



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 115485383 A

(43) 申请公布日 2022.12.16

(21) 申请号 202180032256.9

(22) 申请日 2021.03.05

(30) 优先权数据

62/985,948 2020.03.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.10.31

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/020983 2021.03.05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/178736 EN 2021.09.10

(71) 申请人 阿尔尼拉姆医药品有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 F·特伦布莱 J·D·马克辛尼克

(74) 专利代理机构 北京汇知杰知识产权代理有限公司 11587

专利代理师 杨巍 柴春玲

(51) Int.Cl.

C12N 15/113 (2006.01)

A61K 31/713 (2006.01)

A61K 47/61 (2006.01)

权利要求书5页 说明书117页

序列表220页 附图2页

(54) 发明名称

己酮糖激酶(KHK) iRNA组合物及其使用方法

(57) 摘要

本发明涉及靶向己酮糖激酶(KHK)基因的RNAi剂,例如dsRNA剂。本发明还涉及使用此类RNAi剂抑制KHK基因表达的方法,以及在受试者中治疗或预防KHK相关疾病的方法。

1. 一种双链核糖核酸(dsRNA),其用于抑制细胞中己酮糖激酶(KHK)的表达,其中所述dsRNA包含形成双链区域的有义链和反义链,其中所述反义链包含编码KHK的mRNA的互补性区域,并且其中所述互补性区域包含与表2至表5中任一表中的任一反义核苷酸序列相异不超过3个核苷酸的至少15个连续核苷酸。

2. 一种双链核糖核酸(dsRNA),其用于抑制细胞中己酮糖激酶(KHK)的表达,其中所述dsRNA包含形成双链区域的有义链和反义链,其中所述有义链包含与SEQ ID NO:1的核苷酸943-965、788-810、734-756、1016-1038、1013-1035、1207-1229、1149-1171、574-596、1207-1229或828-850的任一核苷酸序列相异不超过3个核苷酸的至少15个连续核苷酸,并且所述反义链包含来自SEQ ID NO:2的对应核苷酸序列的至少15个连续核苷酸。

3. 如权利要求1或2所述的dsRNA剂,其中所述反义链包含与选自AD-252498.1、AD-252339.1、AD-252285.1、AD-252531.1、AD-254265.1、AD-254403.1、AD-252627.1、AD-252146.1、AD-252666.1和AD-252379.1的双链体的任一反义链核苷酸序列相异不超过3个核苷酸的至少15个连续核苷酸。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的dsRNA剂,其中所述dsRNA剂包含至少一个经修饰的核苷酸。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的dsRNA剂,其中所述有义链的基本所有核苷酸包含修饰;所述反义链的基本所有核苷酸包含修饰;或者

所述有义链的基本所有核苷酸和所述反义链的基本所有核苷酸都包含修饰。

6. 如权利要求1至5中任一项所述的dsRNA剂,其中所述有义链的所有核苷酸包含修饰;所述反义链的所有核苷酸包含修饰;或者所述有义链的所有核苷酸和所述反义链的所有核苷酸都包含修饰。

7. 如权利要求4至6中任一项所述的dsRNA剂,其中至少一个经修饰的核苷酸选自:脱氧核苷酸、3'-末端脱氧胸腺嘧啶(dT)核苷酸、2'-O-甲基修饰核苷酸、2'-氟基修饰核苷酸、2'-脱氧修饰核苷酸、锁核苷酸、未锁核苷酸、构象限制核苷酸、限制性乙基核苷酸、无碱基核苷酸、2'-氨基修饰核苷酸、2'-O-烯丙基修饰核苷酸、2'-C-烷基修饰核苷酸、2'-羟基修饰核苷酸、2'-甲氧基乙基修饰核苷酸、2'-O-烷基修饰核苷酸、吗啉基核苷酸、氨基磷酸酯、包含非天然碱基的核苷酸、四氢吡喃修饰核苷酸、1,5-脱水己糖醇修饰核苷酸、环己烯基修饰核苷酸、包含硫代磷酸基团的核苷酸、包含甲基膦酸基团的核苷酸、包含5'-磷酸的核苷酸、包含5'-磷酸模拟物的核苷酸、热不稳定的核苷酸、二醇修饰核苷酸(GNA)、及2-O-(N-甲基乙酰胺)修饰核苷酸;及它们的组合。

8. 如权利要求4至6中任一项所述的dsRNA剂,其中所述核苷酸上的修饰选自:LNA、HNA、CeNA、2'-甲氧基乙基、2'-O-烷基、2'-O-烯丙基、2'-C-烯丙基、2'-氟基、2'-脱氧、2'-羟基和二醇;及它们的组合。

9. 如权利要求4至6中任一项所述的dsRNA,其中至少一个经修饰的核苷酸选自:脱氧核苷酸、2'-O-甲基修饰核苷酸、2'-氟基修饰核苷酸、2'-脱氧修饰核苷酸、二醇修饰核苷酸(GNA)、以及乙烯基-膦酸核苷酸;及它们的组合。

