsasa	A-2894671.1	775	VPusUfscadTa(Agn)gugaccAfuGfuugaasgsu	ACUUGAACAUGGUCACUUAUGAC	1219
AD-822926.4	A-1577562.1	332	ususgaa(Chd)AfuGfGfUfcacuuaugsasa	A-1577563.1	776	VPusUfscauAfaGfUfgaccAfuGfuucaasgsu	ACUUGAACAUGGUCACUUAUGAC	1220
AD-1565623.1	A-2894301.1	333	ususgaa(Chd)auGfGfUfcacuuaugsasa	A-2894302.1	777	VPusdTscadTadAgugadCcAfuguucaasgsu	ACUUGAACAUGGUCACUUAUGAC	1221
AD-1565839.1	A-2894652.1	334	usgsa(Ahd)CfaUfGfGfucacuuausgsa	A-2894653.1	778	VPusCfsaudAa(G2p)ugaccaUfgUfucasgsg	CUUGAACAUGGUCACUUAUGA	1222

AD-1565624.1	A-2894303.1	335	usgsaac(Ahd)ugGfUfCfacuuaugascsa	A-2894304.1	779	VPusdGsucdAudAagugdAcCfauguucasasg	CUUGAACAUGGUCACUUAUGACA	1223
AD-1565847.1	A-2894664.1	336	gsasaca(Uhd)GfGfUfcacuuaugsasa	A-2894665.1	780	VPusUfscadTa(Agn)gugaccAfuGfuucsgsg	UUGAACAUGGUCACUUAUGAC	1224
AD-1565625.1	A-2894305.1	337	gsasaca(Uhd)GfgUfCfAfcuuaugacsasa	A-2894306.1	781	VPusUfsgudCa(Tgn)aaggaCfcAfuguucsasa	UUGAACAUGGUCACUUAUGACAU	1225
AD-1565626.1	A-2894307.1	338	asasca(Uhd)gGfuCfAfCfuuaugacasusa	A-2894308.1	782	VPusAfsugdTc(Agn)uaagugAfcCfauguuscsa	UGAACAUGGUCACUUAUGACAUC	1226
AD-1565773.1	A-2894309.1	339	ascsaugg(Uhd)cAfCfUfuaugacauscsa	A-2894551.1	783	VPusGfsaudGu(C2p)auaaguGfaCfcaugususc	GAACAUGGUCACUUAUGACAUCA	1227
AD-1565627.1	A-2894309.1	340	ascsaugg(Uhd)cAfCfUfuaugacauscsa	A-2894310.1	784	VPusGfsadTg(Tgn)cauaaguGfaCfcaugususc	GAACAUGGUCACUUAUGACAUCA	1228
AD-1565628.1	A-2894309.1	341	ascsaugg(Uhd)cAfCfUfuaugacauscsa	A-2894311.1	785	VPusGfsaugdTc(Agn)uaaguGfaCfcaugususc	GAACAUGGUCACUUAUGACAUCA	1229
AD-1565629.1	A-2894312.1	342	csasugg(Uhd)CfaCfUfUfaugacaucsasa	A-2894313.1	786	VPusUfsgadTg(Tgn)cauaagUfgAfccaugsusu	AACAUGGUCACUUAUGACAUCAA	1230
AD-1565774.1	A-2894552.1	343	asusggu(Chd)AfcUfUfAfugacaucasasa	A-2894553.1	787	VPusUfsugdAu(G2p)ucauaaGfuGfaccausgsu	ACAUGGUCACUUAUGACAUCAAG	1231
AD-1565630.1	A-2894314.1	344	usgsguc(Ahd)CfuUfAfUfgacaucaasgsa	A-2894315.1	788	VPusCfsuudGa(Tgn)gucauaAfgUfgaccasusg	CAUGGUCACUUAUGACAUCAAGC	1232
AD-1565631.1	A-2894316.1	345	gsgsuca(Chd)UfuAfUfGfacaucaagscsa	A-2894317.1	789	VPusGfscudTg(Agn)ugucauAfaGfugaccsasu	AUGGUCACUUAUGACAUCAAGCU	1233
AD-1565775.1	A-2894554.1	346	gsuscac(Uhd)UfaUfGfAfcaucaagcsusa	A-2894555.1	790	VPusAfsgcdTu(G2p)augucaUfaAfgugacscsa	UGGUCACUUAUGACAUCAAGCUC	1234
AD-1565632.1	A-2894318.1	347	gscsaga(Ahd)GfgAfGfAfugcucaggsgsa	A-2894319.1	791	VPusCfsccdTg(Agn)gcaucuCfcUfucugcscsa	UGGCAGAAGGAGAUGCUCAGGGC	1235
AD-1565776.1	A-2894556.1	348	asasggg(Ahd)GfaGfCfCfagccagccsasa	A-2894557.1	792	VPusUfsggdCu(G2p)gcuggcUfcUfcccuuscsa	UGAAGGGAGAGCCAGCCAGCCAG	1236
AD-1565777.1	A-2894558.1	349	gsasuga(Ahd)CfaUfGfGfucaccaucsusa	A-2894559.1	793	VPusAfsgadTg(G2p)ugaccaUfgUfucaucscsu	AGGAUGAACAUGGUCACCAUCUA	1237
AD-1565634.1	A-2894322.1	350	gscsauu(Uhd)auGfGfGfauguuuaasusa	A-2894323.1	794	VPusdAsuudAadAcaucdCcAfuaaaugcsusg	CAGCAUUUAUGGGAUGUUUAAUG	1238

AD-1565778.1	A-2894324.1	351	usgsuuu(Ahd)AfuGfAfCfauaguucasasa	A-2894560.1	795	VPusUfsugdAa(C2p)uaugucAfuUfaaacasusc	GAUGUUUAAUGACAUAGUUCAAG	1239
AD-1565635.1	A-2894324.1	352	usgsuuu(Ahd)AfuGfAfCfauaguucasasa	A-2894325.1	796	VPusUfsudGa(Agn)cuaugucAfuUfaaacasusc	GAUGUUUAAUGACAUAGUUCAAG	1240
AD-1565636.1	A-2894324.1	353	usgsuuu(Ahd)AfuGfAfCfauaguucasasa	A-2894326.1	797	VPusUfsugadAc(Tgn)augucAfuUfaaacasusc	GAUGUUUAAUGACAUAGUUCAAG	1241
AD-1565637.1	A-2894327.1	354	gsusuua(Ahd)UfgAfCfAfuaguucaasgsa	A-2894328.1	798	VPusCfsuudGa(Agn)cauguCfaUfuaaacsasu	AUGUUUAAUGACAUAGUUCAAGU	1242
AD-1565638.1	A-2894329.1	355	gsusuua(Ahd)ugAfCfAfuaguucaasgsa	A-2894330.1	799	VPusdCsuudGadAcuaudGuCfauuaaacsasu	AUGUUUAAUGACAUAGUUCAAGU	1243
AD-1565639.1	A-2894331.1	356	ususuaa(Uhd)GfaCfAfUfaguucaagsusa	A-2894332.1	800	VPusAfscudTg(Agn)acuaugUfcAfuuaaascsa	UGUUUAAUGACAUAGUUCAAGUU	1244
AD-1565779.1	A-2894561.1	357	ususaaug(Ahd)cAfUfAfguucaagususa	A-2894562.1	801	VPusAfsacdTu(G2p)aacuauGfuCfauuaasasc	GUUUAAUGACAUAGUUCAAGUUU	1245
AD-1565640.1	A-2894333.1	358	usasaug(Ahd)CfaUfAfGfuucaaguususa	A-2894334.1	802	VPusAfsaadCu(Tgn)gaacuaUfgUfcauuasasa	UUUAAUGACAUAGUUCAAGUUUU	1246
AD-1565641.1	A-2894335.1	359	usasaug(Ahd)caUfAfGfuucaaguususa	A-2894336.1	803	VPusdAsaadCudTgaacdTaUfgucauuasasa	UUUAAUGACAUAGUUCAAGUUUU	1247
AD-1565642.1	A-2894337.1	360	asasuga(Chd)AfuAfGfUfucaaguuususa	A-2894338.1	804	VPusAfsaadAc(Tgn)ugaacuAfuGfucauusasa	UUAAUGACAUAGUUCAAGUUUUC	1248
AD-1565643.1	A-2894339.1	361	asasuga(Chd)auAfGfUfucaaguuususa	A-2894340.1	805	VPusdAsaadAcdTugaadCuAfugucauusasa	UUAAUGACAUAGUUCAAGUUUUC	1249
AD-1565644.1	A-2894341.1	362	asusgac(Ahd)uaGfUfUfcaaguuuuscsa	A-2894342.1	806	VPusdGsaadAadCuugadAcUfaugucaususa	UAAUGACAUAGUUCAAGUUUUCU	1250
AD-1565645.1	A-2894343.1	363	usgsaca(Uhd)agUfUfCfaaguuuucsusa	A-2894344.1	807	VPusdAsgadAadAcuugdAaCfuaugucasusu	AAUGACAUAGUUCAAGUUUUCUU	1251
AD-1565646.1	A-2894345.1	364	gsascau(Ahd)guUfCfAfaguuuucususa	A-2894346.1	808	VPusdAsagdAadAacuudGaAfcuaugucsasu	AUGACAUAGUUCAAGUUUUCUUG	1252
AD-1565851.1	A-2894672.1	365	ascsaua(Ghd)UfuCfAfAfguuuucuusgsa	A-1806645.1	809	VPusCfsaaga(Agn)aacuugAfaCfuauguscsa	UGACAUAGUUCAAGUUUUCUUGU	1253
AD-1565852.1	A-2894347.1	366	ascsauag(Uhd)uCfAfAfguuuucuusgsa	A-2894673.1	810	VPusdCsaadGadAaacudTgAfacuauguscsg	UGACAUAGUUCAAGUUUUCUUGU	1254

AD-1565853.1	A-2894347.1	367	ascsauag(Uhd)uCfAfAfguuuucuusgsa	A-2894674.1	811	VPusCfsaadGa(Agn)aacugAfaCfuauguscsg	UGACAUAGUUCAAGUUUUCUUGU	1255
AD-1565854.1	A-2894347.1	368	ascsauag(Uhd)uCfAfAfguuuucuusgsa	A-2894675.1	812	VPusdCsaadGa(Agn)aacudTgAfaCfuauguscsg	UGACAUAGUUCAAGUUUUCUUGU	1256
AD-1565857.1	A-2894679.1	369	ascsauug(Uhd)uCfAfAfguuuucuusgsa	A-2894680.1	813	VPusCfsaadGa(Agn)aacugAfaCfaauguscsg	UGACAUAGUUCAAGUUUUCUUGU	1257
AD-1565858.1	A-2894681.1	370	ascsaaag(Uhd)uCfAfAfguuuucuusgsa	A-2894682.1	814	VPusCfsaadGa(Agn)aacugAfaCfuuuguscsg	UGACAUAGUUCAAGUUUUCUUGU	1258
AD-1565859.1	A-2894683.1	371	ascsuuag(Uhd)uCfAfAfguuuucuusgsa	A-2894684.1	815	VPusCfsaadGa(Agn)aacugAfaCfuaaguscsg	UGACAUAGUUCAAGUUUUCUUGU	1259
AD-1565647.1	A-2894347.1	372	ascsauag(Uhd)uCfAfAfguuuucuusgsa	A-2894348.1	816	VPusdCsaadGadAaacudTgAfacuauguscsa	UGACAUAGUUCAAGUUUUCUUGU	1260
AD-1565648.1	A-2894349.1	373	csasuag(Uhd)ucAfAfGfuuuucuugsusa	A-2894350.1	817	VPusdAscadAgdAaaacdTuGfaacuaugsusc	GACAUAGUUCAAGUUUUCUUGUG	1261
AD-1565855.1	A-2894676.1	374	asusagu(Uhd)CfAfAfguuuucuusgsa	A-2894677.1	818	VPusCfsaadGa(Agn)aacugAfaCfuausgsu	ACAUAGUUCAAGUUUUCUUGU	1262
AD-1565856.1	A-2894676.1	375	asusagu(Uhd)CfAfAfguuuucuusgsa	A-2894678.1	819	VPusdCsaadGa(Agn)aacudTgAfaCfuausgsu	ACAUAGUUCAAGUUUUCUUGU	1263
AD-1565649.1	A-2894351.1	376	asusagu(Uhd)caAfGfUfuuucuugusgsa	A-2894352.1	820	VPusdCsacdAadGaaaadCuUfgaacuausgsu	ACAUAGUUCAAGUUUUCUUGUGA	1264
AD-1565650.1	A-2894353.1	377	usasguu(Chd)AfaGfUfUfuucuugugsasa	A-2894354.1	821	VPusUfscadCa(Agn)gaaaacUfuGfaacuasusg	CAUAGUUCAAGUUUUCUUGUGAU	1265
AD-1565651.1	A-2894355.1	378	usasguu(Chd)aaGfUfUfuucuugugsasa	A-2894356.1	822	VPusdTscadCadAgaaadAcUfugaacuasusg	CAUAGUUCAAGUUUUCUUGUGAU	1266
AD-1565652.1	A-2894357.1	379	asgsuuc(Ahd)AfgUfUfUfucuugugasusa	A-2894358.1	823	VPusAfsucdAc(Agn)agaaaaCfuUfgaacusasu	AUAGUUCAAGUUUUCUUGUGAUU	1267
AD-1565653.1	A-2894359.1	380	asgsuuc(Ahd)agUfUfUfucuugugasusa	A-2894360.1	824	VPusdAsucdAcdAagaadAaCfuugaacusasu	AUAGUUCAAGUUUUCUUGUGAUU	1268
AD-1565780.1	A-2894361.1	381	gsusuca(Ahd)GfuUfUfUfcuugugaususa	A-2894563.1	825	VPusAfsaudCa(C2p)aagaaaAfcUfugaacsusa	UAGUUCAAGUUUUCUUGUGAUUU	1269
AD-1565654.1	A-2894361.1	382	gsusuca(Ahd)GfuUfUfUfcuugugaususa	A-2894362.1	826	VPusAfsadTc(Agn)caagaaaAfcUfugaacsusa	UAGUUCAAGUUUUCUUGUGAUUU	1270

AD-1565655.1	A-2894363.1	383	ususcaag(Uhd)uUfUfCfuugugauususa	A-2894364.1	827	VPusAfsaadTc(Agn)caagaaAfaCfuugaascsu	AGUUCAAGUUUUCUUGUGAUUUG	1271
AD-1565781.1	A-2894365.1	384	uscsaag(Uhd)UfuUfCfUfugugauuusgsa	A-2894564.1	828	VPusCfsaadAu(C2p)acaagaAfaAfcuugasasc	GUUCAAGUUUUCUUGUGAUUUGG	1272
AD-1565656.1	A-2894365.1	385	uscsaag(Uhd)UfuUfCfUfugugauuusgsa	A-2894366.1	829	VPusCfsadAa(Tgn)cacaagaAfaAfcuugasasc	GUUCAAGUUUUCUUGUGAUUUGG	1273
AD-1565657.1	A-2894365.1	386	uscsaag(Uhd)UfuUfCfUfugugauuusgsa	A-2894367.1	830	VPusCfsaaadTc(Agn)caagaAfaAfcuugasasc	GUUCAAGUUUUCUUGUGAUUUGG	1274
AD-1565658.1	A-2894368.1	387	uscsaag(Uhd)uuUfCfUfugugauuusgsa	A-2894369.1	831	VPusdCsaadAudCacaadGaAfaacuugasasc	GUUCAAGUUUUCUUGUGAUUUGG	1275
AD-1565659.1	A-2894370.1	388	csasagu(Uhd)uuCfUfUfgugauuugsgsa	A-2894371.1	832	VPusdCscadAadTcacadAgAfaaacuugsasa	UUCAAGUUUUCUUGUGAUUUGGG	1276
AD-1565660.1	A-2894372.1	389	asasguu(Uhd)ucUfUfGfugauuuggsgsa	A-2894373.1	833	VPusdCsccdAadAucacdAaGfaaaacuusgsa	UCAAGUUUUCUUGUGAUUUGGGG	1277
AD-1565782.1	A-2894565.1	390	usgsaaa(Ahd)CfcAfUfUfgcucuugcsasa	A-2894566.1	834	VPusUfsgcdAa(G2p)agcaauGfgUfuuucasgsg	CCUGAAAACCAUUGCUCCUUGCAU	1278
AD-1565661.1	A-2894374.1	391	gsasaaa(Chd)CfaUfUfGfcucuugcasusa	A-2894375.1	835	VPusAfsugdCa(Agn)gagcaaUfgGfuuuucsasg	CUGAAAACCAUUGCUCUUGCAUG	1279
AD-1565662.1	A-2894376.1	392	gsasaaa(Chd)caUfUfGfcucuugcasusa	A-2894377.1	836	VPusdAsugdCadAgagcdAaUfgguuuucsasg	CUGAAAACCAUUGCUCUUGCAUG	1280
AD-1565663.1	A-2894378.1	393	asasaac(Chd)AfuUfGfCfucuugcausgsa	A-2894379.1	837	VPusCfsaudGc(Agn)agagcaAfuGfguuuuscsa	UGAAAACCAUUGCUCUUGCAUGU	1281
AD-1565664.1	A-2894380.1	394	asasaac(Chd)auUfGfCfucuugcausgsa	A-2894381.1	838	VPusdCsaudGcdAagagdCaAfugguuuuscsa	UGAAAACCAUUGCUCUUGCAUGU	1282
AD-1565783.1	A-2894382.1	395	asasacc(Ahd)UfuGfCfUfcuugcaugsusa	A-2894567.1	839	VPusAfscadTg(C2p)aagagcAfaUfgguuususc	GAAAACCAUUGCUCUUGCAUGUU	1283
AD-1565665.1	A-2894382.1	396	asasacc(Ahd)UfuGfCfUfcuugcaugsusa	A-2894383.1	840	VPusAfscaudGc(Agn)agagcAfaUfgguuususc	GAAAACCAUUGCUCUUGCAUGUU	1284
AD-1565784.1	A-2894568.1	397	asascca(Uhd)UfgCfUfCfuugcaugususa	A-2894569.1	841	VPusAfsacdAu(G2p)caagagCfaAfugguususu	AAAACCAUUGCUCUUGCAUGUUA	1285
AD-1565666.1	A-2894384.1	398	ascscau(Uhd)GfcUfCfUfugcauguusasa	A-2894385.1	842	VPusUfsaadCa(Tgn)gcaagaGfcAfauggususu	AAACCAUUGCUCUUGCAUGUUAC	1286

AD-1565667.1	A-2894386.1	399	cscsauug(Chd)uCfUfUfgcauguuascsa	A-2894387.1	843	VPusGfsuadAc(Agn)ugcaagAfgCfaauggsusu	AACCAUUGCUCUUGCAUGUUACA	1287
AD-1565785.1	A-2894388.1	400	csasuug(Chd)UfcUfUfGfcauguuacsasa	A-2894570.1	844	VPusUfsgudAa(C2p)augcaaGfaGfcaaugsgsu	ACCAUUGCUCUUGCAUGUUACAU	1288
AD-1565668.1	A-2894388.1	401	csasuug(Chd)UfcUfUfGfcauguuacsasa	A-2894389.1	845	VPusUfsgdTa(Agn)caugcaaGfaGfcaaugsgsu	ACCAUUGCUCUUGCAUGUUACAU	1289
AD-1565669.1	A-2894390.1	402	asusugc(Uhd)cuUfGfCfauguuacasusa	A-2894391.1	846	VPusdAsugdTadAcaugdCaAfgagcaausgsg	CCAUUGCUCUUGCAUGUUACAUG	1290
AD-1565670.1	A-2894392.1	403	ususgcu(Chd)uuGfCfAfuguuacausgsa	A-2894393.1	847	VPusdCsaudGudAacaudGcAfagagcaasusg	CAUUGCUCUUGCAUGUUACAUGG	1291
AD-1565860.1	A-2894685.1	404	ususgcu(Chd)UfuGfCfAfuguuacausgsa	A-1804746.1	848	VPusCfsaugUfaAfCfaugcAfaGfagcaasusg	CAUUGCUCUUGCAUGUUACAUGG	1292
AD-1565861.1	A-2894686.1	405	ususgca(Chd)uuGfCfAfuguuacausgsa	A-2894687.1	849	VPusdCsaudGudAacaudGcAfagugcaasusg	CAUUGCUCUUGCAUGUUACAUGG	1293
AD-1565862.1	A-2894688.1	406	ususggu(Chd)uuGfCfAfuguuacausgsa	A-2894689.1	850	VPusdCsaudGudAacaudGcAfagaccaasusg	CAUUGCUCUUGCAUGUUACAUGG	1294
AD-1565863.1	A-2894690.1	407	ususccu(Chd)uuGfCfAfuguuacausgsa	A-2894691.1	851	VPusdCsaudGudAacaudGcAfagaggaasusg	CAUUGCUCUUGCAUGUUACAUGG	1295
AD-1565864.1	A-2894692.1	408	ususgcu(Chd)UfudGcdAUfguuacausgsa	A-2894393.1	852	VPusdCsaudGudAacaudGcAfagagcaasusg	CAUUGCUCUUGCAUGUUACAUGG	1296
AD-1565866.1	A-2894685.1	409	ususgcu(Chd)UfuGfCfAfuguuacausgsa	A-2894695.1	853	VPusCfsaudGu(Agn)acaugcAfaGfagcaasusg	CAUUGCUCUUGCAUGUUACAUGG	1297
AD-1565670.2	A-2894392.1	410	ususgcu(Chd)uuGfCfAfuguuacausgsa	A-2894393.1	854	VPusdCsaudGudAacaudGcAfagagcaasusg	CAUUGCUCUUGCAUGUUACAUGG	1298
AD-1565671.1	A-2894394.1	411	usgscuc(Uhd)UfgCfAfUfguuacaugsgsa	A-2894395.1	855	VPusCfscadTg(Tgn)aacaugCfaAfgagcasasu	AUUGCUCUUGCAUGUUACAUGGU	1299
AD-1565865.1	A-2894693.1	412	gscsucu(Uhd)GfCfAfuguuacausgsa	A-2894694.1	856	VPusdCsaudGudAacaudGcAfagagcsgsg	UUGCUCUUGCAUGUUACAUGG	1300
AD-1565786.1	A-2894571.1	413	gscsucu(Uhd)GfcAfUfGfuuacauggsusa	A-2894572.1	857	VPusAfsccdAu(G2p)uaacauGfcAfagagcsasa	UUGCUCUUGCAUGUUACAUGGUU	1301
AD-1565672.1	A-2894396.1	414	csuscuug(Chd)aUfGfUfuacauggususa	A-2894397.1	858	VPusAfsacdCa(Tgn)guaacaUfgCfaagagscsa	UGCUCUUGCAUGUUACAUGGUUA	1302

AD-1565673.1	A-2894396.1	415	csuscuug(Chd)aUfGfUfuacauggususa	A-2894398.1	859	VPusdAsacdCadTguaadCaUfgcaagagscsa	UGCUCUUGCAUGUUACAUGGUUA	1303
AD-1565674.1	A-2894399.1	416	uscsuug(Chd)AfuGfUfUfacaugguusasa	A-2894400.1	860	VPusUfsaadCc(Agn)uguaacAfuGfcaagasgsc	GCUCUUGCAUGUUACAUGGUUAC	1304
AD-1565787.1	A-1577564.1	417	csusugc(Ahd)UfgUfUfAfcaugguuascsa	A-2894573.1	861	VPusGfsuadAc(C2p)auguaaCfaUfgcaagsasg	CUCUUGCAUGUUACAUGGUUACC	1305
AD-1565675.1	A-1577564.1	418	csusugc(Ahd)UfgUfUfAfcaugguuascsa	A-2894401.1	862	VPusGfsuaadCc(Agn)uguaaCfaUfgcaagsasg	CUCUUGCAUGUUACAUGGUUACC	1306
AD-1565788.1	A-1577566.1	419	ususgca(Uhd)GfuUfAfCfaugguuacscsa	A-2894574.1	863	VPusGfsgudAa(C2p)caguguaAfcAfugcaasgsa	UCUUGCAUGUUACAUGGUUACCA	1307
AD-1565676.1	A-1577566.1	420	ususgca(Uhd)GfuUfAfCfaugguuacscsa	A-2894402.1	864	VPusGfsgdTa(Agn)ccauguaAfcAfugcaasgsa	UCUUGCAUGUUACAUGGUUACCA	1308
AD-1565677.1	A-2894403.1	421	ususgca(Uhd)guUfAfCfaugguuacscsa	A-2894404.1	865	VPusdGsgudAadCcaugdTaAfcaugcaasgsa	UCUUGCAUGUUACAUGGUUACCA	1309
AD-1565678.1	A-2894405.1	422	usgscaug(Uhd)uAfCfAfugguuaccsasa	A-2894406.1	866	VPusUfsggdTa(Agn)ccauguAfaCfaugcasasg	CUUGCAUGUUACAUGGUUACCAC	1310
AD-1565679.1	A-1577580.1	423	gscsaug(Uhd)UfaCfAfUfgguuaccascsa	A-2894407.1	867	VPusGfsugdGu(Agn)accaugUfaAfcaugcsasa	UUGCAUGUUACAUGGUUACCACA	1311
AD-1565680.1	A-2894408.1	424	gscsaug(Uhd)uaCfAfUfgguuaccascsa	A-2894409.1	868	VPusdGsugdGudAaccadTgUfaacaugcsasa	UUGCAUGUUACAUGGUUACCACA	1312
AD-1565681.1	A-2894410.1	425	csasugu(Uhd)AfcAfUfGfguuaccacsasa	A-2894411.1	869	VPusUfsgudGg(Tgn)aaccauGfuAfacaugscsa	UGCAUGUUACAUGGUUACCACAA	1313
AD-1565789.1	A-2894575.1	426	asusguu(Ahd)CfaUfGfGfuuaccacasasa	A-2894576.1	870	VPusUfsugdTg(G2p)uaaccaUfgUfaacausgsc	GCAUGUUACAUGGUUACCACAAG	1314
AD-1565790.1	A-2894577.1	427	usgsuua(Chd)AfuGfGfUfuaccacaasgsa	A-2894578.1	871	VPusCfsuudGu(G2p)guaaccAfuGfuaacasusg	CAUGUUACAUGGUUACCACAAGC	1315
AD-1565682.1	A-2894412.1	428	csusccu(Chd)ugGfCfCfagcaucgasasa	A-2894413.1	872	VPusdTsucdGadTgcugdGcCfagaggagscsu	AGCUCCUCUGGCCAGCAUCGAAU	1316
AD-1565791.1	A-2894579.1	429	asusaua(Ahd)GfuAfAfGfaugcauuusasa	A-2894580.1	873	VPusUfsaadAu(G2p)caucuuAfcUfuauaususc	GAAUAUAAGUAAGAUGCAUUUAC	1317
AD-1565683.1	A-2894414.1	430	usasuaag(Uhd)aAfGfAfugcauuuascsa	A-2894415.1	874	VPusdGsuadAadTgcaudCuUfacuuauasusu	AAUAUAAGUAAGAUGCAUUUACU	1318

AD-1565684.1	A-2894416.1	431	asusaag(Uhd)aaGfAfUfgcauuuacsusa	A-2894417.1	875	VPusdAsgudAadAugcadTcUfuacuuausasu	AUAUAAGUAAGAUGCAUUUACUA	1319
AD-1565685.1	A-2894418.1	432	usasagu(Ahd)agAfUfGfcauuuacusasa	A-2894419.1	876	VPusdTsagdTadAaugcdAuCfuuacuuasusa	UAUAAGUAAGAUGCAUUUACUAC	1320
AD-1565867.1	A-2894420.1	433	asasgua(Ahd)GfaUfGfCfauuuacuascsa	A-1804926.1	877	VPusGfsuagUfaAfAfugcaUfcUfuacuusasu	AUAAGUAAGAUGCAUUUACUACA	1321
AD-1565868.1	A-2894420.1	434	asasgua(Ahd)GfaUfGfCfauuuacuascsa	A-2894696.1	878	VPusdGsuadGudAaaugdCaUfcuuacuusgsu	AUAAGUAAGAUGCAUUUACUACA	1322
AD-1565869.1	A-2894420.1	435	asasgua(Ahd)GfaUfGfCfauuuacuascsa	A-2894697.1	879	VPusGfsuadGu(Agn)aaugcaUfcUfuacuusgsu	AUAAGUAAGAUGCAUUUACUACA	1323
AD-1565870.1	A-2894420.1	436	asasgua(Ahd)GfaUfGfCfauuuacuascsa	A-2894698.1	880	VPusGfsuadGu(A2p)aaugcaUfcUfuacuusgsu	AUAAGUAAGAUGCAUUUACUACA	1324
AD-1565871.1	A-2894422.1	437	asasgua(Ahd)gaUfGfCfauuuacuascsa	A-2894697.1	881	VPusGfsuadGu(Agn)aaugcaUfcUfuacuusgsu	AUAAGUAAGAUGCAUUUACUACA	1325
AD-1565872.1	A-2894699.1	438	asasgua(Ahd)gadTgCfdAuuuacuascsa	A-2894700.1	882	VPusdGsuadGu(Agn)aaugdCaUfcUfuacuusgsu	AUAAGUAAGAUGCAUUUACUACA	1326
AD-1565873.1	A-2894422.1	439	asasgua(Ahd)gaUfGfCfauuuacuascsa	A-2894700.1	883	VPusdGsuadGu(Agn)aaugdCaUfcUfuacuusgsu	AUAAGUAAGAUGCAUUUACUACA	1327
AD-1565874.1	A-2894701.1	440	asasguu(Ahd)gaUfGfCfauuuacuascsa	A-2894702.1	884	VPusGfsuadGu(Agn)aaugcaUfcUfaacuusgsu	AUAAGUAAGAUGCAUUUACUACA	1328
AD-1565875.1	A-2894703.1	441	asasgaa(Ahd)gaUfGfCfauuuacuascsa	A-2894704.1	885	VPusGfsuadGu(Agn)aaugcaUfcUfuucuusgsu	AUAAGUAAGAUGCAUUUACUACA	1329
AD-1565876.1	A-2894705.1	442	asascua(Ahd)gaUfGfCfauuuacuascsa	A-2894706.1	886	VPusGfsuadGu(Agn)aaugcaUfcUfuaguusgsu	AUAAGUAAGAUGCAUUUACUACA	1330
AD-1565686.1	A-2894420.1	443	asasgua(Ahd)GfaUfGfCfauuuacuascsa	A-2894421.1	887	VPusGfsuadGu(Agn)aaugcaUfcUfuacuusasu	AUAAGUAAGAUGCAUUUACUACA	1331
AD-1565687.1	A-2894422.1	444	asasgua(Ahd)gaUfGfCfauuuacuascsa	A-2894423.1	888	VPusdGsuadGudAaaugdCaUfcuuacuusasu	AUAAGUAAGAUGCAUUUACUACA	1332
AD-1565688.1	A-2894424.1	445	asgsuaag(Ahd)uGfCfAfuuuacuacsasa	A-2894425.1	889	VPusUfsgudAg(Tgn)aaaugcAfuCfuuacususa	UAAGUAAGAUGCAUUUACUACAG	1333
AD-1565877.1	A-2894707.1	446	gsusaag(Ahd)UfGfCfauuuacuascsa	A-2894708.1	890	VPusGfsuadGu(Agn)aaugcaUfcUfuacsusu	AAGUAAGAUGCAUUUACUACA	1334

AD-1565689.1	A-2894426.1	447	ususggc(Uhd)UfcUfAfAfugcuucagsasa	A-2894427.1	891	VPusUfscudGa(Agn)gcauuaGfaAfgccaascsu	AGUUGGCUUCUAAUGCUUCAGAU	1335
AD-1565792.1	A-2894428.1	448	csususcu(Ahd)AfuGfCfUfucagauagsasa	A-2894581.1	892	VPusUfscudAu(C2p)ugaagcAfuUfagaagscsc	GGCUUCUAAUGCUUCAGAUAGAA	1336
AD-1565690.1	A-2894428.1	449	csususcu(Ahd)AfuGfCfUfucagauagsasa	A-2894429.1	893	VPusUfscdTa(Tgn)cugaagcAfuUfagaagscsc	GGCUUCUAAUGCUUCAGAUAGAA	1337
AD-1565691.1	A-2894428.1	450	csususcu(Ahd)AfuGfCfUfucagauagsasa	A-2894430.1	894	VPusUfscuadTc(Tgn)gaagcAfuUfagaagscsc	GGCUUCUAAUGCUUCAGAUAGAA	1338

表2B. 未經例示性人類MYOC siRNA修飾之單股及雙螺旋體序列

第1欄指示雙螺旋體名稱；雙螺旋體名稱中之十進制小數點之後的數字僅指生產批號。第2欄指示有義序列名稱。第3欄指示第4欄之序列的序列ID。第4欄提供適用於本文所述之雙螺旋體之有義股的未修飾序列。第5欄提供第4欄之有義股之目標mRNA (NM_000261.2)中的位置。第6欄指示反義序列名稱。第7欄指示第8欄之序列的序列ID。第8欄提供適用於本文所述之雙螺旋體的反義股序列，其未指定化學修飾。第9欄指示與第8欄之反義股互補之目標mRNA (NM_000261.2)中的位置。

雙螺旋體名稱	有義序列名稱	Seq ID NO: (有義)	有義序列(5'-3')	NM_000261.2中的mRNA目標範圍	反義序列名稱	Seq ID NO: (反義)	反義序列(5'-3')	NM_000261.2中的mRNA目標範圍
AD-1565444.1	A-2893965.1	1339	CUCUCAGCACAGCAGAGCUUA	29-49	A-2893966.1	1783	UAAGCTCUGCUGUGCUGAGAGGU	27-49
AD-1565445.1	A-2893965.1	1340	CUCUCAGCACAGCAGAGCUUA	29-49	A-2893967.1	1784	UAAGCTCTGCUGUGCUGAGAGGU	27-49
AD-1565692.1	A-2893965.1	1341	CUCUCAGCACAGCAGAGCUUA	29-49	A-2894431.1	1785	UAAGCUCUGCUGUGCUGAGAGGU	27-49
AD-1565446.1	A-2893968.1	1342	UCUCAGCACAGCAGAGCUUUA	30-50	A-2893969.1	1786	UAAAGCTCUGCUGUGCUGAGAGG	28-50

AD-1565447.1	A-2893970.1	1343	CAGCAGAGCUUUCCAGAGGAA	38-58	A-2893971.1	1787	UUCCTCTGGAAAGCUCUGCUGUG	36-58
AD-1565448.1	A-2893972.1	1344	AAUGAGGUUCUUCUGUGCACA	77-97	A-2893973.1	1788	UGUGCACAGAAGAACCUCAUUGC	75-97
AD-1565693.1	A-2893972.1	1345	AAUGAGGUUCUUCUGUGCACA	77-97	A-2894432.1	1789	UGUGCACAGAAGAACCUCAUUGC	75-97
AD-1565449.1	A-2893974.1	1346	AUGAGGUUCUUCUGUGCACGA	78-98	A-2893975.1	1790	UCGUGCACAGAAGAACCUCAUUG	76-98
AD-1565450.1	A-2893976.1	1347	UGAGGUUCUUCUGUGCACGUA	79-99	A-2893977.1	1791	UACGUGCACAGAAGAACCUCAUU	77-99
AD-1565694.1	A-2893976.1	1348	UGAGGUUCUUCUGUGCACGUA	79-99	A-2894433.1	1792	UACGTGCACAGAAGAACCUCAUU	77-99
AD-1565695.1	A-2894434.1	1349	GAGGUUCUUCUGUGCACGUUA	80-100	A-2894435.1	1793	UAACGUGCACAGAAGAACCUCAU	78-100
AD-1193175.5	A-2058874.1	1350	AGGUUCUUCUGUGCACGUUGA	81-101	A-1801665.1	1794	UCAACGUGCACAGAAGAACCUCA	79-101
AD-1565793.1	A-2893978.1	1351	AGGUUCUUCUGUGCACGUUGA	81-101	A-2894582.1	1795	UCAACGTGCACAGAAGAACCUCG	79-101
AD-1565795.1	A-2058874.1	1352	AGGUUCUUCUGUGCACGUUGA	81-101	A-2894585.1	1796	UCAACGTGCACAGAAGAACCUCG	79-101
AD-1565796.1	A-2058874.1	1353	AGGUUCUUCUGUGCACGUUGA	81-101	A-2894586.1	1797	UCAACGTGCACAGAAGAACCUCG	79-101
AD-1565797.1	A-2894587.1	1354	AGGUACUUCUGUGCACGUUGA	81-101	A-2894588.1	1798	UCAACGTGCACAGAAGUACCUCG	79-101
AD-1565798.1	A-2894589.1	1355	AGGAUCUUCUGUGCACGUUGA	81-101	A-2894590.1	1799	UCAACGTGCACAGAAGAUCCUCG	79-101
AD-1565799.1	A-2894591.1	1356	AGCUUCUUCUGUGCACGUUGA	81-101	A-2894592.1	1800	UCAACGTGCACAGAAGAAGCUCG	79-101
AD-1565451.1	A-2893978.1	1357	AGGUUCUUCUGUGCACGUUGA	81-101	A-2893979.1	1801	UCAACGTGCACAGAAGAACCUCA	79-101
AD-1565452.1	A-2893980.1	1358	GGUUCUUCUGUGCACGUUGCA	82-102	A-2893981.1	1802	UGCAACGUGCACAGAAGAACCUC	80-102
AD-1565696.1	A-2894436.1	1359	GGUUCUUCUGUGCACGUUGCA	82-102	A-2894437.1	1803	UGCAACGUGCACAGAAGAACCUC	80-102

AD-1565794.1	A-2894583.1	1360	GUUCUUCUGUGCACGUUGA	83-101	A-2894584.1	1804	UCAACGTGCACAGAAGAACCU	81-101
AD-1565453.1	A-2893982.1	1361	GUUCUUCUGUGCACGUUGCUA	83-103	A-2893983.1	1805	UAGCAACGUGCACAGAAGAACCU	81-103
AD-1565454.1	A-2893984.1	1362	UUCUUCUGUGCACGUUGCUGA	84-104	A-2893985.1	1806	UCAGCAACGUGCACAGAAGAACC	82-104
AD-1565455.1	A-2893986.1	1363	UCUUCUGUGCACGUUGCUGCA	85-105	A-2893987.1	1807	UGCAGCAACGUGCACAGAAGAAC	83-105
AD-1565456.1	A-2893988.1	1364	UCUUCUGUGCACGUUGCUGCA	85-105	A-2893989.1	1808	UGCAGCAACGUGCACAGAAGAAC	83-105
AD-1565457.1	A-2893990.1	1365	CUUCUGUGCACGUUGCUGCAA	86-106	A-2893991.1	1809	UUGCAGCAACGUGCACAGAAGAA	84-106
AD-1565697.1	A-2893990.1	1366	CUUCUGUGCACGUUGCUGCAA	86-106	A-2894438.1	1810	UUGCAGCAACGUGCACAGAAGAA	84-106
AD-1565698.1	A-2894439.1	1367	UUCUGUGCACGUUGCUGCAGA	87-107	A-2894440.1	1811	UCUGCAGCAACGUGCACAGAAGA	85-107
AD-1565458.1	A-2893992.1	1368	UCUGUGCACGUUGCUGCAGCA	88-108	A-2893993.1	1812	UGCUGCAGCAACGUGCACAGAAG	86-108
AD-1565459.1	A-2893994.1	1369	CUGUGCACGUUGCUGCAGCUA	89-109	A-2893995.1	1813	UAGCUGCAGCAACGUGCACAGAA	87-109
AD-1565699.1	A-2893994.1	1370	CUGUGCACGUUGCUGCAGCUA	89-109	A-2894441.1	1814	UAGCTGCAGCAACGUGCACAGAA	87-109
AD-1565700.1	A-2894442.1	1371	UGUGCACGUUGCUGCAGCUUA	90-110	A-2894443.1	1815	UAAGCUGCAGCAACGUGCACAGA	88-110
AD-1565460.1	A-2893996.1	1372	GUGCACGUUGCUGCAGCUUUA	91-111	A-2893997.1	1816	UAAAGCTGCAGCAACGUGCACAG	89-111
AD-1565461.1	A-2893998.1	1373	GCACGUUGCUGCAGCUUUGGA	93-113	A-2893999.1	1817	UCCAAAGCUGCAGCAACGUGCAC	91-113
AD-1565462.1	A-2894000.1	1374	CACGUUGCUGCAGCUUUGGGA	94-114	A-2894001.1	1818	UCCCAAAGCUGCAGCAACGUGCA	92-114
AD-1565701.1	A-2894444.1	1375	GAGAUGCCAGCUGUCCAGCUA	117-137	A-2894445.1	1819	UAGCTGGACAGCUGGCAUCUCAG	115-137
AD-1565463.1	A-2894002.1	1376	GAUGCCAGCUGUCCAGCUGCA	119-139	A-2894003.1	1820	UGCAGCTGGACAGCUGGCAUCUC	117-139

AD-1565464.1	A-2894004.1	1377	CUGUCCAGCUGCUGCUUCUGA	127-147	A-2894005.1	1821	UCAGAAGCAGCAGCUGGACAGCU	125-147
AD-1565465.1	A-2894006.1	1378	CCAGCUGCUGCUUCUGGCCUA	131-151	A-2894007.1	1822	UAGGCCAGAAGCAGCAGCUGGAC	129-151
AD-1565466.1	A-2894008.1	1379	CUGGCCUGCCUGGUGUGGGAA	144-164	A-2894009.1	1823	UUCCCACACCAGGCAGGCCAGAA	142-164
AD-1565467.1	A-2894008.1	1380	CUGGCCUGCCUGGUGUGGGAA	144-164	A-2894010.1	1824	UUCCCACACCAGGCAGGCCAGAA	142-164
AD-1565702.1	A-2894008.1	1381	CUGGCCUGCCUGGUGUGGGAA	144-164	A-2894446.1	1825	UUCCCACACCAGGCAGGCCAGAA	142-164
AD-1565468.1	A-2894011.1	1382	UGGCCUGCCUGGUGUGGGAUA	145-165	A-2894012.1	1826	UAUCCCACACCAGGCAGGCCAGA	143-165
AD-1565469.1	A-2894013.1	1383	GCCUGCCUGGUGUGUGAUGUA	147-167	A-2894014.1	1827	UACATCACACACCAGGCAGGCCA	145-167
AD-1565703.1	A-2894447.1	1384	GCCUGCCUGGUGUGGGAUGUA	147-167	A-2894448.1	1828	UACATCCCACACCAGGCAGGCCA	145-167
AD-1565704.1	A-2894449.1	1385	AGAGUGGCCGAUGCCAGUAUA	205-225	A-2894450.1	1829	UAUACUGGCAUCGGCCACUCUGG	203-225
AD-1565705.1	A-2894451.1	1386	AGUGUGGCCAGUCCCAAUGAA	231-251	A-2894452.1	1830	UUCATUGGGACUGGCCACACUGA	229-251
AD-1565470.1	A-2894015.1	1387	GUGUGGCCAGUCCCAAUGAAA	232-252	A-2894016.1	1831	UUUCAUTGGGACUGGCCACACUG	230-252
AD-1565471.1	A-2894015.1	1388	GUGUGGCCAGUCCCAAUGAAA	232-252	A-2894017.1	1832	UTUCAUTGGGACUGGCCACACUG	230-252
AD-1565472.1	A-2894018.1	1389	GCCAGGCCAUGUCAGUCAUCA	271-291	A-2894019.1	1833	UGATGACUGACAUGGCCUGGCUC	269-291
AD-1565473.1	A-2894018.1	1390	GCCAGGCCAUGUCAGUCAUCA	271-291	A-2894020.1	1834	UGAUGACTGACAUGGCCUGGCUC	269-291
AD-1565706.1	A-2894018.1	1391	GCCAGGCCAUGUCAGUCAUCA	271-291	A-2894453.1	1835	UGAUGACUGACAUGGCCUGGCUC	269-291
AD-1565474.1	A-2894021.1	1392	GGCCAUGUCAGUCAUCCAUAA	275-295	A-2894022.1	1836	UUAUGGAUGACUGACAUGGCCUG	273-295
AD-1565707.1	A-2894454.1	1393	GACCUGGAGGCCACCAAAGCA	327-347	A-2894455.1	1837	UGCUTUGGUGGCCUCCAGGUCUA	325-347