10. 如权利要求4至6中任一项所述的dsRNA,其中所述核苷酸上的至少一个修饰是热不稳定的核苷酸修饰。

11. 如权利要求10所述的dsRNA,其中所述热不稳定的核苷酸修饰选自:无碱基修饰、所

述双链体中与相对核苷酸的错配、以及不稳定的糖修饰、2'-脱氧修饰、无环核苷酸、未锁核酸 (UNA) 和甘油核酸 (GNA)。

12. 如权利要求1至11中任一项所述的dsRNA剂, 其中所述双链区域的长度为19至30个核苷酸对。

13. 如权利要求12所述的dsRNA剂, 其中所述双链区域的长度为19至25个核苷酸对。

14. 如权利要求12所述的dsRNA剂, 其中所述双链区域的长度为19至23个核苷酸对。

15. 如权利要求12所述的dsRNA剂, 其中所述双链区域的长度为23至27个核苷酸对。

16. 如权利要求12所述的dsRNA剂, 其中所述双链区域的长度为21至23个核苷酸对。

17. 如权利要求1至16中任一项所述的dsRNA剂, 其中每条链的长度独立地为不超过30个核苷酸。

18. 如权利要求1至17中任一项所述的dsRNA剂, 其中所述有义链的长度为21个核苷酸, 所述反义链长度为23个核苷酸。

19. 如权利要求1至18中任一项所述的dsRNA剂, 其中所述互补性区域的长度为至少17个核苷酸。

20. 如权利要求1至19中任一项所述的dsRNA剂, 其中所述互补性区域的长度为19至23个核苷酸。

21. 如权利要求1至18中任一项所述的dsRNA剂, 其中所述互补性区域的长度为19个核苷酸。

22. 如权利要求1至21中任一项所述的dsRNA剂, 其中至少一条链包含至少1个核苷酸的3'突出。

23. 如权利要求1至21中任一项所述的dsRNA剂, 其中至少一条链包含至少2个核苷酸的3'突出。

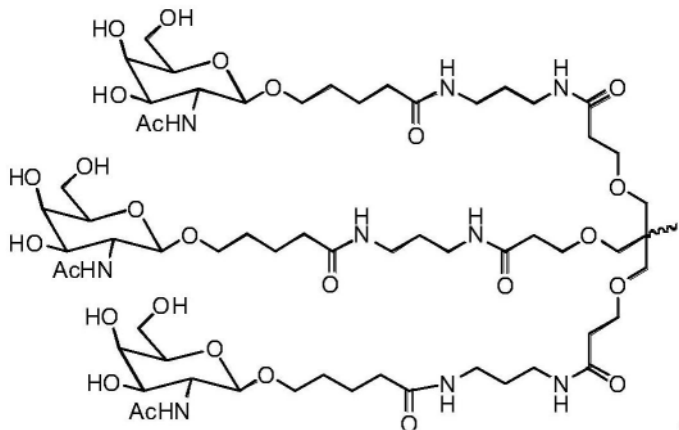
24. 如权利要求1到23中任一项所述的dsRNA剂, 其还包含配体。

25. 如权利要求24所述的dsRNA剂, 其中所述配体与所述dsRNA剂的有义链的3'端缀合。

26. 如权利要求24或25所述的dsRNA剂, 其中所述配体是N-乙酰半乳糖胺 (GalNAc) 衍生物。

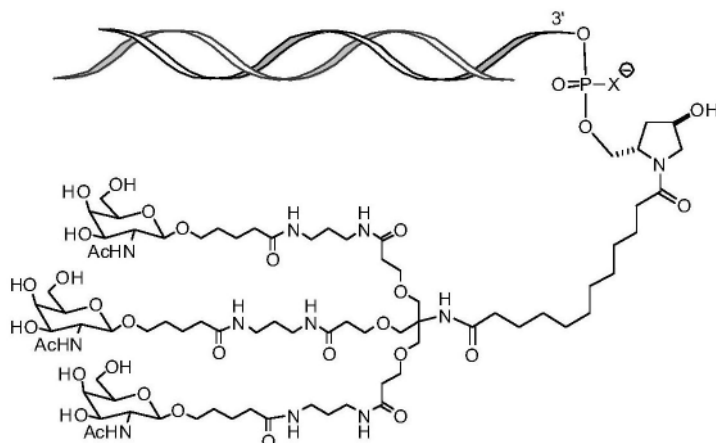
27. 如权利要求24至26中任一项所述的dsRNA剂, 其中所述配体是通过一价、二价或三价分支接头所附接的一个或多个GalNAc衍生物。

28. 如权利要求26或27所述的dsRNA剂, 其中所述配体是



29. 如权利要求28所述的dsRNA剂, 其中所述dsRNA剂如以下示意图所示缀合到所述配

体



并且,其中X是O或S。

30. 如权利要求29所述的dsRNA剂,其中所述X是O。

31. 如权利要求1至30中任一项所述的dsRNA剂,其中所述dsRNA剂还包含至少一个硫代磷酸酯核苷酸间键合或甲基磷酸酯核苷酸间键合。

32. 如权利要求31所述的dsRNA剂,其中所述硫代磷酸酯核苷酸间键合或甲基磷酸酯核苷酸间键合位于一条链的3'-末端。

33. 如权利要求32所述的dsRNA剂,其中所述链是反义链。

34. 如权利要求32所述的dsRNA剂,其中所述链是有义链。

35. 如权利要求31所述的dsRNA剂,其中所述硫代磷酸酯核苷酸间键合或甲基磷酸酯核苷酸间键合位于一条链的5'-末端。

36. 如权利要求35所述的dsRNA剂,其中所述链是反义链。

37. 如权利要求35所述的dsRNA剂,其中所述链是有义链。

38. 如权利要求31所述的dsRNA剂,其中所述硫代磷酸酯核苷酸间键合或甲基磷酸酯核苷酸间键合位于一条链的5'-末端和3'-末端两端。

39. 如权利要求38所述的dsRNA剂,其中所述链是反义链。

40. 如权利要求1至39中任一项所述的dsRNA剂,其中位于所述双链体的反义链的5'-端的位置1的碱基对是AU碱基对。

41. 一种细胞,其含有权利要求1至40中任一项所述的dsRNA剂。

42. 一种用于抑制编码己酮糖激酶(KHK)的基因表达的药物组合物,其包含权利要求1至40中任一项所述的dsRNA剂。

43. 如权利要求42所述的药物组合物,其中所述dsRNA剂处于非缓冲溶液中。

44. 如权利要求43所述的药物组合物,其中所述非缓冲溶液是盐水或水。

45. 如权利要求42所述的药物组合物,其中所述dsRNA剂处于缓冲溶液中。

46. 如权利要求45所述的药物组合物,其中所述缓冲溶液包含乙酸盐、柠檬酸盐、醇溶谷蛋白、碳酸盐或磷酸盐或它们的任何组合。

47. 如权利要求46所述的药物组合物,其中所述缓冲溶液是磷酸盐缓冲盐水(PBS)。

48. 一种抑制细胞中己酮糖激酶(KHK)基因表达的方法,所述方法包括使所述细胞与权利要求1至40中任一项所述的dsRNA剂或权利要求42至47中任一项所述的药物组合物接触,

从而抑制所述细胞中的所述KHK基因的表达。

49. 如权利要求48所述的方法, 其中所述细胞位于受试者体内。

50. 如权利要求49所述的方法, 其中所述受试者是人。

51. 如权利要求50所述的方法, 其中所述受试者患有己酮糖激酶 (KHK) 相关病症。

52. 如权利要求48至51中任一项所述的方法, 其中使所述细胞与所述dsRNA剂接触以将己酮糖激酶的表达抑制至少50%、60%、70%、80%、90%或95%。

53. 如权利要求48至52中任一项所述的方法, 其中抑制己酮糖激酶的表达以将所述受试者血清中的己酮糖激酶蛋白水平降低至少50%、60%、70%、80%、90%或95%。

54. 一种治疗患有将受益于己酮糖激酶表达减少的病症的受试者的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的权利要求1至40中任一项所述的dsRNA剂或权利要求42至47中任一项所述的药物组合物, 从而治疗所述患有将受益于己酮糖激酶表达减少的病症的受试者。

55. 一种预防患有将受益于己酮糖激酶表达减少的病症的受试者的至少一种症状的方法, 所述方法包括向所述受试者施用预防有效量的权利要求1至40中任一项所述的dsRNA剂或权利要求42至47中任一项所述的药物组合物, 从而预防所述患有将受益于己酮糖激酶表达减少的病症的受试者中的至少一种症状。

56. 如权利要求54或55所述的方法, 其中所述病症是己酮糖激酶相关病症。

57. 如权利要求56所述的方法, 其中所述KHK相关疾病包括肝病。

58. 如权利要求57所述的方法, 其中所述肝病是非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 或非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)。

59. 如权利要求56所述的方法, 其中所述KHK相关疾病包括血脂异常或异常脂质沉积或功能障碍。

60. 如权利要求59所述的方法, 其中血脂异常包括高脂血症、高LDL胆固醇、低HDL胆固醇、高甘油三酯血症、餐后高甘油三酯血症、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、肥胖症和代谢综合征中的一种或多种。