AD-1565475.1	A-2894023.1	1394	CUGGAGGCCACCAAAGCUCGA	330-350	A-2894024.1	1838	UCGAGCTUUGGUGGCCUCCAGGU	328-350
AD-1565476.1	A-2894025.1	1395	GAAACCCAAACCAGAGAGUUA	471-491	A-2894026.1	1839	UAACTCTCUGGUUUGGGUUUCCA	469-491
AD-1565477.1	A-2894027.1	1396	CAGCAACCUCCUCCGAGACAA	503-523	A-2894028.1	1840	UUGTCTCGGAGGAGGUUGCUGUA	501-523
AD-1565708.1	A-2894027.1	1397	CAGCAACCUCCUCCGAGACAA	503-523	A-2894456.1	1841	UUGUCUCGGAGGAGGUUGCUGUA	501-523
AD-1565478.1	A-2894029.1	1398	GCAACCUCCUCCGAGACAAGA	505-525	A-2894030.1	1842	UCUTGTCUCGGAGGAGGUUGCUG	503-525
AD-1565479.1	A-2894029.1	1399	GCAACCUCCUCCGAGACAAGA	505-525	A-2894031.1	1843	UCUUGTCTCGGAGGAGGUUGCUG	503-525
AD-1565709.1	A-2894029.1	1400	GCAACCUCCUCCGAGACAAGA	505-525	A-2894457.1	1844	UCUUGUCUCGGAGGAGGUUGCUG	503-525
AD-1565480.1	A-2894032.1	1401	AGACAAGUCAGUUCUGGAGGA	518-538	A-2894033.1	1845	UCCUCCAGAACTGACUUGUCUCG	516-538
AD-1565481.1	A-2894034.1	1402	CAAGUCAGUUCUGGAGGAAGA	521-541	A-2894035.1	1846	UCUUCCTCCAGAACUGACUUGUC	519-541
AD-1565482.1	A-2894036.1	1403	GUCAGUUCUGGAGGAAGAGAA	524-544	A-2894037.1	1847	UUCUCUTCCUCCAGAACUGACUU	522-544
AD-1565483.1	A-2894038.1	1404	AGAAUCUGGCCAGGAGGUUGA	568-588	A-2894039.1	1848	UCAACCTCCUGGCCAGAUUCUCA	566-588
AD-1565484.1	A-2894040.1	1405	UGGCCAGGAGGUUGGAAAGCA	574-594	A-2894041.1	1849	UGCTUTCCAACCUCCUGGCCAGA	572-594
AD-1565710.1	A-2894040.1	1406	UGGCCAGGAGGUUGGAAAGCA	574-594	A-2894458.1	1850	UGCUTUCCAACCUCCUGGCCAGA	572-594
AD-1565711.1	A-2894459.1	1407	CAGCCAGGAGGUAGCAAGGCA	596-616	A-2894460.1	1851	UGCCTUGCUACCUCCUGGCUGCU	594-616
AD-1565485.1	A-2894042.1	1408	UGCCACCAGGCUCCAGAGAAA	661-681	A-2894043.1	1852	UUUCTCTGGAGCCUGGUGGCACA	659-681
AD-1565486.1	A-2894044.1	1409	AAUUUGGACACUUUGGCCUUA	693-713	A-2894045.1	1853	UAAGGCCAAAGUGUCCAAAUUCC	691-713
AD-1565712.1	A-2894044.1	1410	AAUUUGGACACUUUGGCCUUA	693-713	A-2894461.1	1854	UAAGGCCAAAGUGUCCAAAUUCC	691-713

AD-1565713.1	A-2894462.1	1411	ACACUUUGGCCUUCCAGGAAA	700-720	A-2894463.1	1855	UUUCCUGGAAGGCCAAAGUGUCC	698-720
AD-1565487.1	A-2894046.1	1412	CUUUGGCCUUCCAGGAACUGA	703-723	A-2894047.1	1856	UCAGTUCCUGGAAGGCCAAAGUG	701-723
AD-1565714.1	A-2894048.1	1413	AGGAACUGAAGUCCGAGCUAA	715-735	A-2894464.1	1857	UUAGCUCGGACUUCAGUUCCUGG	713-735
AD-1565488.1	A-2894048.1	1414	AGGAACUGAAGUCCGAGCUAA	715-735	A-2894049.1	1858	UUAGCTCGGACUUCAGUUCCUGG	713-735
AD-1565715.1	A-2894465.1	1415	GAAGUCCGAGCUAACUGAAGA	722-742	A-2894466.1	1859	UCUUCAGUUAGCUCGGACUUCAG	720-742
AD-1565716.1	A-2894467.1	1416	GCUAACUGAAGUUCCUGCUUA	731-751	A-2894468.1	1860	UAAGCAGGAACUUCAGUUAGCUC	729-751
AD-1565489.1	A-2894050.1	1417	CUAACUGAAGUUCCUGCUUCA	732-752	A-2894051.1	1861	UGAAGCAGGAACUUCAGUUAGCU	730-752
AD-1565717.1	A-2894469.1	1418	GAAGUUCCUGCUUCCCGAAUA	738-758	A-2894470.1	1862	UAUUCGGGAAGCAGGAACUUCAG	736-758
AD-1565718.1	A-2894052.1	1419	GAGAACUAGUUUGGGUAGGAA	814-834	A-2894471.1	1863	UUCCTACCCAAACUAGUUCUCCA	812-834
AD-1565490.1	A-2894052.1	1420	GAGAACUAGUUUGGGUAGGAA	814-834	A-2894053.1	1864	UUCCUACCCAAACUAGUUCUCCA	812-834
AD-1565719.1	A-2894054.1	1421	ACUAGUUUGGGUAGGAGAGCA	818-838	A-2894472.1	1865	UGCUCUCCUACCCAAACUAGUUC	816-838
AD-1565491.1	A-2894054.1	1422	ACUAGUUUGGGUAGGAGAGCA	818-838	A-2894055.1	1866	UGCTCTCUACCCAAACUAGUUC	816-837
AD-1565720.1	A-2894473.1	1423	GGGUAGGAGAGCCUCUCACGA	826-846	A-2894474.1	1867	UCGUGAGAGGCUCUCCUACCCAA	824-846
AD-1565721.1	A-2894475.1	1424	GUAGGAGAGCCUCUCACGCUA	828-848	A-2894476.1	1868	UAGCGUGAGAGGCUCUCCUACCC	826-848
AD-1565492.1	A-2894056.1	1425	GUAGGAGAGCCUCUCACGCUA	828-848	A-2894057.1	1869	UAGCGUGAGAGGCUCUCCUACCC	826-848
AD-1565493.1	A-2894058.1	1426	UAGGAGAGCCUCUCACGCUGA	829-849	A-2894059.1	1870	UCAGCGTGAGAGGCUCUCCUACC	827-849
AD-1565722.1	A-2894477.1	1427	AGGAGAGCCUCUCACGCUGAA	830-850	A-2894478.1	1871	UUCAGCGUGAGAGGCUCUCCUAC	828-850

AD-1565723.1	A-2894060.1	1428	GCCUCUCACGCUGAGAACAGA	836-856	A-2894479.1	1872	UCUGTUCUCAGCGUGAGAGGCUC	834-856
AD-1565494.1	A-2894060.1	1429	GCCUCUCACGCUGAGAACAGA	836-856	A-2894061.1	1873	UCUGUTCUCAGCGUGAGAGGCUC	834-856
AD-1565495.1	A-2894060.1	1430	GCCUCUCACGCUGAGAACAGA	836-856	A-2894062.1	1874	UCUGUTCTCAGCGUGAGAGGCUC	834-856
AD-1565724.1	A-2894480.1	1431	CACGCUGAGAACAGCAGAAAA	842-862	A-2894481.1	1875	UUUUCUGCUGUUCUCAGCGUGAG	840-862
AD-1565496.1	A-2894063.1	1432	ACGCUGAGAACAGCAGAAACA	843-863	A-2894064.1	1876	UGUUTCTGCUGUUCUCAGCGUGA	841-863
AD-1565725.1	A-2894065.1	1433	CGCUGAGAACAGCAGAAACAA	844-864	A-2894482.1	1877	UUGUTUCUGCUGUUCUCAGCGUG	842-864
AD-1565497.1	A-2894065.1	1434	CGCUGAGAACAGCAGAAACAA	844-864	A-2894066.1	1878	UUGTUTCUGCUGUUCUCAGCGUG	842-864
AD-1565498.1	A-2894067.1	1435	GCUGAGAACAGCAGAAACAAA	845-865	A-2894068.1	1879	UUUGTUTCUGCUGUUCUCAGCGU	843-865
AD-1565499.1	A-2894069.1	1436	CUGAGAACAGCAGAAACAAUA	846-866	A-2894070.1	1880	UAUUGUTUCUGCUGUUCUCAGCG	844-866
AD-1565500.1	A-2894071.1	1437	UGAGAACAGCAGAAACAAUUA	847-867	A-2894072.1	1881	UAAUTGTUUCUGCUGUUCUCAGC	845-867
AD-1565726.1	A-2894483.1	1438	GAGAACAGCAGAAACAAUUAA	848-868	A-2894484.1	1882	UUAATUGUUUCUGCUGUUCUCAG	846-868
AD-1565501.1	A-2894073.1	1439	AGAACAGCAGAAACAAUUACA	849-869	A-2894074.1	1883	UGUAAUTGUUUCUGCUGUUCUCA	847-869
AD-1565502.1	A-2894075.1	1440	AGAACAGCAGAAACAAUUACA	849-869	A-2894076.1	1884	UGUAAUTGUUUCUGCUGUUCUCA	847-869
AD-1565503.1	A-2894077.1	1441	GAACAGCAGAAACAAUUACUA	850-870	A-2894078.1	1885	UAGUAATUGUUTCUGCUGUUCUC	848-870
AD-1565801.1	A-1991726.1	1442	AACAGCAGAAACAAUUACUGA	851-871	A-2894595.1	1886	UCAGTAAUUGUUUCUGCUGUUCU	849-871
AD-1565802.1	A-1991726.1	1443	AACAGCAGAAACAAUUACUGA	851-871	A-2894596.1	1887	UCAGTAAUUGUUUCUGCUGUUCU	849-871
AD-1565803.1	A-2894597.1	1444	AACACCAGAAACAAUUACUGA	851-871	A-2894598.1	1888	UCAGTAAUUGUTUCUGGUGUUCU	849-871

AD-1565804.1	A-2894599.1	1445	AACUGCAGAAACAAUUACUGA	851-871	A-2894600.1	1889	UCAGTAAUUGUTUCUGCAGUUCU	849-871
AD-1565805.1	A-2894601.1	1446	AAGAGCAGAAACAAUUACUGA	851-871	A-2894602.1	1890	UCAGTAAUUGUTUCUGCUCUUCU	849-871
AD-1073418.5	A-1991726.1	1447	AACAGCAGAAACAAUUACUGA	851-871	A-1802980.1	1891	UCAGUAAUUGUUUCUGCUGUUCU	849-871
AD-1565504.1	A-2894079.1	1448	AACAGCAGAAACAAUUACUGA	851-871	A-2894080.1	1892	UCAGTAAUUGUTUCUGCUGUUCU	849-871
AD-1565504.2	A-2894079.1	1449	AACAGCAGAAACAAUUACUGA	851-871	A-2894080.1	1893	UCAGTAAUUGUTUCUGCUGUUCU	849-871
AD-1565505.1	A-2894081.1	1450	ACAGCAGAAACAAUUACUGGA	852-872	A-2894082.1	1894	UCCAGUAAUUGTUUCUGCUGUUC	850-872
AD-1565800.1	A-2894593.1	1451	CAGCAGAAACAAUUACUGA	853-871	A-2894594.1	1895	UCAGTAAUUGUTUCUGCUGUU	851-871
AD-1565506.1	A-2894083.1	1452	CAGCAGAAACAAUUACUGGCA	853-873	A-2894084.1	1896	UGCCAGTAAUUGUUUCUGCUGUU	851-873
AD-1565727.1	A-2894485.1	1453	AGCAGAAACAAUUACUGGCAA	854-874	A-2894486.1	1897	UUGCCAGUAAUUGUUUCUGCUGU	852-874
AD-1565507.1	A-2894085.1	1454	GCAGAAACAAUUACUGGCAAA	855-875	A-2894086.1	1898	UUUGCCAGUAAUUGUUUCUGCUG	853-875
AD-1565728.1	A-1577510.1	1455	CAGAAACAAUUACUGGCAAGA	856-876	A-2894487.1	1899	UCUUGCCAGUAAUUGUUUCUGCU	854-876
AD-1565508.1	A-1577510.1	1456	CAGAAACAAUUACUGGCAAGA	856-876	A-2894087.1	1900	UCUUGCCAGUAAUUGUUUCUGCU	854-876
AD-1565509.1	A-2894088.1	1457	AGAAACAAUUACUGUCAAGUA	857-877	A-2894089.1	1901	UACUTGACAGUAAUUGUUUCUGC	855-877
AD-1565730.1	A-2894490.1	1458	GAAACAAUUACUGGCAAGUAA	858-878	A-2894491.1	1902	UUACTUGCCAGUAAUUGUUUCUG	856-878
AD-1565510.1	A-2894090.1	1459	AAACAAUUACUGGCAAGUAUA	859-879	A-2894091.1	1903	UAUACUTGCCAGUAAUUGUUUCU	857-879
AD-1565511.1	A-2894092.1	1460	AACAAUUACUGGCAAGUAUGA	860-880	A-2894093.1	1904	UCAUACTUGCCAGUAAUUGUUUC	858-880
AD-1565512.1	A-2894094.1	1461	AACAAUUACUGGCAAGUAUGA	860-880	A-2894095.1	1905	UCAUACTUGCCAGUAAUUGUUUC	858-880

AD-1565731.1	A-2894096.1	1462	GGCAAGUAUGGUGUGUGGAUA	870-890	A-2894492.1	1906	UAUCCACACACCAUACUUGCCAG	868-890
AD-1565513.1	A-2894096.1	1463	GGCAAGUAUGGUGUGUGGAUA	870-890	A-2894097.1	1907	UAUCCACACACCAUACUUGCCAG	868-890
AD-1565514.1	A-2894096.1	1464	GGCAAGUAUGGUGUGUGGAUA	870-890	A-2894098.1	1908	UAUCCACACACCAUACUUGCCAG	868-890
AD-1565732.1	A-2894099.1	1465	CAAGUAUGGUGUGUGGAUGCA	872-892	A-2894493.1	1909	UGCATCCACACACCAUACUUGCC	870-892
AD-1565515.1	A-2894099.1	1466	CAAGUAUGGUGUGUGGAUGCA	872-892	A-2894100.1	1910	UGCAUCCACACACCAUACUUGCC	870-892
AD-1565516.1	A-2894101.1	1467	UGAGUAUGACCUCAUCAGCCA	974-994	A-2894102.1	1911	UGGCTGAUGAGGUCAUACUCAAA	972-994
AD-1565733.1	A-2894494.1	1468	GAGUAUGACCUCAUCAGCCAA	975-995	A-2894495.1	1912	UUGGCUGAUGAGGUCAUACUCAA	973-995
AD-1565517.1	A-2894103.1	1469	AGUAUGACCUCAUCAGCCAGA	976-996	A-2894104.1	1913	UCUGGCTGAUGAGGUCAUACUCA	974-996
AD-1565734.1	A-2894105.1	1470	GUAUGACCUCAUCAGCCAGUA	977-997	A-2894496.1	1914	UACUGGCUGAUGAGGUCAUACUC	975-997
AD-1565518.1	A-2894105.1	1471	GUAUGACCUCAUCAGCCAGUA	977-997	A-2894106.1	1915	UACUGGCTGAUGAGGUCAUACUC	975-997
AD-1565735.1	A-2894497.1	1472	UAUGACCUCAUCAGCCAGUUA	978-998	A-2894498.1	1916	UAACTGGCUGAUGAGGUCAUACU	976-998
AD-1565736.1	A-2894499.1	1473	AUGACCUCAUCAGCCAGUUUA	979-999	A-2894500.1	1917	UAAACUGGCUGAUGAGGUCAUAC	977-999
AD-1565519.1	A-2894107.1	1474	UGACCUCAUCAGCCAGUUUAA	980-1000	A-2894108.1	1918	UUAAACTGGCUGAUGAGGUCAUA	978-1000
AD-1565520.1	A-2894109.1	1475	GACCUCAUCAGCCAGUUUAUA	981-1001	A-2894110.1	1919	UAUAAACUGGCTGAUGAGGUCAU	979-1001
AD-1565521.1	A-2894111.1	1476	ACCUCAUCAGCCAGUUUAUGA	982-1002	A-2894112.1	1920	UCAUAAACUGGCUGAUGAGGUCA	980-1002
AD-1244360.3	A-2298063.1	1477	CCUCAUCAGCCAGUUUAUGCA	983-1003	A-1803173.1	1921	UGCAUAAACUGGCUGAUGAGGUC	981-1003
AD-1565522.1	A-2894113.1	1478	CCUCAUCAGCCAGUUUAUGCA	983-1003	A-2894114.1	1922	UGCATAAACUGGCUGAUGAGGUC	981-1003

AD-1565806.1	A-2298063.1	1479	CCUCAUCAGCCAGUUUA UGCA	983-1003	A-2894603.1	1923	UGCATAAACUGGCUGAU GAGGUC	981-1003
AD-1565807.1	A-2298063.1	1480	CCUCAUCAGCCAGUUUA UGCA	983-1003	A-2894604.1	1924	UGCATAAACUGGCUGAU GAGGUC	981-1003
AD-1565808.1	A-2894113.1	1481	CCUCAUCAGCCAGUUUA UGCA	983-1003	A-2894605.1	1925	UGCATAAACUGGCUGAU GAGGUC	981-1003
AD-1565809.1	A-2894606.1	1482	CCUCAUCAGCCAGUUUA UGCA	983-1003	A-2894603.1	1926	UGCATAAACUGGCUGAU GAGGUC	981-1003
AD-1565810.1	A-2894607.1	1483	CCUCAUCAGCCAGUUUA UGCA	983-1003	A-2894608.1	1927	UGCATAAACUGGCUGAU GAGGUC	981-1003
AD-1565812.1	A-2894611.1	1484	CCUCUUCAGCCAGUUUA UGCA	983-1003	A-2894612.1	1928	UGCATAAACUGGCUGAA GAGGUC	981-1003
AD-1565813.1	A-2894613.1	1485	CCUGAUCAGCCAGUUUA UGCA	983-1003	A-2894614.1	1929	UGCATAAACUGGCUGAU CAGGUC	981-1003
AD-1565814.1	A-2894615.1	1486	CCACAUCAGCCAGUUUA UGCA	983-1003	A-2894616.1	1930	UGCATAAACUGGCUGAU GUGGUC	981-1003
AD-1565522.2	A-2894113.1	1487	CCUCAUCAGCCAGUUUA UGCA	983-1003	A-2894114.1	1931	UGCATAAACUGGCUGAU GAGGUC	981-1003
AD-1565523.1	A-2894115.1	1488	CUCAUCAGCCAGUUUAU GCAA	984-1004	A-2894116.1	1932	UTGCAUAAACUGGCUGA UGAGGU	982-1004
AD-1565811.1	A-2894609.1	1489	UCAUCAGCCAGUUUAUG CA	985-1003	A-2894610.1	1933	UGCATAAACUGGCUGAU GAGG	983-1003
AD-1565524.1	A-2894117.1	1490	UCAUCAGCCAGUUUAUG CAGA	985-1005	A-2894118.1	1934	UCUGCATAAACUGGCUG AUGAGG	983-1005
AD-1565525.1	A-2894119.1	1491	UCAUCAGCCAGUUUAUG CAGA	985-1005	A-2894120.1	1935	UCUGCATAAACTGGCUG AUGAGG	983-1005
AD-1565526.1	A-2894121.1	1492	CAUCAGCCAGUUUAUGC AGGA	986-1006	A-2894122.1	1936	UCCUGCAUAAACUGGCU GAUGAG	984-1006
AD-1565737.1	A-2894123.1	1493	AUCAGCCAGUUUAUGCA GGGA	987-1007	A-2894501.1	1937	UCCCTGCAUAAACUGGC UGAUGA	985-1007
AD-1565527.1	A-2894123.1	1494	AUCAGCCAGUUUAUGCA GGGA	987-1007	A-2894124.1	1938	UCCCUGCAUAAACUGGC UGAUGA	985-1007
AD-1565738.1	A-2894502.1	1495	UCAGCCAGUUUAUGCAG GGCA	988-1008	A-2894503.1	1939	UGCCCUGCAUAAACUGG CUGAUG	986-1008

AD-1565528.1	A-2894125.1	1496	CAGCCAGUUUAUGCAGGGCUA	989-1009	A-2894126.1	1940	UAGCCCTGCAUAAACUGGCUGAU	987-1009
AD-1565739.1	A-2894127.1	1497	AGCCAGUUUAUGCAGGGCUAA	990-1010	A-2894504.1	1941	UUAGCCCUGCAUAAACUGGCUGA	988-1010
AD-1565529.1	A-2894127.1	1498	AGCCAGUUUAUGCAGGGCUAA	990-1010	A-2894128.1	1942	UUAGCCCTGCAUAAACUGGCUGA	988-1010
AD-1565740.1	A-2894505.1	1499	GCCAGUUUAUGCAGGGCUACA	991-1011	A-2894506.1	1943	UGUAGCCCUGCAUAAACUGGCUG	989-1011
AD-1565530.1	A-2894129.1	1500	GCCAGUUUAUGCAGUGCUACA	991-1011	A-2894130.1	1944	UGUAGCACUGCAUAAACUGGCUG	989-1011
AD-1565741.1	A-2894507.1	1501	CCAGUUUAUGCAGGGCUACCA	992-1012	A-2894508.1	1945	UGGUAGCCCUGCAUAAACUGGCU	990-1012
AD-1565531.1	A-2894131.1	1502	CCAGUUUAUGCAGGUCUACCA	992-1012	A-2894132.1	1946	UGGUAGACCUGCAUAAACUGGCU	990-1012
AD-1565532.1	A-2894133.1	1503	UGCAGGGCUACCCUUCUAAGA	1000-1020	A-2894134.1	1947	UCUUAGAAGGGTAGCCCUGCAUA	998-1020
AD-1565533.1	A-2894135.1	1504	GGGUGCUGUGGUGUACUCGGA	1052-1072	A-2894136.1	1948	UCCGAGTACACCACAGCACCCGU	1050-1072
AD-1565534.1	A-2894137.1	1505	GGGUGCUGUGGUGUACUCGGA	1052-1072	A-2894138.1	1949	UCCGAGTACACCACAGCACCCGU	1050-1072
AD-1565535.1	A-2894139.1	1506	GAGCCUCUAUUUCCAGGGCGA	1073-1093	A-2894140.1	1950	UCGCCCTGGAAAUAGAGGCUCCC	1071-1093
AD-1565536.1	A-2894141.1	1507	GAGCCUCUAUUUCCAGGGCGA	1073-1093	A-2894142.1	1951	UCGCCCTGGAAAUAGAGGCUCCC	1071-1093
AD-1565537.1	A-2894143.1	1508	CCUCUAUUUCCAGGGCGCUGA	1076-1096	A-2894144.1	1952	UCAGCGCCCUGGAAAUAGAGGCU	1074-1096
AD-1565742.1	A-2894145.1	1509	UUCCAGGGCGCUGAGUCCAGA	1083-1103	A-2894509.1	1953	UCUGGACUCAGCGCCCUGGAAAU	1081-1103
AD-1565538.1	A-2894145.1	1510	UUCCAGGGCGCUGAGUCCAGA	1083-1103	A-2894146.1	1954	UCUGGACUCAGCGCCCUGGAAAU	1081-1103
AD-1565539.1	A-2894145.1	1511	UUCCAGGGCGCUGAGUCCAGA	1083-1103	A-2894147.1	1955	UCUGGACTCAGCGCCCUGGAAAU	1081-1103
AD-1565540.1	A-2894148.1	1512	AGGGCGCUGAGUCCAGAACUA	1087-1107	A-2894149.1	1956	UAGUTCTGGACUCAGCGCCCUGG	1085-1107

AD-1565743.1	A-2894150.1	1513	GGGCGCUGAGUCCAGAACUGA	1088-1108	A-2894510.1	1957	UCAGTUCUGGACUCAGCGCCCUG	1086-1108
AD-1565541.1	A-2894150.1	1514	GGGCGCUGAGUCCAGAACUGA	1088-1108	A-2894151.1	1958	UCAGUTCUGGACUCAGCGCCCUG	1086-1108
AD-1565542.1	A-2894152.1	1515	GGGCGCUGAGUCCAGAACUGA	1088-1108	A-2894153.1	1959	UCAGTUCUGGACUCAGCGCCCUG	1086-1108
AD-1565543.1	A-2894154.1	1516	GGCGCUGAGUCCAGAACUGUA	1089-1109	A-2894155.1	1960	UACAGUTCUGGACUCAGCGCCCU	1087-1109
AD-1565544.1	A-2894156.1	1517	GCGCUGAGUCCAGAACUGUCA	1090-1110	A-2894157.1	1961	UGACAGTUCUGGACUCAGCGCCC	1088-1110
AD-1565744.1	A-2894511.1	1518	CGCUGAGUCCAGAACUGUCAA	1091-1111	A-2894512.1	1962	UUGACAGUUCUGGACUCAGCGCC	1089-1111
AD-1565545.1	A-2894158.1	1519	GCUGAGUCCAGAACUGUCAUA	1092-1112	A-2894159.1	1963	UAUGACAGUUCUGGACUCAGCGC	1090-1112
AD-1565745.1	A-1577552.1	1520	CUGAGUCCAGAACUGUCAUAA	1093-1113	A-2894513.1	1964	UUAUGACAGUUCUGGACUCAGCG	1091-1113
AD-1565546.1	A-1577552.1	1521	CUGAGUCCAGAACUGUCAUAA	1093-1113	A-2894160.1	1965	UUATGACAGUUCUGGACUCAGCG	1091-1113
AD-1565547.1	A-1577552.1	1522	CUGAGUCCAGAACUGUCAUAA	1093-1113	A-2894161.1	1966	UUAUGACAGUUCUGGACUCAGCG	1091-1113
AD-1565548.1	A-2894162.1	1523	UGAGUCCAGAACUGUCAUAAA	1094-1114	A-2894163.1	1967	UUUATGACAGUUCUGGACUCAGC	1092-1114
AD-1565746.1	A-1577518.1	1524	GAGUCCAGAACUGUCAUAAGA	1095-1115	A-2894514.1	1968	UCUUAUGACAGUUCUGGACUCAG	1093-1115
AD-1565549.1	A-2894164.1	1525	GAGUCCAGAACUGUCAUAAGA	1095-1115	A-2894165.1	1969	UCUUAUGACAGTUCUGGACUCAG	1093-1115
AD-1565550.1	A-2894166.1	1526	AGUCCAGAACUGUCAUAAGAA	1096-1116	A-2894167.1	1970	UUCUTATGACAGUUCUGGACUCA	1094-1116
AD-1565551.1	A-2894168.1	1527	AGUCCAGAACUGUCAUAAGAA	1096-1116	A-2894169.1	1971	UTCUTATGACAGUUCUGGACUCA	1094-1116
AD-1244365.3	A-2324726.1	1528	GUCCAGAACUGUCAUAAGAUA	1097-1117	A-1803353.1	1972	UAUCUUAUGACAGUUCUGGACUC	1095-1117
AD-1565552.1	A-2894170.1	1529	GUCCAGAACUGUCAUAAGAUA	1097-1117	A-2894171.1	1973	UAUCTUAUGACAGUUCUGGACUC	1095-1117

AD-1565553.1	A-2894170.1	1530	GUCCAGAACUGUCAUAAGAUA	1097-1117	A-2894172.1	1974	UAUCTUAUGACAGUUCUGGACUC	1095-1117
AD-1565815.1	A-2894170.1	1531	GUCCAGAACUGUCAUAAGAUA	1097-1117	A-2894617.1	1975	UAUCTUAUGACAGUUCUGGACUC	1095-1117
AD-1565816.1	A-2894170.1	1532	GUCCAGAACUGUCAUAAGAUA	1097-1117	A-2894618.1	1976	UAUCTUAUGACAGUUCUGGACUC	1095-1117
AD-1565818.1	A-2894621.1	1533	GUCCUGAACUGUCAUAAGAUA	1097-1117	A-2894622.1	1977	UAUCTUAUGACAGUUCAGGACUC	1095-1117
AD-1565819.1	A-2894623.1	1534	GUCGAGAACUGUCAUAAGAUA	1097-1117	A-2894624.1	1978	UAUCTUAUGACAGUUCUCGACUC	1095-1117
AD-1565820.1	A-2894625.1	1535	GUGCAGAACUGUCAUAAGAUA	1097-1117	A-2894626.1	1979	UAUCTUAUGACAGUUCUGGACUC	1095-1117
AD-1565552.2	A-2894170.1	1536	GUCCAGAACUGUCAUAAGAUA	1097-1117	A-2894171.1	1980	UAUCTUAUGACAGUUCUGGACUC	1095-1117
AD-1565553.2	A-2894170.1	1537	GUCCAGAACUGUCAUAAGAUA	1097-1117	A-2894172.1	1981	UAUCTUAUGACAGUUCUGGACUC	1095-1117
AD-1565554.1	A-2894173.1	1538	UCCAGAACUGUCAUAAGAUAA	1098-1118	A-2894174.1	1982	UUAUCUTAUGACAGUUCUGGACU	1096-1118
AD-1565817.1	A-2894619.1	1539	CCAGAACUGUCAUAAGAUA	1099-1117	A-2894620.1	1983	UAUCTUAUGACAGUUCUGGGC	1097-1117
AD-1565555.1	A-2894175.1	1540	CCAGAACUGUCAUAAGAUAUA	1099-1119	A-2894176.1	1984	UAUATCTUAUGACAGUUCUGGAC	1097-1119
AD-1565747.1	A-2894177.1	1541	CAGAACUGUCAUAAGAUAUGA	1100-1120	A-2894515.1	1985	UCAUAUCUUAUGACAGUUCUGGA	1098-1120
AD-1565556.1	A-2894177.1	1542	CAGAACUGUCAUAAGAUAUGA	1100-1120	A-2894178.1	1986	UCATATCUUAUGACAGUUCUGGA	1098-1120
AD-1565557.1	A-2894179.1	1543	CAGAACUGUCAUAAGAUAUGA	1100-1120	A-2894180.1	1987	UCAUAUCUUAUGACAGUUCUGGA	1098-1120
AD-1565558.1	A-2894181.1	1544	AGAACUGUCAUAAGAUAUGAA	1101-1121	A-2894182.1	1988	UUCATATCUUAUGACAGUUCUGG	1099-1121
AD-1565559.1	A-2894183.1	1545	AGAACUGUCAUAAGAUAUGAA	1101-1121	A-2894184.1	1989	UTCATATCUUATGACAGUUCUGG	1099-1121
AD-1565560.1	A-2894185.1	1546	GAACUGUCAUAAGAUAUGAGA	1102-1122	A-2894186.1	1990	UCUCAUAUCUUAUGACAGUUCUG	1100-1122

AD-1565561.1	A-2894187.1	1547	AACUGUCAUAAGAUAUGAGCA	1103-1123	A-2894188.1	1991	UGCUCATAUCUUAUGACAGUUCU	1101-1123
AD-1565562.1	A-2894189.1	1548	ACUGUCAUAAGAUAUGAGCUA	1104-1124	A-2894190.1	1992	UAGCTCAUAUCUUAUGACAGUUC	1102-1124
AD-1565748.1	A-2894191.1	1549	CUGUCAUAAGAUAUGAGCUGA	1105-1125	A-2894516.1	1993	UCAGCUCAUAUCUUAUGACAGUU	1103-1125
AD-1565563.1	A-2894191.1	1550	CUGUCAUAAGAUAUGAGCUGA	1105-1125	A-2894192.1	1994	UCAGCTCAUAUCUUAUGACAGUU	1103-1125
AD-1565564.1	A-2894191.1	1551	CUGUCAUAAGAUAUGAGCUGA	1105-1125	A-2894193.1	1995	UCAGCTCAUAUCUUAUGACAGUU	1103-1125
AD-1565565.1	A-2894194.1	1552	UGUCAUAAGAUAUGAGCUGAA	1106-1126	A-2894195.1	1996	UUCAGCTCAUAUCUUAUGACAGU	1104-1126
AD-1565566.1	A-2894196.1	1553	CAUAAGAUAUGAGCUGAAUAA	1109-1129	A-2894197.1	1997	UUAUTCAGCUCAUAUCUUAUGAC	1107-1129
AD-1565567.1	A-2894198.1	1554	CUGAAUACCGAGACAGUGAAA	1122-1142	A-2894199.1	1998	UUUCACTGUCUCGGUAUUCAGCU	1120-1142
AD-1565568.1	A-2894200.1	1555	UACCGAGACAGUGAAGGCUGA	1127-1147	A-2894201.1	1999	UCAGCCTUCACUGUCUCGGUAUU	1125-1147
AD-1565569.1	A-2894202.1	1556	UACCGAGACAGUGAAGGCUGA	1127-1147	A-2894203.1	2000	UCAGCCTUCACTGUCUCGGUAUU	1125-1147
AD-1565749.1	A-2894204.1	1557	ACAGUGAAGGCUGAGAAGGAA	1134-1154	A-2894517.1	2001	UUCCTUCUCAGCCUUCACUGUCU	1132-1154
AD-1565570.1	A-2894204.1	1558	ACAGUGAAGGCUGAGAAGGAA	1134-1154	A-2894205.1	2002	UUCCUTCUCAGCCUUCACUGUCU	1132-1154
AD-1565571.1	A-2894204.1	1559	ACAGUGAAGGCUGAGAAGGAA	1134-1154	A-2894206.1	2003	UUCCUTCTCAGCCUUCACUGUCU	1132-1154
AD-1565750.1	A-2894518.1	1560	UGAGAAGGAAAUCCCUGGAGA	1145-1165	A-2894519.1	2004	UCUCCAGGGAUUUCCUUCUCAGC	1143-1165
AD-1565573.1	A-2894209.1	1561	GCCAAAGGUGCCAUUGUCCUA	1266-1286	A-2894210.1	2005	UAGGACAAUGGCACCUUUGGCCU	1264-1286
AD-1565751.1	A-2894211.1	1562	CCAAACUGAACCCAGAGAAUA	1288-1308	A-2894520.1	2006	UAUUCUCUGGGUUCAGUUUGGAG	1286-1308
AD-1565574.1	A-2894211.1	1563	CCAAACUGAACCCAGAGAAUA	1288-1308	A-2894212.1	2007	UAUTCTCUGGGUUCAGUUUGGAG	1286-1308

AD-1565575.1	A-2894211.1	1564	CCAAACUGAACCCAGAGAAUA	1288-1308	A-2894213.1	2008	UAUUCTCTGGGUUCAGUUUGGAG	1286-1308
AD-1565576.1	A-2894214.1	1565	CAAACUGAACCCAGAGAAUCA	1289-1309	A-2894215.1	2009	UGAUTCTCUGGGUUCAGUUUGGA	1287-1309
AD-1565752.1	A-2894216.1	1566	UCCGUAAGCAGUCAGUCGCCA	1339-1359	A-2894521.1	2010	UGGCGACUGACUGCUUACGGAUG	1337-1359
AD-1565577.1	A-2894216.1	1567	UCCGUAAGCAGUCAGUCGCCA	1339-1359	A-2894217.1	2011	UGGCGACUGACUGCUUACGGAUG	1337-1359
AD-1565578.1	A-2894216.1	1568	UCCGUAAGCAGUCAGUCGCCA	1339-1359	A-2894218.1	2012	UGGCGACTGACUGCUUACGGAUG	1337-1359
AD-1565579.1	A-2894219.1	1569	UCCGUAAGCAGUCAGUCGCCA	1339-1359	A-2894220.1	2013	UGGCGACUGACTGCUUACGGAUG	1337-1359
AD-1565753.1	A-2894522.1	1570	UAAGCAGUCAGUCGCCAAUGA	1343-1363	A-2894523.1	2014	UCAUTGGCGACUGACUGCUUACG	1341-1363
AD-1565580.1	A-2894221.1	1571	CAGUCAGUCGCCAAUGCCUUA	1347-1367	A-2894222.1	2015	UAAGGCAUUGGCGACUGACUGCU	1345-1367
AD-1565754.1	A-2894524.1	1572	UCAGUCGCCAAUGCCUUCAUA	1350-1370	A-2894525.1	2016	UAUGAAGGCAUUGGCGACUGACU	1348-1370
AD-1565581.1	A-2894223.1	1573	AGUCGCCAAUGCCUUCAUCAA	1352-1372	A-2894224.1	2017	UUGATGAAGGCAUUGGCGACUGA	1350-1372
AD-1565582.1	A-2894225.1	1574	GCCAAUGCCUUCAUCAUCUGA	1356-1376	A-2894226.1	2018	UCAGAUGAUGAAGGCAUUGGCGA	1354-1376
AD-1565755.1	A-2894227.1	1575	CCUUCAUCAUCUGUGGCACCA	1363-1383	A-2894526.1	2019	UGGUGCCACAGAUGAUGAAGGCA	1361-1383
AD-1565583.1	A-2894227.1	1576	CCUUCAUCAUCUGUGGCACCA	1363-1383	A-2894228.1	2020	UGGUGCCACAGAUGAUGAAGGCA	1361-1383
AD-1565584.1	A-2894229.1	1577	CUGUGGCACCUUGUACACCGA	1373-1393	A-2894230.1	2021	UCGGTGTACAAGGUGCCACAGAU	1371-1393
AD-1565756.1	A-2894231.1	1578	CUACCGUCAACUUUGCUUAUA	1417-1437	A-2894527.1	2022	UAUAAGCAAAGUUGACGGUAGCA	1415-1437
AD-1565585.1	A-2894231.1	1579	CUACCGUCAACUUUGCUUAUA	1417-1437	A-2894232.1	2023	UAUAAGCAAAGUUGACGGUAGCA	1415-1437
AD-1073420.3	A-1991728.1	1580	UACCGUCAACUUUGCUUAUGA	1418-1438	A-1806295.1	2024	UCAUAAGCAAAGUUGACGGUAGC	1416-1438

AD-1244366.3	A-1991728.1	1581	UACCGUCAACUUUGCUUAUGA	1418-1438	A-1803954.1	2025	UCAUAAGCAAAGUUGACGGUAGC	1416-1438
AD-1565757.1	A-1991728.1	1582	UACCGUCAACUUUGCUUAUGA	1418-1438	A-2894528.1	2026	UCAUAAGCAAAGUUGACGGUAGC	1416-1438
AD-1565821.1	A-1991728.1	1583	UACCGUCAACUUUGCUUAUGA	1418-1438	A-2894627.1	2027	UCATAAGCAAAGUUGACGGUAGC	1416-1438
AD-1565822.1	A-1991728.1	1584	UACCGUCAACUUUGCUUAUGA	1418-1438	A-2894628.1	2028	UCAUAAGCAAAGUUGACGGUAGC	1416-1438
AD-1565824.1	A-2894631.1	1585	UACCCUCAACUUUGCUUAUGA	1418-1438	A-2894632.1	2029	UCAUAAGCAAAGUUGAGGGUAGC	1416-1438
AD-1565825.1	A-2894633.1	1586	UACGGUCAACUUUGCUUAUGA	1418-1438	A-2894634.1	2030	UCAUAAGCAAAGUUGACCGUAGC	1416-1438
AD-1565826.1	A-2894635.1	1587	UAGCGUCAACUUUGCUUAUGA	1418-1438	A-2894636.1	2031	UCAUAAGCAAAGUUGACGCUAGC	1416-1438
AD-1565757.2	A-1991728.1	1588	UACCGUCAACUUUGCUUAUGA	1418-1438	A-2894528.1	2032	UCAUAAGCAAAGUUGACGGUAGC	1416-1438
AD-1565586.1	A-2894233.1	1589	UACCGUCAACUUUGCUUAUGA	1418-1438	A-2894234.1	2033	UCAUAAGCAAAGUUGACGGUAGC	1416-1438
AD-1565587.1	A-2324727.1	1590	ACCGUCAACUUUGCUUAUGAA	1419-1439	A-2894235.1	2034	UUCATAAGCAAAGUUGACGGUAG	1417-1439
AD-1565588.1	A-2894236.1	1591	ACCGUCAACUUUGCUUAUGAA	1419-1439	A-2894237.1	2035	UTCATAAGCAAAGUUGACGGUAG	1417-1439
AD-1565823.1	A-2894629.1	1592	CCGUCAACUUUGCUUAUGA	1420-1438	A-2894630.1	2036	UCAUAAGCAAAGUUGACGGUG	1418-1438
AD-1565589.1	A-2894238.1	1593	CCGUCAACUUUGCUUAUGACA	1420-1440	A-2894239.1	2037	UGUCAUAAGCAAAGUUGACGGUA	1418-1440
AD-1565590.1	A-2894240.1	1594	CGUCAACUUUGCUUAUGACAA	1421-1441	A-2894241.1	2038	UUGUCATAAGCAAAGUUGACGGU	1419-1441
AD-1565591.1	A-2894242.1	1595	GUCAACUUUGCUUAUGACACA	1422-1442	A-2894243.1	2039	UGUGTCAUAAGCAAAGUUGACGG	1420-1442
AD-1565758.1	A-2894244.1	1596	UCAACUUUGCUUAUGACACAA	1423-1443	A-2894529.1	2040	UUGUGUCAUAAGCAAAGUUGACG	1421-1443
AD-1565592.1	A-2894244.1	1597	UCAACUUUGCUUAUGACACAA	1423-1443	A-2894245.1	2041	UUGTGTCAUAAGCAAAGUUGACG	1421-1443

AD-1565594.1	A-2894247.1	1598	CAACUUUGCUUAUGACACAGA	1424-1444	A-2894248.1	2042	UCUGTGTCAUAAGCAAAGUUGAC	1422-1444
AD-1565759.1	A-2894530.1	1599	AACUUUGCUUAUGACACAGGA	1425-1445	A-2894531.1	2043	UCCUGUGUCAUAAGCAAAGUUGA	1423-1445
AD-1565595.1	A-2894249.1	1600	ACUUUGCUUAUGACACAGGCA	1426-1446	A-2894250.1	2044	UGCCTGTGUCAUAAGCAAAGUUG	1424-1446
AD-1565760.1	A-2894532.1	1601	CUUUGCUUAUGACACAGGCAA	1427-1447	A-2894533.1	2045	UUGCCUGUGUCAUAAGCAAAGUU	1425-1447
AD-1565761.1	A-2894534.1	1602	ACAGGCACAGGUAUCAGCAAA	1440-1460	A-2894535.1	2046	UUUGCUGAUACCUGUGCCUGUGU	1438-1460
AD-1565596.1	A-2894251.1	1603	AUAAGUACAGCAGCAUGAUUA	1489-1509	A-2894252.1	2047	UAAUCATGCUGCUGUACUUAUAG	1487-1509
AD-1565597.1	A-2894253.1	1604	UAAGUACAGCAGCAUGAUUGA	1490-1510	A-2894254.1	2048	UCAATCAUGCUGCUGUACUUAUA	1488-1510
AD-1565762.1	A-2894255.1	1605	AAGUACAGCAGCAUGAUUGAA	1491-1511	A-2894536.1	2049	UUCAAUCAUGCUGCUGUACUUAU	1489-1511
AD-1565598.1	A-2894255.1	1606	AAGUACAGCAGCAUGAUUGAA	1491-1511	A-2894256.1	2050	UUCAATCAUGCUGCUGUACUUAU	1489-1511
AD-1565599.1	A-2894255.1	1607	AAGUACAGCAGCAUGAUUGAA	1491-1511	A-2894257.1	2051	UUCAATCAUGCUGCUGUACUUAU	1489-1511
AD-1565600.1	A-2894258.1	1608	AGUACAGCAGCAUGAUUGACA	1492-1512	A-2894259.1	2052	UGUCAATCAUGCUGCUGUACUUA	1490-1512
AD-1565601.1	A-2894260.1	1609	AGUACAGCAGCAUGAUUGACA	1492-1512	A-2894261.1	2053	UGUCAATCAUGCUGCUGUACUUA	1490-1512
AD-1565602.1	A-2894262.1	1610	GUACAGCAGCAUGAUUGACUA	1493-1513	A-2894263.1	2054	UAGUCAAUCAUGCUGCUGUACUU	1491-1513
AD-1565827.1	A-2894637.1	1611	GUACAGCAGCAUGAUUGACUA	1493-1513	A-1804098.1	2055	UAGUCAAUCAUGCUGCUGUACUU	1491-1513
AD-1565828.1	A-2894262.1	1612	GUACAGCAGCAUGAUUGACUA	1493-1513	A-2894638.1	2056	UAGUCAAUCAUGCUGCUGUACUU	1491-1513
AD-1565829.1	A-2894262.1	1613	GUACAGCAGCAUGAUUGACUA	1493-1513	A-2894639.1	2057	UAGUCAAUCAUGCUGCUGUACUU	1491-1513
AD-1565830.1	A-2894262.1	1614	GUACAGCAGCAUGAUUGACUA	1493-1513	A-2894640.1	2058	UAGUCAAUCAUGCUGCUGUACUU	1491-1513

AD-1565831.1	A-2894262.1	1615	GUACAGCAGCAUGAUUGACUA	1493-1513	A-2894641.1	2059	UAGUCAAUCAUGCUGCUGUACUU	1491-1513
AD-1565833.1	A-2894644.1	1616	GUACUGCAGCAUGAUUGACUA	1493-1513	A-2894645.1	2060	UAGUCAAUCAUGCUGCAGUACUU	1491-1513
AD-1565834.1	A-2894646.1	1617	GUAGAGCAGCAUGAUUGACUA	1493-1513	A-2894647.1	2061	UAGUCAAUCAUGCUGCUCUACUU	1491-1513
AD-1565835.1	A-2894648.1	1618	GUUCAGCAGCAUGAUUGACUA	1493-1513	A-2894649.1	2062	UAGUCAAUCAUGCUGCUGAACUU	1491-1513
AD-1565602.2	A-2894262.1	1619	GUACAGCAGCAUGAUUGACUA	1493-1513	A-2894263.1	2063	UAGUCAAUCAUGCUGCUGUACUU	1491-1513
AD-1565603.1	A-2894264.1	1620	UACAGCAGCAUGAUUGACUAA	1494-1514	A-2894265.1	2064	UUAGTCAAUCAUGCUGCUGUACU	1492-1514
AD-1565832.1	A-2894642.1	1621	ACAGCAGCAUGAUUGACUA	1495-1513	A-2894643.1	2065	UAGUCAAUCAUGCUGCUGUGC	1493-1513
AD-1565763.1	A-2894266.1	1622	ACAGCAGCAUGAUUGACUACA	1495-1515	A-2894537.1	2066	UGUAGUCAAUCAUGCUGCUGUAC	1493-1515
AD-1565604.1	A-2894266.1	1623	ACAGCAGCAUGAUUGACUACA	1495-1515	A-2894267.1	2067	UGUAGTCAAUCAUGCUGCUGUAC	1493-1515
AD-1565605.1	A-2894266.1	1624	ACAGCAGCAUGAUUGACUACA	1495-1515	A-2894268.1	2068	UGUAGTCAAUCAUGCUGCUGUAC	1493-1515
AD-1565606.1	A-2894269.1	1625	CAGCAGCAUGAUUGACUACAA	1496-1516	A-2894270.1	2069	UUGUAGTCAAUCAUGCUGCUGUA	1494-1516
AD-1565764.1	A-2894538.1	1626	AGCAGCAUGAUUGACUACAAA	1497-1517	A-2894539.1	2070	UUUGTAGUCAAUCAUGCUGCUGU	1495-1517
AD-1565607.1	A-2894271.1	1627	GCAGCAUGAUUGACUACAACA	1498-1518	A-2894272.1	2071	UGUUGUAGUCAAUCAUGCUGCUG	1496-1518
AD-1565608.1	A-2894273.1	1628	CAGCAUGAUUGACUACAACCA	1499-1519	A-2894274.1	2072	UGGUTGTAGUCAAUCAUGCUGCU	1497-1519
AD-1565609.1	A-2894275.1	1629	GCAUGAUUGACUACAACCCCA	1501-1521	A-2894276.1	2073	UGGGGUTGUAGUCAAUCAUGCUG	1499-1521
AD-1565766.1	A-2894279.1	1630	AGCUCUUUGCCUGGGACAACA	1531-1551	A-2894542.1	2074	UGUUGUCCCAGGCAAAGAGCUUC	1529-1551
AD-1565611.1	A-2894279.1	1631	AGCUCUUUGCCUGGGACAACA	1531-1551	A-2894280.1	2075	UGUTGTCCCAGGCAAAGAGCUUC	1529-1551

AD-1565767.1	A-2894281.1	1632	GCCUGGGACAACUUGAACAUA	1539-1559	A-2894543.1	2076	UAUGUCAAGUUGUCCCAGGCAA	1537-1559
AD-1565612.1	A-2894281.1	1633	GCCUGGGACAACUUGAACAUA	1539-1559	A-2894282.1	2077	UAUGUCAAGUUGUCCCAGGCAA	1537-1559
AD-1565613.1	A-2894281.1	1634	GCCUGGGACAACUUGAACAUA	1539-1559	A-2894283.1	2078	UAUGUCAAGUUGUCCCAGGCAA	1537-1559
AD-1565614.1	A-2894284.1	1635	CUGGGACAACUUGAACAUGGA	1541-1561	A-2894285.1	2079	UCCATGTUCAAGUUGUCCCAGGC	1539-1561
AD-1565768.1	A-2894544.1	1636	UGGGACAACUUGAACAUGGUA	1542-1562	A-2894545.1	2080	UACCAUGUUCAAGUUGUCCCAGG	1540-1562
AD-1565615.1	A-2894286.1	1637	GGGACAACUUGAACAUGGUCA	1543-1563	A-2894287.1	2081	UGACCATGUUCAAGUUGUCCCAG	1541-1563
AD-1565616.1	A-2894288.1	1638	GGGACAACUUGAACAUGGUCA	1543-1563	A-2894289.1	2082	UGACCATGUUCAAGUUGUCCCAG	1541-1563
AD-1565617.1	A-2894290.1	1639	GGACAACUUGAACAUGGUCAA	1544-1564	A-2894291.1	2083	UUGACCAUGUUCAAGUUGUCCCA	1542-1564
AD-1565769.1	A-2894292.1	1640	GACAACUUGAACAUGGUCACA	1545-1565	A-2894546.1	2084	UGUGACCAUGUUCAAGUUGUCCC	1543-1565
AD-1565618.1	A-2894292.1	1641	GACAACUUGAACAUGGUCACA	1545-1565	A-2894293.1	2085	UGUGACCAUGUUCAAGUUGUCCC	1543-1565
AD-1565770.1	A-2894294.1	1642	ACAACUUGAACAUGGUCACUA	1546-1566	A-2894547.1	2086	UAGUGACCAUGUUCAAGUUGUCC	1544-1566
AD-1565619.1	A-2894294.1	1643	ACAACUUGAACAUGGUCACUA	1546-1566	A-2894295.1	2087	UAGTGACCAUGUUCAAGUUGUCC	1544-1566
AD-1565620.1	A-2894296.1	1644	CAACUUGAACAUGGUCACUUA	1547-1567	A-2894297.1	2088	UAAGTGACCAUGUUCAAGUUGUC	1545-1567
AD-1565771.1	A-2894548.1	1645	AACUUGAACAUGGUCACUUAA	1548-1568	A-2894549.1	2089	UUAAGUGACCAUGUUCAAGUUGU	1546-1568
AD-1565621.1	A-1577540.1	1646	ACUUGAACAUGGUCACUUAUA	1549-1569	A-2894298.1	2090	UAUAAGTGACCAUGUUCAAGUUG	1547-1569
AD-1565772.1	A-1577508.1	1647	CUUGAACAUGGUCACUUAUGA	1550-1570	A-2894550.1	2091	UCAUAAGUGACCAUGUUCAAGUU	1548-1570
AD-1565836.1	A-1577508.1	1648	CUUGAACAUGGUCACUUAUGA	1550-1570	A-2894300.1	2092	UCAUAAGUGACCAUGUUCAAGUU	1548-1570

AD-1565837.1	A-1577508.1	1649	CUUGAACAUGGUCACUUAUGA	1550-1570	A-2894650.1	2093	UCATAAGUGACCAUGUUCAAGUU	1548-1570
AD-1565838.1	A-1577508.1	1650	CUUGAACAUGGUCACUUAUGA	1550-1570	A-2894651.1	2094	UCAUAAGUGACCAUGUUCAAGUU	1548-1570
AD-1565840.1	A-2894654.1	1651	CUUGUACAUGGUCACUUAUGA	1550-1570	A-2894655.1	2095	UCAUAAGUGACCAUGUACAAGUU	1548-1570
AD-1565841.1	A-2894656.1	1652	CUUCAACAUGGUCACUUAUGA	1550-1570	A-2894657.1	2096	UCAUAAGUGACCAUGUUGAAGUU	1548-1570
AD-1565842.1	A-2894658.1	1653	CUAGAACAUGGUCACUUAUGA	1550-1570	A-2894659.1	2097	UCAUAAGUGACCAUGUUCUAGUU	1548-1570
AD-822899.17	A-1577508.1	1654	CUUGAACAUGGUCACUUAUGA	1550-1570	A-1577509.1	2098	UCAUAAGUGACCAUGUUCAAGUU	1548-1570
AD-1565772.2	A-1577508.1	1655	CUUGAACAUGGUCACUUAUGA	1550-1570	A-2894550.1	2099	UCAUAAGUGACCAUGUUCAAGUU	1548-1570
AD-1565622.1	A-2894299.1	1656	CUUGAACAUGGUCACUUAUGA	1550-1570	A-2894300.1	2100	UCAUAAGUGACCAUGUUCAAGUU	1548-1570
AD-1565843.1	A-1577562.1	1657	UUGAACAUGGUCACUUAUGAA	1551-1571	A-2894660.1	2101	UUCATAAGUGACCAUGUUCAAGU	1549-1571
AD-1565844.1	A-1577562.1	1658	UUGAACAUGGUCACUUAUGAA	1551-1571	A-2894661.1	2102	UUCATAAGUGACCAUGUUCAAGU	1549-1571
AD-1565845.1	A-1577562.1	1659	UUGAACAUGGUCACUUAUGAA	1551-1571	A-2894662.1	2103	UTCATAAGUGACCAUGUUCAAGU	1549-1571
AD-1565846.1	A-2894663.1	1660	UUGAACAUGGUCACUUAUGAA	1551-1571	A-2894662.1	2104	UTCATAAGUGACCAUGUUCAAGU	1549-1571
AD-1565848.1	A-2894666.1	1661	UUGAUCAUGGUCACUUAUGAA	1551-1571	A-2894667.1	2105	UUCATAAGUGACCAUGAUCAAGU	1549-1571
AD-1565849.1	A-2894668.1	1662	UUGUACAUGGUCACUUAUGAA	1551-1571	A-2894669.1	2106	UUCATAAGUGACCAUGUACAAGU	1549-1571
AD-1565850.1	A-2894670.1	1663	UUCAACAUGGUCACUUAUGAA	1551-1571	A-2894671.1	2107	UUCATAAGUGACCAUGUUGAAGU	1549-1571
AD-822926.4	A-1577562.1	1664	UUGAACAUGGUCACUUAUGAA	1551-1571	A-1577563.1	2108	UUCAUAAGUGACCAUGUUCAAGU	1549-1571
AD-1565623.1	A-2894301.1	1665	UUGAACAUGGUCACUUAUGAA	1551-1571	A-2894302.1	2109	UTCATAAGUGACCAUGUUCAAGU	1549-1571

AD-1565839.1	A-2894652.1	1666	UGAACAUGGUCACUUAUGA	1552-1570	A-2894653.1	2110	UCAUAAGUGACCAUGUUCAGG	1550-1570
AD-1565624.1	A-2894303.1	1667	UGAACAUGGUCACUUAUGACA	1552-1572	A-2894304.1	2111	UGUCAUAAGUGACCAUGUUCAAG	1550-1572
AD-1565847.1	A-2894664.1	1668	GAACAUGGUCACUUAUGAA	1553-1571	A-2894665.1	2112	UUCATAAGUGACCAUGUUCGG	1551-1571
AD-1565625.1	A-2894305.1	1669	GAACAUGGUCACUUAUGACAA	1553-1573	A-2894306.1	2113	UUGUCATAAGUGACCAUGUUCAA	1551-1573
AD-1565626.1	A-2894307.1	1670	AACAUGGUCACUUAUGACAUA	1554-1574	A-2894308.1	2114	UAUGTCAUAAGUGACCAUGUUCA	1552-1574
AD-1565773.1	A-2894309.1	1671	ACAUGGUCACUUAUGACAUCA	1555-1575	A-2894551.1	2115	UGAUGUCAUAAGUGACCAUGUUC	1553-1575
AD-1565627.1	A-2894309.1	1672	ACAUGGUCACUUAUGACAUCA	1555-1575	A-2894310.1	2116	UGATGTCAUAAGUGACCAUGUUC	1553-1575
AD-1565628.1	A-2894309.1	1673	ACAUGGUCACUUAUGACAUCA	1555-1575	A-2894311.1	2117	UGAUGTCAUAAGUGACCAUGUUC	1553-1575
AD-1565629.1	A-2894312.1	1674	CAUGGUCACUUAUGACAUCAA	1556-1576	A-2894313.1	2118	UUGATGTCAUAAGUGACCAUGUU	1554-1576
AD-1565774.1	A-2894552.1	1675	AUGGUCACUUAUGACAUCAAA	1557-1577	A-2894553.1	2119	UUUGAUGUCAUAAGUGACCAUGU	1555-1577
AD-1565630.1	A-2894314.1	1676	UGGUCACUUAUGACAUCAAGA	1558-1578	A-2894315.1	2120	UCUUGATGUCAUAAGUGACCAUG	1556-1578
AD-1565631.1	A-2894316.1	1677	GGUCACUUAUGACAUCAAGCA	1559-1579	A-2894317.1	2121	UGCUTGAUGUCAUAAGUGACCAU	1557-1579
AD-1565775.1	A-2894554.1	1678	GUCACUUAUGACAUCAAGCUA	1560-1580	A-2894555.1	2122	UAGCTUGAUGUCAUAAGUGACCA	1558-1580
AD-1565632.1	A-2894318.1	1679	GCAGAAGGAGAUGCUCAGGGA	1619-1639	A-2894319.1	2123	UCCCTGAGCAUCUCCUUCUGCCA	1617-1639
AD-1565776.1	A-2894556.1	1680	AAGGGAGAGCCAGCCAGCCAA	1659-1679	A-2894557.1	2124	UUGGCUGGCUGGCUCUCCCUUCA	1657-1679
AD-1565777.1	A-2894558.1	1681	GAUGAACAUGGUCACCAUCUA	1727-1747	A-2894559.1	2125	UAGATGGUGACCAUGUUCAUCCU	1725-1747
AD-1565634.1	A-2894322.1	1682	GCAUUUAUGGGAUGUUUAAUA	1816-1836	A-2894323.1	2126	UAUUAAACAUCCCAUAAAUGCUG	1814-1836

AD-1565778.1	A-2894324.1	1683	UGUUUAAUGACAUAGUUCAAA	1828-1848	A-2894560.1	2127	UUUGAACUAUGUCAUUAAACAUC	1826-1848
AD-1565635.1	A-2894324.1	1684	UGUUUAAUGACAUAGUUCAAA	1828-1848	A-2894325.1	2128	UUUGAACUAUGUCAUUAAACAUC	1826-1848
AD-1565636.1	A-2894324.1	1685	UGUUUAAUGACAUAGUUCAAA	1828-1848	A-2894326.1	2129	UUUGAACTAUGUCAUUAAACAUC	1826-1848
AD-1565637.1	A-2894327.1	1686	GUUUAAUGACAUAGUUCAAGA	1829-1849	A-2894328.1	2130	UCUUGAACUAUGUCAUUAAACAU	1827-1849
AD-1565638.1	A-2894329.1	1687	GUUUAAUGACAUAGUUCAAGA	1829-1849	A-2894330.1	2131	UCUUGAACUAUGUCAUUAAACAU	1827-1849
AD-1565639.1	A-2894331.1	1688	UUUAAUGACAUAGUUCAAGUA	1830-1850	A-2894332.1	2132	UACUTGAACUAUGUCAUUAAACA	1828-1850
AD-1565779.1	A-2894561.1	1689	UUAAUGACAUAGUUCAAGUUA	1831-1851	A-2894562.1	2133	UAACTUGAACUAUGUCAUUAAAC	1829-1851
AD-1565640.1	A-2894333.1	1690	UAAUGACAUAGUUCAAGUUUA	1832-1852	A-2894334.1	2134	UAAACUTGAACUAUGUCAUUAAA	1830-1852
AD-1565641.1	A-2894335.1	1691	UAAUGACAUAGUUCAAGUUUA	1832-1852	A-2894336.1	2135	UAAACUTGAACTAUGUCAUUAAA	1830-1852
AD-1565642.1	A-2894337.1	1692	AAUGACAUAGUUCAAGUUUUA	1833-1853	A-2894338.1	2136	UAAAACTUGAACUAUGUCAUUAA	1831-1853
AD-1565643.1	A-2894339.1	1693	AAUGACAUAGUUCAAGUUUUA	1833-1853	A-2894340.1	2137	UAAAACTUGAACUAUGUCAUUAA	1831-1853
AD-1565644.1	A-2894341.1	1694	AUGACAUAGUUCAAGUUUUCA	1834-1854	A-2894342.1	2138	UGAAAACUUGAACUAUGUCAUUA	1832-1854
AD-1565645.1	A-2894343.1	1695	UGACAUAGUUCAAGUUUUCUA	1835-1855	A-2894344.1	2139	UAGAAAACUUGAACUAUGUCAUU	1833-1855
AD-1565646.1	A-2894345.1	1696	GACAUAGUUCAAGUUUUCUUA	1836-1856	A-2894346.1	2140	UAAGAAAACUUGAACUAUGUCAU	1834-1856
AD-1565851.1	A-2894672.1	1697	ACAUAGUUCAAGUUUUCUUGA	1837-1857	A-1806645.1	2141	UCAAGAAAACUUGAACUAUGUCA	1835-1857
AD-1565852.1	A-2894347.1	1698	ACAUAGUUCAAGUUUUCUUGA	1837-1857	A-2894673.1	2142	UCAAGAAAACUTGAACUAUGUCG	1835-1857
AD-1565853.1	A-2894347.1	1699	ACAUAGUUCAAGUUUUCUUGA	1837-1857	A-2894674.1	2143	UCAAGAAAACUUGAACUAUGUCG	1835-1857

AD-1565854.1	A-2894347.1	1700	ACAUAGUUCAAGUUUUCUUGA	1837-1857	A-2894675.1	2144	UCAAGAAAACUTGAACUAUGUCG	1835-1857
AD-1565857.1	A-2894679.1	1701	ACAUUGUUCAAGUUUUCUUGA	1837-1857	A-2894680.1	2145	UCAAGAAAACUUGAACAAUGUCG	1835-1857
AD-1565858.1	A-2894681.1	1702	ACAAAGUUCAAGUUUUCUUGA	1837-1857	A-2894682.1	2146	UCAAGAAAACUUGAACUUUGUCG	1835-1857
AD-1565859.1	A-2894683.1	1703	ACUUAGUUCAAGUUUUCUUGA	1837-1857	A-2894684.1	2147	UCAAGAAAACUUGAACUAAGUCG	1835-1857
AD-1565647.1	A-2894347.1	1704	ACAUAGUUCAAGUUUUCUUGA	1837-1857	A-2894348.1	2148	UCAAGAAAACUTGAACUAUGUCA	1835-1857
AD-1565648.1	A-2894349.1	1705	CAUAGUUCAAGUUUUCUUGUA	1838-1858	A-2894350.1	2149	UACAAGAAAACTUGAACUAUGUC	1836-1858
AD-1565855.1	A-2894676.1	1706	AUAGUUCAAGUUUUCUUGA	1839-1857	A-2894677.1	2150	UCAAGAAAACUUGAACUAUGU	1837-1857
AD-1565856.1	A-2894676.1	1707	AUAGUUCAAGUUUUCUUGA	1839-1857	A-2894678.1	2151	UCAAGAAAACUTGAACUAUGU	1837-1857
AD-1565649.1	A-2894351.1	1708	AUAGUUCAAGUUUUCUUGUGA	1839-1859	A-2894352.1	2152	UCACAAGAAAACUUGAACUAUGU	1837-1859
AD-1565650.1	A-2894353.1	1709	UAGUUCAAGUUUUCUUGUGAA	1840-1860	A-2894354.1	2153	UUCACAAGAAAACUUGAACUAUG	1838-1860
AD-1565651.1	A-2894355.1	1710	UAGUUCAAGUUUUCUUGUGAA	1840-1860	A-2894356.1	2154	UTCACAAGAAAACUUGAACUAUG	1838-1860
AD-1565652.1	A-2894357.1	1711	AGUUCAAGUUUUCUUGUGAUA	1841-1861	A-2894358.1	2155	UAUCACAAGAAAACUUGAACUAU	1839-1861
AD-1565653.1	A-2894359.1	1712	AGUUCAAGUUUUCUUGUGAUA	1841-1861	A-2894360.1	2156	UAUCACAAGAAAACUUGAACUAU	1839-1861
AD-1565780.1	A-2894361.1	1713	GUUCAAGUUUUCUUGUGAUUA	1842-1862	A-2894563.1	2157	UAAUCACAAGAAAACUUGAACUA	1840-1862
AD-1565654.1	A-2894361.1	1714	GUUCAAGUUUUCUUGUGAUUA	1842-1862	A-2894362.1	2158	UAATCACAAGAAAACUUGAACUA	1840-1862
AD-1565655.1	A-2894363.1	1715	UUCAAGUUUUCUUGUGAUUUA	1843-1863	A-2894364.1	2159	UAAATCACAAGAAAACUUGAACU	1841-1863
AD-1565781.1	A-2894365.1	1716	UCAAGUUUUCUUGUGAUUUGA	1844-1864	A-2894564.1	2160	UCAAAUCACAAGAAAACUUGAAC	1842-1864

AD-1565656.1	A-2894365.1	1717	UCAAGUUUUCUUGUGAUUUGA	1844-1864	A-2894366.1	2161	UCAAATCACAAGAAAACUUGAAC	1842-1864
AD-1565657.1	A-2894365.1	1718	UCAAGUUUUCUUGUGAUUUGA	1844-1864	A-2894367.1	2162	UCAAATCACAAGAAAACUUGAAC	1842-1864
AD-1565658.1	A-2894368.1	1719	UCAAGUUUUCUUGUGAUUUGA	1844-1864	A-2894369.1	2163	UCAAAUCACAAGAAAACUUGAAC	1842-1864
AD-1565659.1	A-2894370.1	1720	CAAGUUUUCUUGUGAUUUGGA	1845-1865	A-2894371.1	2164	UCCAAATCACAAGAAAACUUGAA	1843-1865
AD-1565660.1	A-2894372.1	1721	AAGUUUUCUUGUGAUUUGGGA	1846-1866	A-2894373.1	2165	UCCCAAAUCACAAGAAAACUUGA	1844-1866
AD-1565782.1	A-2894565.1	1722	UGAAAACCAUUGCUCUUGCAA	1897-1917	A-2894566.1	2166	UUGCAAGAGCAAUGGUUUUCAGG	1895-1917
AD-1565661.1	A-2894374.1	1723	GAAAACCAUUGCUCUUGCAUA	1898-1918	A-2894375.1	2167	UAUGCAAGAGCAAUGGUUUUCAG	1896-1918
AD-1565662.1	A-2894376.1	1724	GAAAACCAUUGCUCUUGCAUA	1898-1918	A-2894377.1	2168	UAUGCAAGAGCAAUGGUUUUCAG	1896-1918
AD-1565663.1	A-2894378.1	1725	AAAACCAUUGCUCUUGCAUGA	1899-1919	A-2894379.1	2169	UCAUGCAAGAGCAAUGGUUUUCA	1897-1919
AD-1565664.1	A-2894380.1	1726	AAAACCAUUGCUCUUGCAUGA	1899-1919	A-2894381.1	2170	UCAUGCAAGAGCAAUGGUUUUCA	1897-1919
AD-1565783.1	A-2894382.1	1727	AAACCAUUGCUCUUGCAUGUA	1900-1920	A-2894567.1	2171	UACATGCAAGAGCAAUGGUUUUC	1898-1920
AD-1565665.1	A-2894382.1	1728	AAACCAUUGCUCUUGCAUGUA	1900-1920	A-2894383.1	2172	UACAUGCAAGAGCAAUGGUUUUC	1898-1920
AD-1565784.1	A-2894568.1	1729	AACCAUUGCUCUUGCAUGUUA	1901-1921	A-2894569.1	2173	UAACAUGCAAGAGCAAUGGUUUU	1899-1921
AD-1565666.1	A-2894384.1	1730	ACCAUUGCUCUUGCAUGUUAA	1902-1922	A-2894385.1	2174	UUAACATGCAAGAGCAAUGGUUU	1900-1922
AD-1565667.1	A-2894386.1	1731	CCAUUGCUCUUGCAUGUUACA	1903-1923	A-2894387.1	2175	UGUAACAUGCAAGAGCAAUGGUU	1901-1923
AD-1565785.1	A-2894388.1	1732	CAUUGCUCUUGCAUGUUACAA	1904-1924	A-2894570.1	2176	UUGUAACAUGCAAGAGCAAUGGU	1902-1924
AD-1565668.1	A-2894388.1	1733	CAUUGCUCUUGCAUGUUACAA	1904-1924	A-2894389.1	2177	UUGTAACAUGCAAGAGCAAUGGU	1902-1924

AD-1565669.1	A-2894390.1	1734	AUUGCUCUUGCAUGUUACAUA	1905-1925	A-2894391.1	2178	UAUGTAACAUGCAAGAGCAAUGG	1903-1925
AD-1565670.1	A-2894392.1	1735	UUGCUCUUGCAUGUUACAUGA	1906-1926	A-2894393.1	2179	UCAUGUAACAUGCAAGAGCAAUG	1904-1926
AD-1565860.1	A-2894685.1	1736	UUGCUCUUGCAUGUUACAUGA	1906-1926	A-1804746.1	2180	UCAUGUAACAUGCAAGAGCAAUG	1904-1926
AD-1565861.1	A-2894686.1	1737	UUGCACUUGCAUGUUACAUGA	1906-1926	A-2894687.1	2181	UCAUGUAACAUGCAAGUGCAAUG	1904-1926
AD-1565862.1	A-2894688.1	1738	UUGGUCUUGCAUGUUACAUGA	1906-1926	A-2894689.1	2182	UCAUGUAACAUGCAAGACCAAUG	1904-1926
AD-1565863.1	A-2894690.1	1739	UUCCUCUUGCAUGUUACAUGA	1906-1926	A-2894691.1	2183	UCAUGUAACAUGCAAGAGGAAUG	1904-1926
AD-1565864.1	A-2894692.1	1740	UUGCUCUUGCAUGUUACAUGA	1906-1926	A-2894393.1	2184	UCAUGUAACAUGCAAGAGCAAUG	1904-1926
AD-1565866.1	A-2894685.1	1741	UUGCUCUUGCAUGUUACAUGA	1906-1926	A-2894695.1	2185	UCAUGUAACAUGCAAGAGCAAUG	1904-1926
AD-1565670.2	A-2894392.1	1742	UUGCUCUUGCAUGUUACAUGA	1906-1926	A-2894393.1	2186	UCAUGUAACAUGCAAGAGCAAUG	1904-1926
AD-1565671.1	A-2894394.1	1743	UGCUCUUGCAUGUUACAUGGA	1907-1927	A-2894395.1	2187	UCCATGTAACAUGCAAGAGCAAU	1905-1927
AD-1565865.1	A-2894693.1	1744	GCUCUUGCAUGUUACAUGA	1908-1926	A-2894694.1	2188	UCAUGUAACAUGCAAGAGCGG	1906-1926
AD-1565786.1	A-2894571.1	1745	GCUCUUGCAUGUUACAUGGUA	1908-1928	A-2894572.1	2189	UACCAUGUAACAUGCAAGAGCAA	1906-1928
AD-1565672.1	A-2894396.1	1746	CUCUUGCAUGUUACAUGGUUA	1909-1929	A-2894397.1	2190	UAACCATGUAACAUGCAAGAGCA	1907-1929
AD-1565673.1	A-2894396.1	1747	CUCUUGCAUGUUACAUGGUUA	1909-1929	A-2894398.1	2191	UAACCATGUAACAUGCAAGAGCA	1907-1929
AD-1565674.1	A-2894399.1	1748	UCUUGCAUGUUACAUGGUUAA	1910-1930	A-2894400.1	2192	UUAACCAUGUAACAUGCAAGAGC	1908-1930
AD-1565787.1	A-1577564.1	1749	CUUGCAUGUUACAUGGUUACA	1911-1931	A-2894573.1	2193	UGUAACCAUGUAACAUGCAAGAG	1909-1931
AD-1565675.1	A-1577564.1	1750	CUUGCAUGUUACAUGGUUACA	1911-1931	A-2894401.1	2194	UGUAACCAUGUAACAUGCAAGAG	1909-1931

AD-1565788.1	A-1577566.1	1751	UUGCAUGUUACAUGGUUACCA	1912-1932	A-2894574.1	2195	UGGUAACCAUGUAACAUGCAAGA	1910-1932
AD-1565676.1	A-1577566.1	1752	UUGCAUGUUACAUGGUUACCA	1912-1932	A-2894402.1	2196	UGGTAACCAUGUAACAUGCAAGA	1910-1932
AD-1565677.1	A-2894403.1	1753	UUGCAUGUUACAUGGUUACCA	1912-1932	A-2894404.1	2197	UGGUAACCAUGTAACAUGCAAGA	1910-1932
AD-1565678.1	A-2894405.1	1754	UGCAUGUUACAUGGUUACCAA	1913-1933	A-2894406.1	2198	UUGGTAACCAUGUAACAUGCAAG	1911-1933
AD-1565679.1	A-1577580.1	1755	GCAUGUUACAUGGUUACCACA	1914-1934	A-2894407.1	2199	UGUGGUAACCAUGUAACAUGCAA	1912-1934
AD-1565680.1	A-2894408.1	1756	GCAUGUUACAUGGUUACCACA	1914-1934	A-2894409.1	2200	UGUGGUAACCATGUAACAUGCAA	1912-1934
AD-1565681.1	A-2894410.1	1757	CAUGUUACAUGGUUACCACAA	1915-1935	A-2894411.1	2201	UUGUGGTAACCAUGUAACAUGCA	1913-1935
AD-1565789.1	A-2894575.1	1758	AUGUUACAUGGUUACCACAAA	1916-1936	A-2894576.1	2202	UUUGTGGUAACCAUGUAACAUGC	1914-1936
AD-1565790.1	A-2894577.1	1759	UGUUACAUGGUUACCACAAGA	1917-1937	A-2894578.1	2203	UCUUGUGGUAACCAUGUAACAUG	1915-1937
AD-1565682.1	A-2894412.1	1760	CUCCUCUGGCCAGCAUCGAAA	1976-1996	A-2894413.1	2204	UTUCGATGCUGGCCAGAGGAGCU	1974-1996
AD-1565791.1	A-2894579.1	1761	AUAUAAGUAAGAUGCAUUUAA	1995-2015	A-2894580.1	2205	UUAAAUGCAUCUUACUUAUAUUC	1993-2015
AD-1565683.1	A-2894414.1	1762	UAUAAGUAAGAUGCAUUUACA	1996-2016	A-2894415.1	2206	UGUAAATGCAUCUUACUUAUAUU	1994-2016
AD-1565684.1	A-2894416.1	1763	AUAAGUAAGAUGCAUUUACUA	1997-2017	A-2894417.1	2207	UAGUAAAUGCATCUUACUUAUAU	1995-2017
AD-1565685.1	A-2894418.1	1764	UAAGUAAGAUGCAUUUACUAA	1998-2018	A-2894419.1	2208	UTAGTAAAUGCAUCUUACUUAUA	1996-2018
AD-1565867.1	A-2894420.1	1765	AAGUAAGAUGCAUUUACUACA	1999-2019	A-1804926.1	2209	UGUAGUAAAUGCAUCUUACUUAU	1997-2019
AD-1565868.1	A-2894420.1	1766	AAGUAAGAUGCAUUUACUACA	1999-2019	A-2894696.1	2210	UGUAGUAAAUGCAUCUUACUUGU	1997-2019
AD-1565869.1	A-2894420.1	1767	AAGUAAGAUGCAUUUACUACA	1999-2019	A-2894697.1	2211	UGUAGUAAAUGCAUCUUACUUGU	1997-2019

AD-1565870.1	A-2894420.1	1768	AAGUAAGAUGCAUUUAC UACA	1999-2019	A-2894698.1	2212	UGUAGUAAAUGCAUCUU ACUUGU	1997-2019
AD-1565871.1	A-2894422.1	1769	AAGUAAGAUGCAUUUAC UACA	1999-2019	A-2894697.1	2213	UGUAGUAAAUGCAUCUU ACUUGU	1997-2019
AD-1565872.1	A-2894699.1	1770	AAGUAAGATGCAUUUAC UACA	1999-2019	A-2894700.1	2214	UGUAGUAAAUGCAUCUU ACUUGU	1997-2019
AD-1565873.1	A-2894422.1	1771	AAGUAAGAUGCAUUUAC UACA	1999-2019	A-2894700.1	2215	UGUAGUAAAUGCAUCUU ACUUGU	1997-2019
AD-1565874.1	A-2894701.1	1772	AAGUUAGAUGCAUUUAC UACA	1999-2019	A-2894702.1	2216	UGUAGUAAAUGCAUCUA ACUUGU	1997-2019
AD-1565875.1	A-2894703.1	1773	AAGAAAGAUGCAUUUAC UACA	1999-2019	A-2894704.1	2217	UGUAGUAAAUGCAUCUU UCUUGU	1997-2019
AD-1565876.1	A-2894705.1	1774	AACUAAGAUGCAUUUAC UACA	1999-2019	A-2894706.1	2218	UGUAGUAAAUGCAUCUU AGUUGU	1997-2019
AD-1565686.1	A-2894420.1	1775	AAGUAAGAUGCAUUUAC UACA	1999-2019	A-2894421.1	2219	UGUAGUAAAUGCAUCUU ACUUAU	1997-2019
AD-1565687.1	A-2894422.1	1776	AAGUAAGAUGCAUUUAC UACA	1999-2019	A-2894423.1	2220	UGUAGUAAAUGCAUCUU ACUUAU	1997-2019
AD-1565688.1	A-2894424.1	1777	AGUAAGAUGCAUUUACU ACAA	2000-2020	A-2894425.1	2221	UUGUAGTAAAUGCAUCU UACUUA	1998-2020
AD-1565877.1	A-2894707.1	1778	GUAAGAUGCAUUUACUA CA	2001-2019	A-2894708.1	2222	UGUAGUAAAUGCAUCUU ACUU	1999-2019
AD-1565689.1	A-2894426.1	1779	UUGGCUUCUAAUGCUUC AGAA	2021-2041	A-2894427.1	2223	UUCUGAAGCAUUAGAA GCCAACU	2019-2041
AD-1565792.1	A-2894428.1	1780	CUUCUAAUGCUUCAGAU AGAA	2025-2045	A-2894581.1	2224	UUCUAUCUGAAGCAUUA GAAGCC	2023-2045
AD-1565690.1	A-2894428.1	1781	CUUCUAAUGCUUCAGAU AGAA	2025-2045	A-2894429.1	2225	UUCTATCUGAAGCAUUA GAAGCC	2023-2045
AD-1565691.1	A-2894428.1	1782	CUUCUAAUGCUUCAGAU AGAA	2025-2045	A-2894430.1	2226	UUCUATCTGAAGCAUUA GAAGCC	2023-2045

【0578】

實例2. MYOC siRNA之活體外篩選

實驗方法

細胞培養及轉染：

人類小梁網狀結構細胞(HTMC)細胞轉染

【0579】 藉由向384孔盤中每孔5 μl siRNA雙螺旋體中添加每孔4.9 μl Opti-MEM加0.1 μl RNAiMAX (Invitrogen, Carlsbad CA. 目錄號13778-150)(各siRNA雙螺旋體進行4次重複實驗)且在室溫培育15分鐘來轉染HTMC細胞(ATCC)。接著將含有約5×10^3個細胞之四十微升DMEM:F12培養基(ThermoFisher)添加至siRNA轉染混合物中。在RNA純化之前培育細胞24小時。在10 nM、1 nM及0.1 nM下進行實驗。

【0580】

使用DYNABEADS mRNA分離套組進行的總RNA分離：

【0581】 在BioTek-EL406平台上使用DYNABEADs (Invitrogen，目錄號61012)、使用自動化方案分離RNA。簡言之，將70 μl溶解/結合緩衝液及10 μl溶解緩衝液(含有3 μl磁性珠粒)添加至具有細胞的培養盤中。培養盤在室溫下、在電磁振盪器上培育10分鐘，且隨後捕捉磁性珠粒且移除上清液。珠粒結合的RNA隨後用150 μl洗滌緩衝液A洗滌2次且用洗滌緩衝液B洗滌一次。珠粒隨後用150 μl溶離緩衝液洗滌，再捕捉且移除上清液。

【0582】

使用ABI高容量cDNA逆轉錄套組(Applied Biosystems, Foster City, CA, 目錄號4368813)進行的cDNA合成：

【0583】 每次反應向如上分離之RNA中添加十微升預混液，其含有1 μl 10X緩衝液、0.4 μl 25X dNTP、1 μl 10x隨機引子、0.5 μl逆轉錄酶、0.5 μl核糖核酸酶抑制劑及6.6 μl H2O。將培養盤密封，混合，且在電磁振盪器上、在室溫下培育10分鐘，隨後在37℃下培育2小時。

【0584】

即時PCR：

【0585】 在384孔盤(Roche目錄號04887301001)中，每孔添加2 μl cDNA及5 μl Lightcycler 480探針預混液(Roche目錄號04887301001)至0.5 μl人類GAPDH TaqMan探針(4326317E)及0.5 μl MYOC人類探針中。在LightCycler480即時PCR系統(Roche)中進行即時PCR。各雙螺旋體測試至少兩次且將資料相對於經非靶向對照siRNA轉染之細胞標準化。為了計算相對倍數變化，即時資料使用ΔΔCt方法分析且相對於用非靶向對照siRNA轉染之細胞進行之分析標準化。

【0586】

結果

【0587】 使用例示性人類MYOC siRNA對人類小梁網狀細胞(HTMC)進行多劑量篩選的結果顯示於表3中(對應於表2A中的siRNA)。多劑量實驗係在10 nM、1 nM及0.1 nM最終雙螺旋體濃度下進行且資料用相對於非靶向對照之剩餘訊息百分比表示。

【0588】 當以10 nM濃度投與HTMC細胞時，在下表3所評價的例示性siRNA雙螺旋體中，174種達成≥90%的MYOC基因減弱，347種達成≥70%的MYOC基因減弱，392種達成≥50%的MYOC基因減弱，424種達成≥20%的MYOC基因減弱，且433種達成≥10%的MYOC基因減弱。

【0589】 當以1 nM濃度投與HTMC細胞時，在下表3所評價的例示性siRNA雙螺旋體中，142種達成≥90%的MYOC基因減弱，341種達成≥70%的MYOC基因減弱，391種達成≥50%的MYOC基因減弱，424種達成≥20%的MYOC基因減弱，且431種達成≥10%的MYOC基因減弱。

【0590】 當以0.1 nM濃度投與HTMC細胞時，在下表3所評價的例示性siRNA雙螺旋體中，57種達成≥90%的MYOC基因減弱，277種達成≥70%的MYOC基因減弱，361種達成≥50%的MYOC基因減弱，416種達成≥20%的MYOC基因減弱，且425種達成≥10%的MYOC基因減弱。

【0591】 在下表3所評價的例示性siRNA雙螺旋體中，AD-1565448.1、AD-1193175.5、AD-1565798.1、AD-1565452.1、AD-1565453.1、AD-1565454.1、AD-1565456.1、AD-1565492.1、AD-1565493.1、AD-1565503.1、AD-1073418.5、AD-1565804.1、AD-1565806.1、AD-1244366.3、AD-1565589.1、AD-1565837.1、AD-1565624.1、AD-1565626.1對HTMC細胞中的MYOC顯示優良的基因減弱作用。

表3. 使用一組例示性人類MYOC siRNA進行的內源MYOC活體外多劑量篩選(*雙螺旋體名稱中之十進制小數點之後的數字僅指生產批號)

雙螺旋體名稱*	10 nM		1 nM		0.1 nM	
	剩餘訊息%	St. Dev.	剩餘訊息%	St. Dev.	剩餘訊息%	St. Dev.
AD-1565444.1	13.58	1.84	14.71	7.84	26.73	7.48
AD-1565445.1	10.87	6.23	13.16	4.98	25.60	5.38
AD-1565692.1	16.41	2.08	18.61	0.75	25.71	4.17
AD-1565446.1	14.37	7.51	6.94	1.71	14.17	3.72
AD-1565447.1	10.38	3.76	10.19	3.32	23.50	6.92
AD-1565448.1	9.24	5.79	4.13	2.66	5.97	2.52
AD-1565693.1	3.99	1.51	6.10	1.34	12.35	2.47
AD-1565449.1	7.20	2.64	3.83	1.28	7.08	3.96
AD-1565450.1	8.78	4.45	6.72	1.51	12.08	2.48
AD-1565694.1	4.18	2.71	9.79	5.26	8.35	1.68
AD-1565695.1	7.35	3.15	6.28	1.55	9.28	3.23
AD-1193175.5	2.63	0.72	2.84	1.11	9.95	4.58
AD-1565793.1	5.77	0.80	2.63	0.70	9.78	3.84
AD-1565795.1	3.59	2.06	6.15	1.52	8.48	3.62

AD-1565796.1	1.04	0.24	3.44	1.14	5.75	1.09
AD-1565797.1	2.72	0.83	3.58	2.60	8.08	3.77
AD-1565798.1	3.95	2.69	2.43	1.56	3.53	1.68
AD-1565799.1	4.64	3.39	3.82	0.78	4.90	2.65
AD-1565451.1	5.31	1.89	4.64	1.66	10.31	5.68
AD-1565452.1	6.08	2.03	7.09	1.62	7.98	5.26
AD-1565696.1	5.58	2.54	9.52	3.27	8.31	3.16
AD-1565794.1	6.22	1.99	4.53	2.58	6.90	3.64
AD-1565453.1	6.30	1.27	8.30	1.28	10.41	6.07
AD-1565454.1	19.20	4.92	6.07	1.17	9.34	1.31
AD-1565455.1	16.24	3.57	6.52	3.62	13.11	3.35
AD-1565456.1	10.95	4.22	4.41	1.79	9.13	3.28
AD-1565457.1	16.55	3.00	5.13	2.63	13.24	6.40
AD-1565697.1	6.35	1.94	9.23	3.77	10.72	0.63
AD-1565698.1	5.42	2.65	12.12	1.42	6.99	1.98
AD-1565458.1	11.01	3.72	4.33	2.88	11.84	3.86
AD-1565459.1	42.85	5.80	36.24	26.02	45.00	15.33
AD-1565699.1	8.28	2.74	10.34	4.26	18.07	7.91
AD-1565700.1	7.73	4.21	11.72	4.13	9.75	1.96
AD-1565460.1	8.30	1.22	8.69	2.89	12.07	3.01
AD-1565461.1	14.00	3.46	5.33	2.92	16.28	3.37
AD-1565462.1	21.75	3.70	20.28	2.83	31.62	4.90
AD-1565701.1	8.93	5.10	9.40	3.76	13.18	1.17
AD-1565463.1	71.43	19.78	76.54	8.03	82.89	9.94
AD-1565464.1	16.39	4.06	10.09	2.80	31.39	3.54
AD-1565465.1	20.94	5.18	12.50	2.79	45.66	3.05
AD-1565466.1	82.31	6.76	75.73	28.49	92.65	18.60
AD-1565467.1	102.55	23.01	84.98	22.44	116.91	27.98
AD-1565702.1	116.28	14.85	85.92	14.00	76.00	18.38
AD-1565468.1	121.69	34.80	86.60	5.71	79.45	23.26
AD-1565469.1	46.82	18.05	34.92	10.42	53.10	9.35
AD-1565703.1	40.06	8.59	41.08	11.27	50.91	16.81
AD-1565704.1	23.10	2.72	32.11	12.42	49.32	8.69
AD-1565705.1	20.82	4.90	14.51	3.79	54.80	11.30
AD-1565470.1	58.45	4.61	77.51	21.21	78.93	12.11
AD-1565471.1	8.36	2.25	14.98	3.23	29.42	6.67
AD-1565472.1	67.13	22.48	107.96	18.35	81.66	15.72
AD-1565473.1	17.14	6.70	12.35	2.42	52.91	13.13
AD-1565706.1	12.69	1.44	17.98	1.45	33.72	10.29
AD-1565474.1	7.35	1.92	11.57	0.74	12.54	0.65
AD-1565707.1	14.28	5.67	12.45	3.33	16.18	4.97
AD-1565475.1	104.91	17.03	92.52	25.04	68.96	7.03
AD-1565476.1	13.25	5.61	10.71	3.39	13.33	2.98
AD-1565477.1	20.62	5.16	21.71	6.04	39.44	2.72
AD-1565708.1	20.35	7.28	34.51	0.60	46.23	16.06
AD-1565478.1	113.51	34.51	84.19	13.48	93.61	8.41
AD-1565479.1	120.66	38.76	113.47	21.10	107.18	23.97
AD-1565709.1	96.03	16.16	82.56	20.98	34.55	10.86
AD-1565480.1	9.45	3.51	15.47	2.78	25.03	4.12
AD-1565481.1	11.63	2.84	8.17	1.49	24.18	8.77
AD-1565482.1	55.07	21.96	62.38	10.34	76.05	18.42
AD-1565483.1	42.47	1.01	32.88	6.07	40.92	10.70
AD-1565484.1	41.71	8.56	35.08	6.28	47.77	12.25
AD-1565710.1	14.95	7.13	25.67	5.90	22.93	2.01