61. 如权利要求56所述的方法, 其中所述KHK相关疾病包括血糖控制障碍。

62. 如权利要求61所述的方法, 其中所述血糖控制障碍包括与对胰岛素的免疫反应无关的胰岛素抵抗、2型糖尿病和葡萄糖不耐受中的一种或多种。

63. 如权利要求56所述的方法, 其中所述KHK相关疾病包括肾病。

64. 如权利要求63所述的方法, 其中所述肾病包括急性肾脏病症、肾小管功能障碍、近端小管的促炎性变化和慢性肾病中的至少一种。

65. 如权利要求56所述的方法, 其中所述KHK相关疾病包括心血管疾病。

66. 如权利要求65所述的方法, 其中所述心血管疾病包括高血压和内皮细胞功能障碍中的至少一种。

67. 如权利要求54至66中任一项所述的方法, 其中所述受试者是人。

68. 如权利要求67所述的方法, 其中所述受试者患有肾功能受损或易发生肾功能受损。

69. 如权利要求54至68中任一项所述的方法, 将所述dsRNA剂以约0.01mg/kg至约50mg/kg的剂量施用给所述受试者。

70. 如权利要求54至69中任一项所述的方法, 其中将所述dsRNA剂经皮下施用给所述受

试者。

71. 如权利要求54至70中任一项所述的方法,其还包括施用用于治疗KHK相关疾病的剂。

72. 如权利要求54至71中任一项所述的方法,其还包括确定来自所述受试者的一个或多个样本中的己酮糖激酶的水平。

73. 如权利要求72所述的方法,其中所述受试者的一个或多个样本中的己酮糖激酶水平是一个或多个血液或血清样本中的己酮糖激酶蛋白水平。

74. 如权利要求54至73中任一项所述的方法,其还包括测量所述受试者的果糖代谢水平。

75. 如权利要求54到74中任一项所述的方法,其还包括测量所述受试者的尿酸水平。

76. 如权利要求54至75中任一项所述的方法,其还包括测量所述受试者的血清脂质水平。

77. 一种试剂盒,其包含权利要求1至40中任一项所述的dsRNA剂或权利要求42至47中任一项所述的药物组合物。

78. 一种小瓶,其包含权利要求1至40中任一项所述的dsRNA剂或权利要求42至47中任一项所述的药物组合物。

79. 一种注射器,其包含权利要求1至40中任一项所述的dsRNA剂或权利要求42至47中任一项所述的药物组合物。

己酮糖激酶 (KHK) iRNA组合物及其使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请主张享有于2020年3月6日提交的美国临时申请第62/985,948号的优先权权益,其全部内容通过引用并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请包含已以ASCII格式提交了电子版的序列表,且其全部内容通过引用并入本文。该ASCII副本创建于2021年1月26日,名为121301-10120_SL.txt,大小为266,695字节。

背景技术

[0005] 流行病学研究已表明,西方饮食是现代肥胖流行病的主要原因之一。与丰富的软饮料和加工食品的使用相关的果糖摄入的增加被认为是该流行病的主要促成因素。到1967年,高果糖玉米甜味剂开始在食品工业中被广泛使用。虽然葡萄糖和果糖的每个分子具有相同的热值,但这两种糖的代谢不同并且利用不同的GLUT转运蛋白。果糖几乎完全在肝脏中代谢,并且与葡萄糖代谢途径不同,果糖代谢途径不受产物的反馈抑制的调控 (Khaitan Z et al., (2013) J.Nutr.Metab.2013,Article ID 682673,1-12)。虽然己糖激酶和磷酸果糖激酶 (PFK) 调控甘油醛-3-P从葡萄糖的生成,但果糖激酶或己酮糖激酶 (KHK) (其负责在肝脏中将果糖磷酸化为果糖-1-磷酸) 并不会因果糖-1-磷酸浓度的增加而下调。因此,所有进入细胞的果糖被快速磷酸化 (Cirillo P.et al., (2009) J.Am.Soc.Nephrol.20:545-553)。持续利用ATP来将果糖磷酸化为果糖-1-磷酸导致细胞内磷酸耗竭、ATP耗竭、AMP脱氨酶的活化、以及尿酸的形成 (Khaitan Z.et al., (2013) J.Nutr.Metab.Article ID 682673,1-12)。尿酸的增加进一步刺激KHK的上调 (Lanaspa M.A.et al., (2012) PLOS ONE 7(10):1-11),并且导致内皮细胞和脂肪细胞的功能障碍。果糖-1-磷酸通过醛缩酶B的作用随后转化为甘油醛并且磷酸化为甘油醛-3-磷酸。后者向下游进行糖酵解途径以形成丙酮酸,丙酮酸进入柠檬酸循环,由此,在营养充足的条件下,柠檬酸从线粒体输出至细胞溶质,从而提供乙酰辅酶A以用于脂肪生成 (图1)。

[0006] 通过KHK的果糖的磷酸化以及随后的脂肪生成的活化导致了例如脂肪肝、高甘油三酯血症、血脂异常、以及胰岛素抵抗。肾近端小管细胞的促炎性变化也已显示是由KHK活性诱导的 (Cirillo P.et al., (2009) J.Am.Soc.Nephrol.20:545-553)。通过KHK的果糖的磷酸化与以下疾病、病症和/或病状相关,例如肝病 (例如,脂肪肝、脂肪性肝炎)、血脂异常 (例如,高血脂症、高LDL胆固醇、低HDL胆固醇、高甘油三酯血症、餐后高甘油三酯血症)、血糖控制障碍 (例如,胰岛素抵抗、糖尿病)、心血管疾病 (例如,高血压、内皮细胞功能障碍)、肾病 (例如,急性肾脏病症、肾小管功能障碍、近端小管的促炎性变化)、代谢综合征、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、肥胖症、高尿酸血症、痛风、进食障碍、以及对糖的过度渴求。

[0007] 因此,本领域需要用于治疗与KHK活性相关的疾病、病症和病状的组合物和方法。

发明内容

[0008] 本发明提供了iRNA组合物,其影响RNA诱导的沉默复合物(RISC)介导的编码己酮糖激酶(KHK)的基因的RNA转录物的裂解。己酮糖激酶(KHK)可以位于细胞内,例如受试者如人类受试者的细胞内。

[0009] 在一个方面,本发明提供了用于抑制细胞中己酮糖激酶表达的双链核糖核酸(dsRNA)剂,其中dsRNA剂包含形成双链区域的有义链和反义链,其中所述有义链包含与SEQ ID NO:1的核苷酸序列相异不超过0、1、2或3个核苷酸的至少15个连续核苷酸,所述反义链包含与SEQ ID NO:2的核苷酸序列相异不超过1、2或3个核苷酸的至少15个连续核苷酸。

[0010] 在另一方面,本发明提供了用于抑制细胞中己酮糖激酶表达的双链核糖核酸(dsRNA),其中所述dsRNA包含形成双链区域的有义链和反义链,其中所述反义链包含编码己酮糖激酶的mRNA的互补性区域,并且其中所述互补区域包含与表2至表5中任一表中的任一反义核苷酸序列相异不超过0、1、2或3个核苷酸的至少15个连续核苷酸。

[0011] 在一方面,本发明提供了用于抑制细胞中己酮糖激酶表达的双链核糖核酸(dsRNA),其中所述dsRNA包含形成双链区域的有义链和反义链,其中所述有义链包含与SEQ ID NO:1的核苷酸序列的核苷酸943-965、788-810、734-756、1016-1038、1013-1035、1207-1229、1149-1171、574-596、1207-1229或828-850的任一核苷酸序列相异不超过0、1、2或3个核苷酸的至少15个连续核苷酸,并且所述反义链包含来自SEQ ID NO:2的对应核苷酸序列的至少19个连续核苷酸。

[0012] 在一个实施方案中,所述反义链包含与选自AD-252498.1、AD-252339.1、AD-252285.1、AD-252531.1、AD-254265.1、AD-254403.1、AD-252627.1、AD-252146.1、AD-252666.1和AD-252379.1的双链体的任一反义链核苷酸序列相异不超过0、1、2或3个核苷酸的至少15个连续核苷酸。

[0013] 在一个实施方案中,所述dsRNA剂包含至少一个经修饰的核苷酸。

[0014] 在一个实施方案中,所述有义链的基本所有核苷酸包含修饰;所述反义链的基本所有核苷酸包含修饰;或者所述有义链的基本所有核苷酸和所述反义链的基本所有核苷酸都包含修饰。