AD-1565711.1	23.82	14.98	23.65	4.48	19.78	3.54
AD-1565485.1	25.24	2.83	19.83	6.64	25.74	2.78
AD-1565486.1	10.05	1.20	14.31	1.72	31.42	7.60
AD-1565712.1	5.20	2.02	19.24	6.00	20.42	4.82
AD-1565713.1	9.27	2.63	19.11	2.21	25.72	3.81
AD-1565487.1	46.68	5.49	28.42	4.77	77.47	6.44
AD-1565714.1	5.67	1.97	5.35	2.39	11.46	2.28
AD-1565488.1	9.36	2.02	11.25	2.36	20.20	1.78
AD-1565715.1	3.35	1.88	5.60	2.17	18.53	6.10
AD-1565716.1	3.87	1.95	8.41	5.17	10.69	3.07
AD-1565489.1	9.86	1.57	14.64	3.55	19.00	5.75
AD-1565717.1	3.41	0.66	2.37	0.59	12.97	3.81
AD-1565718.1	2.99	0.86	3.53	2.40	8.04	3.91
AD-1565490.1	24.04	8.60	11.67	1.80	31.96	10.18
AD-1565719.1	6.39	5.62	2.51	0.45	8.90	2.14
AD-1565491.1	88.01	24.84	75.92	22.03	84.59	11.40
AD-1565720.1	8.86	1.70	4.23	2.27	13.61	2.34
AD-1565721.1	2.67	0.90	4.76	0.47	12.89	4.11
AD-1565492.1	9.24	3.51	4.60	2.16	9.33	1.80
AD-1565493.1	5.01	2.24	6.54	2.52	25.69	11.06
AD-1565722.1	16.33	5.69	19.52	3.24	66.71	10.30
AD-1565723.1	4.09	1.77	10.11	5.93	10.33	2.92
AD-1565494.1	40.03	5.07	32.09	5.50	64.47	10.72
AD-1565495.1	9.19	5.03	12.26	3.30	29.55	9.26
AD-1565724.1	3.97	1.66	3.08	1.67	5.45	1.50
AD-1565496.1	10.35	2.39	20.15	3.54	23.78	8.91
AD-1565725.1	10.58	5.58	4.90	2.19	16.16	7.18
AD-1565497.1	12.46	5.89	10.46	3.87	16.17	5.75
AD-1565498.1	12.18	4.54	8.54	1.66	12.85	5.36
AD-1565499.1	28.70	6.47	25.63	9.41	33.18	6.95
AD-1565500.1	5.40	1.94	4.31	1.08	7.40	2.30
AD-1565726.1	4.06	1.69	2.85	0.29	9.86	5.60
AD-1565501.1	38.18	13.02	39.37	15.62	49.41	13.10
AD-1565502.1	10.38	6.35	10.28	5.46	32.08	11.21
AD-1565503.1	5.08	2.84	7.82	2.01	7.77	0.71
AD-1565801.1	18.47	3.93	10.99	7.48	22.01	4.67
AD-1565802.1	3.76	1.21	4.21	1.61	7.43	1.97
AD-1565803.1	7.26	4.22	7.65	1.94	12.10	3.11
AD-1565804.1	1.84	0.46	1.46	0.81	4.34	0.27
AD-1565805.1	1.81	1.74	1.62	1.12	7.02	3.33
AD-1073418.5	1.66	0.30	2.82	1.23	7.78	4.94
AD-1565504.1	3.08	1.15	3.44	1.47	7.77	2.53
AD-1565504.2	5.57	0.51	6.32	3.44	12.16	4.91
AD-1565505.1	6.00	3.10	9.11	0.70	19.63	5.31
AD-1565800.1	2.31	0.80	3.23	1.74	8.90	5.48
AD-1565506.1	23.85	10.31	28.07	3.84	54.83	10.10
AD-1565727.1	3.70	2.94	4.10	2.15	6.37	2.91
AD-1565507.1	21.31	7.92	27.51	3.72	45.97	12.71
AD-1565728.1	5.43	1.60	3.89	1.30	13.39	1.84
AD-1565508.1	16.45	8.67	8.99	1.68	34.15	11.20
AD-1565509.1	7.04	2.82	6.61	2.08	12.83	2.54
AD-1565730.1	3.38	1.27	6.47	1.28	12.36	3.43
AD-1565510.1	14.18	2.68	24.57	2.78	27.00	1.39
AD-1565511.1	50.88	7.77	59.88	11.33	85.05	19.40

AD-1565512.1	5.77	0.64	16.79	8.26	18.40	4.16
AD-1565731.1	5.79	1.45	4.79	1.98	9.21	1.74
AD-1565513.1	7.85	3.02	8.39	4.73	15.10	2.47
AD-1565514.1	8.18	4.29	8.45	1.99	14.87	2.07
AD-1565732.1	10.04	3.21	20.83	10.19	28.95	5.75
AD-1565515.1	31.33	13.22	25.47	9.82	66.58	12.24
AD-1565516.1	32.42	6.12	22.34	7.88	52.38	10.81
AD-1565733.1	10.20	4.94	7.05	2.67	29.37	6.82
AD-1565517.1	89.04	28.81	134.10	30.29	77.81	27.77
AD-1565734.1	8.69	5.99	8.33	2.02	28.19	7.79
AD-1565518.1	113.31	25.68	99.25	17.54	105.41	19.72
AD-1565735.1	8.25	2.86	7.32	2.99	17.49	2.04
AD-1565736.1	89.87	11.16	82.82	8.36	64.20	3.72
AD-1565519.1	33.76	6.02	27.44	10.42	58.44	19.24
AD-1565520.1	9.40	1.00	20.63	6.01	29.93	7.27
AD-1565521.1	16.54	5.72	10.87	2.71	24.04	8.83
AD-1244360.3	0.93	0.59	2.05	1.46	6.06	1.47
AD-1565522.1	2.11	0.17	2.21	0.63	10.71	6.20
AD-1565806.1	2.01	1.23	1.99	0.78	6.54	4.21
AD-1565807.1	1.14	0.28	2.06	0.28	9.34	3.20
AD-1565808.1	6.46	2.75	13.23	2.10	30.00	3.49
AD-1565809.1	31.44	9.01	31.65	16.95	61.12	8.34
AD-1565810.1	73.75	16.63	55.04	14.78	90.94	25.33
AD-1565812.1	4.64	0.12	8.16	2.01	16.45	9.69
AD-1565813.1	3.88	2.31	5.72	3.22	12.47	5.05
AD-1565814.1	3.74	1.35	2.28	1.09	11.58	10.04
AD-1565522.2	3.48	2.31	5.47	1.39	8.65	3.67
AD-1565523.1	8.60	5.54	16.19	3.18	24.63	10.25
AD-1565811.1	1.86	0.79	3.34	1.00	6.85	1.49
AD-1565524.1	72.95	22.18	71.70	9.91	94.59	16.44
AD-1565525.1	6.68	1.44	29.00	11.53	32.55	7.03
AD-1565526.1	64.82	8.95	81.81	23.93	94.24	1.92
AD-1565737.1	4.73	1.10	5.96	1.36	27.49	7.25
AD-1565527.1	35.16	10.68	57.77	13.50	44.78	5.90
AD-1565738.1	33.81	11.97	37.71	4.91	40.38	9.49
AD-1565528.1	4.57	0.93	13.08	6.54	16.65	3.80
AD-1565739.1	13.69	2.79	7.63	0.94	17.67	1.57
AD-1565529.1	12.48	6.69	12.41	3.01	24.60	4.68
AD-1565740.1	46.59	11.69	24.59	13.81	29.99	8.28
AD-1565530.1	3.85	1.11	16.59	6.50	24.15	14.29
AD-1565741.1	4.79	2.45	5.19	2.76	11.67	1.29
AD-1565531.1	2.88	0.62	8.86	2.91	29.15	16.15
AD-1565532.1	47.20	12.54	54.02	12.23	60.18	10.88
AD-1565533.1	52.58	14.14	52.92	6.95	68.08	20.69
AD-1565534.1	16.47	2.43	36.07	8.10	38.80	1.21
AD-1565535.1	19.47	1.42	18.84	0.59	88.34	12.82
AD-1565536.1	5.75	2.08	26.98	12.23	32.41	10.44
AD-1565537.1	2.45	1.00	14.01	3.91	15.90	7.45
AD-1565742.1	8.77	3.85	14.00	8.58	28.85	4.45
AD-1565538.1	41.11	17.44	17.75	3.59	36.81	13.99
AD-1565539.1	6.54	1.80	23.36	8.41	35.51	12.28
AD-1565540.1	10.90	3.12	33.16	11.52	49.84	15.31
AD-1565743.1	78.79	17.64	56.91	8.13	67.87	7.64
AD-1565541.1	89.10	26.43	118.75	23.82	89.25	13.47

AD-1565542.1	38.04	7.88	75.90	21.39	33.19	9.91
AD-1565543.1	30.20	9.87	29.14	4.70	41.52	4.90
AD-1565544.1	9.42	2.27	28.40	7.23	39.24	12.42
AD-1565744.1	24.73	6.76	22.51	8.57	25.91	5.69
AD-1565545.1	47.11	6.45	68.77	12.27	59.03	19.68
AD-1565745.1	6.33	1.91	4.99	2.25	10.10	3.22
AD-1565546.1	19.20	3.77	28.33	6.33	52.11	19.47
AD-1565547.1	5.54	1.02	15.31	5.28	33.54	9.36
AD-1565548.1	8.24	3.75	14.70	2.67	40.16	5.50
AD-1565746.1	8.80	2.96	7.57	2.68	13.62	1.74
AD-1565549.1	5.83	2.43	10.39	0.49	20.05	4.04
AD-1565550.1	20.30	6.68	20.60	4.03	50.94	7.85
AD-1565551.1	5.55	2.48	14.71	3.54	40.87	9.99
AD-1244365.3	2.81	0.70	6.43	2.73	14.36	7.50
AD-1565552.1	4.23	2.73	4.99	1.74	23.97	7.92
AD-1565553.1	3.13	1.08	4.01	2.83	14.81	3.86
AD-1565815.1	20.58	6.87	17.87	5.67	55.24	13.57
AD-1565816.1	9.35	5.93	6.40	1.94	17.06	5.64
AD-1565818.1	71.18	34.11	91.54	39.75	102.07	7.11
AD-1565819.1	8.53	2.68	16.42	9.17	37.73	10.42
AD-1565820.1	4.30	1.60	16.39	15.44	31.97	6.06
AD-1565552.2	8.71	4.40	17.83	6.52	34.81	10.71
AD-1565553.2	9.88	2.16	15.76	3.45	18.52	1.32
AD-1565554.1	86.10	20.06	92.44	20.16	90.05	11.05
AD-1565817.1	8.82	3.58	9.94	1.98	27.04	8.06
AD-1565555.1	60.03	7.25	79.65	1.93	94.66	18.30
AD-1565747.1	3.71	0.52	4.30	0.82	5.49	1.97
AD-1565556.1	6.54	1.27	18.17	7.56	24.57	9.17
AD-1565557.1	6.55	0.71	11.80	1.61	14.15	4.83
AD-1565558.1	34.90	6.82	45.74	16.31	51.71	5.43
AD-1565559.1	7.56	3.35	16.90	6.13	35.70	6.70
AD-1565560.1	12.01	4.77	20.12	8.08	42.42	14.79
AD-1565561.1	14.87	2.55	41.04	16.82	56.34	19.15
AD-1565562.1	31.27	1.55	39.84	11.11	68.61	16.49
AD-1565748.1	4.73	2.30	7.31	2.75	6.16	3.13
AD-1565563.1	11.56	3.31	14.52	3.50	32.01	6.14
AD-1565564.1	45.30	5.78	31.11	13.84	62.81	24.12
AD-1565565.1	7.88	3.48	17.14	3.33	37.36	12.76
AD-1565566.1	8.76	0.08	25.95	2.71	16.79	4.03
AD-1565567.1	36.72	12.97	31.96	7.23	27.27	12.04
AD-1565568.1	12.21	5.78	15.35	4.76	17.90	8.52
AD-1565569.1	10.87	4.71	14.51	4.01	25.63	7.40
AD-1565749.1	5.31	1.88	6.58	1.58	14.50	3.78
AD-1565570.1	9.58	4.30	9.96	2.16	23.30	4.89
AD-1565571.1	8.78	4.04	10.58	1.49	31.02	14.75
AD-1565750.1	6.27	1.49	5.63	0.86	9.31	2.00
AD-1565573.1	13.43	7.22	17.01	1.73	32.17	10.08
AD-1565751.1	13.71	7.32	10.60	1.99	26.81	4.95
AD-1565574.1	58.13	13.35	39.02	9.73	100.79	15.98
AD-1565575.1	67.71	7.53	62.51	3.58	86.20	24.09
AD-1565576.1	10.63	2.87	18.40	9.43	34.88	5.78
AD-1565752.1	6.45	2.12	7.36	3.77	9.02	2.33
AD-1565577.1	18.86	4.83	15.88	7.49	44.31	13.98
AD-1565578.1	10.01	3.05	15.75	5.12	21.61	4.88

AD-1565579.1	36.46	2.52	13.87	3.07	22.87	6.37
AD-1565753.1	4.80	2.52	4.20	0.60	5.88	2.28
AD-1565580.1	50.99	16.10	54.79	19.39	47.79	8.33
AD-1565754.1	5.40	1.31	5.57	1.86	20.02	4.99
AD-1565581.1	76.36	0.65	50.01	18.97	112.59	14.54
AD-1565582.1	68.84	13.42	59.94	12.89	54.61	10.15
AD-1565755.1	14.04	3.54	17.44	4.58	30.93	9.58
AD-1565583.1	75.79	12.48	58.61	13.48	91.02	22.93
AD-1565584.1	16.03	6.74	31.39	5.39	53.28	7.92
AD-1565756.1	10.12	1.85	13.28	1.55	18.52	5.93
AD-1565585.1	65.26	7.83	76.22	19.35	138.12	8.35
AD-1073420.3	4.68	3.06	8.04	5.93	14.60	5.21
AD-1244366.3	2.80	0.55	2.75	1.99	8.93	3.10
AD-1565757.1	2.58	1.56	3.05	0.76	9.14	2.74
AD-1565821.1	5.45	1.74	4.48	0.95	18.08	6.93
AD-1565822.1	2.64	1.05	3.40	1.03	11.58	3.46
AD-1565824.1	10.07	4.80	5.40	1.41	14.69	3.10
AD-1565825.1	3.43	0.99	4.41	0.69	14.18	3.87
AD-1565826.1	2.60	0.31	5.27	2.04	11.44	3.39
AD-1565757.2	5.70	4.74	3.31	1.11	6.26	1.50
AD-1565586.1	10.54	3.26	9.72	4.39	20.36	3.90
AD-1565587.1	10.26	1.67	23.30	4.07	23.21	6.92
AD-1565588.1	5.50	3.07	8.28	3.79	14.45	5.15
AD-1565823.1	2.90	1.50	5.22	2.56	12.75	5.20
AD-1565589.1	7.82	4.23	10.17	3.33	14.98	7.64
AD-1565590.1	17.34	3.89	25.42	6.05	39.12	6.12
AD-1565591.1	9.81	6.12	16.24	6.75	14.32	3.13
AD-1565758.1	5.05	1.81	6.30	2.45	9.65	2.97
AD-1565592.1	10.85	4.12	20.95	5.38	22.85	8.66
AD-1565594.1	71.45	12.79	106.92	35.47	73.36	15.85
AD-1565759.1	8.02	3.35	10.76	2.33	13.69	2.12
AD-1565595.1	13.55	3.92	40.56	9.53	66.88	17.43
AD-1565760.1	7.84	3.28	13.72	4.96	27.50	7.10
AD-1565761.1	5.55	2.42	6.63	1.87	16.59	1.03
AD-1565596.1	60.69	7.73	48.61	17.04	79.55	24.61
AD-1565597.1	17.28	4.78	27.20	12.46	18.26	5.10
AD-1565762.1	13.16	1.54	10.59	2.12	13.86	3.34
AD-1565598.1	59.38	11.46	56.84	17.50	52.34	9.18
AD-1565599.1	79.70	12.67	150.03	21.77	122.89	36.87
AD-1565600.1	82.87	13.09	57.05	6.94	88.22	21.48
AD-1565601.1	25.18	2.27	22.89	9.55	44.49	5.77
AD-1565602.1	3.97	1.58	6.23	0.60	30.83	8.44
AD-1565827.1	3.03	1.64	4.22	2.36	11.52	3.63
AD-1565828.1	3.65	0.82	2.60	0.33	21.71	9.56
AD-1565829.1	3.60	2.48	2.89	0.44	9.09	3.82
AD-1565830.1	2.98	1.54	5.47	1.73	9.98	5.35
AD-1565831.1	4.47	1.82	7.16	2.87	14.17	5.18
AD-1565833.1	49.82	24.88	57.44	5.52	82.58	21.84
AD-1565834.1	44.76	9.00	21.17	7.13	49.24	18.58
AD-1565835.1	21.43	3.51	28.41	7.50	53.98	13.43
AD-1565602.2	8.60	3.72	16.07	8.09	21.32	2.93
AD-1565603.1	15.64	6.79	20.38	8.40	15.80	3.00
AD-1565832.1	2.84	0.85	4.48	1.91	9.88	4.28
AD-1565763.1	31.78	11.13	55.15	17.04	43.31	1.78

AD-1565604.1	74.65	13.66	64.27	3.82	76.86	24.52
AD-1565605.1	114.63	37.42	90.22	23.73	51.30	6.16
AD-1565606.1	10.93	4.65	19.08	6.65	16.70	4.41
AD-1565764.1	4.24	0.65	4.49	2.04	5.61	2.08
AD-1565607.1	27.14	6.06	36.08	7.73	64.66	4.95
AD-1565608.1	14.35	6.24	31.28	7.21	44.69	9.15
AD-1565609.1	9.04	3.66	20.95	7.58	25.35	5.78
AD-1565766.1	7.96	1.91	9.92	1.72	19.25	1.48
AD-1565611.1	15.58	4.66	25.13	8.99	27.02	3.88
AD-1565767.1	7.79	5.06	13.20	3.78	14.68	3.73
AD-1565612.1	27.72	4.59	35.45	10.64	49.10	6.99
AD-1565613.1	32.54	7.98	63.94	9.99	64.04	15.15
AD-1565614.1	14.27	6.39	25.57	1.52	43.23	30.00
AD-1565768.1	4.44	1.76	5.23	1.23	14.17	5.16
AD-1565615.1	55.18	8.55	79.04	23.74	78.22	6.99
AD-1565616.1	15.40	4.47	35.68	7.48	51.99	10.44
AD-1565617.1	3.84	2.17	11.03	1.79	34.82	1.45
AD-1565769.1	5.91	3.78	3.71	0.60	6.10	2.19
AD-1565618.1	7.81	3.67	7.98	3.83	22.24	8.77
AD-1565770.1	17.14	1.76	14.94	0.31	51.38	16.55
AD-1565619.1	65.85	13.72	60.46	19.23	51.34	12.11
AD-1565620.1	4.02	3.39	4.75	3.11	18.39	8.53
AD-1565771.1	5.16	1.04	6.21	1.84	11.84	4.85
AD-1565621.1	83.75	17.64	64.18	12.51	110.01	8.38
AD-1565772.1	2.83	0.68	4.28	1.68	12.04	3.51
AD-1565836.1	3.31	1.54	6.47	2.88	13.20	3.79
AD-1565837.1	4.13	1.20	4.14	0.94	14.83	4.25
AD-1565838.1	6.38	1.77	5.75	2.18	15.94	4.66
AD-1565840.1	7.19	3.59	5.53	1.80	32.45	6.46
AD-1565841.1	4.72	1.31	8.47	2.00	18.97	8.19
AD-1565842.1	3.04	1.48	4.60	3.10	14.00	3.53
AD-822899.17	3.51	1.21	5.57	2.82	12.90	3.86
AD-1565772.2	2.85	0.87	4.95	1.83	13.34	9.42
AD-1565622.1	9.09	3.35	11.85	1.77	21.74	5.30
AD-1565843.1	9.58	4.09	8.54	1.89	15.97	7.50
AD-1565844.1	2.75	1.37	4.20	1.48	8.94	4.30
AD-1565845.1	27.92	5.48	26.58	6.38	57.51	9.61
AD-1565846.1	48.68	10.51	49.20	29.92	71.91	11.76
AD-1565848.1	94.29	22.52	111.68	12.87	111.38	29.52
AD-1565849.1	37.68	9.68	17.51	5.53	45.10	16.47
AD-1565850.1	57.87	9.01	36.20	10.32	63.68	16.98
AD-822926.4	7.22	4.66	4.35	1.48	17.62	7.83
AD-1565623.1	8.25	3.03	11.68	4.46	14.42	3.89
AD-1565839.1	6.07	2.22	5.99	5.16	11.18	3.84
AD-1565624.1	6.10	1.35	8.89	1.90	9.85	2.62
AD-1565847.1	9.04	3.53	6.91	2.93	38.22	4.27
AD-1565625.1	60.76	1.13	51.43	8.88	33.00	0.71
AD-1565626.1	8.87	3.65	8.36	3.19	9.48	1.76
AD-1565773.1	6.64	1.30	13.77	6.02	38.32	6.58
AD-1565627.1	7.68	2.90	8.60	2.57	9.19	3.34
AD-1565628.1	27.35	5.83	27.90	9.21	42.72	13.86
AD-1565629.1	12.25	4.89	42.80	12.64	37.72	0.21
AD-1565774.1	17.59	5.54	5.12	0.90	18.54	7.94
AD-1565630.1	12.95	1.09	29.20	7.37	36.41	6.87

AD-1565631.1	14.87	4.36	29.86	5.00	30.09	6.35
AD-1565775.1	12.20	0.98	10.60	2.86	11.61	3.39
AD-1565632.1	34.01	6.07	33.10	1.65	43.01	7.59
AD-1565776.1	59.47	10.06	46.53	13.29	76.25	10.64
AD-1565777.1	3.25	3.60	4.24	1.29	7.38	4.40
AD-1565634.1	19.64	6.63	24.71	9.68	12.30	3.61
AD-1565778.1	18.08	3.67	20.05	8.75	19.26	5.00
AD-1565635.1	24.90	4.36	27.27	3.30	17.01	6.09
AD-1565636.1	18.08	5.60	26.04	6.67	19.12	5.80
AD-1565637.1	24.19	7.75	22.69	7.34	22.00	7.85
AD-1565638.1	20.13	4.33	21.73	5.82	23.78	7.73
AD-1565639.1	19.98	6.07	17.46	5.27	17.52	4.96
AD-1565779.1	16.57	5.59	23.11	7.46	18.57	2.30
AD-1565640.1	24.23	7.16	24.86	4.78	22.95	5.65
AD-1565641.1	14.78	4.59	20.27	7.35	15.40	4.17
AD-1565642.1	22.92	7.06	27.36	1.86	22.58	4.00
AD-1565643.1	21.33	5.08	25.45	4.54	21.06	4.94
AD-1565644.1	21.50	4.66	28.68	4.46	21.57	3.60
AD-1565645.1	20.71	1.23	30.21	6.14	24.39	5.16
AD-1565646.1	25.16	2.74	21.62	2.13	26.27	4.91
AD-1565851.1	32.51	12.05	25.85	3.74	28.17	4.26
AD-1565852.1	23.35	2.52	24.85	2.61	25.45	1.40
AD-1565853.1	20.79	5.56	15.58	2.51	23.92	2.07
AD-1565854.1	21.35	2.18	16.74	4.57	37.31	10.98
AD-1565857.1	89.72	24.46	60.67	10.16	72.79	19.16
AD-1565858.1	32.39	5.99	20.22	3.18	34.87	11.29
AD-1565859.1	44.64	4.32	28.84	7.42	41.43	14.25
AD-1565647.1	33.50	6.27	23.93	7.48	20.42	3.95
AD-1565648.1	17.96	3.05	16.97	2.55	15.90	1.48
AD-1565855.1	24.15	5.54	18.07	0.61	37.07	7.91
AD-1565856.1	32.83	3.41	20.30	3.88	46.01	8.44
AD-1565649.1	21.70	5.38	31.01	4.14	14.39	2.35
AD-1565650.1	14.11	2.91	16.32	3.70	13.62	10.74
AD-1565651.1	15.70	3.79	23.56	8.66	14.00	4.41
AD-1565652.1	28.65	5.13	32.11	6.96	41.78	11.65
AD-1565653.1	18.91	3.29	22.20	8.89	16.74	4.17
AD-1565780.1	21.89	7.89	22.48	5.59	25.73	7.52
AD-1565654.1	28.76	5.80	27.06	9.35	36.78	10.64
AD-1565655.1	14.26	1.84	16.84	2.93	22.57	3.51
AD-1565781.1	22.73	5.86	23.64	7.88	26.26	4.73
AD-1565656.1	8.05	3.17	18.34	3.69	20.89	1.60
AD-1565657.1	37.82	7.32	34.46	4.71	46.82	15.41
AD-1565658.1	20.16	5.46	22.60	1.17	33.74	16.69
AD-1565659.1	21.80	5.01	32.48	6.03	27.19	5.57
AD-1565660.1	18.96	4.48	25.75	6.04	33.55	9.37
AD-1565782.1	19.49	5.05	13.48	3.51	23.54	5.97
AD-1565661.1	23.24	4.21	30.64	8.86	21.49	5.88
AD-1565662.1	22.44	1.52	29.91	6.54	23.11	6.46
AD-1565663.1	19.51	3.82	19.55	2.35	22.06	6.15
AD-1565664.1	20.84	2.90	14.97	3.73	16.29	4.16
AD-1565783.1	19.12	7.35	16.94	6.39	19.67	8.30
AD-1565665.1	17.64	0.62	29.45	9.88	29.19	7.74
AD-1565784.1	16.20	5.45	15.66	5.02	13.24	3.05
AD-1565666.1	17.38	4.44	22.81	7.48	24.53	5.40

AD-1565667.1	17.79	4.54	26.44	5.86	16.24	2.00
AD-1565785.1	18.10	7.14	10.86	5.66	17.76	6.07
AD-1565668.1	41.49	8.93	43.99	2.72	37.17	6.96
AD-1565669.1	24.91	3.24	25.11	4.53	14.49	3.34
AD-1565670.1	14.17	6.35	21.96	9.65	29.29	2.34
AD-1565860.1	12.24	3.88	14.80	4.75	36.53	4.17
AD-1565861.1	19.87	5.39	14.91	8.45	25.82	7.66
AD-1565862.1	16.77	5.82	23.11	4.79	28.52	8.22
AD-1565863.1	20.42	7.47	23.10	8.82	22.00	7.25
AD-1565864.1	23.64	12.69	17.75	5.07	21.37	4.31
AD-1565866.1	21.29	7.65	17.97	4.76	25.56	4.55
AD-1565670.2	20.00	4.48	19.21	5.61	15.66	2.61
AD-1565671.1	34.15	10.48	35.84	7.21	26.67	12.46
AD-1565865.1	22.15	7.26	22.19	5.76	29.14	5.04
AD-1565786.1	19.30	7.79	15.01	4.01	23.94	1.39
AD-1565672.1	18.40	4.74	28.01	8.90	16.08	3.92
AD-1565673.1	11.46	5.01	19.74	4.14	18.41	3.39
AD-1565674.1	22.27	7.50	26.45	5.36	22.47	7.98
AD-1565787.1	20.36	2.47	9.49	3.21	18.01	2.96
AD-1565675.1	28.40	5.05	34.29	3.63	29.59	10.48
AD-1565788.1	15.79	4.25	15.72	4.64	16.69	0.95
AD-1565676.1	22.39	5.86	24.17	3.94	28.08	5.73
AD-1565677.1	22.77	5.35	26.27	7.04	22.49	7.99
AD-1565678.1	14.89	2.15	17.14	5.83	19.52	5.04
AD-1565679.1	17.93	3.69	18.38	3.92	21.25	4.78
AD-1565680.1	16.07	3.75	20.49	2.95	19.02	1.58
AD-1565681.1	66.05	9.80	45.76	2.54	76.24	17.73
AD-1565789.1	17.89	6.69	17.09	1.75	15.21	4.11
AD-1565790.1	15.85	0.71	12.83	5.40	24.07	8.61
AD-1565682.1	28.99	9.62	28.53	6.54	34.55	13.61
AD-1565791.1	13.75	1.62	12.50	3.96	34.69	3.47
AD-1565683.1	33.85	9.82	28.85	2.71	27.77	9.17
AD-1565684.1	46.44	16.14	47.20	12.01	92.00	26.93
AD-1565685.1	44.46	12.33	36.23	5.10	58.69	23.40
AD-1565867.1	24.71	5.92	23.04	2.85	31.52	3.79
AD-1565868.1	33.54	8.52	31.27	12.38	37.03	4.99
AD-1565869.1	27.19	9.45	33.17	9.74	30.69	5.68
AD-1565870.1	22.23	4.78	21.55	2.08	29.63	9.89
AD-1565871.1	22.89	4.89	24.65	0.94	21.11	1.91
AD-1565872.1	28.60	9.58	27.43	10.76	23.01	5.72
AD-1565873.1	15.65	4.07	30.34	7.91	29.58	6.70
AD-1565874.1	77.37	12.83	106.84	16.49	58.43	2.43
AD-1565875.1	77.77	23.99	44.29	12.88	55.96	13.56
AD-1565876.1	114.72	42.05	55.55	13.12	52.88	7.61
AD-1565686.1	23.56	4.75	40.73	8.81	43.94	3.80
AD-1565687.1	23.34	1.87	21.53	3.56	22.50	4.26
AD-1565688.1	27.59	6.13	27.27	2.35	24.05	3.29
AD-1565877.1	21.23	2.76	37.13	7.45	45.66	6.89
AD-1565689.1	26.48	4.22	22.79	6.21	24.67	3.21
AD-1565792.1	10.48	2.13	8.23	1.24	21.07	8.93
AD-1565690.1	28.90	2.94	27.49	4.31	22.85	4.91
AD-1565691.1	30.69	8.84	33.68	2.31	34.86	6.66

【0592】

實例3. 在小鼠青光眼模型中驗證人類MYOC siRNA

【0593】 為了活體內測試人類MYOC siRNA，使用青光眼小鼠模型：包含含有Y437H突變之人類化*MYOC*基因座的協同活化介體(SAM)小鼠(SAM-MYOC小鼠)。在此等小鼠中，可利用靶向*MYOC*啟動子的SAM嚮導RNA (SAM gRNA)增強包含Y437H突變之人類化*MYOC*的表現，從而引起眼內壓(IOP)提高。藉由使包含基因體整合之dCas9協同活化介體(SAM)系統組件(dCas9-VP64及MCP-p65-HSF1)作為一個由內源*Rosa26*啟動子驅動之轉錄本(描述於US 2019/0284572及WO 2019/183123中，該等文獻各自以引用的方式併入本文中)的小鼠與包含含有Y437H突變之人類化*MYOC*基因座的小鼠雜交來產生SAM-MYOC小鼠。在此等小鼠中，自起始密碼子至終止密碼子的小鼠*Myoc*序列用相應的人類*MYOC*序列置換。所插入之人類*MYOC*序列包含Y437H突變，其為與IOP升高及青光眼發展相關之突變。編碼靶向*MYOC*啟動子之SAM嚮導RNA的AAV2.Y3F或慢病毒注射使得角膜緣環(小梁網狀結構(TM)、虹膜及睫狀體(CB))中的人類化*MYOC* Y437H表現增加，且此與升高的IOP相關，從而驗證SAM-MYOC小鼠係IOP升高的適合MYOC疾病模型(資料未展示)。

【0594】 測試靶向人類*MYOC*的siRNA，以便確定其是否能降低經SAM gRNA處理之後之SAM小鼠中所觀測的高眼內壓(IOP)，該等SAM小鼠包含含有Y437H突變的人類化*MYOC*基因座(SAM-MYOC小鼠)。實驗配置顯示於**圖1A**中。第0天經由前房內(IC)注射來投與SAM gRNA，且量測基線IOP。接著在之後五週期間量測IOP。第五週，經由玻璃體內(IVT)注射來投與MYOC siRNA AD-822899 (1 μL，15 μg劑量)，且在後

續數週的多個時間點量測IOP。存在三個處理組：(1)未處理的對照小鼠；(2)經SAM-gRNA處理、經人類*MYOC* siRNA處理的小鼠；以及(3)經SAM-gRNA處理、經螢光素酶siRNA處理的小鼠。如**圖1B**中所示，人類*MYOC* siRNA使經SAM gRNA處理之SAM-MYOC小鼠中的IOP降低，siRNA注射之後D7開始使IOP逆轉且恢復至基線水準，而螢光素酶siRNA對IOP無影響。

【0595】 接著以較低劑量測試靶向人類*MYOC*的若干其他siRNA，以便確定其是否能降低經慢病毒SAM gRNA處理之後之SAM-MYOC小鼠中所觀測的IOP。向小鼠兩側注射SAM gRNA及siRNA。實驗配置顯示於**圖2A**中。第0天經由前房內(IC)注射來投與SAM gRNA，且量測基線IOP。接著在之後五週期間量測IOP。第五週，經由玻璃體內(IVT)注射來投與MYOC siRNAs AD-822899、AD-1565804、AD-1565837、AD-1193175或AD-1565503 (1 μL，7.5 μg劑量)，且在後續數週的多個時間點量測IOP。藉由qPCR測試角膜緣環中的mRNA基因減弱，且進行RNASCOPE®分析。對照組包括未處理對照小鼠、經PBS處理的小鼠及經LV-SAM gRNA處理的小鼠。如**圖2B**中所示，各人類*MYOC* siRNA使經SAM gRNA處理之SAM-MYOC小鼠的IOP降低，在siRNA注射之後不久，使IOP逆轉且恢復至基線水準。如**圖2C**中所示，相對於LV-SAM-gRNA組，各人類*MYOC* siRNA減少人類*MYOC* mRNA表現，以藉由對角膜緣環樣品進行qPCR所量測。RNASCOPE®分析證實，siRNA介導SAM-MYOC小鼠中之人類*MYOC* mRNA基因減弱(**圖2D**)。

【0596】 接著在甚至更低的劑量下測試人類*MYOC* siRNA AD-1565804或AD-1565837，以確定其是否能降低經慢病毒SAM-g4處理之後

之SAM-MYOC小鼠中所觀測的IOP。向小鼠兩側注射SAM gRNA及siRNA。實驗配置顯示於**圖3A**中。第0天經由前房內(IC)注射來投與SAM-g4，且量測基線IOP。接著在之後五週期間量測IOP。第五週，經由玻璃體內(IVT)注射來投與MYOC siRNA AD-1565804或AD-1565837 (1 μL，3.75 μg劑量或1.87 μg劑量)，且在後續數週的多個時間點量測IOP。藉由qPCR測試角膜緣環中的mRNA基因減弱，且進行RNASCOPE®分析。對照組包括未處理對照小鼠、經PBS處理之小鼠及經LV-SAM-gRNA處理之小鼠。如**圖3B**中所示，各人類*MYOC* siRNA使經各種測試劑量之SAM gRNA處理之SAM-MYOC小鼠的IOP降低，在siRNA注射之後不久，使IOP逆轉且恢復至基線水準。如**圖3C**中所示，相對於LV-SAM gRNA組，各人類*MYOC* siRNA在各種測試劑量下減少人類*MYOC* mRNA表現，以藉由對角膜緣環樣品進行qPCR所量測。

【0597】

實例4. 在非人類靈長類動物(NHP)青光眼模型中驗證人類MYOC siRNA

【0598】 測試靶向*MYOC*的siRNA，以確定其是否能降低非人類靈長類動物(NHP)青光眼模型中所觀測的高眼內壓(IOP)。研究設計顯示於表4中。動物接受PBS對照物或各種劑量的雙螺旋體AD-1565837或雙螺旋體AD-1565804。

【0599】 在研究前、第3天、第8天、第15天、第29天及第57天量測OE及眼內壓(IOP)，且第12週量測一次。在研究前、研究中(第6週)及終止(第12週)時進行視網膜電描記術(ERG)。在給藥前、第4週、第8週及終止時收集眼房液(AH)。終止時，自右眼收集以下眼樣品：AH、玻璃狀液(VH)、角膜、虹膜、小梁網狀結構(TM)、睫狀體(CB)、鞏膜(不含TM的

角膜緣環)、視網膜及眼後段中的所有剩餘組織。給藥前及終止時收集血液兩次。對血液樣品進行血液學、凝血及臨床化學研究。

【0600】 為了瞭解組織病理學，終止時收集組織，包括右眼、視神經及眼外及眼周組織：右腦(大腦半球)；近端食道；胃、食道-胃接合部；右上眼瞼與眼瞼結膜；右下眼瞼與眼瞼結膜；心尖；空腸；腎臟，右皮質；肝臟，右正中葉；右側淚腺；子宮頸深部，右淋巴結；下頜，右淋巴結；右坐骨神經；股直肌；隔膜肌；眼外肌(外直肌及內直肌，右側)；右側卵巢；右側下頜唾液腺；頸椎脊髓；胸部脊髓；腰椎脊髓；右側甲狀腺；舌；右側扁桃體；氣管；以及子宮。

表4：NHP DC選擇研究設計

群組	測試物	劑量水準(μg/眼)	猴數目	總數
1	PBS	0	3	31
2	AD-1565837	10	3	
3		30	3	
4		100	3	
5		300	3	
6		1000*	2	
7	AD-1565804	10	3	
8		30	3	
9		100	3	
10		300	3	
11		1000*	2	

* 經最高劑量處理的動物：根據組織病理學讀數檢查雙眼。

【0601】 第85天分析TM中的MYOC蛋白質基因減弱。基因減弱結果顯示於**圖4**中。在AD-1565837雙螺旋體存在下發現TM中的MYOC蛋白質出現約50%減少，而在AD-1565804雙螺旋體存在下觀測到最低程度的基因減弱。第-35天、第22天、第50天及第85天(終末收集)分析眼房液中的MYOC蛋白質。如**圖5**中所描繪，第50天、而非在第85天觀測到約50%的MYOC蛋白質基因減弱。第85天(終末收集)分析玻璃狀液、虹膜、睫狀

體及鞏膜中的MYOC蛋白質基因減弱。玻璃狀液及睫狀體的結果顯示於**圖6A**中，且虹膜及鞏膜的結果顯示於**圖6B**中。第85天，對於所評價的雙螺旋體而言，未觀測到MYOC mRNA出現基因減弱(**圖7**)。

【序列表】

<110> 美商艾拉倫製藥公司(ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.)