[0015] 在一个实施方案中,所述有义链的所有核苷酸包含修饰;所述反义链的所有核苷酸包含修饰;或者所述有义链的所有核苷酸和所述反义链的所有核苷酸都包含修饰。

[0016] 在一个实施方案中,至少一个经修饰的核苷酸选自:脱氧核苷酸、3'-末端脱氧胸腺嘧啶(dT)核苷酸、2'-O-甲基修饰核苷酸、2'-氟基修饰核苷酸、2'-脱氧修饰核苷酸、锁核苷酸、未锁核苷酸、构象限制核苷酸、限制性乙基核苷酸、无碱基核苷酸、2'-氨基修饰核苷酸、2'-O-烯丙基修饰核苷酸、2'-C-烷基修饰核苷酸、2'-羟基修饰核苷酸、2'-甲氧基乙基修饰核苷酸、2'-O-烷基修饰核苷酸、吗啉基核苷酸、氨基磷酸酯、包含非天然碱基的核苷酸、四氢吡喃修饰核苷酸、1,5-脱水己糖醇修饰核苷酸、环己烯基修饰核苷酸、包含硫代磷酸基团的核苷酸、包含甲基膦酸基团的核苷酸、包含5'-磷酸的核苷酸、包含5'-磷酸模拟物的核苷酸、热不稳定的核苷酸、二醇修饰核苷酸(GNA)、及2-O-(N-甲基乙酰胺)修饰核苷酸;及它们的组合。

[0017] 在一个实施方案中,所述核苷酸上的修饰选自:LNA、HNA、CeNA、2'-甲氧基乙基、2'-O-烷基、2'-O-烯丙基、2'-C-烯丙基、2'-氟基、2'-脱氧、2'-羟基和二醇;及它们的组合。

[0018] 在一个实施方案中,至少一个经修饰的核苷酸选自:脱氧核苷酸、2'-O-甲基修饰核苷酸、2'-氟基修饰核苷酸、2'-脱氧修饰核苷酸、二醇修饰核苷酸(GNA)(例如,Ggn、Cgn、Tgn或Agn)、以及乙烯基-磷酸核苷酸;及它们的组合。

[0019] 在另一实施方案中,所述核苷酸上的至少一个修饰是热不稳定的核苷酸修饰。

[0020] 在一个实施方案中,所述热不稳定的核苷酸修饰选自:无碱基修饰;双链体中与相对核苷酸的错配;以及不稳定的糖修饰、2'-脱氧修饰、无环核苷酸、未锁核酸(UNA)和甘油核酸(GNA)。

[0021] 所述双链区域的长度可为19至30个核苷酸对;19至25个核苷酸对;19至23个核苷酸对;23至27个核苷酸对;或21至23个核苷酸对。

[0022] 在一个实施方案中,每条链的长度独立地为不超过30个的核苷酸。

[0023] 在一个实施方案中,所述有义链的长度为21个核苷酸,所述反义链长度为23个核苷酸。

[0024] 所述互补性区域的长度为至少17个核苷酸;19至23个核苷酸;或19个核苷酸。

[0025] 在一个实施方案中,至少一条链包含至少1个核苷酸的3'突出。在另一实施方案中,至少一条链包含至少2个核苷酸的3'突出。

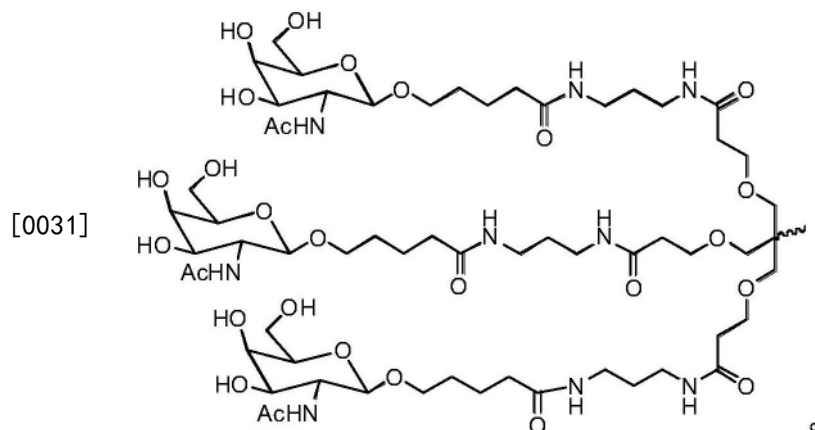
[0026] 在一个实施方案中,所述dsRNA剂还包含配体。

[0027] 在一个实施方案中,所述配体与所述dsRNA剂的有义链的3'端缀合。

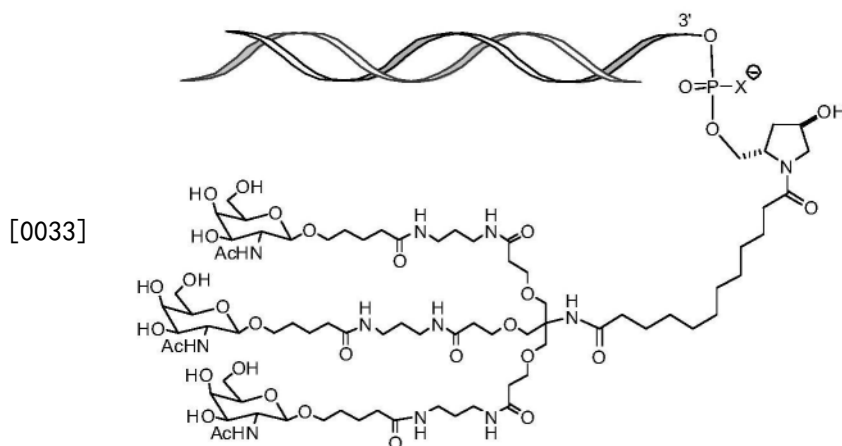
[0028] 在一个实施方案中,所述配体是N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)衍生物。

[0029] 在一个实施方案中,所述配体是通过一价、二价或三价分支接头所附接的一个或多个GalNAc衍生物。

[0030] 在一个实施方案中,所述配体是



[0032] 在一个实施方案中,所述dsRNA剂如以下示意图所示缀合到配体



[0034] 并且,其中X是O或S。

[0035] 在一个实施方案中,所述X是O。

[0036] 在一个实施方案中,dsRNA剂还包含至少一个硫代磷酸酯核苷酸间键合或甲基硫代磷酸酯核苷酸间键合。

[0037] 在一个实施方案中,所述硫代磷酸酯核苷酸间键合或甲基磷酸酯核苷酸间键合位于一条链(例如,反义链或有义链)的3'-末端。

[0038] 在另一实施方案中,所述硫代磷酸酯核苷酸间键合或甲基磷酸酯核苷酸间键合位于一条链(例如,反义链或有义链)的5'-末端。

[0039] 在一个实施方案中,所述硫代磷酸酯核苷酸间键合或甲基磷酸酯核苷酸间键合位于一条链的5'-末端和3'-末端两端。在一个实施方案中,所述链是反义链。

[0040] 在一个实施方案中,位于所述双链体的反义链的5'-端的位置1的碱基对是AU碱基对。

[0041] 本发明还提供了含有本发明的任意dsRNA剂的细胞和包含本发明的任意dsRNA剂的药物组合物。

[0042] 本发明的药物组合物可包含在非缓冲溶液(例如盐水或水)中的dsRNA剂,或者本发明的药物组合物可包含在缓冲溶液中的dsRNA剂,例如包含乙酸盐、柠檬酸盐、醇溶谷蛋白、碳酸盐或磷酸盐或它们的任意组合的缓冲溶液;或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。

[0043] 一方面,本发明提供了抑制细胞中己酮糖激酶(KHK)基因表达的方法。所述方法包括使细胞与本发明的任意dsRNA或本发明的任何药物组合物接触,从而抑制细胞中KHK基因的表达。

[0044] 在一个实施方案中,所述细胞是在受试者体内,例如人类受试者,例如患有己酮糖激酶相关病症的受试者,例如所述己酮糖激酶相关病症选自肝病(例如,脂肪肝、脂肪性肝炎,特别是非酒精性脂肪性肝炎(NASH))、血脂异常(例如,高脂血症、高LDL胆固醇、低HDL胆固醇、高甘油三酯血症、餐后高甘油三酯血症)、血糖控制障碍(例如,胰岛素抵抗、2型糖尿病)、心血管疾病(例如,高血压、内皮细胞功能障碍)、肾病(例如,急性肾脏病症、肾小管功能障碍、近端小管的促炎性变化)、代谢综合征、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、肥胖症、高尿酸血症、痛风、进食障碍、以及对糖的过度渴求。

[0045] 在一个实施方案中,使细胞与dsRNA剂的接触以将KHK的表达抑制至少50%、60%、70%、80%、90%或95%。

[0046] 在一个实施方案中,抑制己酮糖激酶的表达以将受试者血清中的KHK蛋白水平降低至少50%、60%、70%、80%、90%或95%。

[0047] 在一方面,本发明提供了一种治疗患有将受益于己酮糖激酶(KHK)表达减少的病症的受试者的方法。所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明的任意dsRNA或本发明的任意药物组合物,从而治疗患有将受益于KHK表达减少的病症的受试者。

[0048] 在另一方面,本发明提供了一种预防患有将受益于己酮糖激酶(KHK)表达减少的病症的受试者的至少一种症状的方法。所述方法包括向受试者施用预防有效量的本发明的任意dsRNA或本发明的任意药物组合物,从而预防患有将受益于KHK表达减少的病症的受试者的至少一种症状。

[0049] 在某些实施方案中,向受试者施用dsRNA导致果糖代谢的降低。在某些实施方案中,施用dsRNA导致受试者中KHK水平的降低,尤其是肝的KHK,尤其是KHK升高的受试者中的KHK-C。在某些实施方案中,施用dsRNA导致受试者的果糖代谢的降低。在某些实施方案中,在血清尿酸升高(例如,与痛风相关的血清尿酸升高)的受试者中施用dsRNA导致尿酸(例如,血清尿酸)水平的降低。在某些实施方案中,在具有至少一种异常血清脂质水平的受试者中,施用dsRNA导致血清脂质(例如包括餐后甘油三酯的甘油三酯、LDL、HDL或胆固醇)的正常化。在某些实施方案中,施用dsRNA导致脂质沉积的正常化,例如肝脏中脂质沉积减少(例如NAFLD或NASH的减少)、内脏脂肪沉积减少、体重减轻。在某些实施方案中,在具有与对胰岛素的免疫反应无关的异常胰岛素反应或异常葡萄糖反应的受试者中,施用dsRNA导致胰岛素反应或葡萄糖反应的正常化。在某些实施方案中,施用dsRNA导致肾功能的改善,或肾功能丧失速度的停止或降低。在某些实施方案中,dsRNA导致高血压(即血压升高)的降低。

[0050] 在一个实施方案中,所述病症是己酮糖激酶(KHK)相关病症。在某些实施方案中,KHK相关疾病是肝病,例如脂肪性肝病例如NAFLD或NASH。在某些实施方案中,KHK相关疾病是血脂异常,例如血清甘油三酯升高、血清LDL升高、血清胆固醇升高、血清HDL降低、餐后高甘油三酯血症。在另一实施方案中,KHK相关疾病是血糖控制障碍,例如不是由对胰岛素的免疫反应引起的胰岛素抵抗、葡萄糖抵抗、2型糖尿病。在某些实施方案中,KHK相关疾病是心血管疾病,例如高血压、内皮细胞功能障碍。在某些实施方案中,KHK相关疾病是肾病,例如,急性肾脏病症、肾小管功能障碍、近端小管的促炎性变化、慢性肾病。在某些实施方案中,KHK相关疾病是代谢综合征。在某些实施方案中,KHK相关疾病是脂质沉积或功能障碍的疾病,例如内脏脂肪沉积、脂肪肝、肥胖症。在某些实施方案中,KHK相关疾病是尿酸升高的疾病,例如痛风、高尿酸血症。在某些实施方案中,KHK相关疾病是进食障碍,例如对糖的过度渴求。

[0051] 在一个实施方案中,受试者是人类。

[0052] 在一个实施方案中,将所述dsRNA剂以约0.01mg/kg至约50mg/kg的剂量施用给所述受试者。

[0053] 在一个实施方案中,将所述dsRNA剂经皮下施用于受试者。

[0054] 在一个实施方案中,本发明的方法还包括确定来自受试者的一个或多个样本中的己酮糖激酶水平。

[0055] 在一个实施方案中,所述受试者的一个或多个样本中的己酮糖激酶水平是一个或

多个血液或血清样本中的己酮糖激酶蛋白水平。

[0056] 在某些实施方案中,本发明的方法还包括向受试者施用另外的治疗剂。

[0057] 在某些实施方案中,将本领域已知的各种KHK相关疾病的治疗方法与本发明的RNAi剂联合使用。

[0058] 在多个实施方案中,本发明的方法还包括测量受试者的尿酸水平,尤其是血清尿酸水平。在各种实施方案中,本发明的方法还包括测量受试者的尿果糖水平。在各种实施方案中,本发明的方法还包括测量受试者的血清脂质水平。在某些实施方案中,本发明的方法还包括测量受试者的胰岛素敏感性或葡萄糖敏感性。在某些实施方案中,果糖代谢的表达水平或活性的降低表明正在治疗或预防KHK相关疾病。

[0059] 本发明还提供了试剂盒,其包含本发明的任意dsRNA或本发明的任意药物组合物,以及任选的使用说明书。

附图说明

[0060] 图1描绘了果糖的经典的和替代的脂肪生成途径。在经典途径中,甘油三酯(TG)是果糖代谢在包括醛缩酶B(Aldo B)和脂肪酸合酶(FAS)的多种酶的作用下的直接产物。在另一种途径中,在由果糖磷酸化为果糖-1-磷酸(F-1-P)的过程中发生的核苷酸转换产生的尿酸导致线粒体氧化应激(mtROS)的产生,这导致三羧酸循环中的顺乌头酸酶(ACO2)的活性降低。因此,ACO2底物(柠檬酸)积累并释放到细胞溶质中,在细胞溶质中柠檬酸通过激活ATP柠檬酸裂解酶(ACL)和脂肪酸合酶作为TG合成的底物。AMPD2,AMP脱氨酶2;IMP;肌苷一磷酸; PO_4 ,磷酸(来自Johnson et al. (2013) Diabetes.62:3307-3315)。

[0061] 图2是描绘了对小鼠皮下施用单次10mg/kg剂量的所示dsRNA剂后的人KHK mRNA水平的图。

具体实施方式

[0062] 本发明提供了iRNA组合物,其影响RNA诱导的沉默复合物(RISC)介导的己酮糖激酶(KHK)基因的RNA转录本的裂解。所述基因可在细胞内,例如受试者(如人类)的细胞内。使用此类iRNA能够靶向降解哺乳动物体内中相应基因(己酮糖激酶基因)的mRNA。

[0063] 本发明的iRNA已被设计成靶向人己酮糖激酶基因,包括在其它哺乳动物物种中的己酮糖激酶直系同源物中保守的基因部分。不受限于理论,据信前述性质和具体靶位点的组合或子组合或此类iRNA中的具体修饰赋予了本发明的iRNA以改善的功效、稳定性、效力、持久性和安全性。