<120> 用於靜默MYOC表現之組合物及方法

<130> A108868 1490WO

<140>
<141>

<150> 63/351,033
<151> 2022-06-10

<150> 63/287,404
<151> 2021-12-08

<150> 63/215,804
<151> 2021-06-28

<160> 2226

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 2100
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1
gagccagcaa ggccacccat ccaggcacct ctcagcacag cagagctttc cagaggaagc 60

ctcaccaagc ctctgcaatg aggttcttct gtgcacgttg ctgcagcttt gggcctgaga 120

tgccagctgt ccagctgctg cttctggcct gcctggtgtg ggatgtgggg gccaggacag 180

ctcagctcag gaaggccaat gaccagagtg gccgatgcca gtataccttc agtgtggcca 240

gtcccaatga atccagctgc ccagagcaga gccaggccat gtcagtcatc cataacttac 300

agagagacag cagcacccaa cgcttagacc tggaggccac caaagctcga ctcagctccc 360

tggagagcct cctccaccaa ttgaccttgg accaggctgc caggccccag gagacccagg 420

aggggctgca gagggagctg ggcaccctga ggcgggagcg ggaccagctg gaaacccaaa 480

ccagagagtt ggagactgcc tacagcaacc tcctccgaga caagtcagtt ctggaggaag 540

agaagaagcg actaaggcaa gaaaatgaga atctggccag gaggttggaa agcagcagcc 600

aggaggtagc aaggctgaga aggggccagt gtccccagac ccgagacact gctcgggctg 660

tgccaccagg ctccagagaa gtttctacgt ggaatttgga cactttggcc ttccaggaac 720

tgaagtccga gctaactgaa gttcctgctt cccgaatttt gaaggagagc ccatctggct 780

atctcaggag tggagaggga gacaccggat gtggagaact agtttgggta ggagagcctc 840

tcacgctgag aacagcagaa acaattactg gcaagtatgg tgtgtggatg cgagacccca 900

agcccaccta cccctacacc caggagacca cgtggagaat cgacacagtt ggcacggatg 960

tccgccaggt ttttgagtat gacctcatca gccagtttat gcagggctac ccttctaagg 1020

ttcacatact gcctaggcca ctggaaagca cgggtgctgt ggtgtactcg gggagcctct 1080

atttccaggg cgctgagtcc agaactgtca taagatatga gctgaatacc gagacagtga 1140

aggctgagaa ggaaatccct ggagctggct accacggaca gttcccgtat tcttggggtg 1200

gctacacgga cattgacttg gctgtggatg aagcaggcct ctgggtcatt tacagcaccg 1260

atgaggccaa aggtgccatt gtcctctcca aactgaaccc agagaatctg gaactcgaac 1320

aaacctggga gacaaacatc cgtaagcagt cagtcgccaa tgccttcatc atctgtggca 1380

ccttgtacac cgtcagcagc tacacctcag cagatgctac cgtcaacttt gcttatgaca 1440

caggcacagg tatcagcaag accctgacca tcccattcaa gaaccgctat aagtacagca 1500

gcatgattga ctacaacccc ctggagaaga agctctttgc ctgggacaac ttgaacatgg 1560

tcacttatga catcaagctc tccaagatgt gaaaagcctc caagctgtac aggcaatggc 1620

agaaggagat gctcagggct cctgggggga gcaggctgaa gggagagcca gccagccagg 1680

gcccaggcag ctttgactgc tttccaagtt ttcattaatc cagaaggatg aacatggtca 1740

ccatctaact attcaggaat tgtagtctga gggcgtagac aatttcatat aataaatatc 1800

ctttatcttc tgtcagcatt tatgggatgt ttaatgacat agttcaagtt ttcttgtgat 1860

ttggggcaaa agctgtaagg cataatagtt tcttcctgaa aaccattgct cttgcatgtt 1920

acatggttac cacaagccac aataaaaagc ataacttcta aaggaagcag aatagctcct 1980

ctggccagca tcgaatataa gtaagatgca tttactacag ttggcttcta atgcttcaga 2040

tagaatacag ttgggtctca cataaccctt tacattgtga aataaaattt tcttacccaa 2100

<210> 2
<211> 2100
<212> DNA
<213> 智人

<400> 2
ttgggtaaga aaattttatt tcacaatgta aagggttatg tgagacccaa ctgtattcta 60

tctgaagcat tagaagccaa ctgtagtaaa tgcatcttac ttatattcga tgctggccag 120

aggagctatt ctgcttcctt tagaagttat gctttttatt gtggcttgtg gtaaccatgt 180

aacatgcaag agcaatggtt ttcaggaaga aactattatg ccttacagct tttgccccaa 240

atcacaagaa aacttgaact atgtcattaa acatcccata aatgctgaca gaagataaag 300

gatatttatt atatgaaatt gtctacgccc tcagactaca attcctgaat agttagatgg 360

tgaccatgtt catccttctg gattaatgaa aacttggaaa gcagtcaaag ctgcctgggc 420

cctggctggc tggctctccc ttcagcctgc tccccccagg agccctgagc atctccttct 480

gccattgcct gtacagcttg gaggcttttc acatcttgga gagcttgatg tcataagtga 540

ccatgttcaa gttgtcccag gcaaagagct tcttctccag ggggttgtag tcaatcatgc 600

tgctgtactt atagcggttc ttgaatggga tggtcagggt cttgctgata cctgtgcctg 660

tgtcataagc aaagttgacg gtagcatctg ctgaggtgta gctgctgacg gtgtacaagg 720

tgccacagat gatgaaggca ttggcgactg actgcttacg gatgtttgtc tcccaggttt 780

gttcgagttc cagattctct gggttcagtt tggagaggac aatggcacct ttggcctcat 840

cggtgctgta aatgacccag aggcctgctt catccacagc caagtcaatg tccgtgtagc 900

caccccaaga atacgggaac tgtccgtggt agccagctcc agggatttcc ttctcagcct 960

tcactgtctc ggtattcagc tcatatctta tgacagttct ggactcagcg ccctggaaat 1020

agaggctccc cgagtacacc acagcacccg tgctttccag tggcctaggc agtatgtgaa 1080

ccttagaagg gtagccctgc ataaactggc tgatgaggtc atactcaaaa acctggcgga 1140

catccgtgcc aactgtgtcg attctccacg tggtctcctg ggtgtagggg taggtgggct 1200

tggggtctcg catccacaca ccatacttgc cagtaattgt ttctgctgtt ctcagcgtga 1260

gaggctctcc tacccaaact agttctccac atccggtgtc tccctctcca ctcctgagat 1320

agccagatgg gctctccttc aaaattcggg aagcaggaac ttcagttagc tcggacttca 1380

gttcctggaa ggccaaagtg tccaaattcc acgtagaaac ttctctggag cctggtggca 1440

cagcccgagc agtgtctcgg gtctggggac actggccccc tctcagcctt gctacctcct 1500

ggctgctgct ttccaacctc ctggccagat tctcattttc ttgccttagt cgcttcttct 1560

cttcctccag aactgacttg tctcggagga ggttgctgta ggcagtctcc aactctctgg 1620

tttgggtttc cagctggtcc cgctcccgcc tcagggtgcc cagctccctc tgcagccccc 1680

cctgggtctc ctgggggcctg gcagcctggt ccaaggtcaa ttggtggagg aggctctcca 1740

gggagctgag tcgagctttg gtggcctcca ggtctaagcg ttgggtgctg ctgtctctct 1800

gtaagttatg gatgactgac atggcctggc tctgctctgg gcagctggat tcattgggac 1860

tggccacact gaaggtatac tggcatcggc cactctggtc attggccttc ctgagctgag 1920

ctgtcctggc ccccacatcc cacaccaggc aggccagaag cagcagctgg acagctggca 1980

tctcaggccc aaagctgcag caacgtgcac agaagaacct cattgcagag gcttggtgag 2040

gcttcctctg gaaagctctg ctgtgctgag aggtgcctgg atgggtggcc ttgctggctc 2100

<210> 3
<211> 16
<212> PRT
<213> 未知序列

<220>
<223> 未知序列之描述：RFGF序列

<400> 3
Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 未知序列

<220>
<223> 未知序列之描述：RFGF類似物序列

<400> 4
Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro
1 5 10

<210> 5
<211> 13
<212> PRT
<213> 人類免疫缺乏病毒

<400> 5
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
1 5 10

<210> 6
<211> 16
<212> PRT
<213> 果蠅屬

<400> 6
Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1 5 10 15

<210> 7
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 7
cucucagcac agcagagcuu a 21

<210> 8
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 8
cucucagcac agcagagcuu a 21

<210> 9

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 9
cucucagcac agcagagcuu a 21

<210> 10
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 10
ucucagcaca gcagagcuuu a 21

<210> 11
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 11
cagcagagcu uuccagagga a 21

<210> 12
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 12
aaugagguuc uucugugcac a 21

<210> 13
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 13
aaugagguuc uucugugcac a 21

<210> 14
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 14
augagguucu ucugugcacg a 21

<210> 15
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 15
ugagguucuu cugugcacgu a 21

<210> 16
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 16
ugagguucuu cugugcacgu a 21

<210> 17
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 17
gagguucuuc ugugcacguu a 21

<210> 18
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 18
agguucuucu gugcacguug a 21

<210> 19
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 19
agguucuucu gugcacguug a 21

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

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 20
agguucuucu gugcacguug a 21

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

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 21
agguucuucu gugcacguug a 21

<210> 22
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 22
agguacuucu gugcacguug a 21

<210> 23
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 23
aggaucuucu gugcacguug a 21

<210> 24
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 24
agcuucuucu gugcacguug a 21

<210> 25
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 25

agguucuucu gugcacguug a 21

<210> 26
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 26
gguucuucug ugcacguugc a 21

<210> 27
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 27
gguucuucug ugcacguugc a 21

<210> 28
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 28
guucuucugu gcacguuga 19

<210> 29
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 29
guucuucugu gcacguugcu a 21

<210> 30
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 30
uucuucugug cacguugcug a 21

<210> 31
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 31
ucuucugugc acguugcugc a 21

<210> 32
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 32
ucuucugugc acguugcugc a 21

<210> 33
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 33
cuucugugca cguugcugca a 21

<210> 34

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 34
cuucugugca cguugcugca a 21

<210> 35
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 35
uucugugcac guugcugcag a 21

<210> 36
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 36
ucugugcacg uugcugcagc a 21

<210> 37
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 37
cugugcacgu ugcugcagcu a 21

<210> 38
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 38
cugugcacgu ugcugcagcu a 21

<210> 39
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 39
ugugcacguu gcugcagcuu a 21

<210> 40
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 40
gugcacguug cugcagcuuu a 21

<210> 41
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 41
gcacguugcu gcagcuuugg a 21

<210> 42
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 42
cacguugcug cagcuuuggg a 21

<210> 43
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 43
gagaugccag cuguccagcu a 21

<210> 44
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 44
gaugccagcu guccagcugc a 21

<210> 45
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 45
cuguccagcu gcugcuucug a 21

<210> 46
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 46
ccagcugcug cuucuggccu a 21

<210> 47
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 47
cuggccugcc uggugugga a 21

<210> 48
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 48
cuggccugcc uggugugga a 21

<210> 49
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 49
cuggccugcc uggugugga a 21

<210> 50
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 50

uggccugccu ggugugggau a 21

<210> 51
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 51
gccugccugg ugugugaugu a 21

<210> 52
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 52
gccugccugg ugugggaugu a 21

<210> 53
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 53
agaguggccg augccaguau a 21

<210> 54
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 54
aguguggcca gucccaauga a 21

<210> 55
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 55
gugugggccag ucccaaugaa a 21

<210> 56
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 56
gugugggccag ucccaaugaa a 21

<210> 57
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 57
gccaggccau gucagucauc a 21

<210> 58
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 58
gccaggccau gucagucauc a 21

<210> 59

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 59
gccaggccau gucagucauc a 21

<210> 60
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 60
ggccauguca gucauccaua a 21

<210> 61
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 61
gaccuggagg ccaccaaagc a 21

<210> 62
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 62
cuggaggcca ccaaagcucg a 21

<210> 63
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 63
gaaacccaaa ccagagaguu a 21

<210> 64
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 64
cagcaaccuc cuccgagaca a 21

<210> 65
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 65
cagcaaccuc cuccgagaca a 21

<210> 66
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 66
gcaaccuccu ccgagacaag a 21

<210> 67
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 67
gcaaccuccu ccgagacaag a 21

<210> 68
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 68
gcaaccuccu ccgagacaag a 21

<210> 69
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 69
agacaaguca guucuggagg a 21

<210> 70
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 70
caagucaguu cuggaggaag a 21

<210> 71
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 71
gucaguucug gaggaagaga a 21

<210> 72
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 72
agaaucuggc caggagguug a 21

<210> 73
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 73
uggccaggag guuggaaagc a 21

<210> 74
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 74
uggccaggag guuggaaagc a 21

<210> 75
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 75

cagccaggag guagcaaggc a 21

<210> 76
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 76
ugccaccagg cuccagagaa a 21

<210> 77
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 77
aauuuggaca cuuuggccuu a 21

<210> 78
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 78
aauuuggaca cuuuggccuu a 21

<210> 79
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 79
acacuuuggc cuuccaggaa a 21

<210> 80
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 80
cuuuggccuu ccaggaacug a 21

<210> 81
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 81
aggaacugaa guccgagcua a 21

<210> 82
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 82
aggaacugaa guccgagcua a 21

<210> 83
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 83
gaaguccgag cuaacugaag a 21

<210> 84

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 84
gcuaacugaa guuccugcuu a 21

<210> 85
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 85
cuaacugaag uuccugcuuc a 21

<210> 86
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 86
gaaguuccug cuucccgaau a 21

<210> 87
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 87
gagaacuagu uuggguagga a 21

<210> 88
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 88
gagaacuagu uuggguagga a 21

<210> 89
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 89
acuaguuugg guaggagagc a 21

<210> 90
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 90
acuaguuugg guaggagagc a 21

<210> 91
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 91
ggguaggaga gccucucacg a 21

<210> 92
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 92
guaggagagc cucucacgcu a 21

<210> 93
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 93
guaggagagc cucucacgcu a 21

<210> 94
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 94
uaggagagcc ucucacgcug a 21

<210> 95
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 95
aggagagccu cucacgcuga a 21

<210> 96
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 96
gccucucacg cugagaacag a 21

<210> 97
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 97
gccucucacg cugagaacag a 21

<210> 98
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 98
gccucucacg cugagaacag a 21

<210> 99
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 99
cacgcugaga acagcagaaa a 21

<210> 100
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 100

acgcugagaa cagcagaaac a 21

<210> 101
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 101
cgcugagaac agcagaaaca a 21

<210> 102
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 102
cgcugagaac agcagaaaca a 21

<210> 103
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 103
gcugagaaca gcagaaacaa a 21

<210> 104
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 104
cugagaacag cagaaacaau a 21

<210> 105
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 105
ugagaacagc agaaacaauu a 21

<210> 106
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 106
gagaacagca gaaacaauua a 21

<210> 107
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 107
agaacagcag aaacaauuac a 21

<210> 108
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 108
agaacagcag aaacaauuac a 21

<210> 109

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 109
gaacagcaga aacaauuacu a 21

<210> 110
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 110
aacagcagaa acaauuacug a 21

<210> 111
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 111
aacagcagaa acaauuacug a 21

<210> 112
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 112
aacaccagaa acaauuacug a 21

<210> 113
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 113
aacugcagaa acaauuacug a 21

<210> 114
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 114
aagagcagaa acaauuacug a 21

<210> 115
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 115
aacagcagaa acaauuacug a 21

<210> 116
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 116
aacagcagaa acaauuacug a 21

<210> 117
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 117
aacagcagaa acaauuacug a 21

<210> 118
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 118
acagcagaaa caauuacugg a 21

<210> 119
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 119
cagcagaaac aauuacuga 19

<210> 120
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 120
cagcagaaac aauuacuggc a 21

<210> 121
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 121
agcagaaaca auuacuggca a 21

<210> 122
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 122
gcagaaacaa uuacuggcaa a 21

<210> 123
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 123
cagaaacaau uacuggcaag a 21

<210> 124
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 124
cagaaacaau uacuggcaag a 21

<210> 125
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 125

agaaacaauu acugucaagu a 21

<210> 126
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 126
gaaacaauua cuggcaagua a 21

<210> 127
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 127
aaacaauuac uggcaaguau a 21

<210> 128
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 128
aacaauuacu ggcaaguaug a 21

<210> 129
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 129
aacaauuacu ggcaaguaug a 21

<210> 130
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 130
ggcaaguaug gugugguggau a 21

<210> 131
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 131
ggcaaguaug gugugguggau a 21

<210> 132
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 132
ggcaaguaug gugugguggau a 21

<210> 133
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 133
caaguauggu guguggaugc a 21

<210> 134

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 134
caaguauggu guguggaugc a 21

<210> 135
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 135
ugaguaugac cucaucagcc a 21

<210> 136
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 136
gaguaugacc ucaucagcca a 21

<210> 137
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 137
aguaugaccu caucagccag a 21

<210> 138
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 138
guaugaccuc aucagccagu a 21

<210> 139
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 139
guaugaccuc aucagccagu a 21

<210> 140
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 140
uaugaccuca ucagccaguu a 21

<210> 141
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 141
augaccucau cagccaguuu a 21

<210> 142
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 142
ugaccucauc agccaguuua a 21

<210> 143
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 143
gaccucauca gccaguuuau a 21

<210> 144
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 144
accucaucag ccaguuuaug a 21

<210> 145
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 145
ccucaucagc caguuuaugc a 21

<210> 146
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 146
ccucaucagc caguuuaugc a 21

<210> 147
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 147
ccucaucagc caguuuaugc a 21

<210> 148
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 148
ccucaucagc caguuuaugc a 21

<210> 149
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 149
ccucaucagc caguuuaugc a 21

<210> 150
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 150

ccucaucagc caguuuaugc a 21

<210> 151
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 151
ccucaucagc caguuuaugc a 21

<210> 152
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 152
ccucuucagc caguuuaugc a 21

<210> 153
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 153
ccugaucagc caguuuaugc a 21

<210> 154
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 154
ccacaucagc caguuuaugc a 21

<210> 155
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 155
ccucaucagc caguuuaugc a 21

<210> 156
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 156
cucaucagcc aguuuaugca a 21

<210> 157
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 157
ucaucagcca guuuaugca 19

<210> 158
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 158
ucaucagcca guuuaugcag a 21

<210> 159
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 159
ucaucagcca guuuaugcag a 21

<210> 160
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 160
caucagccag uuuaugcagg a 21

<210> 161
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 161
aucagccagu uuaugcaggg a 21

<210> 162
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 162
aucagccagu uuaugcaggg a 21

<210> 163
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 163
ucagccaguu uaugcagggc a 21

<210> 164
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 164
cagccaguuu augcagggcu a 21

<210> 165
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 165
agccaguuua ugcagggcua a 21

<210> 166
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 166
agccaguuua ugcagggcua a 21

<210> 167
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 167
gccaguuuau gcagggcuac a 21

<210> 168
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 168
gccaguuuau gcagugcuac a 21

<210> 169
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 169
ccaguuuaug cagggcuacc a 21

<210> 170
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 170
ccaguuuaug caggucuacc a 21

<210> 171
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 171
ugcagggcua cccuucuaag a 21

<210> 172
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 172
gggugcugug guguacucgg a 21

<210> 173
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 173
gggugcugug guguacucgg a 21

<210> 174
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 174
gagccucuau uuccagggcg a 21

<210> 175
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 175
gagccucuau uuccagggcg a 21

<210> 176
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 176
ccucuauuuc cagggcgcug a 21

<210> 177
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 177
uuccagggcg cugaguccag a 21

<210> 178
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 178
uuccagggcg cugaguccag a 21

<210> 179
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 179
uuccagggcg cugaguccag a 21

<210> 180
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 180
agggcgcuga guccagaacu a 21

<210> 181
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 181
gggcgcugag uccagaacug a 21

<210> 182
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 182
gggcgcugag uccagaacug a 21

<210> 183
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 183
gggcgcugag uccagaacug a 21

<210> 184
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 184
ggcgcugagu ccagaacugu a 21

<210> 185
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 185
gcgcugaguc cagaacuguc a 21

<210> 186
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 186
cgcugagucc agaacuguca a 21

<210> 187
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 187
gcugagucca gaacugucau a 21

<210> 188
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 188
cugaguccag aacugucaua a 21

<210> 189
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 189
cugaguccag aacugucaua a 21

<210> 190
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 190
cugaguccag aacugucaua a 21

<210> 191
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 191
ugaguccaga acugucauaa a 21

<210> 192
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 192
gaguccagaa cugucauaag a 21

<210> 193
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 193
gaguccagaa cugucauaag a 21

<210> 194
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 194
aguccagaac ugucauaaga a 21

<210> 195
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 195
aguccagaac ugucauaaga a 21

<210> 196
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 196
guccagaacu gucauaagau a 21

<210> 197
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 197
guccagaacu gucauaagau a 21

<210> 198
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 198
guccagaacu gucauaagau a 21

<210> 199
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 199
guccagaacu gucauaagau a 21

<210> 200
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 200
guccagaacu gucauaagau a 21

<210> 201
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 201
guccugaacu gucauaagau a 21

<210> 202
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 202
gucgagaacu gucauaagau a 21

<210> 203
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 203
gugcagaacu gucauaagau a 21

<210> 204
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 204
guccagaacu gucauaagau a 21

<210> 205
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 205
guccagaacu gucauaagau a 21

<210> 206
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 206
uccagaacug ucauaagaua a 21

<210> 207
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 207
ccagaacugu cauaagaua 19

<210> 208
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 208
ccagaacugu cauaagauau a 21

<210> 209
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 209
cagaacuguc auaagauaug a 21

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

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 210
cagaacuguc auaagauaug a 21

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

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 211
cagaacuguc auaagauaug a 21

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

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 212
agaacuguca uaagauauga a 21

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

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 213
agaacuguca uaagauauga a 21

<210> 214
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 214
gaacugucau aagauaugag a 21

<210> 215
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 215
aacugucaua agauaugagc a 21

<210> 216
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 216
acugucauaa gauaugagcu a 21

<210> 217
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 217
cugucauaag auaugagcug a 21

<210> 218
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 218
cugucauaag auaugagcug a 21

<210> 219
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 219
cugucauaag auaugagcug a 21

<210> 220
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 220
ugucauaaga uaugagcuga a 21

<210> 221
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 221
cauaagauau gagcugaaua a 21

<210> 222
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 222
cugaauaccg agacagugaa a 21

<210> 223
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 223
uaccgagaca gugaaggcug a 21

<210> 224
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 224
uaccgagaca gugaaggcug a 21

<210> 225
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 225
acagugaagg cugagaagga a 21

<210> 226
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 226
acagugaagg cugagaagga a 21

<210> 227
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 227
acagugaagg cugagaagga a 21

<210> 228
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 228
ugagaaggaa aucccuggag a 21

<210> 229
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 229
gccaaaggug ccauuguccu a 21

<210> 230
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 230
ccaaacugaa cccagagaau a 21

<210> 231
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 231
ccaaacugaa cccagagaau a 21

<210> 232
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 232
ccaaacugaa cccagagaau a 21

<210> 233
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 233
caaacugaac ccagagaauc a 21

<210> 234
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 234
uccguaagca gucagucgcc a 21

<210> 235
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 235
uccguaagca gucagucgcc a 21

<210> 236
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 236
uccguaagca gucagucgcc a 21

<210> 237
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 237
uccguaagca gucagucgcc a 21

<210> 238
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 238
uaagcaguca gucgccaaug a 21

<210> 239
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 239
cagucagucg ccaaugccuu a 21

<210> 240
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 240
ucagucgcca augccuucau a 21

<210> 241
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 241
agucgccaau gccuucauca a 21

<210> 242
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 242
gccaaugccu ucaucaucug a 21

<210> 243
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 243
ccuucaucau cuguggcacc a 21

<210> 244
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 244
ccuucaucau cuguggcacc a 21

<210> 245
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 245
cuguggcacc uuguacaccg a 21

<210> 246
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 246
cuaccgucaa cuuugcuuau a 21

<210> 247
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 247
cuaccgucaa cuuugcuuau a 21

<210> 248
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 248
uaccgucaac uuugcuuaug a 21

<210> 249
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 249
uaccgucaac uuugcuuaug a 21

<210> 250
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 250
uaccgucaac uuugcuuaug a 21

<210> 251
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 251
uaccgucaac uuugcuuaug a 21

<210> 252
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 252
uaccgucaac uuugcuuaug a 21

<210> 253
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 253
uacccucaac uuugcuuaug a 21

<210> 254
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 254
uacggucaac uuugcuuaug a 21

<210> 255
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 255
uagcgucaac uuugcuuaug a 21

<210> 256
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 256
uaccgucaac uuugcuuaug a 21

<210> 257
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 257
uaccgucaac uuugcuuaug a 21

<210> 258
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 258
accgucaacu uugcuuauga a 21

<210> 259
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 259
accgucaacu uugcuuauga a 21

<210> 260
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 260
ccgucaacuu ugcuuauga 19

<210> 261
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 261
ccgucaacuu ugcuuaugac a 21

<210> 262
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 262
cgucaacuuu gcuuaugaca a 21

<210> 263
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 263
gucaacuuug cuuaugacac a 21

<210> 264
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 264
ucaacuuugc uuaugacaca a 21

<210> 265
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 265
ucaacuuugc uuaugacaca a 21

<210> 266
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 266
caacuuugcu uaugacacag a 21

<210> 267
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 267
aacuuugcuu augacacagg a 21

<210> 268
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 268
acuuugcuua ugacacaggc a 21

<210> 269
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 269
cuuugcuuau gacacaggca a 21

<210> 270
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 270
acaggcacag guaucagcaa a 21

<210> 271
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 271
auaaguacag cagcaugauu a 21

<210> 272
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 272
uaaguacagc agcaugauug a 21

<210> 273
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 273
aaguacagca gcaugauuga a 21

<210> 274
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 274
aaguacagca gcaugauuga a 21

<210> 275
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 275
aaguacagca gcaugauuga a 21

<210> 276
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 276
aguacagcag caugauugac a 21

<210> 277
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 277
aguacagcag caugauugac a 21

<210> 278
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 278
guacagcagc augauugacu a 21

<210> 279
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 279
guacagcagc augauugacu a 21

<210> 280
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 280
guacagcagc augauugacu a 21

<210> 281
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 281
guacagcagc augauugacu a 21

<210> 282
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 282
guacagcagc augauugacu a 21

<210> 283
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 283
guacagcagc augauugacu a 21

<210> 284
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 284
guacugcagc augauugacu a 21

<210> 285
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 285
guagagcagc augauugacu a 21

<210> 286
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 286
guucagcagc augauugacu a 21

<210> 287
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 287
guacagcagc augauugacu a 21

<210> 288
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 288
uacagcagca ugauugacua a 21

<210> 289
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 289
acagcagcau gauugacua 19

<210> 290
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 290
acagcagcau gauugacuac a 21

<210> 291
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 291
acagcagcau gauugacuac a 21

<210> 292
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 292
acagcagcau gauugacuac a 21

<210> 293
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 293
cagcagcaug auugacuaca a 21

<210> 294
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 294
agcagcauga uugacuacaa a 21

<210> 295
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 295
gcagcaugau ugacuacaac a 21

<210> 296
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 296
cagcaugauu gacuacaacc a 21

<210> 297
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 297
gcaugauuga cuacaacccc a 21

<210> 298
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 298
agcucuuugc cugggacaac a 21

<210> 299
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 299
agcucuuugc cugggacaac a 21

<210> 300
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 300
gccugggaca acuugaacau a 21

<210> 301
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 301
gccugggaca acuugaacau a 21

<210> 302
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 302
gccugggaca acuugaacau a 21

<210> 303
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 303
cugggacaac uugaacaugg a 21

<210> 304
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 304
ugggacaacu ugaacauggu a 21

<210> 305
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 305
gggacaacuu gaacaugguc a 21

<210> 306
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 306
gggacaacuu gaacaugguc a 21

<210> 307
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 307
ggacaacuug aacaugguca a 21

<210> 308
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 308
gacaacuuga acauggucac a 21

<210> 309
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 309
gacaacuuga acauggucac a 21

<210> 310
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 310
acaacuugaa cauggucacu a 21

<210> 311
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 311
acaacuugaa cauggucacu a 21

<210> 312
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 312
caacuugaac auggucacuu a 21

<210> 313
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 313
aacuugaaca uggucacuua a 21

<210> 314
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 314
acuugaacau ggucacuuau a 21

<210> 315
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 315
cuugaacaug gucacuuaug a 21

<210> 316
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 316
cuugaacaug gucacuuaug a 21

<210> 317
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 317
cuugaacaug gucacuuaug a 21

<210> 318
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 318
cuugaacaug gucacuuaug a 21

<210> 319
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 319
cuuguacaug gucacuuaug a 21

<210> 320
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 320
cuucaacaug gucacuuaug a 21

<210> 321
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 321
cuagaacaug gucacuuaug a 21

<210> 322
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 322
cuugaacaug gucacuuaug a 21

<210> 323
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 323
cuugaacaug gucacuuaug a 21

<210> 324
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 324
cuugaacaug gucacuuaug a 21

<210> 325
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 325
uugaacaugg ucacuuauga a 21

<210> 326
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 326
uugaacaugg ucacuuauga a 21

<210> 327
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 327
uugaacaugg ucacuuauga a 21

<210> 328
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 328
uugaacaugg ucacuuauga a 21

<210> 329
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 329
uugaucaugg ucacuuauga a 21

<210> 330
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 330
uuguacaugg ucacuuauga a 21

<210> 331
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 331
uucaacaugg ucacuuauga a 21

<210> 332
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 332
uugaacaugg ucacuuauga a 21

<210> 333
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 333
uugaacaugg ucacuuauga a 21

<210> 334
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 334
ugaacauggu cacuuauga 19

<210> 335
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 335
ugaacauggu cacuuaugac a 21

<210> 336
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 336
gaacaugguc acuuaugaa 19

<210> 337
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 337

gaacaugguc acuuaugaca a 21

<210> 338
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 338
aacaugguca cuuaugacau a 21

<210> 339
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 339
acauggucac uuaugacauc a 21

<210> 340
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 340
acauggucac uuaugacauc a 21

<210> 341
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 341
acauggucac uuaugacauc a 21

<210> 342
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 342
cauggucacu uaugacauca a 21

<210> 343
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 343
auggucacuu augacaucaa a 21

<210> 344
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 344
uggucacuua ugacaucaag a 21

<210> 345
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 345
ggucacuuau gacaucaagc a 21

<210> 346

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 346
gucacuuaug acaucaagcu a 21

<210> 347
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 347
gcagaaggag augcucaggg a 21

<210> 348
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 348
aagggagagc cagccagcca a 21

<210> 349
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 349
gaugaacaug gucaccaucu a 21

<210> 350
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 350
gcauuuaugg gauguuuaau a 21

<210> 351
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 351
uguuuaauga cauaguucaa a 21

<210> 352
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 352
uguuuaauga cauaguucaa a 21

<210> 353
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 353
uguuuaauga cauaguucaa a 21

<210> 354
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 354
guuuaaugac auaguucaag a 21

<210> 355
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 355
guuuaaugac auaguucaag a 21

<210> 356
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 356
uuuaaugaca uaguucaagu a 21

<210> 357
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 357
uuaaugacau aguucaaguu a 21

<210> 358
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 358
uaaugacaua guucaaguuu a 21

<210> 359
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 359
uaaugacaua guucaaguuu a 21

<210> 360
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 360
aaugacauag uucaaguuuu a 21

<210> 361
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 361
aaugacauag uucaaguuuu a 21

<210> 362
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 362

augacauagu ucaaguuuuc a 21

<210> 363
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 363
ugacauaguu caaguuuucu a 21

<210> 364
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 364
gacauaguuc aaguuuucuu a 21

<210> 365
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 365
acauaguuca aguuuucuug a 21

<210> 366
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 366
acauaguuca aguuuucuug a 21

<210> 367
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 367
acauaguuca aguuuucuug a 21

<210> 368
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 368
acauaguuca aguuuucuug a 21

<210> 369
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 369
acauuguuca aguuuucuug a 21

<210> 370
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 370
acaaaguuca aguuuucuug a 21

<210> 371

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 371
acuuaguuca aguuuucuug a 21

<210> 372
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 372
acauaguuca aguuuucuug a 21

<210> 373
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 373
cauaguucaa guuuucuugu a 21

<210> 374
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 374
auaguucaag uuuucuuga 19

<210> 375
<211> 19
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 375
auaguucaag uuuucuuga 19

<210> 376
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 376
auaguucaag uuuucuugug a 21

<210> 377
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 377
uaguucaagu uuucuuguga a 21

<210> 378
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 378
uaguucaagu uuucuuguga a 21

<210> 379
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 379
aguucaaguu uucuugugau a 21

<210> 380
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 380
aguucaaguu uucuugugau a 21

<210> 381
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 381
guucaaguuu ucuugugauu a 21

<210> 382
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 382
guucaaguuu ucuugugauu a 21

<210> 383
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 383
uucaaguuuu cuugugauuu a 21

<210> 384
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 384
ucaaguuuuc uugugauuug a 21

<210> 385
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 385
ucaaguuuuc uugugauuug a 21

<210> 386
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 386
ucaaguuuuc uugugauuug a 21

<210> 387
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 387

ucaaguuuuc uugugauuug a 21

<210> 388
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 388
caaguuuucu ugugauuugg a 21

<210> 389
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 389
aaguuuucuu gugauuuggg a 21

<210> 390
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 390
ugaaaaccau ugcucuugca a 21

<210> 391
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 391
gaaaaccauu gcucuugcau a 21

<210> 392
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 392
gaaaaccauu gcucuugcau a 21

<210> 393
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 393
aaaaccauug cucuugcaug a 21

<210> 394
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 394
aaaaccauug cucuugcaug a 21

<210> 395
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 395
aaaccauugc ucuugcaugu a 21

<210> 396

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 396
aaaccauugc ucuugcaugu a 21

<210> 397
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 397
aaccauugcu cuugcauguu a 21

<210> 398
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 398
accauugcuc uugcauguua a 21

<210> 399
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 399
ccauugcucu ugcauguuac a 21

<210> 400
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 400
cauugcucuu gcauguuaca a 21

<210> 401
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 401
cauugcucuu gcauguuaca a 21

<210> 402
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 402
auugcucuug cauguuacau a 21

<210> 403
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 403
uugcucuugc auguuacaug a 21

<210> 404
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 404
uugcucuugc auguuacaug a 21

<210> 405
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 405
uugcacuugc auguuacaug a 21

<210> 406
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 406
uuggucuugc auguuacaug a 21

<210> 407
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 407
uuccucuugc auguuacaug a 21

<210> 408
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 408
uugcucuugc auguuacaug a 21

<210> 409
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 409
uugcucuugc auguuacaug a 21

<210> 410
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 410
uugcucuugc auguuacaug a 21

<210> 411
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 411
ugcucuugca uguuacaugg a 21

<210> 412
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 412
gcucuugcau guuacauga 19

<210> 413
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 413
gcucuugcau guuacauggu a 21

<210> 414
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 414
cucuugcaug uuacaugguu a 21

<210> 415
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 415
cucuugcaug uuacaugguu a 21

<210> 416
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 416
ucuugcaugu uacaugguua a 21

<210> 417
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 417
cuugcauguu acaugguuac a 21

<210> 418
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 418
cuugcauguu acaugguuac a 21

<210> 419
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 419
uugcauguua caugguuacc a 21

<210> 420
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 420
uugcauguua caugguuacc a 21

<210> 421
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 421
uugcauguua caugguuacc a 21

<210> 422
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 422
ugcauguuac augguuacca a 21

<210> 423
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 423
gcauguuaca ugguuaccac a 21

<210> 424
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 424
gcauguuaca ugguuaccac a 21

<210> 425
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 425
cauguuacau gguuaccaca a 21

<210> 426
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 426
auguuacaug guuaccacaa a 21

<210> 427
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 427
uguuacaugg uuaccacaag a 21

<210> 428
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 428
cuccucuggc cagcaucgaa a 21

<210> 429
<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 429
auauaaguaa gaugcauuua a 21

<210> 430
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 430
uauaaguaag augcauuuac a 21

<210> 431
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 431
auaaguaaga ugcauuuacu a 21

<210> 432
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 432
uaaguaagau gcauuuacua a 21

<210> 433
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 433
aaguaagaug cauuuacuac a 21

<210> 434
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 434
aaguaagaug cauuuacuac a 21

<210> 435
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 435
aaguaagaug cauuuacuac a 21

<210> 436
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 436
aaguaagaug cauuuacuac a 21

<210> 437
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 437
aaguaagaug cauuuacuac a 21

<210> 438
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 438
aaguaagatg cauuuacuac a 21

<210> 439
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 439
aaguaagaug cauuuacuac a 21

<210> 440
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 440
aaguuagaug cauuuacuac a 21

<210> 441
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 441
aagaaagaug cauuuacuac a 21

<210> 442
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 442
aacuaagaug cauuuacuac a 21

<210> 443
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 443
aaguaagaug cauuuacuac a 21

<210> 444
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 444
aaguaagaug cauuuacuac a 21

<210> 445
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 445
aguaagaugc auuuacuaca a 21

<210> 446
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 446
guaagaugca uuuacuaca 19

<210> 447
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 447
uuggcuucua augcuucaga a 21

<210> 448
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 448
cuucuaaugc uucagauaga a 21

<210> 449
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 449

cuucuaaugc uucagauaga a 21

<210> 450
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 450
cuucuaaugc uucagauaga a 21

<210> 451
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 451
uaagctcugc ugugcugaga ggu 23

<210> 452
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 452
uaagctctgc ugugcugaga ggu 23

<210> 453
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 453
uaagcucugc ugugcugaga ggu 23

<210> 454
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 454
uaaagctcug cugugcugag agg 23

<210> 455
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 455
uucctctgga aagcucugcu gug 23

<210> 456
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 456
ugugcacaga agaaccucau ugc 23

<210> 457
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 457
ugugcacaga agaaccucau ugc 23

<210> 458
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 458
ucgugcacag aagaaccuca uug 23

<210> 459
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 459
uacgugcaca gaagaaccuc auu 23

<210> 460
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 460
uacgtgcaca gaagaaccuc auu 23

<210> 461
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 461
uaacgugcac agaagaaccu cau 23

<210> 462
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 462
ucaacgugca cagaagaacc uca 23

<210> 463
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 463
ucaacgtgca cagaagaacc ucg 23

<210> 464
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 464
ucaacgtgca cagaagaacc ucg 23

<210> 465
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 465
ucaacgtgca cagaagaacc ucg 23

<210> 466
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 466
ucaacgtgca cagaaguacc ucg 23

<210> 467
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 467
ucaacgtgca cagaagaucc ucg 23

<210> 468
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 468
ucaacgtgca cagaagaagc ucg 23

<210> 469
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 469
ucaacgtgca cagaagaacc uca 23

<210> 470
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 470
ugcaacgugc acagaagaac cuc 23

<210> 471
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 471
ugcaacgugc acagaagaac cuc 23

<210> 472
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 472
ucaacgtgca cagaagaacc u 21

<210> 473
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 473
uagcaacgug cacagaagaa ccu 23

<210> 474
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 474
ucagcaacgu gcacagaaga acc 23

<210> 475
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 475
ugcagcaacg ugcacagaag aac 23

<210> 476
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 476
ugcagcaacg ugcacagaag aac 23

<210> 477
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 477
uugcagcaac gugcacagaa gaa 23

<210> 478
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 478
uugcagcaac gugcacagaa gaa 23

<210> 479
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 479
ucugcagcaa cgugcacaga aga 23

<210> 480
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 480
ugcugcagca acgugcacag aag 23

<210> 481
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 481
uagcugcagc aacgugcaca gaa 23

<210> 482
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 482
uagctgcagc aacgugcaca gaa 23

<210> 483
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 483
uaagcugcag caacgugcac aga 23

<210> 484
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 484
uaaagctgca gcaacgugca cag 23

<210> 485
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 485
uccaaagcug cagcaacgug cac 23

<210> 486
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 486
ucccaaagcu gcagcaacgu gca 23

<210> 487
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 487
uagctggaca gcuggcaucu cag 23

<210> 488
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 488
ugcagctgga cagcuggcau cuc 23

<210> 489
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 489
ucagaagcag cagcuggaca gcu 23

<210> 490
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 490
uaggccagaa gcagcagcug gac 23

<210> 491
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 491
uucccacacc aggcaggcca gaa 23

<210> 492
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 492
uucccacacc aggcaggcca gaa 23

<210> 493
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 493
uucccacacc aggcaggcca gaa 23

<210> 494
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 494
uaucccacac caggcaggcc aga 23

<210> 495
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 495
uacatcacac accaggcagg cca 23

<210> 496
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 496
uacatcccac accaggcagg cca 23

<210> 497
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 497
uauacuggca ucggccacuc ugg 23

<210> 498
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 498
uucatuggga cuggccacac uga 23

<210> 499
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 499
uuucautggg acuggccaca cug 23

<210> 500
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 500
utucautggg acuggccaca cug 23

<210> 501
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 501
ugatgacuga cauggccugg cuc 23

<210> 502
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 502
ugaugactga cauggccugg cuc 23

<210> 503
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 503
ugaugacuga cauggccugg cuc 23

<210> 504
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 504
uuauggauga cugacauggc cug 23

<210> 505
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 505
ugcutuggug gccuccaggu cua 23

<210> 506
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 506
ucgagctuug guggccucca ggu 23

<210> 507
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 507
uaactctcug guuuggguuu cca 23

<210> 508
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 508
uugtctcgga ggagguugcu gua 23

<210> 509
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 509
uugucucgga ggagguugcu gua 23

<210> 510
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 510
ucutgtcucg gaggagguug cug 23

<210> 511
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 511
ucuugtctcg gaggagguug cug 23

<210> 512
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 512
ucuugucucg gaggagguug cug 23

<210> 513
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 513
uccuccagaa ctgacuuguc ucg 23

<210> 514
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 514
ucuucctcca gaacugacuu guc 23

<210> 515
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 515
uucucutccu ccagaacuga cuu 23

<210> 516
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 516
ucaacctccu ggccagauuc uca 23

<210> 517
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 517
ugctutccaa ccuccuggcc aga 23

<210> 518
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 518
ugcutuccaa ccuccuggcc aga 23

<210> 519
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 519
ugcctugcua ccuccuggcu gcu 23

<210> 520
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 520
uuuctctgga gccugguggc aca 23

<210> 521
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 521
uaaggccaaa guguccaaau ucc 23

<210> 522
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 522
uaaggccaaa guguccaaau ucc 23

<210> 523
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 523
uuuccuggaa ggccaaagug ucc 23

<210> 524
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 524
ucagtuccug gaaggccaaa gug 23

<210> 525
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 525
uuagcucgga cuucaguucc ugg 23

<210> 526
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 526
uuagctcgga cuucaguucc ugg 23

<210> 527
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 527
ucuucaguua gcucggacuu cag 23

<210> 528
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 528
uaagcaggaa cuucaguuag cuc 23

<210> 529
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 529
ugaagcagga acuucaguua gcu 23

<210> 530
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 530
uauucgggaa gcaggaacuu cag 23

<210> 531
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 531
uucctaccca aacuaguucu cca 23

<210> 532
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 532
uuccuaccca aacuaguucu cca 23

<210> 533
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 533
ugcucuccua cccaaacuag uuc 23

<210> 534
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 534
ugctctcuac ccaaacuagu uc 22

<210> 535
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 535
ucgugagagg cucuccuacc caa 23

<210> 536
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 536
uagcgugaga ggcucuccua ccc 23

<210> 537
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 537
uagcgugaga ggcucuccua ccc 23

<210> 538
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 538
ucagcgtgag aggcucuccu acc 23

<210> 539
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 539
uucagcguga gaggcucucc uac 23

<210> 540
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 540
ucugtucuca gcgugagagg cuc 23

<210> 541
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 541
ucugutcuca gcgugagagg cuc 23

<210> 542
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 542
ucugutctca gcgugagagg cuc 23

<210> 543
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 543
uuuucugcug uucucagcgu gag 23

<210> 544
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 544
uguutctgcu guucucagcg uga 23

<210> 545
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 545
uugutucugc uguucucagc gug 23

<210> 546
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 546
uugtutcugc uguucucagc gug 23

<210> 547
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 547
uuugtutcug cuguucucag cgu 23

<210> 548
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 548
uauugutucu gcuguucuca gcg 23

<210> 549
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 549
uaautgtuuc ugcuguucuc agc 23

<210> 550
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 550
uuaatuguuu cugcuguucu cag 23

<210> 551
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 551
uguaautguu ucugcuguuc uca 23

<210> 552
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 552
uguaautguu ucugcuguuc uca 23

<210> 553
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 553
uaguaatugu utcugcuguu cuc 23

<210> 554
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 554
ucagtaauug uuucugcugu ucu 23

<210> 555
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 555
ucagtaauug uuucugcugu ucu 23

<210> 556
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 556
ucagtaauug utucuggugu ucu 23

<210> 557
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 557
ucagtaauug utucugcagu ucu 23

<210> 558
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 558
ucagtaauug utucugcucu ucu 23

<210> 559
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 559
ucaguaauug uuucugcugu ucu 23

<210> 560
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 560
ucagtaauug utucugcugu ucu 23

<210> 561
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 561
ucagtaauug utucugcugu ucu 23

<210> 562
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 562
uccaguaauu gtuucugcug uuc 23

<210> 563
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 563
ucagtaauug utucugcugu u 21

<210> 564
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 564
ugccagtaau uguuucugcu guu 23

<210> 565
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 565
uugccaguaa uuguuucugc ugu 23

<210> 566
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 566
uuugccagua auuguuucug cug 23

<210> 567

<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 567
ucuugccagu aauuguuucu gcu 23

<210> 568
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 568
ucuugccagu aauuguuucu gcu 23

<210> 569
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 569
uacutgacag uaauuguuuc ugc 23

<210> 570
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 570
uuactugcca guaauuguuu cug 23

<210> 571
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 571
uauacutgcc aguaauuguu ucu 23

<210> 572
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 572
ucauactugc caguaauugu uuc 23

<210> 573
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 573
ucauactugc caguaauugu uuc 23

<210> 574
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 574
uauccacaca ccauacuugc cag 23

<210> 575
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 575
uauccacaca ccauacuugc cag 23

<210> 576
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 576
uauccacaca ccauacuugc cag 23

<210> 577

<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 577
ugcatccaca caccauacuu gcc 23

<210> 578
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 578
ugcauccaca caccauacuu gcc 23

<210> 579
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 579
uggctgauga ggucauacuc aaa 23

<210> 580
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 580
uuggcugaug aggucauacu caa 23

<210> 581
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 581
ucuggctgau gaggucauac uca 23

<210> 582
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 582
uacuggcuga ugaggucaua cuc 23

<210> 583
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 583
uacuggctga ugaggucaua cuc 23

<210> 584
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 584
uaactggcug augaggucau acu 23

<210> 585
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 585
uaaacuggcu gaugagguca uac 23

<210> 586
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 586
uuaaactggc ugaugagguc aua 23

<210> 587

<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 587
uauaaacugg ctgaugaggu cau 23

<210> 588
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 588
ucauaaacug gcugaugagg uca 23

<210> 589
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 589
ugcauaaacu ggcugaugag guc 23

<210> 590
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>

<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 590
ugcataaacu ggcugaugag guc 23

<210> 591
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 591
ugcataaacu ggcugaugag guc 23

<210> 592
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 592
ugcataaacu ggcugaugag guc 23

<210> 593
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 593
ugcataaacu ggcugaugag guc 23

<210> 594
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 594
ugcataaacu ggcugaugag guc 23

<210> 595
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 595
ugcataaacu ggcugaugag guc 23

<210> 596
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 596
ugcataaacu ggcugaagag guc 23

<210> 597
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 597
ugcataaacu ggcugaucag guc 23

<210> 598
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 598
ugcataaacu ggcugaugug guc 23

<210> 599
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 599
ugcataaacu ggcugaugag guc 23

<210> 600
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>

<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 600
utgcauaaac uggcugauga ggu 23

<210> 601
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 601
ugcataaacu ggcugaugag g 21

<210> 602
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 602
ucugcataaa cuggcugaug agg 23

<210> 603
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 603
ucugcataaa ctggcugaug agg 23

<210> 604
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 604
uccugcauaa acuggcugau gag 23

<210> 605
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 605
uccctgcaua aacuggcuga uga 23

<210> 606
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 606
ucccugcaua aacuggcuga uga 23

<210> 607
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 607
ugcccugcau aaacuggcug aug 23

<210> 608
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 608
uagccctgca uaaacuggcu gau 23

<210> 609
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 609
uuagcccugc auaaacuggc uga 23

<210> 610
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>

<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 610
uuagccctgc auaaacuggc uga 23

<210> 611
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 611
uguagcccug cauaaacugg cug 23

<210> 612
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 612
uguagcacug cauaaacugg cug 23

<210> 613
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 613
ugguagcccu gcauaaacug gcu 23

<210> 614
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 614
ugguagaccu gcauaaacug gcu 23

<210> 615
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 615
ucuuagaagg gtagcccugc aua 23

<210> 616
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 616
uccgagtaca ccacagcacc cgu 23

<210> 617
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 617
uccgagtaca ccacagcacc cgu 23

<210> 618
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 618
ucgccctgga aauagaggcu ccc 23

<210> 619
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 619
ucgccctgga aauagaggcu ccc 23

<210> 620
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>

<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 620
ucagcgcccu ggaaauagag gcu 23

<210> 621
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 621
ucuggacuca gcgcccugga aau 23

<210> 622
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 622
ucuggacuca gcgcccugga aau 23

<210> 623
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 623
ucuggactca gcgcccugga aau 23

<210> 624
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 624
uagutctgga cucagcgccc ugg 23

<210> 625
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 625
ucagtucugg acucagcgcc cug 23

<210> 626
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 626
ucagutcugg acucagcgcc cug 23

<210> 627
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 627
ucagtucugg acucagcgcc cug 23

<210> 628
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 628
uacagutcug gacucagcgc ccu 23

<210> 629
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 629
ugacagtucu ggacucagcg ccc 23

<210> 630
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>

<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 630
uugacaguuc uggacucagc gcc 23

<210> 631
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 631
uaugacaguu cuggacucag cgc 23

<210> 632
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 632
uuaugacagu ucuggacuca gcg 23

<210> 633
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 633
uuatgacagu ucuggacuca gcg 23

<210> 634
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 634
uuaugacagu ucuggacuca gcg 23

<210> 635
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 635
uuuatgacag uucuggacuc agc 23

<210> 636
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 636
ucuuaugaca guucuggacu cag 23

<210> 637
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 637
ucuuaugaca gtucuggacu cag 23

<210> 638
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 638
uucutatgac aguucuggac uca 23

<210> 639
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 639
utcutatgac aguucuggac uca 23

<210> 640
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 640

uaucuuauga caguucugga cuc 23

<210> 641
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 641
uauctuauga caguucugga cuc 23

<210> 642
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 642
uauctuauga caguucugga cuc 23