[0064] 因此,本发明提供了使用影响RNA诱导沉默复合体(RISC)介导的己酮糖激酶基因的RNA转录本裂解的iRNA组合物来治疗和预防己酮糖激酶相关病症、疾病或病状的方法,所述病症、疾病或病状是例如肝病(例如脂肪肝、脂肪性肝炎、NAFLD、NASH)、血脂异常(例如高脂血症、高LDL胆固醇、低HDL胆固醇、高甘油三酯血症、餐后高甘油三酯血症)、血糖控制障碍(例如不是由对胰岛素的免疫应答引起的胰岛素抵抗、2型糖尿病)、心血管疾病(例如高血压、内皮细胞功能障碍)、肾病(例如急性肾脏病症、肾小管功能障碍、近端小管的促炎性变化、慢性肾病)、代谢综合征、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、肥胖症、高尿酸血症、痛风、进食障碍和对糖的过度渴求。

[0065] 本发明的iRNA包含RNA链(反义链),其具有长度最多为约30个核苷酸或更少的区域,例如长度为19至30、19至29、19至28、19至27、19至26、19至25、19至24、19至23、19至22、19至21、19至20、20至30、20至29、20至28、20至27、20至26、20至25、20至24、20至23、20至22、20至21、21至30、21至29、21至28、21至27、21至26、21至25、21至24、21至23或21至22个核苷酸的区域,所述区域与KHK基因的mRNA转录本的至少一部分是基本上互补的。在某些实施方案中,本发明的RNAi剂包含具有长度为约21至23个核苷酸的区域的RNA链(反义链),所述区域与KHK基因的mRNA转录本的至少一部分是基本上互补的。

[0066] 在某些实施方案中,本发明的双链RNAi剂的一条链或两条链的长度最多为66个核苷酸,例如36至66、26至36、25至36、31至60、22至43、27至53个核苷酸,并具有与KHK基因的mRNA转录本的至少一部分是基本互补的至少19个连续核苷酸的区域。在一些实施方案中,此类具有较长长度反义链的iRNA剂可以包含长度为20至60个核苷酸的第二RNA链(有义链),其中所述有义链和所述反义链形成18至30个连续核苷酸的双链体。

[0067] 使用本发明的iRNA能够在哺乳动物中靶向降解相应基因(己酮糖激酶基因)的mRNA。使用体外分析,本发明人已经证明靶向KHK基因的iRNA可以有效地介导RNAi,导致KHK基因表达的显著抑制。因此,包含这些iRNA的方法和组合物可用于治疗患有己酮糖激酶相关病症的受试者,所述病症是例如,肝病(例如,脂肪肝、脂肪性肝炎、NAFLD、NASH)、血脂异常(例如,高脂血症、高LDL胆固醇、低HDL胆固醇、高甘油三酯血症、餐后高甘油三酯血症)、血糖控制障碍(例如,不是由对胰岛素的免疫应答引起的胰岛素抵抗、2型糖尿病)、心血管疾病(例如,高血压、内皮细胞功能障碍)、肾病(例如,急性肾脏病症、肾小管功能障碍、近端小管的促炎性变化、慢性肾病)、代谢综合征、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、肥胖症、高尿酸血症、痛风、进食障碍、以及对糖的过度渴求。

[0068] 因此,本发明提供了使用影响RNA诱导的沉默复合物(RISC)介导的KHK基因RNA转录本的裂解的iRNA组合物来治疗患有将受益于KHK基因表达的抑制或减少的病症的受试者的方法和联合疗法,所述疾病是例如己酮糖激酶相关疾病,例如肝病(例如脂肪肝、脂肪性肝炎、NAFLD、NASH)、血脂异常(例如高脂血症、高LDL胆固醇、低HDL胆固醇、高甘油三酯血症、餐后高甘油三酯血症)、血糖控制障碍(例如不是由对胰岛素的免疫反应引起的胰岛素抵抗、2型糖尿病)、心血管疾病(例如,高血压、内皮细胞功能障碍)、肾病(例如,急性肾脏病症、肾小管功能障碍、近端小管的促炎性变化、慢性肾病)、代谢综合征、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、肥胖症、高尿酸血症、痛风、进食障碍和对糖的过度渴求。

[0069] 本发明还提供了预防患有将受益于KHK基因表达的抑制或减少的病症的受试者的至少一种症状的方法,所述病症为例如肝病(例如脂肪肝、脂肪性肝炎、NAFLD、NASH)、血脂异常(例如高脂血症、高LDL胆固醇、低HDL胆固醇、高甘油三酯血症、餐后高甘油三酯血症)、血糖控制障碍(例如不是由对胰岛素的免疫应答引起的胰岛素抵抗、2型糖尿病)、心血管疾病(例如高血压、内皮细胞功能障碍)、肾病(例如,急性肾脏病症、肾小管功能障碍、近端小管的促炎性变化、慢性肾病)、代谢综合征、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、肥胖症、高尿酸血症、痛风、进食障碍和对糖的过度渴求。

[0070] 在某些实施方案中,向受试者施用dsRNA导致果糖代谢的降低。在某些实施方案中,施用dsRNA导致受试者KHK水平的降低,尤其是肝的KHK,尤其是KHK升高的受试者中的KHK-C。在某些实施方案中,施用dsRNA导致受试者的果糖代谢的降低。在某些实施方案中,

在血清尿酸升高(例如,与痛风相关的血清尿酸升高)的受试者中,施用dsRNA导致尿酸(例如,血清尿酸)水平的降低。在某些实施方案中,在具有至少一种异常血清脂质水平的受试者中,施用dsRNA导致血清脂质(例如包括餐后甘油三酯的甘油三酯、LDL、HDL或胆固醇)的正常化。在某些实施方案中,施用dsRNA导致脂质沉积的正常化,例如肝脏中脂质沉积减少(例如NAFLD或NASH的减少)、内脏脂肪沉积减少、体重减轻。在某些实施方案中,在具有与对胰岛素的免疫反应无关的异常胰岛素反应或异常葡萄糖反应的受试者中,施用dsRNA导致胰岛素反应或葡萄糖反应的正常化。在某些实施方案中,施用dsRNA导致肾功能的改善,或肾功能丧失速度的停止或降低。在某些实施方案中,dsRNA导致高血压(即血压升高)的降低。

[0071] 以下详细描述公开了如何制备和使用含有抑制KHK基因KHK基因的iRNA的组合物,以及用于治疗将受益于KHK基因表达的抑制和/或减少的受试者的组合物、用途和方法,例如所述受试者是易患己酮糖激酶相关病症或已被诊断患有己酮糖激酶相关病症的受试者。

[0072] I. 定义

[0073] 为了更容易地理解本发明,首先定义某些术语。此外,应当注意,每当列举参数的值或值的范围时,其意图是介于所述列举的值中间的值和范围也旨在成为本发明的一部分。

[0074] 冠词“a(一)”和“an(一个)”在本文中用于指代冠词的语法对象中的一个或多个(即,至少一个)。举例来说,“一个要素”是指一个要素或多个要素,例如,多个要素。

[0075] 术语“包括”在本文中用于表示短语“包括但不限于”,并且可与短语“包括但不限于”互换地使用。

[0076] 除非上下文另有明确说明,术语“或”在本文中用于意指“和/或”并且可与术语“和/或”互换地使用。例如,“有义链或反义链”应理解为“有义链或反义链,或有义链和反义链”

[0077] 术语“约”在本文中用于表示在本领域的典型公差范围内的。例如,“约”可以理解为与平均值相差约2个标准偏差。在某些实施方案中,“约”是指 $\pm 10\%$ 。在某些实施方案中,“约”是指 $\pm 5\%$ 。当“约”出现在一系列数字或范围之前时,应当理解,“约”可以修饰该系列或范围中的每个数字。

[0078] 如从上下文中可以清楚看出的,在数字或一系列数字之前的术语“至少”、“不少于”或“或大于”应理解为包括与术语“至少”相邻的数字,以及在逻辑上可包括的所有后续数字或整数。例如,核酸分子中的核苷酸数必须是整数。例如,“21个核苷酸的核酸分子的至少至少19个核苷酸”是指19、20或21个核苷酸具有指定的性质。当“至少”出现在一系列数字或范围之前时,应当理解,“至少”可以修饰该系列或范围中的每个数字。

[0079] 如本文所用,“不超过”或“小于”被理解为从上下文来看符合逻辑的与该短语相邻的值和在逻辑上更小的值或整数,到零为止。例如,具有“不超过2个核苷酸”的突出的双链体具有2、1或0个核苷酸突出。当“不超过”出现在一系列数字或范围之前时,应当理解,“不超过”可以修饰该系列或范围中的每个数字。如本文所用,范围包括上限和下限两者。

[0080] 如本文所用,检测方法可以包括确定存在的分析物的量低于该方法的检测水平。

[0081] 在所指示的靶位点与有义链或反义链的核苷酸序列之间存在矛盾的情况下,以所

指示的序列优先。

[0082] 在序列与其在转录本或其他序列上所指示的位点之间存在矛盾的情况下,以在说明书中所提及的核苷酸序列优先。

[0083] 如本文所用,术语“KHK”是指编码己酮糖激酶的公知的基因,也指代其蛋白质产物。

[0084] KHK(己酮糖激酶)基因位于染色体2p23上,编码己酮糖激酶(也被称为果糖激酶)。KHK是一种磷酸转移酶,以醇为磷酸受体。KHK属于糖类激酶的核糖激酶家族(Trinh et al., ACTA Cryst., D65:201-211)。已经鉴定了己酮糖激酶的两亚型,KHK-A(多种a)和KHK-C(多种b),它们由全长mRNA的选择性剪接产生。KHK-C mRNA高水平表达,主要在肝脏、肾脏和小肠中。KHK-C与果糖结合的 K_m 值比KHK-A的低得多,因此能高效磷酸化膳食果糖。

[0085] 人KHK mRNA转录本的序列可见于例如GenBank登录号GI:1370477611(变体10, XM_017004061.1; SEQ ID NO:1; 反向互补序列, SEQ ID NO:2)。

[0086] 人KHK mRNA转录本的序列可见于例如GenBank登录号GI:1370477602(变体1, XM_006712008.4; SEQ ID NO:3; 反向互补序列, SEQ ID NO:4)。

[0087] 人KHK mRNA转录本的序列可见于例如GenBank登录号GI:1370477603(变体2, XM_006712009.4; SEQ ID NO:5; 反向互补序列, SEQ ID NO:6)。

[0088] 人KHK mRNA转录本的序列可见于例如GenBank登录号GI:1370477604(变体3, XM_005264294.4; SEQ ID NO:7; 反向互补序列, SEQ ID NO:8)。

[0089] 人KHK mRNA转录本的序列可见于例如GenBank登录号GI:1370477605(变体4, XM_017004060.2; SEQ ID NO:9; 反向互补序列, SEQ ID NO:10)。

[0090] 人KHK mRNA转录本的序列可见于例如GenBank登录号GI:1370477606(变体5, XM_006712010.4; SEQ ID NO:11; 反向互补序列, SEQ ID NO:12)。

[0091] 人KHK mRNA转录本的序列可见于例如GenBank登录号GI:1370477607(变体6, XM_006712011.4; SEQ ID NO:13; 反向互补序列, SEQ ID NO:14)。

[0092] 人KHK mRNA转录本的序列可见于例如GenBank登录号GI:1370477608(变体7, XM_006712012.4; SEQ ID NO:15; 反向互补序列, SEQ ID NO:16)。

[0093] 人KHK mRNA转录本的序列可见于例如GenBank登录号GI:1370477609(变体8, XM_005264296.4; SEQ ID NO:17; 反向互补序列, SEQ ID NO:18)。

[0094] 人KHK mRNA转录本的序列可见于例如GenBank登录号GI:1370477610(变体9, XM_006712013.4; SEQ ID NO:19; 反向互补序列, SEQ ID NO:20)。

[0095] 人KHK mRNA转录本的序列可见于例如GenBank登录号GI:1370477612(变体11, XM_006712014.4; SEQ ID NO:21; 反向互补序列, SEQ ID NO:22)。

[0096] 人KHK mRNA转录本的序列可见于例如GenBank登录号GI:1370477613(变体12, XM_005264298.4; SEQ ID NO:23; 反向互补序列, SEQ ID NO:24)。

[0097] 人KHK-C mRNA转录本的序列可见于例如GenBank登录号GI:1519473652(变体b, NM_006488.3; SEQ ID NO:25; 反向互补序列, SEQ ID NO:26)。

[0098] 人KHK-A mRNA转录本的序列可见于例如GenBank登录号GI:1676318137(变体A, NM_000221.3; SEQ ID NO:27; 反向互补序列, SEQ ID NO:28)。

[0099] 小鼠(*Mus musculus*)KHK mRNA转录本的序列可见于例如GenBank登录号GI:

887229617 (变体1, NM_001310524.1; SEQ ID NO:29; 反向互补序列, SEQ ID NO:30)。

[0100] 大鼠 (*Rattus norvegicus*) KHK mRNA转录本的序列可见于例如GenBank登录号GI:126432547 (NM_031855.3; SEQ ID NO:31; 反向互补序列, SEQ ID NO:32)。

[0101] 兔 (*Oryctolagus cuniculus*) KHK mRNA转录本的序列可见于例如GenBank登录号GI:1040208599 (变体2, XM_017340872.1; SEQ ID NO:33; 反向互补序列, SEQ ID NO:34)。

[0102] 猕猴 (*Macaca mulatta*) KHK mRNA转录本的序列可见于例如GenBank登录号GI:1622855994 (变体1, XM_015111942.2; SEQ ID NO:35; 反向互补序列, SEQ ID NO:36)。

[0103] 更多关于KHK的信息可见于www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3795。

[0104] KHK mRNA序列的其他实例可通过公开数据库获得, 例如GenBank、UniProt、OMIM和猕猴属基因组计划网站。

[0105] 如本文所用, 术语“KHK”也指KHK基因的天然出现的DNA序列变异, 例如KHK基因中的单核苷酸多态性 (SNP)。可以通过www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/的dbSNP数据库找到KHK DNA序列中的示例性SNP。

[0106] 示例性的KHK核苷酸序列也可见于SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:36。SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34和36分别是SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33和35的反向互补序列。

[0107] 自本申请的提交日起, 每个前述GenBank登录号和基因数据库号的全部内容均通过引用并入本文。

[0108] 如本文所用, “靶序列”指在己酮糖激酶基因转录期间形成的mRNA分子的核苷酸序列的连续部分, 包括作为初级转录产物的RNA加工产物的mRNA。序列的靶部分至少足够长以在KHK基因的转录过程中形成的mRNA分子的核苷酸序列部分或其附近用作iRNA引导裂解的底物。在一个实施方案中, 靶序列在KHK的蛋白质编码区域内。

[0109] 靶序列的长度可以是约19至36个核苷酸, 例如约19至30个核苷酸。例如, 靶序列的长度可以是约19至30个核苷酸、19至30、19至29、19至28、19至27、19至26、19至25、19至24、19至23、19至22、19至21、19至20、20至30、20至29、20至28、20至27、20至26、20至25、20至24、20至23、20至22、20至21、21至30、21至29、21至28、21至27、21至26、21至25、21至24、21至23或21至22个核苷酸。在一些实施方案中, 靶序列的长度为约19至约30个核苷酸。在其他实施方案中, 靶序列的长度为约19至约25个核苷酸。在其他实施方案中, 靶序列的长度为约19至约23个核苷酸。在一些实施方案中, 靶序列的长度为约21至约23个核苷酸。介于上文列举的范围及长度之间的范围及长度也被认为是本发明的一部分。