<210> 643
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 643
uauctuauga caguucugga cuc 23

<210> 644
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 644
uauctuauga caguucugga cuc 23

<210> 645
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 645
uauctuauga caguucagga cuc 23

<210> 646
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 646
uauctuauga caguucucga cuc 23

<210> 647
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 647
uauctuauga caguucugga cuc 23

<210> 648
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 648
uauctuauga caguucugga cuc 23

<210> 649
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 649
uauctuauga caguucugga cuc 23

<210> 650
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 650

uuaucutaug acaguucugg acu 23

<210> 651
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 651
uauctuauga caguucuggg c 21

<210> 652
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 652
uauatctuau gacaguucug gac 23

<210> 653
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 653
ucauaucuua ugacaguucu gga 23

<210> 654
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 654
ucatatcuua ugacaguucu gga 23

<210> 655
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 655
ucauaucuua ugacaguucu gga 23

<210> 656
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 656
uucatatcuu augacaguuc ugg 23

<210> 657
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 657
utcatatcuu atgacaguuc ugg 23

<210> 658
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 658
ucucauaucu uaugacaguu cug 23

<210> 659
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 659
ugcucatauc uuaugacagu ucu 23

<210> 660
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 660

uagctcauau cuuaugacag uuc 23

<210> 661
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 661
ucagcucaua ucuuaugaca guu 23

<210> 662
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 662
ucagctcaua ucuuaugaca guu 23

<210> 663
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 663
ucagctcaua ucuuaugaca guu 23

<210> 664
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 664
uucagctcau aucuuaugac agu 23

<210> 665
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 665
uuautcagcu cauaucuuau gac 23

<210> 666
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 666
uuucactguc ucgguauuca gcu 23

<210> 667
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 667
ucagcctuca cugucucggu auu 23

<210> 668
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 668
ucagcctuca ctgucucggu auu 23

<210> 669
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 669
uucctucuca gccuucacug ucu 23

<210> 670
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 670

uuccutcuca gccuucacug ucu 23

<210> 671
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 671
uuccutctca gccuucacug ucu 23

<210> 672
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 672
ucuccaggga uuuccuucuc agc 23

<210> 673
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 673
uaggacaaug gcaccuuugg ccu 23

<210> 674
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 674
uauucucugg guucaguuug gag 23

<210> 675
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 675
uautctcugg guucaguuug gag 23

<210> 676
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 676
uauuctctgg guucaguuug gag 23

<210> 677
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 677
ugautctcug gguucaguuu gga 23

<210> 678
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 678
uggcgacuga cugcuuacgg aug 23

<210> 679
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 679
uggcgacuga cugcuuacgg aug 23

<210> 680
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 680

uggcgactga cugcuuacgg aug 23

<210> 681
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 681
uggcgacuga ctgcuuacgg aug 23

<210> 682
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 682
ucautggcga cugacugcuu acg 23

<210> 683
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 683
uaaggcauug gcgacugacu gcu 23

<210> 684
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 684
uaugaaggca uuggcgacug acu 23

<210> 685
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 685
uugatgaagg cauuggcgac uga 23

<210> 686
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 686
ucagaugaug aaggcauugg cga 23

<210> 687
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 687
uggugccaca gaugaugaag gca 23

<210> 688
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 688
uggugccaca gaugaugaag gca 23

<210> 689
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 689
ucggtgtaca aggugccaca gau 23

<210> 690
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 690

uauaagcaaa guugacggua gca 23

<210> 691
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 691
uauaagcaaa guugacggua gca 23

<210> 692
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 692
ucauaagcaa aguugacggu agc 23

<210> 693
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 693
ucauaagcaa aguugacggu agc 23

<210> 694
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 694
ucauaagcaa aguugacggu agc 23

<210> 695
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 695
ucataagcaa aguugacggu agc 23

<210> 696
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 696
ucauaagcaa aguugacggu agc 23

<210> 697
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 697
ucauaagcaa aguugagggu agc 23

<210> 698
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 698
ucauaagcaa aguugaccgu agc 23

<210> 699
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 699
ucauaagcaa aguugacgcu agc 23

<210> 700
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 700
ucauaagcaa aguugacggu agc 23

<210> 701
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 701
ucauaagcaa aguugacggu agc 23

<210> 702
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 702
uucataagca aaguugacgg uag 23

<210> 703
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 703
utcataagca aaguugacgg uag 23

<210> 704
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 704
ucauaagcaa aguugacggu g 21

<210> 705
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 705
ugucauaagc aaaguugacg gua 23

<210> 706
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 706
uugucataag caaaguugac ggu 23

<210> 707
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 707
ugugtcauaa gcaaaguuga cgg 23

<210> 708
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 708
uugugucaua agcaaaguug acg 23

<210> 709
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 709
uugtgtcaua agcaaaguug acg 23

<210> 710
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 710
ucugtgtcau aagcaaaguu gac 23

<210> 711
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 711
uccuguguca uaagcaaagu uga 23

<210> 712
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 712
ugcctgtguc auaagcaaag uug 23

<210> 713
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 713
uugccugugu cauaagcaaa guu 23

<210> 714
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 714
uuugcugaua ccugugccug ugu 23

<210> 715
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 715
uaaucatgcu gcuguacuua uag 23

<210> 716
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 716
ucaatcaugc ugcuguacuu aua 23

<210> 717
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 717
uucaaucaug cugcuguacu uau 23

<210> 718
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 718
uucaatcaug cugcuguacu uau 23

<210> 719
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 719
uucaatcaug cugcuguacu uau 23

<210> 720
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 720
ugucaatcau gcugcuguac uua 23

<210> 721
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 721
ugucaatcau gcugcuguac uua 23

<210> 722
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 722
uagucaauca ugcugcugua cuu 23

<210> 723
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 723
uagucaauca ugcugcugua cuu 23

<210> 724
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 724
uagucaauca ugcugcugua cuu 23

<210> 725
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 725
uagucaauca ugcugcugua cuu 23

<210> 726
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 726
uagucaauca ugcugcugua cuu 23

<210> 727
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 727
uagucaauca ugcugcugua cuu 23

<210> 728

<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 728
uagucaauca ugcugcagua cuu 23

<210> 729
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 729
uagucaauca ugcugcucua cuu 23

<210> 730
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 730
uagucaauca ugcugcugaa cuu 23

<210> 731
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 731
uagucaauca ugcugcugua cuu 23

<210> 732
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 732
uuagtcaauc augcugcugu acu 23

<210> 733
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 733
uagucaauca ugcugcugug c 21

<210> 734
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 734
uguagucaau caugcugcug uac 23

<210> 735
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 735
uguagtcaau caugcugcug uac 23

<210> 736
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 736
uguagtcaau caugcugcug uac 23

<210> 737
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 737
uuguagtcaa ucaugcugcu gua 23

<210> 738

<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 738
uuugtaguca aucaugcugc ugu 23

<210> 739
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 739
uguuguaguc aaucaugcug cug 23

<210> 740
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 740
uggutgtagu caaucaugcu gcu 23

<210> 741
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 741
uggggutgua gucaaucaug cug 23

<210> 742
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 742
uguuguccca ggcaaagagc uuc 23

<210> 743
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 743
ugutgtccca ggcaaagagc uuc 23

<210> 744
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 744
uaugtucaag uugucccagg caa 23

<210> 745
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 745
uaugutcaag uugucccagg caa 23

<210> 746
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 746
uaugutcaag uugucccagg caa 23

<210> 747
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 747
uccatgtuca aguuguccca ggc 23

<210> 748

<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 748
uaccauguuc aaguuguccc agg 23

<210> 749
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 749
ugaccatguu caaguugucc cag 23

<210> 750
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 750
ugaccatguu caaguugucc cag 23

<210> 751
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 751
uugaccaugu ucaaguuguc cca 23

<210> 752
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 752
ugugaccaug uucaaguugu ccc 23

<210> 753
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 753
ugugaccaug uucaaguugu ccc 23

<210> 754
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 754
uagugaccau guucaaguug ucc 23

<210> 755
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 755
uagtgaccau guucaaguug ucc 23

<210> 756
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 756
uaagtgacca uguucaaguu guc 23

<210> 757
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 757
uuaagugacc auguucaagu ugu 23

<210> 758

<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 758
uauaagtgac cauguucaag uug 23

<210> 759
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 759
ucauaaguga ccauguucaa guu 23

<210> 760
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 760
ucauaaguga ccauguucaa guu 23

<210> 761
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 761
ucataaguga ccauguucaa guu 23

<210> 762
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 762
ucauaaguga ccauguucaa guu 23

<210> 763
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 763
ucauaaguga ccauguacaa guu 23

<210> 764
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 764
ucauaaguga ccauguugaa guu 23

<210> 765
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 765
ucauaaguga ccauguucua guu 23

<210> 766
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 766
ucauaaguga ccauguucaa guu 23

<210> 767
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 767
ucauaaguga ccauguucaa guu 23

<210> 768
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 768
ucauaaguga ccauguucaa guu 23

<210> 769
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 769
uucataagug accauguuca agu 23

<210> 770
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 770
uucataagug accauguuca agu 23

<210> 771
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>

<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 771
utcataagug accauguuca agu 23

<210> 772
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 772
utcataagug accauguuca agu 23

<210> 773
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 773
uucataagug accaugauca agu 23

<210> 774
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 774
uucataagug accauguaca agu 23

<210> 775
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 775
uucataagug accauguuga agu 23

<210> 776
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 776
uucauaagug accauguuca agu 23

<210> 777
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 777
utcataagug accauguuca agu 23

<210> 778
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 778
ucauaaguga ccauguucag g 21

<210> 779
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 779
ugucauaagu gaccauguuc aag 23

<210> 780
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 780
uucataagug accauguucg g 21

<210> 781
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 781

uugucataag ugaccauguu caa 23

<210> 782
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 782
uaugtcauaa gugaccaugu uca 23

<210> 783
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 783
ugaugucaua agugaccaug uuc 23

<210> 784
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 784
ugatgtcaua agugaccaug uuc 23

<210> 785
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 785
ugaugtcaua agugaccaug uuc 23

<210> 786
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 786
uugatgtcau aagugaccau guu 23

<210> 787
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 787
uuugauguca uaagugacca ugu 23

<210> 788
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 788
ucuugatguc auaagugacc aug 23

<210> 789
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 789
ugcutgaugu cauaagugac cau 23

<210> 790
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 790
uagctugaug ucauaaguga cca 23

<210> 791
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 791

uccctgagca ucuccuucug cca 23

<210> 792
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 792
uuggcuggcu ggcucucccu uca 23

<210> 793
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 793
uagatgguga ccauguucau ccu 23

<210> 794
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 794
uauuaaacau cccauaaaug cug 23

<210> 795
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 795
uuugaacuau gucauuaaac auc 23

<210> 796
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 796
uuugaacuau gucauuaaac auc 23

<210> 797
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 797
uuugaactau gucauuaaac auc 23

<210> 798
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 798
ucuugaacua ugucauuaaa cau 23

<210> 799
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 799
ucuugaacua ugucauuaaa cau 23

<210> 800
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 800
uacutgaacu augucauuaa aca 23

<210> 801
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 801

uaactugaac uaugucauua aac 23

<210> 802
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 802
uaaacutgaa cuaugucauu aaa 23

<210> 803
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 803
uaaacutgaa ctaugucauu aaa 23

<210> 804
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 804
uaaaactuga acuaugucau uaa 23

<210> 805
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 805
uaaaactuga acuaugucau uaa 23

<210> 806
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 806
ugaaaacuug aacuauguca uua 23

<210> 807
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 807
uagaaaacuu gaacuauguc auu 23

<210> 808
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 808
uaagaaaacu ugaacuaugu cau 23

<210> 809
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 809
ucaagaaaac uugaacuaug uca 23

<210> 810
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 810
ucaagaaaac utgaacuaug ucg 23

<210> 811
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 811
ucaagaaaac uugaacuaug ucg 23

<210> 812
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 812
ucaagaaaac utgaacuaug ucg 23

<210> 813
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 813
ucaagaaaac uugaacaaug ucg 23

<210> 814
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 814
ucaagaaaac uugaacuuug ucg 23

<210> 815
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 815
ucaagaaaac uugaacuaag ucg 23

<210> 816
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 816
ucaagaaaac utgaacuaug uca 23

<210> 817
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 817
uacaagaaaa ctugaacuau guc 23

<210> 818
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 818
ucaagaaaac uugaacuaug u 21

<210> 819
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 819
ucaagaaaac utgaacuaug u 21

<210> 820
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 820
ucacaagaaa acuugaacua ugu 23

<210> 821
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 821
uucacaagaa aacuugaacu aug 23

<210> 822
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 822
utcacaagaa aacuugaacu aug 23

<210> 823
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 823
uaucacaaga aaacuugaac uau 23

<210> 824
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 824
uaucacaaga aaacuugaac uau 23

<210> 825
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 825
uaaucacaag aaaacuugaa cua 23

<210> 826
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 826
uaatcacaag aaaacuugaa cua 23

<210> 827
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 827
uaaatcacaa gaaaacuuga acu 23

<210> 828
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 828
ucaaaucaca agaaaacuug aac 23

<210> 829
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 829
ucaaatcaca agaaaacuug aac 23

<210> 830
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 830
ucaaatcaca agaaaacuug aac 23

<210> 831
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 831
ucaaaucaca agaaaacuug aac 23

<210> 832
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 832
uccaaatcac aagaaaacuu gaa 23

<210> 833
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 833
ucccaaauca caagaaaacu uga 23

<210> 834
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 834
uugcaagagc aaugguuuuc agg 23

<210> 835
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 835
uaugcaagag caaugguuuu cag 23

<210> 836
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 836
uaugcaagag caaugguuuu cag 23

<210> 837
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 837
ucaugcaaga gcaaugguuu uca 23

<210> 838
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 838
ucaugcaaga gcaaugguuu uca 23

<210> 839
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 839
uacatgcaag agcaaugguu uuc 23

<210> 840
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 840
uacaugcaag agcaaugguu uuc 23

<210> 841
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 841
uaacaugcaa gagcaauggu uuu 23

<210> 842
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 842
uuaacatgca agagcaaugg uuu 23

<210> 843
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 843
uguaacaugc aagagcaaug guu 23

<210> 844
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 844
uuguaacaug caagagcaau ggu 23

<210> 845
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 845
uugtaacaug caagagcaau ggu 23

<210> 846
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 846
uaugtaacau gcaagagcaa ugg 23

<210> 847
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 847
ucauguaaca ugcaagagca aug 23

<210> 848
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 848
ucauguaaca ugcaagagca aug 23

<210> 849
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 849
ucauguaaca ugcaagugca aug 23

<210> 850
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 850
ucauguaaca ugcaagacca aug 23

<210> 851
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 851
ucauguaaca ugcaagagga aug 23

<210> 852
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 852
ucauguaaca ugcaagagca aug 23

<210> 853
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 853
ucauguaaca ugcaagagca aug 23

<210> 854
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 854
ucauguaaca ugcaagagca aug 23

<210> 855
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 855
uccatgtaac augcaagagc aau 23

<210> 856
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 856
ucauguaaca ugcaagagcg g 21

<210> 857
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 857
uaccauguaa caugcaagag caa 23

<210> 858
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 858
uaaccatgua acaugcaaga gca 23

<210> 859
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 859
uaaccatgua acaugcaaga gca 23

<210> 860
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 860
uuaaccaugu aacaugcaag agc 23

<210> 861
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 861
uguaaccaug uaacaugcaa gag 23

<210> 862
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 862
uguaaccaug uaacaugcaa gag 23

<210> 863
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 863
ugguaaccau guaacaugca aga 23

<210> 864
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 864
uggtaaccau guaacaugca aga 23

<210> 865
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 865
ugguaaccau gtaacaugca aga 23

<210> 866
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 866
uuggtaacca uguaacaugc aag 23

<210> 867
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 867
ugugguaacc auguaacaug caa 23

<210> 868
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 868
ugugguaacc atguaacaug caa 23

<210> 869
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 869
uuguggtaac cauguaacau gca 23

<210> 870
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 870
uuugtgguaa ccauguaaca ugc 23

<210> 871
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 871
ucuuguggua accauguaac aug 23

<210> 872
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 872
utucgatgcu ggccagagga gcu 23

<210> 873
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 873
uuaaaugcau cuuacuuaua uuc 23

<210> 874
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 874
uguaaatgca ucuuacuuau auu 23

<210> 875
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 875
uaguaaaugc atcuuacuua uau 23

<210> 876
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 876
utagtaaaug caucuuacuu aua 23

<210> 877
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 877
uguaguaaau gcaucuuacu uau 23

<210> 878
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 878
uguaguaaau gcaucuuacu ugu 23

<210> 879

<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 879
uguaguaaau gcaucuuacu ugu 23

<210> 880
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 880
uguaguaaau gcaucuuacu ugu 23

<210> 881
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 881
uguaguaaau gcaucuuacu ugu 23

<210> 882
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 882
uguaguaaau gcaucuuacu ugu 23

<210> 883
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 883
uguaguaaau gcaucuuacu ugu 23

<210> 884
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 884
uguaguaaau gcaucuaacu ugu 23

<210> 885
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 885
uguaguaaau gcaucuuucu ugu 23

<210> 886
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 886
uguaguaaau gcaucuuagu ugu 23

<210> 887
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 887
uguaguaaau gcaucuuacu uau 23

<210> 888
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 888
uguaguaaau gcaucuuacu uau 23

<210> 889

<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 889
uuguagtaaa ugcaucuuac uua 23

<210> 890
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 890
uguaguaaau gcaucuuacu u 21

<210> 891
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 891
uucugaagca uuagaagcca acu 23

<210> 892
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 892
uucuaucuga agcauuagaa gcc 23

<210> 893
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 893
uuctatcuga agcauuagaa gcc 23

<210> 894
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 894
uucuatctga agcauuagaa gcc 23

<210> 895
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 895
accucucagc acagcagagc uuu 23

<210> 896
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 896
accucucagc acagcagagc uuu 23

<210> 897
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 897
accucucagc acagcagagc uuu 23

<210> 898
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 898
ccucucagca cagcagagcu uuc 23

<210> 899
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 899
cacagcagag cuuuccagag gaa 23

<210> 900

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 900
gcaaugaggu ucuucugugc acg 23

<210> 901
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 901
gcaaugaggu ucuucugugc acg 23

<210> 902
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 902
caaugagguu cuucugugca cgu 23

<210> 903
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 903
aaugagguuc uucugugcac guu 23

<210> 904
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 904
aaugagguuc uucugugcac guu 23

<210> 905
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 905
augagguucu ucugugcacg uug 23

<210> 906
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 906
ugagguucuu cugugcacgu ugc 23

<210> 907
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 907
ugagguucuu cugugcacgu ugc 23

<210> 908
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 908
ugagguucuu cugugcacgu ugc 23

<210> 909
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 909
ugagguucuu cugugcacgu ugc 23

<210> 910
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 910
ugagguucuu cugugcacgu ugc 23

<210> 911
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 911
ugagguucuu cugugcacgu ugc 23

<210> 912
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 912
ugagguucuu cugugcacgu ugc 23

<210> 913
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 913
ugagguucuu cugugcacgu ugc 23

<210> 914
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 914
gagguucuuc ugugcacguu gcu 23

<210> 915
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 915
gagguucuuc ugugcacguu gcu 23

<210> 916
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 916

agguucuucu gugcacguug c 21

<210> 917
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 917
agguucuucu gugcacguug cug 23

<210> 918
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 918
gguucuucug ugcacguugc ugc 23

<210> 919
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 919
guucuucugu gcacguugcu gca 23

<210> 920
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 920
guucuucugu gcacguugcu gca 23

<210> 921
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 921
uucuucugug cacguugcug cag 23

<210> 922
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 922
uucuucugug cacguugcug cag 23

<210> 923
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 923
ucuucugugc acguugcugc agc 23

<210> 924
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 924
cuucugugca cguugcugca gcu 23

<210> 925

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 925
uucugugcac guugcugcag cuu 23

<210> 926
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 926
uucugugcac guugcugcag cuu 23

<210> 927
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 927
ucugugcacg uugcugcagc uuu 23

<210> 928
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 928
cugugcacgu ugcugcagcu uug 23

<210> 929
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 929
gugcacguug cugcagcuuu ggg 23

<210> 930
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 930
ugcacguugc ugcagcuuug ggc 23

<210> 931
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 931
cugagaugcc agcuguccag cug 23

<210> 932
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 932
gagaugccag cuguccagcu gcu 23

<210> 933
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 933
agcuguccag cugcugcuuc ugg 23

<210> 934
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 934
guccagcugc ugcuucuggc cug 23

<210> 935
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 935
uucuggccug ccuggugugg gau 23

<210> 936
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 936
uucuggccug ccuggugugg gau 23

<210> 937
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 937
uucuggccug ccuggugugg gau 23

<210> 938
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 938
ucuggccugc cuggugguggg aug 23

<210> 939
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 939
uggccugccu ggugugggau gug 23

<210> 940
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 940
uggccugccu ggugugggau gug 23

<210> 941
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 941

ccagaguggc cgaugccagu aua 23

<210> 942
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 942
ucaguguggc cagucccaau gaa 23

<210> 943
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 943
caguguggcc agucccaaug aau 23

<210> 944
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 944
caguguggcc agucccaaug aau 23

<210> 945
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 945
gagccaggcc augucaguca ucc 23

<210> 946
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 946
gagccaggcc augucaguca ucc 23

<210> 947
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 947
gagccaggcc augucaguca ucc 23

<210> 948
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 948
caggccaugu cagucaucca uaa 23

<210> 949
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 949
uagaccugga ggccaccaaa gcu 23

<210> 950

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 950
accuggaggc caccaaagcu cga 23

<210> 951
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 951
uggaaaccca aaccagagag uug 23

<210> 952
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 952
uacagcaacc uccuccgaga caa 23

<210> 953
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 953
uacagcaacc uccuccgaga caa 23

<210> 954
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 954
cagcaaccuc cuccgagaca agu 23

<210> 955
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 955
cagcaaccuc cuccgagaca agu 23

<210> 956
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 956
cagcaaccuc cuccgagaca agu 23

<210> 957
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 957
cgagacaagu caguucugga gga 23

<210> 958
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 958
gacaagucag uucuggagga aga 23

<210> 959
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 959
aagucaguuc uggaggaaga gaa 23

<210> 960
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 960
ugagaaucug gccaggaggu ugg 23

<210> 961
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 961
ucuggccagg agguuggaaa gca 23

<210> 962
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 962
ucuggccagg agguuggaaa gca 23

<210> 963
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 963
agcagccagg agguagcaag gcu 23

<210> 964
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 964
ugugccacca ggcuccagag aag 23

<210> 965
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 965
ggaauuugga cacuuuggcc uuc 23

<210> 966
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 966

ggaauuugga cacuuuggcc uuc 23

<210> 967
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 967
ggacacuuug gccuuccagg aac 23

<210> 968
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 968
cacuuuggcc uuccaggaac uga 23

<210> 969
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 969
ccaggaacug aaguccgagc uaa 23

<210> 970
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 970
ccaggaacug aaguccgagc uaa 23

<210> 971
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 971
cugaaguccg agcuaacuga agu 23

<210> 972
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 972
gagcuaacug aaguuccugc uuc 23

<210> 973
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 973
agcuaacuga aguuccugcu ucc 23

<210> 974
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 974
cugaaguucc ugcuucccga auu 23

<210> 975

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 975
uggagaacua guuuggguag gag 23

<210> 976
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 976
uggagaacua guuuggguag gag 23

<210> 977
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 977
gaacuaguuu ggguaggaga gcc 23

<210> 978
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 978
gaacuaguuu ggguaggaga gc 22

<210> 979
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 979
uuggguagga gagccucuca cgc 23

<210> 980
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 980
ggguaggaga gccucucacg cug 23

<210> 981
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 981
ggguaggaga gccucucacg cug 23

<210> 982
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 982
gguaggagag ccucucacgc uga 23

<210> 983
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 983
guaggagagc cucucacgcu gag 23

<210> 984
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 984
gagccucuca cgcugagaac agc 23

<210> 985
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 985
gagccucuca cgcugagaac agc 23

<210> 986
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 986
gagccucuca cgcugagaac agc 23

<210> 987
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 987
cucacgcuga gaacagcaga aac 23

<210> 988
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 988
ucacgcugag aacagcagaa aca 23

<210> 989
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 989
cacgcugaga acagcagaaa caa 23

<210> 990
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 990
cacgcugaga acagcagaaa caa 23

<210> 991
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 991

acgcugagaa cagcagaaac aau 23

<210> 992
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 992
cgcugagaac agcagaaaca auu 23

<210> 993
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 993
gcugagaaca gcagaaacaa uua 23

<210> 994
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 994
cugagaacag cagaaacaau uac 23

<210> 995
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 995
ugagaacagc agaaacaauu acu 23

<210> 996
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 996
ugagaacagc agaaacaauu acu 23

<210> 997
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 997
gagaacagca gaaacaauua cug 23

<210> 998
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 998
agaacagcag aaacaauuac ugg 23

<210> 999
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 999
agaacagcag aaacaauuac ugg 23

<210> 1000

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1000
agaacagcag aaacaauuac ugg 23

<210> 1001
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1001
agaacagcag aaacaauuac ugg 23

<210> 1002
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1002
agaacagcag aaacaauuac ugg 23

<210> 1003
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1003
agaacagcag aaacaauuac ugg 23

<210> 1004
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1004
agaacagcag aaacaauuac ugg 23

<210> 1005
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1005
agaacagcag aaacaauuac ugg 23

<210> 1006
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1006
gaacagcaga aacaauuacu ggc 23

<210> 1007
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1007
aacagcagaa acaauuacug g 21

<210> 1008
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1008
aacagcagaa acaauuacug gca 23

<210> 1009
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1009
acagcagaaa caauuacugg caa 23

<210> 1010
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1010
cagcagaaac aauuacuggc aag 23

<210> 1011
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1011
agcagaaaca auuacuggca agu 23

<210> 1012
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1012
agcagaaaca auuacuggca agu 23

<210> 1013
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1013
gcagaaacaa uuacuggcaa gua 23

<210> 1014
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1014
cagaaacaau uacuggcaag uau 23

<210> 1015
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1015
agaaacaauu acuggcaagu aug 23

<210> 1016
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1016

gaaacaauua cuggcaagua ugg 23

<210> 1017
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1017
gaaacaauua cuggcaagua ugg 23

<210> 1018
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1018
cuggcaagua uggugugugg aug 23

<210> 1019
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1019
cuggcaagua uggugugugg aug 23

<210> 1020
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1020
cuggcaagua uggugugugg aug 23

<210> 1021
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1021
ggcaaguaug gugugguggau gcg 23

<210> 1022
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1022
ggcaaguaug gugugguggau gcg 23

<210> 1023
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1023
uuugaguaug accucaucag cca 23

<210> 1024
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1024
uugaguauga ccucaucagc cag 23

<210> 1025

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1025
ugaguaugac cucaucagcc agu 23

<210> 1026
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1026
gaguaugacc ucaucagcca guu 23

<210> 1027
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1027
gaguaugacc ucaucagcca guu 23

<210> 1028
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1028
aguaugaccu caucagccag uuu 23

<210> 1029
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1029
guaugaccuc aucagccagu uua 23

<210> 1030
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1030
uaugaccuca ucagccaguu uau 23

<210> 1031
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1031
augaccucau cagccaguuu aug 23

<210> 1032
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1032
ugaccucauc agccaguuua ugc 23

<210> 1033
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1033
gaccucauca gccaguuuau gca 23

<210> 1034
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1034
gaccucauca gccaguuuau gca 23

<210> 1035
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1035
gaccucauca gccaguuuau gca 23

<210> 1036
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1036
gaccucauca gccaguuuau gca 23

<210> 1037
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1037
gaccucauca gccaguuuau gca 23

<210> 1038
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1038
gaccucauca gccaguuuau gca 23

<210> 1039
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1039
gaccucauca gccaguuuau gca 23

<210> 1040
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1040
gaccucauca gccaguuuau gca 23

<210> 1041
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1041

gaccucauca gccaguuuau gca 23

<210> 1042
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1042
gaccucauca gccaguuuau gca 23

<210> 1043
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1043
gaccucauca gccaguuuau gca 23

<210> 1044
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1044
accucaucag ccaguuuaug cag 23

<210> 1045
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1045
ccucaucagc caguuuaugc a 21

<210> 1046
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1046
ccucaucagc caguuuaugc agg 23

<210> 1047
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1047
ccucaucagc caguuuaugc agg 23

<210> 1048
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1048
cucaucagcc aguuuaugca ggg 23

<210> 1049
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1049
ucaucagcca guuuaugcag ggc 23

<210> 1050

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1050
ucaucagcca guuuaugcag ggc 23

<210> 1051
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1051
caucagccag uuuaugcagg gcu 23

<210> 1052
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1052
aucagccagu uuaugcaggg cua 23

<210> 1053
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1053
ucagccaguu uaugcagggc uac 23

<210> 1054
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1054
ucagccaguu uaugcagggc uac 23

<210> 1055
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1055
cagccaguuu augcagggcu acc 23

<210> 1056
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1056
cagccaguuu augcagggcu acc 23

<210> 1057
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1057
agccaguuua ugcagggcua ccc 23

<210> 1058
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1058
agccaguuua ugcagggcua ccc 23

<210> 1059
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1059
uaugcagggc uacccuucua agg 23

<210> 1060
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1060
acgggugcug ugguguacuc ggg 23

<210> 1061
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1061
acgggugcug ugguguacuc ggg 23

<210> 1062
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1062
gggagccucu auuuccaggg cgc 23

<210> 1063
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1063
gggagccucu auuuccaggg cgc 23

<210> 1064
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1064
agccucuauu uccagggcgc uga 23

<210> 1065
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1065
auuuccaggg cgcugagucc aga 23

<210> 1066
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1066

auuuccaggg cgcugagucc aga 23

<210> 1067
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1067
auuuccaggg cgcugagucc aga 23

<210> 1068
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1068
ccagggcgcu gaguccagaa cug 23

<210> 1069
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1069
cagggcgcug aguccagaac ugu 23

<210> 1070
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1070
cagggcgcug aguccagaac ugu 23

<210> 1071
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1071
cagggcgcug aguccagaac ugu 23

<210> 1072
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1072
agggcgcuga guccagaacu guc 23

<210> 1073
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1073
gggcgcugag uccagaacug uca 23

<210> 1074
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1074
ggcgcugagu ccagaacugu cau 23

<210> 1075

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1075
gcgcugaguc cagaacuguc aua 23

<210> 1076
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1076
cgcugagucc agaacuguca uaa 23

<210> 1077
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1077
cgcugagucc agaacuguca uaa 23

<210> 1078
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1078
cgcugagucc agaacuguca uaa 23

<210> 1079
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1079
gcugagucca gaacugucau aag 23

<210> 1080
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1080
cugaguccag aacugucaua aga 23

<210> 1081
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1081
cugaguccag aacugucaua aga 23

<210> 1082
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1082
ugaguccaga acugucauaa gau 23

<210> 1083
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1083
ugaguccaga acugucauaa gau 23

<210> 1084
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1084
gaguccagaa cugucauaag aua 23

<210> 1085
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1085
gaguccagaa cugucauaag aua 23

<210> 1086
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1086
gaguccagaa cugucauaag aua 23

<210> 1087
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1087
gaguccagaa cugucauaag aua 23

<210> 1088
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1088
gaguccagaa cugucauaag aua 23

<210> 1089
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1089
gaguccagaa cugucauaag aua 23

<210> 1090
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1090
gaguccagaa cugucauaag aua 23

<210> 1091
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1091

gaguccagaa cugucauaag aua 23

<210> 1092
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1092
gaguccagaa cugucauaag aua 23

<210> 1093
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1093
gaguccagaa cugucauaag aua 23

<210> 1094
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1094
aguccagaac ugucauaaga uau 23

<210> 1095
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1095
guccagaacu gucauaagau a 21

<210> 1096
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1096
guccagaacu gucauaagau aug 23

<210> 1097
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1097
uccagaacug ucauaagaua uga 23

<210> 1098
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1098
uccagaacug ucauaagaua uga 23

<210> 1099
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1099
uccagaacug ucauaagaua uga 23

<210> 1100

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1100
ccagaacugu cauaagauau gag 23

<210> 1101
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1101
ccagaacugu cauaagauau gag 23

<210> 1102
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1102
cagaacuguc auaagauaug agc 23

<210> 1103
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1103
agaacuguca uaagauauga gcu 23

<210> 1104
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1104
gaacugucau aagauaugag cug 23

<210> 1105
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1105
aacugucaua agauaugagc uga 23

<210> 1106
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1106
aacugucaua agauaugagc uga 23

<210> 1107
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1107
aacugucaua agauaugagc uga 23

<210> 1108
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1108
acugucauaa gauaugagcu gaa 23

<210> 1109
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1109
gucauaagau augagcugaa uac 23

<210> 1110
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1110
agcugaauac cgagacagug aag 23

<210> 1111
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1111
aauaccgaga cagugaaggc uga 23

<210> 1112
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1112
aauaccgaga cagugaaggc uga 23

<210> 1113
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1113
agacagugaa ggcugagaag gaa 23

<210> 1114
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1114
agacagugaa ggcugagaag gaa 23

<210> 1115
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1115
agacagugaa ggcugagaag gaa 23

<210> 1116
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1116

gcugagaagg aaaucccugg agc 23

<210> 1117
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1117
aggccaaagg ugccauuguc cuc 23

<210> 1118
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1118
cuccaaacug aacccagaga auc 23

<210> 1119
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1119
cuccaaacug aacccagaga auc 23

<210> 1120
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1120
cuccaaacug aacccagaga auc 23

<210> 1121
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1121
uccaaacuga acccagagaa ucu 23

<210> 1122
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1122
cauccguaag cagucagucg cca 23

<210> 1123
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1123
cauccguaag cagucagucg cca 23

<210> 1124
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1124
cauccguaag cagucagucg cca 23

<210> 1125

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1125
cauccguaag cagucagucg cca 23

<210> 1126
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1126
cguaagcagu cagucgccaa ugc 23

<210> 1127
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1127
agcagucagu cgccaaugcc uuc 23

<210> 1128
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1128
agucagucgc caaugccuuc auc 23

<210> 1129
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1129
ucagucgcca augccuucau cau 23

<210> 1130
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1130
ucgccaaugc cuucaucauc ugu 23

<210> 1131
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1131
ugccuucauc aucuguggca ccu 23

<210> 1132
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1132
ugccuucauc aucuguggca ccu 23

<210> 1133
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1133
aucuguggca ccuuguacac cgu 23

<210> 1134
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1134
ugcuaccguc aacuuugcuu aug 23

<210> 1135
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1135
ugcuaccguc aacuuugcuu aug 23

<210> 1136
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1136
gcuaccguca acuuugcuua uga 23

<210> 1137
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1137
gcuaccguca acuuugcuua uga 23

<210> 1138
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1138
gcuaccguca acuuugcuua uga 23

<210> 1139
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1139
gcuaccguca acuuugcuua uga 23

<210> 1140
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1140
gcuaccguca acuuugcuua uga 23

<210> 1141
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1141

gcuaccguca acuuugcuua uga 23

<210> 1142
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1142
gcuaccguca acuuugcuua uga 23

<210> 1143
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1143
gcuaccguca acuuugcuua uga 23

<210> 1144
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1144
gcuaccguca acuuugcuua uga 23

<210> 1145
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1145
gcuaccguca acuuugcuua uga 23

<210> 1146
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1146
cuaccgucaa cuuugcuuau gac 23

<210> 1147
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1147
cuaccgucaa cuuugcuuau gac 23

<210> 1148
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1148
uaccgucaac uuugcuuaug a 21

<210> 1149
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1149
uaccgucaac uuugcuuaug aca 23

<210> 1150

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1150
accgucaacu uugcuuauga cac 23

<210> 1151
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1151
ccgucaacuu ugcuuaugac aca 23

<210> 1152
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1152
cgucaacuuu gcuuaugaca cag 23

<210> 1153
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1153
cgucaacuuu gcuuaugaca cag 23

<210> 1154
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1154
gucaacuuug cuuaugacac agg 23

<210> 1155
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1155
ucaacuuugc uuaugacaca ggc 23

<210> 1156
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1156
caacuuugcu uaugacacag gca 23

<210> 1157
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1157
aacuuugcuu augacacagg cac 23

<210> 1158
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1158
acacaggcac agguaucagc aag 23

<210> 1159
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1159
cuauaaguac agcagcauga uug 23

<210> 1160
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1160
uauaaguaca gcagcaugau uga 23

<210> 1161
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1161
auaaguacag cagcaugauu gac 23

<210> 1162
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1162
auaaguacag cagcaugauu gac 23

<210> 1163
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1163
auaaguacag cagcaugauu gac 23

<210> 1164
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1164
uaaguacagc agcaugauug acu 23

<210> 1165
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1165
uaaguacagc agcaugauug acu 23

<210> 1166
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1166

aaguacagca gcaugauuga cua 23

<210> 1167
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1167
aaguacagca gcaugauuga cua 23

<210> 1168
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1168
aaguacagca gcaugauuga cua 23

<210> 1169
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1169
aaguacagca gcaugauuga cua 23

<210> 1170
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1170
aaguacagca gcaugauuga cua 23

<210> 1171
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1171
aaguacagca gcaugauuga cua 23

<210> 1172
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1172
aaguacagca gcaugauuga cua 23

<210> 1173
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1173
aaguacagca gcaugauuga cua 23

<210> 1174
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1174
aaguacagca gcaugauuga cua 23

<210> 1175

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1175
aaguacagca gcaugauuga cua 23

<210> 1176
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1176
aguacagcag caugauugac uac 23

<210> 1177
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1177
guacagcagc augauugacu a 21

<210> 1178
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1178
guacagcagc augauugacu aca 23

<210> 1179
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1179
guacagcagc augauugacu aca 23

<210> 1180
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1180
guacagcagc augauugacu aca 23

<210> 1181
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1181
uacagcagca ugauugacua caa 23

<210> 1182
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1182
acagcagcau gauugacuac aac 23

<210> 1183
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1183
cagcagcaug auugacuaca acc 23

<210> 1184
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1184
agcagcauga uugacuacaa ccc 23

<210> 1185
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1185
cagcaugauu gacuacaacc ccc 23

<210> 1186
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1186
gaagcucuuu gccugggaca acu 23

<210> 1187
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1187
gaagcucuuu gccugggaca acu 23

<210> 1188
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1188
uugccuggga caacuugaac aug 23

<210> 1189
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1189
uugccuggga caacuugaac aug 23

<210> 1190
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1190
uugccuggga caacuugaac aug 23

<210> 1191
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1191

gccugggaca acuugaacau ggu 23

<210> 1192
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1192
ccugggacaa cuugaacaug guc 23

<210> 1193
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1193
cugggacaac uugaacaugg uca 23

<210> 1194
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1194
cugggacaac uugaacaugg uca 23

<210> 1195
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1195
ugggacaacu ugaacauggu cac 23

<210> 1196
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1196
gggacaacuu gaacaugguc acu 23

<210> 1197
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1197
gggacaacuu gaacaugguc acu 23

<210> 1198
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1198
ggacaacuug aacaugguca cuu 23

<210> 1199
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1199
ggacaacuug aacaugguca cuu 23

<210> 1200

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1200
gacaacuuga acauggucac uua 23

<210> 1201
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1201
acaacuugaa cauggucacu uau 23

<210> 1202
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1202
caacuugaac auggucacuu aug 23

<210> 1203
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1203
aacuugaaca uggucacuua uga 23

<210> 1204
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1204
aacuugaaca uggucacuua uga 23

<210> 1205
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1205
aacuugaaca uggucacuua uga 23

<210> 1206
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1206
aacuugaaca uggucacuua uga 23

<210> 1207
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1207
aacuugaaca uggucacuua uga 23

<210> 1208
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1208
aacuugaaca uggucacuua uga 23

<210> 1209
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1209
aacuugaaca uggucacuua uga 23

<210> 1210
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1210
aacuugaaca uggucacuua uga 23

<210> 1211
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1211
aacuugaaca uggucacuua uga 23

<210> 1212
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1212
aacuugaaca uggucacuua uga 23

<210> 1213
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1213
acuugaacau ggucacuuau gac 23

<210> 1214
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1214
acuugaacau ggucacuuau gac 23

<210> 1215
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1215
acuugaacau ggucacuuau gac 23

<210> 1216
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1216

acuugaacau ggucacuuau gac 23

<210> 1217
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1217
acuugaacau ggucacuuau gac 23

<210> 1218
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1218
acuugaacau ggucacuuau gac 23

<210> 1219
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1219
acuugaacau ggucacuuau gac 23

<210> 1220
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1220
acuugaacau ggucacuuau gac 23

<210> 1221
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1221
acuugaacau ggucacuuau gac 23

<210> 1222
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1222
cuugaacaug gucacuuaug a 21

<210> 1223
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1223
cuugaacaug gucacuuaug aca 23

<210> 1224
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1224
uugaacaugg ucacuuauga c 21

<210> 1225

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1225
uugaacaugg ucacuuauga cau 23

<210> 1226
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1226
ugaacauggu cacuuaugac auc 23

<210> 1227
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1227
gaacaugguc acuuaugaca uca 23

<210> 1228
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1228
gaacaugguc acuuaugaca uca 23

<210> 1229
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1229
gaacaugguc acuuaugaca uca 23

<210> 1230
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1230
aacaugguca cuuaugacau caa 23

<210> 1231
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1231
acauggucac uuaugacauc aag 23

<210> 1232
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1232
cauggucacu uaugacauca agc 23

<210> 1233
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1233
auggucacuu augacaucaa gcu 23

<210> 1234
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1234
uggucacuua ugacaucaag cuc 23

<210> 1235
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1235
uggcagaagg agaugcucag ggc 23

<210> 1236
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1236
ugaagggaga gccagccagc cag 23

<210> 1237
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1237
aggaugaaca uggucaccau cua 23

<210> 1238
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1238
cagcauuuau gggauguuua aug 23

<210> 1239
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1239
gauguuuaau gacauaguuc aag 23

<210> 1240
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1240
gauguuuaau gacauaguuc aag 23

<210> 1241
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1241

gauguuuaau gacauaguuc aag 23

<210> 1242
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1242
auguuuaaug acauaguuca agu 23

<210> 1243
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1243
auguuuaaug acauaguuca agu 23

<210> 1244
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1244
uguuuaauga cauaguucaa guu 23

<210> 1245
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1245
guuuaaugac auaguucaag uuu 23

<210> 1246
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1246
uuuaaugaca uaguucaagu uuu 23

<210> 1247
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1247
uuuaaugaca uaguucaagu uuu 23

<210> 1248
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1248
uuaaugacau aguucaaguu uuc 23

<210> 1249
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1249
uuaaugacau aguucaaguu uuc 23

<210> 1250

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1250
uaaugacaua guucaaguuu ucu 23

<210> 1251
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1251
aaugacauag uucaaguuuu cuu 23

<210> 1252
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1252
augacauagu ucaaguuuuc uug 23

<210> 1253
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1253
ugacauaguu caaguuuucu ugu 23

<210> 1254
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1254
ugacauaguu caaguuuucu ugu 23

<210> 1255
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1255
ugacauaguu caaguuuucu ugu 23

<210> 1256
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1256
ugacauaguu caaguuuucu ugu 23

<210> 1257
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1257
ugacauaguu caaguuuucu ugu 23

<210> 1258
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1258
ugacauaguu caaguuuucu ugu 23

<210> 1259
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1259
ugacauaguu caaguuuucu ugu 23

<210> 1260
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1260
ugacauaguu caaguuuucu ugu 23

<210> 1261
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1261
gacauaguuc aaguuuucuu gug 23

<210> 1262
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1262
acauaguuca aguuuucuug u 21

<210> 1263
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1263
acauaguuca aguuuucuug u 21

<210> 1264
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1264
acauaguuca aguuuucuug uga 23

<210> 1265
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1265
cauaguucaa guuuucuugu gau 23

<210> 1266
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1266

cauaguucaa guuuucuugu gau 23

<210> 1267
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1267
auaguucaag uuuucuugug auu 23

<210> 1268
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1268
auaguucaag uuuucuugug auu 23

<210> 1269
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1269
uaguucaagu uuucuuguga uuu 23

<210> 1270
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1270
uaguucaagu uuucuuguga uuu 23

<210> 1271
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1271
aguucaaguu uucuugugau uug 23

<210> 1272
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1272
guucaaguuu ucuugugauu ugg 23

<210> 1273
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1273
guucaaguuu ucuugugauu ugg 23

<210> 1274
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1274
guucaaguuu ucuugugauu ugg 23

<210> 1275

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1275
guucaaguuu ucuugugauu ugg 23

<210> 1276
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1276
uucaaguuuu cuugugauuu ggg 23

<210> 1277
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1277
ucaaguuuuc uugugauuug ggg 23

<210> 1278
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1278
ccugaaaacc auugcucuug cau 23

<210> 1279
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1279
cugaaaacca uugcucuugc aug 23

<210> 1280
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1280
cugaaaacca uugcucuugc aug 23

<210> 1281
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1281
ugaaaaccau ugcucuugca ugu 23

<210> 1282
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1282
ugaaaaccau ugcucuugca ugu 23

<210> 1283
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1283
gaaaaccauu gcucuugcau guu 23

<210> 1284
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1284
gaaaaccauu gcucuugcau guu 23

<210> 1285
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1285
aaaaccauug cucuugcaug uua 23

<210> 1286
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1286
aaaccauugc ucuugcaugu uac 23

<210> 1287
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1287
aaccauugcu cuugcauguu aca 23

<210> 1288
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1288
accauugcuc uugcauguua cau 23

<210> 1289
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1289
accauugcuc uugcauguua cau 23

<210> 1290
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1290
ccauugcucu ugcauguuac aug 23

<210> 1291
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1291

cauugcucuu gcauguuaca ugg 23

<210> 1292
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1292
cauugcucuu gcauguuaca ugg 23

<210> 1293
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1293
cauugcucuu gcauguuaca ugg 23

<210> 1294
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1294
cauugcucuu gcauguuaca ugg 23

<210> 1295
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1295
cauugcucuu gcauguuaca ugg 23

<210> 1296
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1296
cauugcucuu gcauguuaca ugg 23

<210> 1297
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1297
cauugcucuu gcauguuaca ugg 23

<210> 1298
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1298
cauugcucuu gcauguuaca ugg 23

<210> 1299
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1299
auugcucuug cauguuacau ggu 23

<210> 1300

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1300
uugcucuugc auguuacaug g 21

<210> 1301
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1301
uugcucuugc auguuacaug guu 23

<210> 1302
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1302
ugcucuugca uguuacaugg uua 23

<210> 1303
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1303
ugcucuugca uguuacaugg uua 23

<210> 1304
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1304
gcucuugcau guuacauggu uac 23

<210> 1305
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1305
cucuugcaug uuacaugguu acc 23

<210> 1306
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1306
cucuugcaug uuacaugguu acc 23

<210> 1307
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1307
ucuugcaugu uacaugguua cca 23

<210> 1308
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1308
ucuugcaugu uacaugguua cca 23

<210> 1309
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1309
ucuugcaugu uacaugguua cca 23

<210> 1310
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1310
cuugcauguu acaugguuac cac 23

<210> 1311
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1311
uugcauguua caugguuacc aca 23

<210> 1312
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1312
uugcauguua caugguuacc aca 23

<210> 1313
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1313
ugcauguuac augguuacca caa 23

<210> 1314
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1314
gcauguuaca ugguuaccac aag 23

<210> 1315
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1315
cauguuacau gguuaccaca agc 23

<210> 1316
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1316

agcuccucug gccagcaucg aau 23

<210> 1317
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1317
gaauauaagu aagaugcauu uac 23

<210> 1318
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1318
aauauaagua agaugcauuu acu 23

<210> 1319
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1319
auauaaguaa gaugcauuua cua 23

<210> 1320
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1320
uauaaguaag augcauuuac uac 23

<210> 1321
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1321
auaaguaaga ugcauuuacu aca 23

<210> 1322
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1322
auaaguaaga ugcauuuacu aca 23

<210> 1323
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1323
auaaguaaga ugcauuuacu aca 23

<210> 1324
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1324
auaaguaaga ugcauuuacu aca 23

<210> 1325

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1325
auaaguaaga ugcauuuacu aca 23

<210> 1326
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1326
auaaguaaga ugcauuuacu aca 23

<210> 1327
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1327
auaaguaaga ugcauuuacu aca 23

<210> 1328
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1328
auaaguaaga ugcauuuacu aca 23

<210> 1329
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1329
auaaguaaga ugcauuuacu aca 23

<210> 1330
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1330
auaaguaaga ugcauuuacu aca 23

<210> 1331
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1331
auaaguaaga ugcauuuacu aca 23

<210> 1332
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1332
auaaguaaga ugcauuuacu aca 23

<210> 1333
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1333
uaaguaagau gcauuuacua cag 23

<210> 1334
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1334
aaguaagaug cauuuacuac a 21

<210> 1335
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1335
aguuggcuuc uaaugcuuca gau 23

<210> 1336
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1336
ggcuucuaau gcuucagaua gaa 23

<210> 1337
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1337
ggcuucuaau gcuucagaua gaa 23

<210> 1338
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1338
ggcuucuaau gcuucagaua gaa 23

<210> 1339
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1339
cucucagcac agcagagcuu a 21

<210> 1340
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1340
cucucagcac agcagagcuu a 21

<210> 1341
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1341

cucucagcac agcagagcuu a 21

<210> 1342
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1342
ucucagcaca gcagagcuuu a 21

<210> 1343
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1343
cagcagagcu uuccagagga a 21

<210> 1344
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1344
aaugagguuc uucugugcac a 21

<210> 1345
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1345
aaugagguuc uucugugcac a 21

<210> 1346
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1346
augagguucu ucugugcacg a 21

<210> 1347
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1347
ugagguucuu cugugcacgu a 21

<210> 1348
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1348
ugagguucuu cugugcacgu a 21

<210> 1349
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1349
gagguucuuc ugugcacguu a 21

<210> 1350

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1350
agguucuucu gugcacguug a 21

<210> 1351
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1351
agguucuucu gugcacguug a 21

<210> 1352
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1352
agguucuucu gugcacguug a 21

<210> 1353
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1353
agguucuucu gugcacguug a 21

<210> 1354
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1354
agguacuucu gugcacguug a 21

<210> 1355
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1355
aggaucuucu gugcacguug a 21

<210> 1356
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1356
agcuucuucu gugcacguug a 21

<210> 1357
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1357
agguucuucu gugcacguug a 21

<210> 1358
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1358
gguucuucug ugcacguugc a 21

<210> 1359
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1359
gguucuucug ugcacguugc a 21

<210> 1360
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1360
guucuucugu gcacguuga 19

<210> 1361
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1361
guucuucugu gcacguugcu a 21

<210> 1362
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1362
uucuucugug cacguugcug a 21

<210> 1363
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1363
ucuucugugc acguugcugc a 21

<210> 1364
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1364
ucuucugugc acguugcugc a 21

<210> 1365
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1365
cuucugugca cguugcugca a 21

<210> 1366
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1366

cuucugugca cguugcugca a 21

<210> 1367
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1367
uucugugcac guugcugcag a 21

<210> 1368
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1368
ucugugcacg uugcugcagc a 21

<210> 1369
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1369
cugugcacgu ugcugcagcu a 21

<210> 1370
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1370
cugugcacgu ugcugcagcu a 21

<210> 1371
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1371
ugugcacguu gcugcagcuu a 21

<210> 1372
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1372
gugcacguug cugcagcuuu a 21

<210> 1373
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1373
gcacguugcu gcagcuuugg a 21

<210> 1374
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1374
cacguugcug cagcuuuggg a 21

<210> 1375

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1375
gagaugccag cuguccagcu a 21

<210> 1376
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1376
gaugccagcu guccagcugc a 21

<210> 1377
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1377
cuguccagcu gcugcuucug a 21

<210> 1378
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1378
ccagcugcug cuucuggccu a 21

<210> 1379
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1379
cuggccugcc uggugugggа a 21

<210> 1380
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1380
cuggccugcc uggugugggа a 21

<210> 1381
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1381
cuggccugcc uggugugggа a 21

<210> 1382
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1382
uggccugccu ggugugggau a 21

<210> 1383
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1383
gccugccugg ugugugaugu a 21

<210> 1384
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1384
gccugccugg ugugggaugu a 21

<210> 1385
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1385
agaguggccg augccaguau a 21

<210> 1386
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1386
aguguggcca gucccaauga a 21

<210> 1387
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1387
gugуggccag ucccaaugaa a 21

<210> 1388
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1388
gugуggccag ucccaaugaa a 21

<210> 1389
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1389
gccaggccau gucagucauc a 21

<210> 1390
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1390
gccaggccau gucagucauc a 21

<210> 1391
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1391

gccaggccau gucagucauc a 21

<210> 1392
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1392
ggccauguca gucauccaua a 21

<210> 1393
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1393
gaccuggagg ccaccaaagc a 21

<210> 1394
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1394
cuggaggcca ccaaagcucg a 21

<210> 1395
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1395
gaaacccaaa ccagagaguu a 21

<210> 1396
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1396
cagcaaccuc cuccgagaca a 21

<210> 1397
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1397
cagcaaccuc cuccgagaca a 21

<210> 1398
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1398
gcaaccuccu ccgagacaag a 21

<210> 1399
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1399
gcaaccuccu ccgagacaag a 21

<210> 1400

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1400
gcaaccuccu ccgagacaag a 21

<210> 1401
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1401
agacaaguca guucuggagg a 21

<210> 1402
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1402
caagucaguu cuggaggaag a 21

<210> 1403
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1403
gucaguucug gaggaagaga a 21

<210> 1404
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1404
agaaucuggc caggagguug a 21

<210> 1405
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1405
uggccaggag guuggaaagc a 21

<210> 1406
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1406
uggccaggag guuggaaagc a 21

<210> 1407
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1407
cagccaggag guagcaaggc a 21

<210> 1408
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1408
ugccaccagg cuccagagaa a 21

<210> 1409
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1409
aauuuggaca cuuuggccuu a 21

<210> 1410
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1410
aauuuggaca cuuuggccuu a 21

<210> 1411
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1411
acacuuuggc cuuccaggaa a 21

<210> 1412
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1412
cuuuggccuu ccaggaacug a 21

<210> 1413
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1413
aggaacugaa guccgagcua a 21

<210> 1414
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1414
aggaacugaa guccgagcua a 21

<210> 1415
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1415
gaaguccgag cuaacugaag a 21

<210> 1416
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1416

gcuaacugaa guuccugcuu a 21

<210> 1417
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1417
cuaacugaag uuccugcuuc a 21

<210> 1418
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1418
gaaguuccug cuucccgaau a 21

<210> 1419
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1419
gagaacuagu uuggguagga a 21

<210> 1420
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1420
gagaacuagu uuggguagga a 21

<210> 1421
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1421
acuaguuugg guaggagagc a 21

<210> 1422
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1422
acuaguuugg guaggagagc a 21

<210> 1423
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1423
ggguaggaga gccucucacg a 21

<210> 1424
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1424
guaggagagc cucucacgcu a 21

<210> 1425

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1425
guaggagagc cucucacgcu a 21

<210> 1426
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1426
uaggagagcc ucucacgcug a 21

<210> 1427
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1427
aggagagccu cucacgcuga a 21

<210> 1428
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1428
gccucucacg cugagaacag a 21

<210> 1429
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1429
gccucucacg cugagaacag a 21

<210> 1430
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1430
gccucucacg cugagaacag a 21

<210> 1431
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1431
cacgcugaga acagcagaaa a 21

<210> 1432
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1432
acgcugagaa cagcagaaac a 21

<210> 1433
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1433
cgcugagaac agcagaaaca a 21

<210> 1434
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1434
cgcugagaac agcagaaaca a 21

<210> 1435
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1435
gcugagaaca gcagaaacaa a 21

<210> 1436
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1436
cugagaacag cagaaacaau a 21

<210> 1437
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1437
ugagaacagc agaaacaauu a 21

<210> 1438
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1438
gagaacagca gaaacaauua a 21

<210> 1439
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1439
agaacagcag aaacaauuac a 21

<210> 1440
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1440
agaacagcag aaacaauuac a 21

<210> 1441
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1441

gaacagcaga aacaauuacu a 21

<210> 1442
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1442
aacagcagaa acaauuacug a 21

<210> 1443
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1443
aacagcagaa acaauuacug a 21

<210> 1444
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1444
aacaccagaa acaauuacug a 21

<210> 1445
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1445
aacugcagaa acaauuacug a 21

<210> 1446
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1446
aagagcagaa acaauuacug a 21

<210> 1447
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1447
aacagcagaa acaauuacug a 21

<210> 1448
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1448
aacagcagaa acaauuacug a 21

<210> 1449
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1449
aacagcagaa acaauuacug a 21

<210> 1450

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1450
acagcagaaa caauuacugg a 21

<210> 1451
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1451
cagcagaaac aauuacuga 19

<210> 1452
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1452
cagcagaaac aauuacuggc a 21

<210> 1453
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1453
agcagaaaca auuacuggca a 21

<210> 1454
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1454
gcagaaacaa uuacuggcaa a 21

<210> 1455
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1455
cagaaacaau uacuggcaag a 21

<210> 1456
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1456
cagaaacaau uacuggcaag a 21

<210> 1457
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1457
agaaacaauu acugucaagu a 21

<210> 1458
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1458
gaaacaauua cuggcaagua a 21

<210> 1459
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1459
aaacaauuac uggcaaguau a 21

<210> 1460
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1460
aacaauuacu ggcaaguaug a 21

<210> 1461
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1461
aacaauuacu ggcaaguaug a 21

<210> 1462
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1462
ggcaaguaug gugugguggau a 21

<210> 1463
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1463
ggcaaguaug gugugguggau a 21

<210> 1464
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1464
ggcaaguaug gugugguggau a 21

<210> 1465
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1465
caaguauggu guguggaugc a 21

<210> 1466
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1466

caaguauggu guguggaugc a 21

<210> 1467
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1467
ugaguaugac cucaucagcc a 21

<210> 1468
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1468
gaguaugacc ucaucagcca a 21

<210> 1469
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1469
aguaugaccu caucagccag a 21

<210> 1470
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1470
guaugaccuc aucagccagu a 21

<210> 1471
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1471
guaugaccuc aucagccagu a 21

<210> 1472
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1472
uaugaccuca ucagccaguu a 21

<210> 1473
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1473
augaccucau cagccaguuu a 21

<210> 1474
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1474
ugaccucauc agccaguuua a 21

<210> 1475

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1475
gaccucauca gccaguuuau a 21

<210> 1476
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1476
accucaucag ccaguuuaug a 21

<210> 1477
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1477
ccucaucagc caguuuaugc a 21

<210> 1478
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1478
ccucaucagc caguuuaugc a 21

<210> 1479
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1479
ccucaucagc caguuuaugc a 21

<210> 1480
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1480
ccucaucagc caguuuaugc a 21

<210> 1481
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1481
ccucaucagc caguuuaugc a 21

<210> 1482
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1482
ccucaucagc caguuuaugc a 21

<210> 1483
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1483
ccucaucagc caguuuaugc a 21

<210> 1484
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1484
ccucuucagc caguuuaugc a 21

<210> 1485
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1485
ccugaucagc caguuuaugc a 21

<210> 1486
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1486
ccacaucagc caguuuaugc a 21

<210> 1487
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1487
ccucaucagc caguuuaugc a 21

<210> 1488
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1488
cucaucagcc aguuuaugca a 21

<210> 1489
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1489
ucaucagcca guuuaugca 19

<210> 1490
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1490
ucaucagcca guuuaugcag a 21

<210> 1491
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1491

ucaucagcca guuuaugcag a 21

<210> 1492
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1492
caucagccag uuuaugcagg a 21

<210> 1493
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1493
aucagccagu uuaugcaggg a 21

<210> 1494
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1494
aucagccagu uuaugcaggg a 21

<210> 1495
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1495
ucagccaguu uaugcagggc a 21

<210> 1496
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1496
cagccaguuu augcagggcu a 21

<210> 1497
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1497
agccaguuua ugcagggcua a 21

<210> 1498
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1498
agccaguuua ugcagggcua a 21

<210> 1499
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1499
gccaguuuau gcagggcuac a 21

<210> 1500

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1500
gccaguuuau gcagugcuac a 21

<210> 1501
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1501
ccaguuuaug cagggcuacc a 21

<210> 1502
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1502
ccaguuuaug caggucuacc a 21

<210> 1503
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1503
ugcagggcua cccuucuaag a 21

<210> 1504
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1504
gggugcugug guguacucgg a 21

<210> 1505
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1505
gggugcugug guguacucgg a 21

<210> 1506
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1506
gagccucuau uuccagggcg a 21

<210> 1507
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1507
gagccucuau uuccagggcg a 21

<210> 1508
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1508
ccucuauuuc cagggcgcug a 21

<210> 1509
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1509
uuccagggcg cugaguccag a 21

<210> 1510
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1510
uuccagggcg cugaguccag a 21

<210> 1511
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1511
uuccagggcg cugaguccag a 21

<210> 1512
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1512
agggcgcuga guccagaacu a 21

<210> 1513
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1513
gggcgcugag uccagaacug a 21

<210> 1514
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1514
gggcgcugag uccagaacug a 21

<210> 1515
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1515
gggcgcugag uccagaacug a 21

<210> 1516
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1516

ggcgcugagu ccagaacugu a 21

<210> 1517
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1517
gcgcugaguc cagaacuguc a 21

<210> 1518
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1518
cgcugagucc agaacuguca a 21

<210> 1519
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1519
gcugagucca gaacugucau a 21

<210> 1520
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1520
cugaguccag aacugucaua a 21

<210> 1521
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1521
cugaguccag aacugucaua a 21

<210> 1522
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1522
cugaguccag aacugucaua a 21

<210> 1523
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1523
ugaguccaga acugucauaa a 21

<210> 1524
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1524
gaguccagaa cugucauaag a 21

<210> 1525

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1525
gaguccagaa cugucauaag a 21

<210> 1526
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1526
aguccagaac ugucauaaga a 21

<210> 1527
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1527
aguccagaac ugucauaaga a 21

<210> 1528
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1528
guccagaacu gucauaagau a 21

<210> 1529
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1529
guccagaacu gucauaagau a 21

<210> 1530
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1530
guccagaacu gucauaagau a 21

<210> 1531
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1531
guccagaacu gucauaagau a 21

<210> 1532
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1532
guccagaacu gucauaagau a 21

<210> 1533
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1533
guccugaacu gucauaagau a 21

<210> 1534
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1534
gucgagaacu gucauaagau a 21

<210> 1535
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1535
gugcagaacu gucauaagau a 21

<210> 1536
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1536
guccagaacu gucauaagau a 21

<210> 1537
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1537
guccagaacu gucauaagau a 21

<210> 1538
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1538
uccagaacug ucauaagaua a 21

<210> 1539
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1539
ccagaacugu cauaagaua 19

<210> 1540
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1540
ccagaacugu cauaagauau a 21

<210> 1541
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1541

cagaacuguc auaagauaug a 21

<210> 1542
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1542
cagaacuguc auaagauaug a 21

<210> 1543
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1543
cagaacuguc auaagauaug a 21

<210> 1544
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1544
agaacuguca uaagauauga a 21

<210> 1545
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1545
agaacuguca uaagauauga a 21

<210> 1546
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1546
gaacugucau aagauaugag a 21

<210> 1547
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1547
aacugucaua agauaugagc a 21

<210> 1548
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1548
acugucauaa gauaugagcu a 21

<210> 1549
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1549
cugucauaag auaugagcug a 21

<210> 1550

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1550
cugucauaag auaugagcug a 21

<210> 1551
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1551
cugucauaag auaugagcug a 21

<210> 1552
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1552
ugucauaaga uaugagcuga a 21

<210> 1553
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1553
cauaagauau gagcugaaua a 21

<210> 1554
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1554
cugaauaccg agacagugaa a 21

<210> 1555
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1555
uaccgagaca gugaaggcug a 21

<210> 1556
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1556
uaccgagaca gugaaggcug a 21

<210> 1557
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1557
acagugaagg cugagaagga a 21

<210> 1558
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1558
acagugaagg cugagaagga a 21

<210> 1559
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1559
acagugaagg cugagaagga a 21

<210> 1560
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1560
ugagaaggaa aucccuggag a 21

<210> 1561
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1561
gccaaaggug ccauuguccu a 21

<210> 1562
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1562
ccaaacugaa cccagagaau a 21

<210> 1563
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1563
ccaaacugaa cccagagaau a 21

<210> 1564
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1564
ccaaacugaa cccagagaau a 21

<210> 1565
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1565
caaacugaac ccagagaauc a 21

<210> 1566
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1566

uccguaagca gucagucgcc a 21

<210> 1567
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1567
uccguaagca gucagucgcc a 21

<210> 1568
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1568
uccguaagca gucagucgcc a 21

<210> 1569
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1569
uccguaagca gucagucgcc a 21

<210> 1570
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1570
uaagcaguca gucgccaaug a 21

<210> 1571
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1571
cagucagucg ccaaugccuu a 21

<210> 1572
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1572
ucagucgcca augccuucau a 21

<210> 1573
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1573
agucgccaau gccuucauca a 21

<210> 1574
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1574
gccaaugccu ucaucaucug a 21

<210> 1575

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1575
ccuucaucau cuguggcacc a 21

<210> 1576
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1576
ccuucaucau cuguggcacc a 21

<210> 1577
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1577
cuguggcacc uuguacaccg a 21

<210> 1578
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1578
cuaccgucaa cuuugcuuau a 21

<210> 1579
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1579
cuaccgucaa cuuugcuuau a 21

<210> 1580
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1580
uaccgucaac uuugcuuaug a 21

<210> 1581
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1581
uaccgucaac uuugcuuaug a 21

<210> 1582
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1582
uaccgucaac uuugcuuaug a 21

<210> 1583
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1583
uaccgucaac uuugcuuaug a 21

<210> 1584
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1584
uaccgucaac uuugcuuaug a 21

<210> 1585
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1585
uacccucaac uuugcuuaug a 21

<210> 1586
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1586
uacggucaac uuugcuuaug a 21

<210> 1587
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1587
uagcgucaac uuugcuuaug a 21

<210> 1588
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1588
uaccgucaac uuugcuuaug a 21

<210> 1589
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1589
uaccgucaac uuugcuuaug a 21

<210> 1590
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1590
accgucaacu uugcuuauga a 21

<210> 1591
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1591

accgucaacu uugcuuauga a 21

<210> 1592
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1592
ccgucaacuu ugcuuauga 19

<210> 1593
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1593
ccgucaacuu ugcuuaugac a 21

<210> 1594
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1594
cgucaacuuu gcuuaugaca a 21

<210> 1595
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1595
gucaacuuug cuuaugacac a 21

<210> 1596
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1596
ucaacuuugc uuaugacaca a 21

<210> 1597
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1597
ucaacuuugc uuaugacaca a 21

<210> 1598
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1598
caacuuugcu uaugacacag a 21

<210> 1599
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1599
aacuuugcuu augacacagg a 21

<210> 1600

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1600
acuuugcuua ugacacaggc a 21

<210> 1601
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1601
cuuugcuuau gacacaggca a 21

<210> 1602
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1602
acaggcacag guaucagcaa a 21

<210> 1603
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1603
auaaguacag cagcaugauu a 21

<210> 1604
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1604
uaaguacagc agcaugauug a 21

<210> 1605
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1605
aaguacagca gcaugauuga a 21

<210> 1606
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1606
aaguacagca gcaugauuga a 21

<210> 1607
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1607
aaguacagca gcaugauuga a 21

<210> 1608
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1608
aguacagcag caugauugac a 21

<210> 1609
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1609
aguacagcag caugauugac a 21

<210> 1610
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1610
guacagcagc augauugacu a 21

<210> 1611
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1611
guacagcagc augauugacu a 21

<210> 1612
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1612
guacagcagc augauugacu a 21

<210> 1613
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1613
guacagcagc augauugacu a 21

<210> 1614
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1614
guacagcagc augauugacu a 21

<210> 1615
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1615
guacagcagc augauugacu a 21

<210> 1616
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1616

guacugcagc augauugacu a 21

<210> 1617
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1617
guagagcagc augauugacu a 21

<210> 1618
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1618
guucagcagc augauugacu a 21

<210> 1619
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1619
guacagcagc augauugacu a 21

<210> 1620
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1620
uacagcagca ugauugacua a 21

<210> 1621
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1621
acagcagcau gauugacua 19

<210> 1622
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1622
acagcagcau gauugacuac a 21

<210> 1623
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1623
acagcagcau gauugacuac a 21

<210> 1624
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1624
acagcagcau gauugacuac a 21

<210> 1625

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1625
cagcagcaug auugacuaca a 21

<210> 1626
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1626
agcagcauga uugacuacaa a 21

<210> 1627
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1627
gcagcaugau ugacuacaac a 21

<210> 1628
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1628
cagcaugauu gacuacaacc a 21

<210> 1629
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1629
gcaugauuga cuacaacccc a 21

<210> 1630
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1630
agcucuuugc cugggacaac a 21

<210> 1631
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1631
agcucuuugc cugggacaac a 21

<210> 1632
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1632
gccugggaca acuugaacau a 21

<210> 1633
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1633
gccugggaca acuugaacau a 21

<210> 1634
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1634
gccugggaca acuugaacau a 21

<210> 1635
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1635
cugggacaac uugaacaugg a 21

<210> 1636
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1636
ugggacaacu ugaacauggu a 21

<210> 1637
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1637
gggacaacuu gaacaugguc a 21

<210> 1638
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1638
gggacaacuu gaacaugguc a 21

<210> 1639
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1639
ggacaacuug aacaugguca a 21

<210> 1640
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1640
gacaacuuga acauggucac a 21

<210> 1641
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1641

gacaacuuga acauggucac a 21

<210> 1642
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1642
acaacuugaa cauggucacu a 21

<210> 1643
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1643
acaacuugaa cauggucacu a 21

<210> 1644
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1644
caacuugaac auggucacuu a 21

<210> 1645
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1645
aacuugaaca uggucacuua a 21

<210> 1646
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1646
acuugaacau ggucacuuau a 21

<210> 1647
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1647
cuugaacaug gucacuuaug a 21

<210> 1648
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1648
cuugaacaug gucacuuaug a 21

<210> 1649
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1649
cuugaacaug gucacuuaug a 21

<210> 1650

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1650
cuugaacaug gucacuuaug a 21

<210> 1651
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1651
cuuguacaug gucacuuaug a 21

<210> 1652
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1652
cuucaacaug gucacuuaug a 21

<210> 1653
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1653
cuagaacaug gucacuuaug a 21

<210> 1654
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1654
cuugaacaug gucacuuaug a 21

<210> 1655
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1655
cuugaacaug gucacuuaug a 21

<210> 1656
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1656
cuugaacaug gucacuuaug a 21

<210> 1657
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1657
uugaacaugg ucacuuauga a 21

<210> 1658
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1658
uugaacaugg ucacuuauga a 21

<210> 1659
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1659
uugaacaugg ucacuuauga a 21

<210> 1660
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1660
uugaacaugg ucacuuauga a 21

<210> 1661
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1661
uugaucaugg ucacuuauga a 21

<210> 1662
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1662
uuguacaugg ucacuuauga a 21

<210> 1663
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1663
uucaacaugg ucacuuauga a 21

<210> 1664
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1664
uugaacaugg ucacuuauga a 21

<210> 1665
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1665
uugaacaugg ucacuuauga a 21

<210> 1666
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1666

ugaacauggu cacuuauga 19

<210> 1667
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1667
ugaacauggu cacuuaugac a 21

<210> 1668
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1668
gaacaugguc acuuaugaa 19

<210> 1669
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1669
gaacaugguc acuuaugaca a 21

<210> 1670
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1670
aacaugguca cuuaugacau a 21

<210> 1671
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1671
acauggucac uuaugacauc a 21

<210> 1672
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1672
acauggucac uuaugacauc a 21

<210> 1673
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1673
acauggucac uuaugacauc a 21

<210> 1674
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1674
cauggucacu uaugacauca a 21

<210> 1675

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1675
auggucacuu augacaucaa a 21

<210> 1676
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1676
uggucacuua ugacaucaag a 21

<210> 1677
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1677
ggucacuuau gacaucaagc a 21

<210> 1678
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1678
gucacuuaug acaucaagcu a 21

<210> 1679
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1679
gcagaaggag augcucaggg a 21

<210> 1680
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1680
aagggagagc cagccagcca a 21

<210> 1681
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1681
gaugaacaug gucaccaucu a 21

<210> 1682
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1682
gcauuuaugg gauguuuaau a 21

<210> 1683
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1683
uguuuaauga cauaguucaa a 21

<210> 1684
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1684
uguuuaauga cauaguucaa a 21

<210> 1685
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1685
uguuuaauga cauaguucaa a 21

<210> 1686
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1686
guuuaaugac auaguucaag a 21

<210> 1687
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1687
guuuaaugac auaguucaag a 21

<210> 1688
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1688
uuuaaugaca uaguucaagu a 21

<210> 1689
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1689
uuaaugacau aguucaaguu a 21

<210> 1690
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1690
uaaugacaua guucaaguuu a 21

<210> 1691
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1691

uaaugacaua guucaaguuu a 21

<210> 1692
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1692
aaugacauag uucaaguuuu a 21

<210> 1693
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1693
aaugacauag uucaaguuuu a 21

<210> 1694
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1694
augacauagu ucaaguuuuc a 21

<210> 1695
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1695
ugacauaguu caaguuuucu a 21

<210> 1696
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1696
gacauaguuc aaguuuucuu a 21

<210> 1697
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1697
acauaguuca aguuuucuug a 21

<210> 1698
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1698
acauaguuca aguuuucuug a 21

<210> 1699
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1699
acauaguuca aguuuucuug a 21

<210> 1700

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1700
acauaguuca aguuuucuug a 21

<210> 1701
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1701
acauuguuca aguuuucuug a 21

<210> 1702
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1702
acaaaguuca aguuuucuug a 21

<210> 1703
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1703
acuuaguuca aguuuucuug a 21

<210> 1704
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1704
acauaguuca aguuuucuug a 21

<210> 1705
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1705
cauaguucaa guuuucuugu a 21

<210> 1706
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1706
auaguucaag uuuucuuga 19

<210> 1707
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1707
auaguucaag uuuucuuga 19

<210> 1708
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1708
auaguucaag uuuucuugug a 21

<210> 1709
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1709
uaguucaagu uuucuuguga a 21

<210> 1710
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1710
uaguucaagu uuucuuguga a 21

<210> 1711
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1711
aguucaaguu uucuugugau a 21

<210> 1712
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1712
aguucaaguu uucuugugau a 21

<210> 1713
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1713
guucaaguuu ucuugugauu a 21

<210> 1714
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1714
guucaaguuu ucuugugauu a 21

<210> 1715
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1715
uucaaguuuu cuugugauuu a 21

<210> 1716
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1716

ucaaguuuuc uugugauuug a 21

<210> 1717
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1717
ucaaguuuuc uugugauuug a 21

<210> 1718
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1718
ucaaguuuuc uugugauuug a 21

<210> 1719
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1719
ucaaguuuuc uugugauuug a 21

<210> 1720
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1720
caaguuuucu ugugauuugg a 21

<210> 1721
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1721
aaguuuucuu gugauuuggg a 21

<210> 1722
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1722
ugaaaaccau ugcucuugca a 21

<210> 1723
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1723
gaaaaccauu gcucuugcau a 21

<210> 1724
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1724
gaaaaccauu gcucuugcau a 21

<210> 1725

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1725
aaaaccauug cucuugcaug a 21

<210> 1726
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1726
aaaaccauug cucuugcaug a 21

<210> 1727
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1727
aaaccauugc ucuugcaugu a 21

<210> 1728
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1728
aaaccauugc ucuugcaugu a 21

<210> 1729
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1729
aaccauugcu cuugcauguu a 21

<210> 1730
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1730
accauugcuc uugcauguua a 21

<210> 1731
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1731
ccauugcucu ugcauguuac a 21

<210> 1732
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1732
cauugcucuu gcauguuaca a 21

<210> 1733
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1733
cauugcucuu gcauguuaca a 21

<210> 1734
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1734
auugcucuug cauguuacau a 21

<210> 1735
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1735
uugcucuugc auguuacaug a 21

<210> 1736
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1736
uugcucuugc auguuacaug a 21

<210> 1737
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1737
uugcacuugc auguuacaug a 21

<210> 1738
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1738
uuggucuugc auguuacaug a 21

<210> 1739
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1739
uuccucuugc auguuacaug a 21

<210> 1740
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1740
uugcucuugc auguuacaug a 21

<210> 1741
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1741

uugcucuugc auguuacaug a 21

<210> 1742
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1742
uugcucuugc auguuacaug a 21

<210> 1743
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1743
ugcucuugca uguuacaugg a 21

<210> 1744
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1744
gcucuugcau guuacauga 19

<210> 1745
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1745
gcucuugcau guuacauggu a 21

<210> 1746
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1746
cucuugcaug uuacaugguu a 21

<210> 1747
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1747
cucuugcaug uuacaugguu a 21

<210> 1748
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1748
ucuugcaugu uacaugguua a 21

<210> 1749
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1749
cuugcauguu acaugguuac a 21

<210> 1750

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1750
cuugcauguu acaugguuac a 21

<210> 1751
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1751
uugcauguua caugguuacc a 21

<210> 1752
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1752
uugcauguua caugguuacc a 21

<210> 1753
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1753
uugcauguua caugguuacc a 21

<210> 1754
<211> 21
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1754
ugcauguuac augguuacca a 21

<210> 1755
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1755
gcauguuaca ugguuaccac a 21

<210> 1756
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1756
gcauguuaca ugguuaccac a 21

<210> 1757
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1757
cauguuacau gguuaccaca a 21

<210> 1758
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1758
auguuacaug guuaccacaa a 21

<210> 1759
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1759
uguuacaugg uuaccacaag a 21

<210> 1760
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1760
cuccucuggc cagcaucgaa a 21

<210> 1761
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1761
auauaaguaa gaugcauuua a 21

<210> 1762
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1762
uauaaguaag augcauuuac a 21

<210> 1763
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1763
auaaguaaga ugcauuuacu a 21

<210> 1764
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1764
uaaguaagau gcauuuacua a 21

<210> 1765
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1765
aaguaagaug cauuuacuac a 21

<210> 1766
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1766

aaguaagaug cauuuacuac a 21

<210> 1767
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1767
aaguaagaug cauuuacuac a 21

<210> 1768
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1768
aaguaagaug cauuuacuac a 21

<210> 1769
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1769
aaguaagaug cauuuacuac a 21

<210> 1770
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1770
aaguaagatg cauuuacuac a 21

<210> 1771
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1771
aaguaagaug cauuuacuac a 21

<210> 1772
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1772
aaguuagaug cauuuacuac a 21

<210> 1773
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1773
aagaaagaug cauuuacuac a 21

<210> 1774
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1774
aacuaagaug cauuuacuac a 21

<210> 1775
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1775
aaguaagaug cauuuacuac a 21

<210> 1776
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1776
aaguaagaug cauuuacuac a 21

<210> 1777
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1777
aguaagaugc auuuacuaca a 21

<210> 1778
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1778
guaagaugca uuuacuaca 19

<210> 1779
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1779
uuggcuucua augcuucaga a 21

<210> 1780
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1780
cuucuaaugc uucagauaga a 21

<210> 1781
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1781
cuucuaaugc uucagauaga a 21

<210> 1782
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1782
cuucuaaugc uucagauaga a 21

<210> 1783
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1783
uaagctcugc ugugcugaga ggu 23

<210> 1784
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1784
uaagctctgc ugugcugaga ggu 23

<210> 1785
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1785
uaagcucugc ugugcugaga ggu 23

<210> 1786
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1786
uaaagctcug cugugcugag agg 23

<210> 1787
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1787
uucctctgga aagcucugcu gug 23

<210> 1788
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1788
ugugcacaga agaaccucau ugc 23

<210> 1789
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1789
ugugcacaga agaaccucau ugc 23

<210> 1790
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1790
ucgugcacag aagaaccuca uug 23

<210> 1791
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1791
uacgugcaca gaagaaccuc auu 23

<210> 1792
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1792
uacgtgcaca gaagaaccuc auu 23

<210> 1793
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1793
uaacgugcac agaagaaccu cau 23

<210> 1794
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1794
ucaacgugca cagaagaacc uca 23

<210> 1795
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1795
ucaacgtgca cagaagaacc ucg 23

<210> 1796
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1796
ucaacgtgca cagaagaacc ucg 23

<210> 1797
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1797
ucaacgtgca cagaagaacc ucg 23

<210> 1798
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1798
ucaacgtgca cagaaguacc ucg 23

<210> 1799
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1799
ucaacgtgca cagaagaucc ucg 23

<210> 1800
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1800
ucaacgtgca cagaagaagc ucg 23

<210> 1801
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1801
ucaacgtgca cagaagaacc uca 23

<210> 1802
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1802
ugcaacgugc acagaagaac cuc 23

<210> 1803
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1803
ugcaacgugc acagaagaac cuc 23

<210> 1804
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1804
ucaacgtgca cagaagaacc u 21

<210> 1805
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1805
uagcaacgug cacagaagaa ccu 23

<210> 1806
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1806
ucagcaacgu gcacagaaga acc 23

<210> 1807
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1807
ugcagcaacg ugcacagaag aac 23

<210> 1808
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1808
ugcagcaacg ugcacagaag aac 23

<210> 1809

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1809
uugcagcaac gugcacagaa gaa 23

<210> 1810
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1810
uugcagcaac gugcacagaa gaa 23

<210> 1811
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1811
ucugcagcaa cgugcacaga aga 23

<210> 1812
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1812
ugcugcagca acgugcacag aag 23

<210> 1813
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1813
uagcugcagc aacgugcaca gaa 23

<210> 1814
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1814
uagctgcagc aacgugcaca gaa 23

<210> 1815
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1815
uaagcugcag caacgugcac aga 23

<210> 1816
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1816
uaaagctgca gcaacgugca cag 23

<210> 1817
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1817
uccaaagcug cagcaacgug cac 23

<210> 1818
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1818
ucccaaagcu gcagcaacgu gca 23

<210> 1819
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1819
uagctggaca gcuggcaucu cag 23

<210> 1820
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1820
ugcagctgga cagcuggcau cuc 23

<210> 1821
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1821
ucagaagcag cagcuggaca gcu 23

<210> 1822
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1822
uaggccagaa gcagcagcug gac 23

<210> 1823
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1823
uucccacacc aggcaggcca gaa 23

<210> 1824
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1824

uucccacacc aggcaggcca gaa 23

<210> 1825
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1825
uucccacacc aggcaggcca gaa 23

<210> 1826
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1826
uaucccacac caggcaggcc aga 23

<210> 1827
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1827
uacatcacac accaggcagg cca 23

<210> 1828
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1828
uacatcccac accaggcagg cca 23

<210> 1829
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1829
uauacuggca ucggccacuc ugg 23

<210> 1830
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1830
uucatuggga cuggccacac uga 23

<210> 1831
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1831
uuucautggg acuggccaca cug 23

<210> 1832

<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1832
utucautggg acuggccaca cug 23

<210> 1833
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1833
ugatgacuga cauggccugg cuc 23

<210> 1834
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1834
ugaugactga cauggccugg cuc 23

<210> 1835
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1835
ugaugacuga cauggccugg cuc 23

<210> 1836
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1836
uuauggauga cugacauggc cug 23

<210> 1837
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1837
ugcutuggug gccuccaggu cua 23

<210> 1838
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1838
ucgagctuug guggccucca ggu 23

<210> 1839
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1839
uaactctcug guuuggguuu cca 23

<210> 1840
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1840
uugtctcgga ggagguugcu gua 23

<210> 1841
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1841
uugucucgga ggagguugcu gua 23

<210> 1842
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1842
ucutgtcucg gaggagguug cug 23

<210> 1843
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1843
ucuugtctcg gaggagguug cug 23

<210> 1844
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1844
ucuugucucg gaggagguug cug 23

<210> 1845
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1845
uccuccagaa ctgacuuguc ucg 23

<210> 1846
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1846
ucuucctcca gaacugacuu guc 23

<210> 1847
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1847
uucucutccu ccagaacuga cuu 23

<210> 1848
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1848
ucaacctccu ggccagauuc uca 23

<210> 1849
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1849
ugctutccaa ccuccuggcc aga 23

<210> 1850
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1850
ugcutuccaa ccuccuggcc aga 23

<210> 1851
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1851
ugcctugcua ccuccuggcu gcu 23

<210> 1852
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1852
uuuctctgga gccugguggc aca 23

<210> 1853
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1853
uaaggccaaa guguccaaau ucc 23

<210> 1854
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1854
uaaggccaaa guguccaaau ucc 23

<210> 1855
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1855
uuuccuggaa ggccaaagug ucc 23

<210> 1856
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1856

ucagtuccug gaaggccaaa gug 23

<210> 1857
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1857
uuagcucgga cuucaguucc ugg 23

<210> 1858
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1858
uuagctcgga cuucaguucc ugg 23

<210> 1859
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1859
ucuucaguua gcucggacuu cag 23

<210> 1860
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1860
uaagcaggaa cuucaguuag cuc 23

<210> 1861
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1861
ugaagcagga acuucaguua gcu 23

<210> 1862
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1862
uauucgggaa gcaggaacuu cag 23

<210> 1863
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1863
uucctaccca aacuaguucu cca 23

<210> 1864
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1864
uuccuaccca aacuaguucu cca 23

<210> 1865
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1865
ugcucuccua cccaaacuag uuc 23

<210> 1866
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1866
ugctctcuac ccaaacuagu uc 22

<210> 1867
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1867
ucgugagagg cucuccuacc caa 23

<210> 1868
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1868
uagcgugaga ggcucuccua ccc 23

<210> 1869
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1869
uagcgugaga ggcucuccua ccc 23

<210> 1870
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1870
ucagcgtgag aggcucuccu acc 23

<210> 1871
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1871
uucagcguga gaggcucucc uac 23

<210> 1872
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1872
ucugtucuca gcgugagagg cuc 23

<210> 1873
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1873
ucugutcuca gcgugagagg cuc 23

<210> 1874
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1874
ucugutctca gcgugagagg cuc 23

<210> 1875
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1875
uuuucugcug uucucagcgu gag 23

<210> 1876
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1876
uguutctgcu guucucagcg uga 23

<210> 1877
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1877
uugutucugc uguucucagc gug 23

<210> 1878
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1878
uugtutcugc uguucucagc gug 23

<210> 1879
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1879
uuugtutcug cuguucucag cgu 23

<210> 1880
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1880
uauugutucu gcuguucuca gcg 23

<210> 1881
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1881
uaautgtuuc ugcuguucuc agc 23

<210> 1882
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1882
uuaatuguuu cugcuguucu cag 23

<210> 1883
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1883
uguaautguu ucugcuguuc uca 23

<210> 1884
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1884
uguaautguu ucugcuguuc uca 23

<210> 1885
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1885
uaguaatugu utcugcuguu cuc 23

<210> 1886
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1886
ucagtaauug uuucugcugu ucu 23

<210> 1887
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1887
ucagtaauug uuucugcugu ucu 23

<210> 1888
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1888
ucagtaauug utucuggugu ucu 23

<210> 1889
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1889
ucagtaauug utucugcagu ucu 23

<210> 1890
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1890
ucagtaauug utucugcucu ucu 23

<210> 1891
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1891
ucaguaauug uuucugcugu ucu 23

<210> 1892
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1892
ucagtaauug utucugcugu ucu 23

<210> 1893
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1893
ucagtaauug utucugcugu ucu 23

<210> 1894
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1894
uccaguaauu gtuucugcug uuc 23

<210> 1895
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1895
ucagtaauug utucugcugu u 21

<210> 1896

<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1896
ugccagtaau uguuucugcu guu 23

<210> 1897
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1897
uugccaguaa uuguuucugc ugu 23

<210> 1898
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1898
uuugccagua auuguuucug cug 23

<210> 1899
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1899
ucuugccagu aauuguuucu gcu 23

<210> 1900
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1900
ucuugccagu aauuguuucu gcu 23

<210> 1901
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1901
uacutgacag uaauuguuuc ugc 23

<210> 1902
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1902
uuactugcca guaauuguuu cug 23

<210> 1903
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1903
uauacutgcc aguaauuguu ucu 23

<210> 1904
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1904
ucauactugc caguaauugu uuc 23

<210> 1905
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1905
ucauactugc caguaauugu uuc 23

<210> 1906
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1906
uauccacaca ccauacuugc cag 23

<210> 1907

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1907
uauccacaca ccauacuugc cag 23

<210> 1908
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1908
uauccacaca ccauacuugc cag 23

<210> 1909
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1909
ugcatccaca caccauacuu gcc 23

<210> 1910
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1910
ugcauccaca caccauacuu gcc 23

<210> 1911
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1911
uggctgauga ggucauacuc aaa 23

<210> 1912
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1912
uuggcugaug aggucauacu caa 23

<210> 1913
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1913
ucuggctgau gaggucauac uca 23

<210> 1914
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1914
uacuggcuga ugaggucaua cuc 23

<210> 1915
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1915
uacuggctga ugaggucaua cuc 23

<210> 1916
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1916
uaactggcug augaggucau acu 23

<210> 1917
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1917
uaaacuggcu gaugagguca uac 23

<210> 1918
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1918
uuaaactggc ugaugagguc aua 23

<210> 1919
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1919
uauaaacugg ctgaugaggu cau 23

<210> 1920
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1920
ucauaaacug gcugaugagg uca 23

<210> 1921
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1921
ugcauaaacu ggcugaugag guc 23

<210> 1922
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1922
ugcataaacu ggcugaugag guc 23

<210> 1923
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1923
ugcataaacu ggcugaugag guc 23

<210> 1924
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1924
ugcataaacu ggcugaugag guc 23

<210> 1925
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1925
ugcataaacu ggcugaugag guc 23

<210> 1926
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1926
ugcataaacu ggcugaugag guc 23

<210> 1927
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1927
ugcataaacu ggcugaugag guc 23

<210> 1928
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1928
ugcataaacu ggcugaagag guc 23

<210> 1929
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1929
ugcataaacu ggcugaucag guc 23

<210> 1930
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1930
ugcataaacu ggcugaugug guc 23

<210> 1931
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1931
ugcataaacu ggcugaugag guc 23

<210> 1932
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1932
utgcauaaac uggcugauga ggu 23

<210> 1933
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1933
ugcataaacu ggcugaugag g 21

<210> 1934
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1934
ucugcataaa cuggcugaug agg 23

<210> 1935
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1935
ucugcataaa ctggcugaug agg 23

<210> 1936
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1936
uccugcauaa acuggcugau gag 23

<210> 1937
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1937
uccctgcaua aacuggcuga uga 23

<210> 1938
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1938
ucccugcaua aacuggcuga uga 23

<210> 1939

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1939
ugcccugcau aaacuggcug aug 23

<210> 1940
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1940
uagccctgca uaaacuggcu gau 23

<210> 1941
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1941
uuagcccugc auaaacuggc uga 23

<210> 1942
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1942

uuagccctgc auaaacuggc uga 23

<210> 1943
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1943
uguagcccug cauaaacugg cug 23

<210> 1944
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1944
uguagcacug cauaaacugg cug 23

<210> 1945
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1945
ugguagcccu gcauaaacug gcu 23

<210> 1946
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1946
ugguagaccu gcauaaacug gcu 23

<210> 1947
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1947
ucuuagaagg gtagcccugc aua 23

<210> 1948
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1948
uccgagtaca ccacagcacc cgu 23

<210> 1949
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1949
uccgagtaca ccacagcacc cgu 23

<210> 1950
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1950
ucgccctgga aauagaggcu ccc 23

<210> 1951
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1951
ucgccctgga aauagaggcu ccc 23

<210> 1952
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1952
ucagcgcccu ggaaauagag gcu 23

<210> 1953
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1953
ucuggacuca gcgcccugga aau 23

<210> 1954
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1954
ucuggacuca gcgcccugga aau 23

<210> 1955
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1955
ucuggactca gcgcccugga aau 23

<210> 1956
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1956
uagutctgga cucagcgccc ugg 23

<210> 1957
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1957
ucagtucugg acucagcgcc cug 23

<210> 1958
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1958
ucagutcugg acucagcgcc cug 23

<210> 1959
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1959
ucagtucugg acucagcgcc cug 23

<210> 1960
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1960
uacagutcug gacucagcgc ccu 23

<210> 1961
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1961
ugacagtucu ggacucagcg ccc 23

<210> 1962
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1962
uugacaguuc uggacucagc gcc 23

<210> 1963
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1963
uaugacaguu cuggacucag cgc 23

<210> 1964
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1964

uuaugacagu ucuggacuca gcg 23

<210> 1965
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1965
uuatgacagu ucuggacuca gcg 23

<210> 1966
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1966
uuaugacagu ucuggacuca gcg 23

<210> 1967
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1967
uuuatgacag uucuggacuc agc 23

<210> 1968
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1968
ucuuaugaca guucuggacu cag 23

<210> 1969
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1969
ucuuaugaca gtucuggacu cag 23

<210> 1970
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1970
uucutatgac aguucuggac uca 23

<210> 1971
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1971
utcutatgac aguucuggac uca 23

<210> 1972
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1972
uaucuuauga caguucugga cuc 23

<210> 1973
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1973
uauctuauga caguucugga cuc 23

<210> 1974
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1974
uauctuauga caguucugga cuc 23

<210> 1975
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1975
uauctuauga caguucugga cuc 23

<210> 1976
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1976
uauctuauga caguucugga cuc 23

<210> 1977
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1977
uauctuauga caguucagga cuc 23

<210> 1978
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1978
uauctuauga caguucucga cuc 23

<210> 1979
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1979
uauctuauga caguucugga cuc 23

<210> 1980
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1980
uauctuauga caguucugga cuc 23

<210> 1981
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1981
uauctuauga caguucugga cuc 23

<210> 1982

<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1982
uuaucutaug acaguucugg acu 23

<210> 1983
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1983
uauctuauga caguucuggg c 21

<210> 1984
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1984
uauatctuau gacaguucug gac 23

<210> 1985
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1985
ucauaucuua ugacaguucu gga 23

<210> 1986
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1986
ucatatcuua ugacaguucu gga 23

<210> 1987
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1987
ucauaucuua ugacaguucu gga 23

<210> 1988
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1988
uucatatcuu augacaguuc ugg 23

<210> 1989
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1989
utcatatcuu atgacaguuc ugg 23

<210> 1990
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1990
ucucauaucu uaugacaguu cug 23

<210> 1991
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1991
ugcucatauc uuaugacagu ucu 23

<210> 1992
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1992
uagctcauau cuuaugacag uuc 23

<210> 1993
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 1993
ucagcucaua ucuuaugaca guu 23

<210> 1994
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1994
ucagctcaua ucuuaugaca guu 23

<210> 1995
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1995
ucagctcaua ucuuaugaca guu 23

<210> 1996
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1996
uucagctcau aucuuaugac agu 23

<210> 1997
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1997
uuautcagcu cauaucuuau gac 23

<210> 1998
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1998
uuucactguc ucgguauuca gcu 23

<210> 1999
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 1999
ucagcctuca cugucucggu auu 23

<210> 2000
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2000
ucagcctuca ctgucucggu auu 23

<210> 2001
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2001
uucctucuca gccuucacug ucu 23

<210> 2002
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2002
uuccutcuca gccuucacug ucu 23

<210> 2003
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2003
uuccutctca gccuucacug ucu 23

<210> 2004
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2004
ucuccaggga uuuccuucuc agc 23

<210> 2005
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2005
uaggacaaug gcaccuuugg ccu 23

<210> 2006
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2006

uauucucugg guucaguuug gag 23

<210> 2007
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2007
uautctcugg guucaguuug gag 23

<210> 2008
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2008
uauuctctgg guucaguuug gag 23

<210> 2009
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2009
ugautctcug gguucaguuu gga 23

<210> 2010
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2010
uggcgacuga cugcuuacgg aug 23

<210> 2011
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2011
uggcgacuga cugcuuacgg aug 23

<210> 2012
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2012
uggcgactga cugcuuacgg aug 23

<210> 2013
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2013
uggcgacuga ctgcuuacgg aug 23

<210> 2014
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2014
ucautggcga cugacugcuu acg 23

<210> 2015
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2015
uaaggcauug gcgacugacu gcu 23

<210> 2016
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2016
uaugaaggca uuggcgacug acu 23

<210> 2017
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>

<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2017
uugatgaagg cauuggcgac uga 23

<210> 2018
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2018
ucagaugaug aaggcauugg cga 23

<210> 2019
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2019
uggugccaca gaugaugaag gca 23

<210> 2020
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2020
uggugccaca gaugaugaag gca 23

<210> 2021
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2021
ucggtgtaca aggugccaca gau 23

<210> 2022
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2022
uauaagcaaa guugacggua gca 23

<210> 2023
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2023
uauaagcaaa guugacggua gca 23

<210> 2024
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2024
ucauaagcaa aguugacggu agc 23

<210> 2025
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2025
ucauaagcaa aguugacggu agc 23

<210> 2026
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2026
ucauaagcaa aguugacggu agc 23

<210> 2027
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2027
ucataagcaa aguugacggu agc 23

<210> 2028
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2028
ucauaagcaa aguugacggu agc 23

<210> 2029
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2029
ucauaagcaa aguugagggu agc 23

<210> 2030
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2030
ucauaagcaa aguugaccgu agc 23

<210> 2031
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2031
ucauaagcaa aguugacgcu agc 23

<210> 2032
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2032
ucauaagcaa aguugacggu agc 23

<210> 2033
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2033
ucauaagcaa aguugacggu agc 23

<210> 2034
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2034
uucataagca aaguugacgg uag 23

<210> 2035
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2035
utcataagca aaguugacgg uag 23

<210> 2036
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2036
ucauaagcaa aguugacggu g 21

<210> 2037
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2037
ugucauaagc aaaguugacg gua 23

<210> 2038
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2038
uugucataag caaaguugac ggu 23

<210> 2039
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2039
ugugtcauaa gcaaaguuga cgg 23

<210> 2040
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2040
uugugucaua agcaaaguug acg 23

<210> 2041
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2041
uugtgtcaua agcaaaguug acg 23

<210> 2042
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2042
ucugtgtcau aagcaaaguu gac 23

<210> 2043
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2043
uccuguguca uaagcaaagu uga 23

<210> 2044
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2044
ugcctgtguc auaagcaaag uug 23

<210> 2045
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2045
uugccugugu cauaagcaaa guu 23

<210> 2046
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2046
uuugcugaua ccugugccug ugu 23

<210> 2047
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2047
uaaucatgcu gcuguacuua uag 23

<210> 2048
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2048
ucaatcaugc ugcuguacuu aua 23

<210> 2049
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2049
uucaaucaug cugcuguacu uau 23

<210> 2050
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2050
uucaatcaug cugcuguacu uau 23

<210> 2051
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2051

uucaatcaug cugcuguacu uau 23

<210> 2052
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2052
ugucaatcau gcugcuguac uua 23

<210> 2053
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2053
ugucaatcau gcugcuguac uua 23

<210> 2054
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2054
uagucaauca ugcugcugua cuu 23

<210> 2055
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2055
uagucaauca ugcugcugua cuu 23

<210> 2056
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2056
uagucaauca ugcugcugua cuu 23

<210> 2057
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2057
uagucaauca ugcugcugua cuu 23

<210> 2058
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2058
uagucaauca ugcugcugua cuu 23

<210> 2059
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2059
uagucaauca ugcugcugua cuu 23

<210> 2060
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2060
uagucaauca ugcugcagua cuu 23

<210> 2061
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2061
uagucaauca ugcugcucua cuu 23

<210> 2062
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2062
uagucaauca ugcugcugaa cuu 23

<210> 2063
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2063

uagucaauca ugcugcugua cuu 23

<210> 2064
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2064
uuagtcaauc augcugcugu acu 23

<210> 2065
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2065
uagucaauca ugcugcugug c 21

<210> 2066
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2066
uguagucaau caugcugcug uac 23

<210> 2067
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2067
uguagtcaau caugcugcug uac 23

<210> 2068
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2068
uguagtcaau caugcugcug uac 23

<210> 2069
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2069
uuguagtcaa ucaugcugcu gua 23

<210> 2070
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2070
uuugtaguca aucaugcugc ugu 23

<210> 2071
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2071
uguuguaguc aaucaugcug cug 23

<210> 2072
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2072
uggutgtagu caaucaugcu gcu 23

<210> 2073
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2073
uggggutgua gucaaucaug cug 23

<210> 2074
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2074
uguuguccca ggcaaagagc uuc 23

<210> 2075
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2075
ugutgtccca ggcaaagagc uuc 23

<210> 2076
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2076
uaugtucaag uugucccagg caa 23

<210> 2077
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2077
uaugutcaag uugucccagg caa 23

<210> 2078
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2078
uaugutcaag uugucccagg caa 23

<210> 2079
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2079
uccatgtuca aguuguccca ggc 23

<210> 2080
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2080
uaccauguuc aaguuguccc agg 23

<210> 2081
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2081
ugaccatguu caaguugucc cag 23

<210> 2082
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2082
ugaccatguu caaguugucc cag 23

<210> 2083
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2083
uugaccaugu ucaaguuguc cca 23

<210> 2084
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2084
ugugaccaug uucaaguugu ccc 23

<210> 2085
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2085
ugugaccaug uucaaguugu ccc 23

<210> 2086
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2086
uagugaccau guucaaguug ucc 23

<210> 2087
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2087
uagtgaccau guucaaguug ucc 23

<210> 2088
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2088
uaagtgacca uguucaaguu guc 23

<210> 2089
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2089
uuaagugacc auguucaagu ugu 23

<210> 2090
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2090
uauaagtgac cauguucaag uug 23

<210> 2091
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2091
ucauaaguga ccauguucaa guu 23

<210> 2092
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2092
ucauaaguga ccauguucaa guu 23

<210> 2093
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2093
ucataaguga ccauguucaa guu 23

<210> 2094
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2094
ucauaaguga ccauguucaa guu 23

<210> 2095
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2095
ucauaaguga ccauguacaa guu 23

<210> 2096
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2096

ucauaaguga ccauguugaa guu 23

<210> 2097
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2097
ucauaaguga ccauguucua guu 23

<210> 2098
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2098
ucauaaguga ccauguucaa guu 23

<210> 2099
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2099
ucauaaguga ccauguucaa guu 23

<210> 2100
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2100
ucauaaguga ccauguucaa guu 23

<210> 2101
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2101
uucataagug accauguuca agu 23

<210> 2102
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2102
uucataagug accauguuca agu 23

<210> 2103
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2103
utcataagug accauguuca agu 23

<210> 2104
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2104
utcataagug accauguuca agu 23

<210> 2105
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2105
uucataagug accaugauca agu 23

<210> 2106
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2106
uucataagug accauguaca agu 23

<210> 2107
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>

<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2107
uucataagug accauguuga agu 23

<210> 2108
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2108
uucauaagug accauguuca agu 23

<210> 2109
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2109
utcataagug accauguuca agu 23

<210> 2110
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2110
ucauaaguga ccauguucag g 21

<210> 2111
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2111
ugucauaagu gaccauguuc aag 23

<210> 2112
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2112
uucataagug accauguucg g 21

<210> 2113
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2113
uugucataag ugaccauguu caa 23

<210> 2114
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2114
uaugtcauaa gugaccaugu uca 23

<210> 2115
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2115
ugaugucaua agugaccaug uuc 23

<210> 2116
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2116
ugatgtcaua agugaccaug uuc 23

<210> 2117
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2117
ugaugtcaua agugaccaug uuc 23

<210> 2118
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2118
uugatgtcau aagugaccau guu 23

<210> 2119
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2119
uuugauguca uaagugacca ugu 23

<210> 2120
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2120
ucuugatguc auaagugacc aug 23

<210> 2121
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2121
ugcutgaugu cauaagugac cau 23

<210> 2122
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2122
uagctugaug ucauaaguga cca 23

<210> 2123
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2123
uccctgagca ucuccuucug cca 23

<210> 2124
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2124
uuggcuggcu ggcucucccu uca 23

<210> 2125
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2125
uagatgguga ccauguucau ccu 23

<210> 2126
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2126
uauuaaacau cccauaaaug cug 23

<210> 2127
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2127
uuugaacuau gucauuaaac auc 23

<210> 2128
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2128
uuugaacuau gucauuaaac auc 23

<210> 2129
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2129
uuugaactau gucauuaaac auc 23

<210> 2130
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2130
ucuugaacua ugucauuaaa cau 23

<210> 2131
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2131
ucuugaacua ugucauuaaa cau 23

<210> 2132
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2132
uacutgaacu augucauuaa aca 23

<210> 2133
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2133
uaactugaac uaugucauua aac 23

<210> 2134
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2134
uaaacutgaa cuaugucauu aaa 23

<210> 2135
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2135
uaaacutgaa ctaugucauu aaa 23

<210> 2136
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2136
uaaaactuga acuaugucau uaa 23

<210> 2137
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2137
uaaaactuga acuaugucau uaa 23

<210> 2138
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2138
ugaaaacuug aacuauguca uua 23

<210> 2139
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2139
uagaaaacuu gaacuauguc auu 23

<210> 2140
<211> 23
<212> RNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2140
uaagaaaacu ugaacuaugu cau 23

<210> 2141
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2141
ucaagaaaac uugaacuaug uca 23

<210> 2142
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2142
ucaagaaaac utgaacuaug ucg 23

<210> 2143
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2143
ucaagaaaac uugaacuaug ucg 23

<210> 2144
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2144
ucaagaaaac utgaacuaug ucg 23

<210> 2145
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2145
ucaagaaaac uugaacaaug ucg 23

<210> 2146
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2146
ucaagaaaac uugaacuuug ucg 23

<210> 2147
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2147
ucaagaaaac uugaacuaag ucg 23

<210> 2148

<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2148
ucaagaaaac utgaacuaug uca 23

<210> 2149
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2149
uacaagaaaa ctugaacuau guc 23

<210> 2150
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2150
ucaagaaaac uugaacuaug u 21

<210> 2151
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>

<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2151
ucaagaaaac utgaacuaug u 21

<210> 2152
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2152
ucacaagaaa acuugaacua ugu 23

<210> 2153
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2153
uucacaagaa aacuugaacu aug 23

<210> 2154
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2154
utcacaagaa aacuugaacu aug 23

<210> 2155
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2155
uaucacaaga aaacuugaac uau 23

<210> 2156
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2156
uaucacaaga aaacuugaac uau 23

<210> 2157
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2157
uaaucacaag aaaacuugaa cua 23

<210> 2158
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2158
uaatcacaag aaaacuugaa cua 23

<210> 2159
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2159
uaaatcacaa gaaaacuuga acu 23

<210> 2160
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2160
ucaaaucaca agaaaacuug aac 23

<210> 2161
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2161
ucaaatcaca agaaaacuug aac 23

<210> 2162
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2162

ucaaatcaca agaaaacuug aac 23

<210> 2163
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2163
ucaaaucaca agaaaacuug aac 23

<210> 2164
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2164
uccaaatcac aagaaaacuu gaa 23

<210> 2165
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2165
ucccaaauca caagaaaacu uga 23

<210> 2166
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2166
uugcaagagc aaugguuuuc agg 23

<210> 2167
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2167
uaugcaagag caaugguuuu cag 23

<210> 2168
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2168
uaugcaagag caaugguuuu cag 23

<210> 2169
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2169
ucaugcaaga gcaaugguuu uca 23

<210> 2170
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2170
ucaugcaaga gcaaugguuu uca 23

<210> 2171
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2171
uacatgcaag agcaaugguu uuc 23

<210> 2172
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2172
uacaugcaag agcaaugguu uuc 23

<210> 2173
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2173
uaacaugcaa gagcaauggu uuu 23

<210> 2174
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>

<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2174
uuaacatgca agagcaaugg uuu 23

<210> 2175
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2175
uguaacaugc aagagcaaug guu 23

<210> 2176
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2176
uuguaacaug caagagcaau ggu 23

<210> 2177
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2177
uugtaacaug caagagcaau ggu 23

<210> 2178
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2178
uaugtaacau gcaagagcaa ugg 23

<210> 2179
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2179
ucauguaaca ugcaagagca aug 23

<210> 2180
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2180
ucauguaaca ugcaagagca aug 23

<210> 2181
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2181
ucauguaaca ugcaagugca aug 23

<210> 2182
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2182
ucauguaaca ugcaagacca aug 23

<210> 2183
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2183
ucauguaaca ugcaagagga aug 23

<210> 2184
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2184
ucauguaaca ugcaagagca aug 23

<210> 2185
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2185
ucauguaaca ugcaagagca aug 23

<210> 2186
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2186
ucauguaaca ugcaagagca aug 23

<210> 2187
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2187
uccatgtaac augcaagagc aau 23

<210> 2188
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2188
ucauguaaca ugcaagagcg g 21

<210> 2189
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2189
uaccauguaa caugcaagag caa 23

<210> 2190
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2190
uaaccatgua acaugcaaga gca 23

<210> 2191
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2191
uaaccatgua acaugcaaga gca 23

<210> 2192
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2192
uuaaccaugu aacaugcaag agc 23

<210> 2193
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2193
uguaaccaug uaacaugcaa gag 23

<210> 2194

<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2194
uguaaccaug uaacaugcaa gag 23

<210> 2195
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2195
ugguaaccau guaacaugca aga 23

<210> 2196
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2196
uggtaaccau guaacaugca aga 23

<210> 2197
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2197

ugguaaccau gtaacaugca aga 23

<210> 2198
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2198
uuggtaacca uguaacaugc aag 23

<210> 2199
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2199
ugugguaacc auguaacaug caa 23

<210> 2200
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2200
ugugguaacc atguaacaug caa 23

<210> 2201
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2201
uuguggtaac cauguaacau gca 23

<210> 2202
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2202
uuugtgguaa ccauguaaca ugc 23

<210> 2203
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2203
ucuuguggua accauguaac aug 23

<210> 2204
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2204
utucgatgcu ggccagagga gcu 23

<210> 2205
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2205
uuaaaugcau cuuacuuaua uuc 23

<210> 2206
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2206
uguaaatgca ucuuacuuau auu 23

<210> 2207
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2207
uaguaaaugc atcuuacuua uau 23

<210> 2208
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2208
utagtaaaug caucuuacuu aua 23

<210> 2209
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2209
uguaguaaau gcaucuuacu uau 23

<210> 2210
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2210
uguaguaaau gcaucuuacu ugu 23

<210> 2211
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2211
uguaguaaau gcaucuuacu ugu 23

<210> 2212
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2212
uguaguaaau gcaucuuacu ugu 23

<210> 2213
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2213
uguaguaaau gcaucuuacu ugu 23

<210> 2214
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2214
uguaguaaau gcaucuuacu ugu 23

<210> 2215
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2215
uguaguaaau gcaucuuacu ugu 23

<210> 2216
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2216
uguaguaaau gcaucuaacu ugu 23

<210> 2217
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2217
uguaguaaau gcaucuuucu ugu 23

<210> 2218
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2218
uguaguaaau gcaucuuagu ugu 23

<210> 2219
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2219
uguaguaaau gcaucuuacu uau 23

<210> 2220
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2220

uguaguaaau gcaucuuacu uau 23

<210> 2221
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2221
uuguagtaaa ugcaucuuac uua 23

<210> 2222
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2222
uguaguaaau gcaucuuacu u 21

<210> 2223
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2223
uucugaagca uuagaagcca acu 23

<210> 2224
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 2224
uucuaucuga agcauuagaa gcc 23

<210> 2225
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2225
uuctatcuga agcauuagaa gcc 23

<210> 2226
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<220>
<223> 組合式DNA/RNA分子之描述：合成寡核苷酸

<400> 2226
uucuatctga agcauuagaa gcc 23

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種抑制肌纖蛋白(MYOC)表現的雙股核糖核酸(dsRNA)藥劑，其中該dsRNA藥劑包含形成雙股區之有義股及反義股，其中該反義股包含含有表2A及2B中之任一者中所列之反義序列之一之至少15個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列，且其中該有義股包含含有與該反義序列對應之表2A及2B中之任一者中所列之有義序列之至少15個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。

【請求項2】

如請求項1之dsRNA藥劑，其中該反義股包含含有雙螺旋體AD-1565804之反義股核苷酸序列之至少15個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列，且該有義股包含含有雙螺旋體AD-1565804之有義股核苷酸序列之至少15個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。

【請求項3】

如請求項1之dsRNA藥劑，其中該反義股包含含有雙螺旋體AD-1565837之反義股核苷酸序列之至少15個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列，且該有義股包含含有雙螺旋體AD-1565837之有義股核苷酸序列之至少15個連續核苷酸、具有0、1、2或3個錯配的核苷酸序列。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之dsRNA藥劑，其中該有義股及該反義股中之至少一者與一或多個親脂性部分結合。

【請求項5】

如請求項4之dsRNA藥劑，其中該親脂性部分經由連接子或載劑結合。

【請求項6】

如請求項4或5之dsRNA藥劑，其中一或多個親脂性部分與至少一個股上之一或多個內部位置結合。

【請求項7】

如請求項1至3中任一項之dsRNA藥劑，其中該有義股及該反義股中的至少一者與精胺酸-甘胺酸-天冬胺酸(RGD)-肽或RGD肽模擬物中之一或多者結合。

【請求項8】

如請求項4至6中任一項之dsRNA藥劑，其中該親脂性部分為脂族、脂環族或聚脂環族化合物。

【請求項9】

如請求項8之dsRNA藥劑，其中該親脂性部分含有飽和或不飽和C16烴鏈。

【請求項10】

如請求項4至6中任一項之dsRNA藥劑，其中該親脂性部分經由置換該內部位置或該雙股區中之一或多個核苷酸的載劑而結合。

【請求項11】

如請求項4至6中任一項之dsRNA藥劑，其中該親脂性部分經由連接子與該雙股iRNA藥劑結合，該連接子含有醚、硫醚、脲、碳酸酯、胺、醯胺、順丁烯二醯亞胺-硫醚、二硫鍵、磷酸二酯、磺醯胺鍵聯、點擊反

應產物、或胺基甲酸酯。

【請求項12】

如請求項4至6中任一項之雙股iRNA藥劑，其中該親脂性部分與核鹼基、糖部分或核苷間鍵聯結合。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之dsRNA藥劑，其中該dsRNA藥劑包含至少一個經修飾之核苷酸。

【請求項14】

如請求項13之dsRNA藥劑，其中該有義股中不超過五個核苷酸及該反義股中不超過五個核苷酸為未經修飾之核苷酸。

【請求項15】

如請求項13之dsRNA藥劑，其中該有義股之所有核苷酸及該反義股之所有核苷酸均包含修飾。

【請求項16】

如請求項13至15中任一項之dsRNA藥劑，其中該等經修飾之核苷酸中之至少一者選自由以下組成之群：去氧核苷酸、3'端去氧胸腺嘧啶(dT)核苷酸、經2'-O-甲基修飾之核苷酸、經2'-氟修飾之核苷酸、經2'-去氧修飾之核苷酸、鎖定核苷酸、解鎖核苷酸、構形受限核苷酸、受限制乙基核苷酸、無鹼基核苷酸、經2'-胺基修飾之核苷酸、經2'-O-烯丙基修飾之核苷酸、經2'-C-烷基修飾之核苷酸、經2'-甲氧基乙基修飾之核苷酸、經2'-O-烷基修飾之核苷酸、(N-味啉基)核苷酸、胺基磷酸酯、包含非天然鹼基之核苷酸、經四氫哌喃修飾之核苷酸、經1,5-無水己糖醇修飾之核苷酸、經環己烯基修飾之核苷酸、包含硫代磷酸酯基之核苷酸、包含甲基膦酸酯

基之核苷酸、包含5'-磷酸酯之核苷酸、包含5'-磷酸酯模擬物之核苷酸、經二醇修飾之核苷酸及經2-O-(N-甲基乙醯胺)修飾之核苷酸；以及其組合。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之dsRNA藥劑，其中至少一個股包含至少2個核苷酸之3'突出物。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之dsRNA藥劑，其中該雙股區具有15至30個核苷酸對的長度。

【請求項19】

如請求項18之dsRNA藥劑，其中該雙股區具有17至23個核苷酸對的長度。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之dsRNA藥劑，其中各股具有19至30個核苷酸。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之dsRNA藥劑，其中該藥劑包含至少一個硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸間鍵聯。

【請求項22】

如請求項4至21中任一項之dsRNA藥劑，其進一步包含靶向配位體，例如靶向眼組織之配位體。

【請求項23】

如請求項22之dsRNA藥劑，其中該眼組織為小梁網狀組織、睫狀

體、視網膜組織、視網膜色素上皮(RPE)或脈絡膜組織，例如脈絡膜血管。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之dsRNA藥劑，其進一步包含位於該反義股之5'端的磷酸酯或磷酸酯模擬物。

【請求項25】

如請求項24之dsRNA藥劑，其中該磷酸酯模擬物為膦酸5'-乙烯酯(VP)。

【請求項26】

如請求項1至25中任一項之dsRNA，其中該dsRNA藥劑靶向編碼MYOC之mRNA的熱點區域。

【請求項27】

一種dsRNA藥劑，其靶向肌纖蛋白(MYOC) mRNA的熱點區域。

【請求項28】

一種細胞，其含有如請求項1至27中任一項之dsRNA藥劑。

【請求項29】

一種抑制MYOC表現之醫藥組合物，其包含如請求項1至27中任一項之dsRNA藥劑。

【請求項30】

一種抑制細胞中之MYOC表現的方法，該方法包含：

(a) 使該細胞與如請求項1至27中任一項之dsRNA藥劑或如請求項29之醫藥組合物接觸；及

(b) 將步驟(a)中所產生之該細胞維持足以減少MYOC mRNA、

MYOC蛋白質、或MYOC mRNA與蛋白質二者之含量的時間，藉此抑制該細胞中之MYOC表現。

【請求項31】

如請求項30之方法，其中該細胞存在於個體內。

【請求項32】

如請求項31之方法，其中該個體為人類。

【請求項33】

如請求項32之方法，其中該個體已診斷患有MYOC相關病症，例如青光眼(例如原發性開角型青光眼(POAG)、閉角型青光眼、先天性青光眼及繼發性青光眼)。

【請求項34】

一種治療經診斷患有MYOC相關病症之個體的方法，其包含向該個體投與治療有效量之如請求項1至27中任一項之dsRNA藥劑或如請求項29之醫藥組合物，藉此治療該病症。

【請求項35】

如請求項34之方法，其中該MYOC相關病症為青光眼。

【請求項36】

如請求項35之方法，其中青光眼為原發性開角型青光眼(POAG)。

【請求項37】

如請求項34至36中任一項之方法，其中治療包含改善該病症之至少一種徵象或症狀。

【請求項38】

如請求項34至37中任一項之方法，其中該治療包含：(a)抑制或降低

MYOC之表現或活性；(b)減少錯誤摺疊之MYOC蛋白質的含量；(c)減少小梁網狀細胞死亡；(d)降低眼內壓；或(e)增加視敏度。

【請求項39】

如請求項31至38中任一項之方法，其中向該個體眼內、靜脈內或體表投與該dsRNA藥劑。

【請求項40】

如請求項39之方法，其中該眼內投與包含玻璃體內投與(例如玻璃體內注射)、經鞏膜投與(例如經鞏膜注射)、結膜下投與(例如結膜下注射)、眼球後投與(例如眼球後注射)、前房內投與(例如前房內注射)或視網膜下投與(例如視網膜下注射)。

【請求項41】

如請求項31至40中任一項之方法，其進一步包含向該個體投與適於治療或預防MYOC相關病症之另一種藥劑或療法(例如雷射小梁成形術手術、小梁切除術手術、微創性青光眼手術、眼中置放引流管、口服藥物或滴眼劑)。

(發明圖式)

RNAscope
(V.1.3.3)
表現CCR2之巨噬細胞浸潤mRNA
表現CCR2之巨噬細胞浸潤mRNA
(V.1.3.3)
RNAscope
後腹部位
後腹部位
第5週
第5週
(A)
第0天
第0天
表現CCR2之巨噬細胞浸潤mRNA
表現CCR2之巨噬細胞浸潤mRNA
(V.1.3.3)
RNAscope

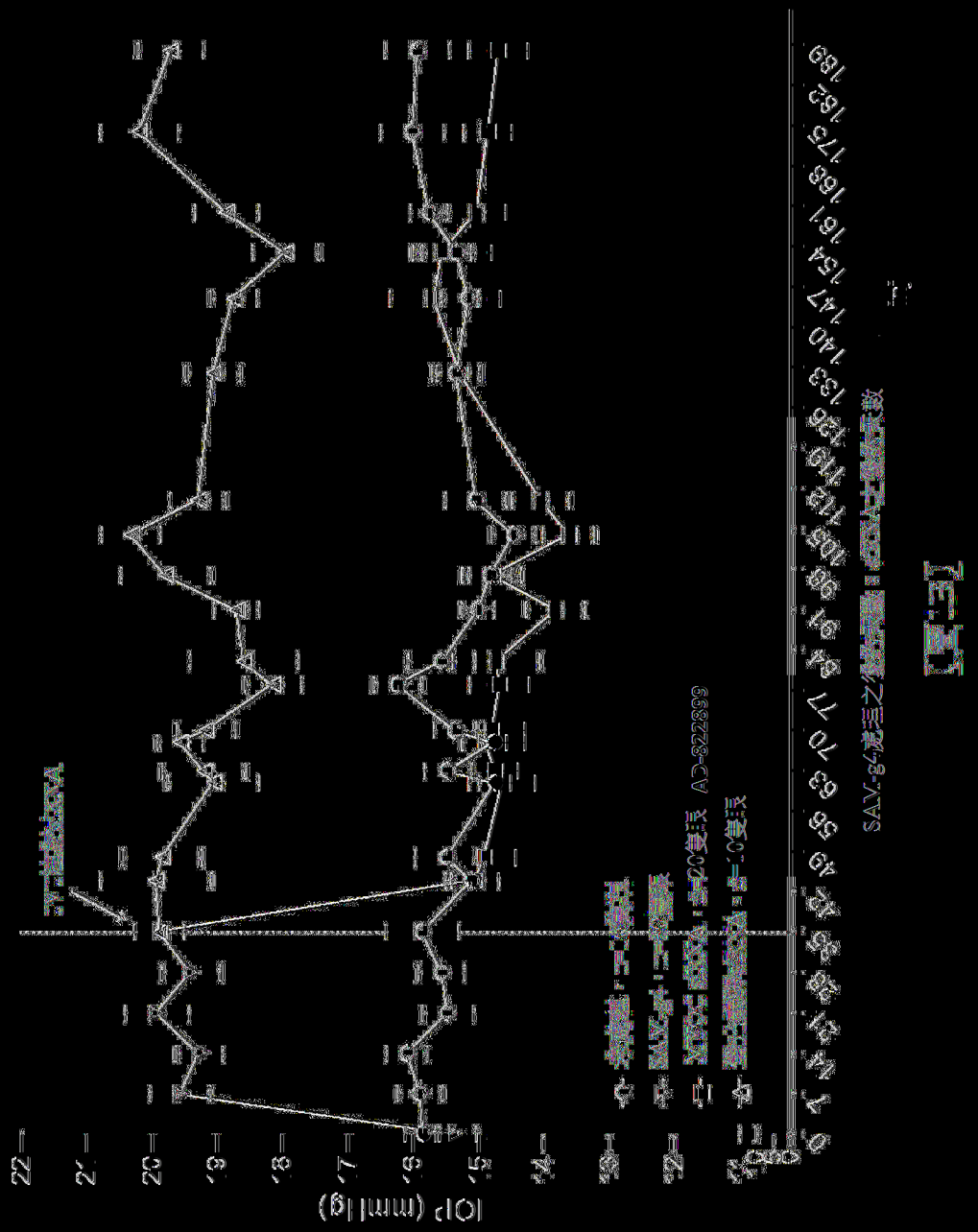

IOP (mmHg)
22
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
10
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
70
77
84
91
98
105
112
119
126
133
140
147
154
161
168
175
182
189
AD-322895
AD-322896
SAV-8-2

圖5

RNAseq
(n=63)
感染3日目 感染5日目 感染7日目 PCR陰性
感染3日目 感染5日目 感染7日目 PCR陽性
第0日
第2日
第5日
第5日
感染3日目
感染7日目
SAV-G4
SAV-G4
SAV-G4
SAV-G4

IC₅₀(nM)
SAV-6感染之後約天數；sgRNA注射之後約天數
sgRNA注射
未感染
338
SAV-6
AD-622633
AD-565537
AD-563475
AD-565503
AD-565504

【圖23】

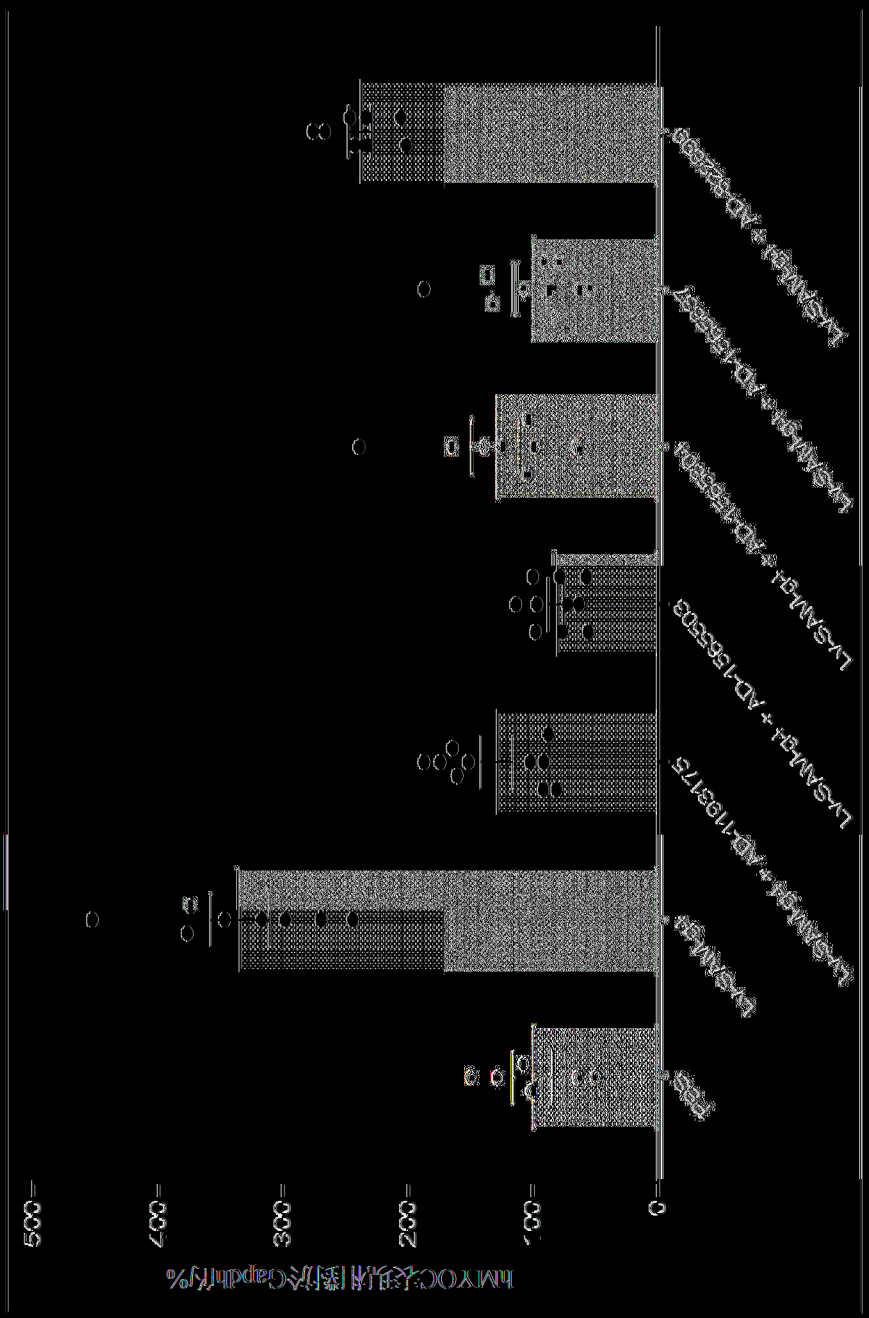
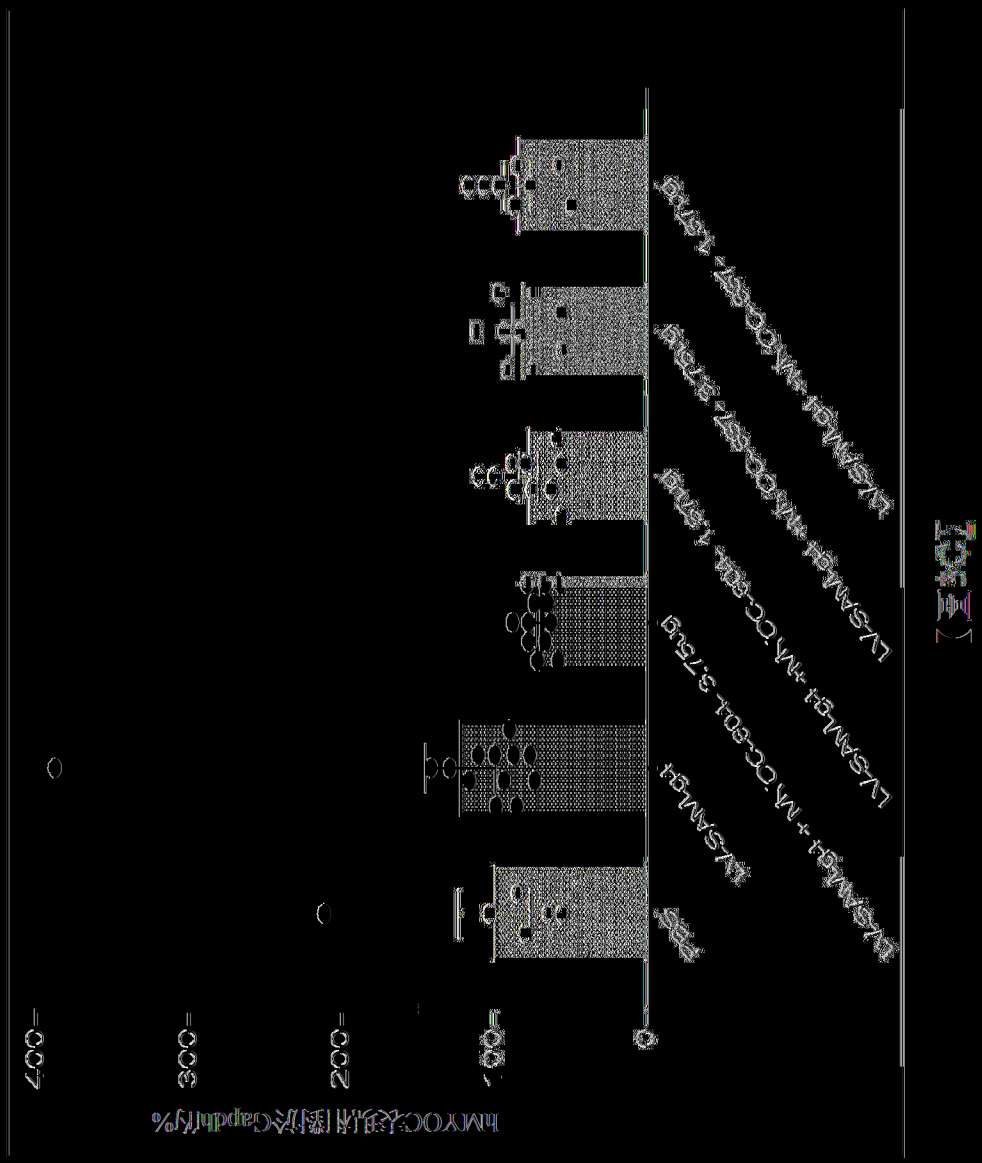

hMYOC突出蛋白質/Gapdh/%
500
400
300
200
100
0
PBS
LVS-MyoA
LVS-MyoA + AD-118375
LVS-MyoA + AD-156502
LVS-MyoA + AD-183501
LVS-MyoA + AD-183507
LVS-MyoA + AD-183509

圖2C

感染
SARS-CoV-2
ワクチン
mRNA
第0日
第5日
第7日
感染
SARS-CoV-2
RNA
(Ct値 35.96, 37.87)
陽性
第5日
陽性
感染
SARS-CoV-2
RNA
(Ct値 23.63)
陽性
(第3A)

IOP(mmHg)
22
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
70
測定之後的天數
V-SAV-54;AD-565804-3.75:3
V-SAV-54;AD-565837-3.75:3
V-SAV-54;AD-565837-87:3
V-SAV-54
V-SAV-54;AD-565804-3.75:3
V-SAV-54;AD-565804-87:3
測量
基準
3.38

圖3(3/7)


hMYOC突變體蛋白質對GAPDH%
0
1000
2000
3000
4000
空白
hMSM蛋白
hMSM蛋白+hMYOC-S73G
hMSM蛋白+hMYOC-E80K
hMSM蛋白+hMYOC-E80K-S73G
hMSM蛋白+hMYOC-E80K-S73G-T377M
hMSM蛋白+hMYOC-E80K-S73G-T377M-Y437H
hMSM蛋白+hMYOC-E80K-S73G-T377M-Y437H-L478P
***
***
***
***
***
***

AD-1565837
AD-1565837
AD-1565837
AD-1565837
AD-1565804
AD-1565804
AD-1565804
PBS
RAD Abnova

AD-1566804
AD-1566837
相對MYOC蛋白質%
(相對於各對照)
Above Ctrl2%
Above Mock2%
AD-1566804
AD-1566837
AD-1566837 (1000)
AD-1566837 (3000)
AD-1566837 (9000)
AD-1566837 (27000)
338

圖 5-2

圖 16A

圖3

第85天采集VOC mRNA%
160 ng RNA輸入
以分離膜MVOC定量(凹槽PBS)
pss
AD-136337 (10 ng)
AD-136337 (20 ng)
AD-136337 (100 ng)
AD-136337 (200 ng)
AD-136328 (10 ng)
AD-136328 (20 ng)
AD-136328 (100 ng)
AD-136328 (200 ng)

圖 17