[0110] 如本文所用, 术语“包含序列的链”是指包含核苷酸链的寡核苷酸, 其中所述核苷酸通过参照使用标准核苷酸命名法的序列来描述。

[0111] 通常, “G”、“C”、“A”、“T”及“U”各自分别代表含有鸟嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤、胸腺嘧啶及尿嘧啶作为碱基的核苷酸。然而, 应当理解, 术语“核糖核苷酸”或“核苷酸”亦可指经修饰的核苷酸, 如下文进一步详述的, 或代理替换部分 (surrogate replacement moiety) (参见, 例如表1)。技术人员熟知, 鸟嘌呤、胞嘧啶、腺嘌呤及尿嘧啶可以被其他部分替换而基本上不改变包含带有此替换部分的核苷酸的寡核苷酸的碱基配对特性。例如但不限于, 包含肌苷作为其碱基的核苷酸可与含有腺嘌呤、胞嘧啶或鸟嘌呤的核苷酸进行碱基配对。因此, 本发明表征的dsRNA的核苷酸序列中的含有尿嘧啶、鸟嘌呤或腺嘌呤的核苷酸可被替换为

含有例如肌苷的核苷酸。在另一实例中,寡核苷酸中任意位置的腺嘌呤及胞嘧啶可分别被替换为鸟嘌呤及尿嘧啶,以与靶标mRNA形成G-U摇摆(Wobble)碱基配对。含有此类替换部分的序列适用于本发明表征的组合物及方法。

[0112] 如本文中可互换使用的,术语“iRNA”、“RNAi剂”、“iRNA剂”、“RNA干扰剂”是指含有如本文中术语所定义的RNA的剂,其通过RNA诱导的沉默复合物(RISC)途径介导RNA转录本的靶向裂解。iRNA通过被称为RNA干扰(RNAi)的过程引导mRNA的序列特异性降解。iRNA调节例如抑制细胞中的己酮糖激酶基因的表达,所述细胞是例如受试者(如哺乳动物受试者)体内的细胞。

[0113] 在一个实施方案中,本发明的RNAi剂包括单链RNA,其与靶RNA序列(例如己酮糖激酶靶mRNA序列)相互作用,以引导该靶RNA的裂解。不欲受缚于理论,据信,被引入细胞内的长双链RNA通过被称为Dicer的III型核酸内切酶分解成siRNA(Sharp et al. (2001) Genes Dev. 15:485)。Dicer,一种核糖核酸酶III样酶,其将dsRNA加工成19至23个碱基对的短干扰RNA,该短干扰RNA具有特征性的二碱基3'突出(Bernstein, et al., (2001) Nature 409: 363)。然后将siRNA整合到RNA诱导的沉默复合物(RISC)中,在其中一种或多种解旋酶解开siRNA双链体,使得互补的反义链能够引导靶向识别(Nykanen, et al., (2001) Cell 107: 309)。在与合适的靶mRNA结合后,RISC内的一种或多种核酸内切酶裂解靶标以诱导沉默(Elbashir, et al., (2001) Genes Dev. 15:188)。因此,在一个方面,本发明涉及一种在细胞内产生的单链RNA(siRNA),其促进RISC复合物的形成以有效沉默靶基因,即己酮糖激酶(KHK)基因。因此,在本文中,术语“siRNA”也用于指代如上所述的iRNA。

[0114] 在某些实施方案中,RNAi剂可以是单链siRNA(ssRNAi),其被引入细胞或有机体内以抑制靶mRNA。单链RNAi剂与RISC核酸内切酶Argonaute 2结合,然后后者裂解靶mRNA。单链siRNA通常为15至30个核苷酸且经化学修饰。单链siRNA的设计及测试描述于美国专利第8,101,348号及Lima et al., (2012) Cell 150:883894中,这些文献各自的全部内容通过引用而并入本文。本文中描述的任意反义核苷酸序列可用作本文所述单链siRNA或通过由Lima et al., (2012) Cell 150:883-894中描述的方法进行化学修饰后再使用。

[0115] 在某些实施方案中,用于本发明的组合物、用途和方法中的“iRNA”是双链RNA,在本文中也称为“双链RNA剂”、“双链RNA(dsRNA)分子”、“dsRNA剂”或“dsRNA”。术语“dsRNA”是指具有双链体结构的核糖核酸分子的复合体,该双链体结构包含两条反向平行且基本互补的核酸链,这两条核酸链是指具有相对于靶RNA,即己酮糖激酶(KHK)基因的“有义”定向及“反义”定向。在本发明的一些实施方案中,双链RNA(dsRNA)通过转录后基因沉默机制(在本文中被称作RNA干扰或RNAi)触发靶RNA(例如mRNA)的降解。

[0116] 通常,dsRNA分子的每条链的大部分核苷酸是核糖核苷酸,但如本文中所详述的,每条链或双链还可包括一个或多个非核糖核苷酸,如脱氧核糖核苷酸或经修饰的核苷酸。此外,如本说明书所用,“iRNA”可包括具有化学修饰的核糖核苷酸;iRNA可包括在多个核苷酸上的实质性修饰。

[0117] 如本文所用,术语“经修饰的核苷酸”是指独立地具有经修饰的糖部分、经修饰的核苷酸间键合、或经修饰的核酸碱基或其任意组合的核苷酸。因此,术语“经修饰的核苷酸”涵盖了核苷酸间键合、糖部分或核酸碱基的例如官能基或原子的取代、添加或移除。适用于本发明的剂中的修饰包括本文公开或本领域已知的所有类型的修饰。出于本说明书和权利

要求书的目的,用于siRNA型分子中的任何此类修饰都包括在“iRNA”或“RNAi剂”中。

[0118] 在本公开的某些实施方案中,将脱氧核苷酸(其被认为是核苷酸的天然存在形式)(如果存在)包含在RNAi剂中可以被认为构成了经修饰的核苷酸。

[0119] 双链体区域可以是允许所需的靶RNA通过RISC途径特异性降解的任意长度,并且长度可以在约19至36个碱基对的范围中,例如,约19至30个碱基对的长度,例如,约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个碱基对的长度,例如约19至30、19至29、19至28、19至27、19至26、19至25、19至24、19至23、19至22、19至21、19至20、20至30、20至29、20至28、20至27、20至26、20至25、20至24、20至23、20至22、20至21、21至30、21至29、21至28、21至27、21至26、21至25、21至24、21至23、或21至22个碱基对的长度。在某些实施方案中,双链体区域的长度为19至21个碱基对,例如长度为21个碱基对。介于上文列举的范围及长度的间的范围及长度亦被认为是本公开的一部分。

[0120] 形成双链体结构的两条链可以是一个较大RNA分子的不同部分,或者它们可以是单独的RNA分子。当两条链是一个较大分子的一部分,并因此而通过在一条链的3'端与相对的另一条链的5'端的之间的不间断核苷酸链相连接形成该双链体结构,则该连接RNA链被称为“发夹环”。发夹环可包含至少一个未配对的核苷酸。在一些实施方案中,发夹环可包含至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、23或更多个未配对的核苷酸。在一些实施方案中,发夹环可以是10个或更少的核苷酸。在一些实施方案中,发夹环可以是8个或更少的未配对的核苷酸。在一些实施方案中,发夹环可以是4至10个未配对的核苷酸。在一些实施方案中,发夹环可以是4至8个核苷酸。

[0121] 在某些实施方案中,双链寡聚化合物的两条链可以连接在一起。两条链可以在两端相互连接,也可以仅在一端相互连接。通过一端连接是指第一条链的5'端连接到第二条链的3'端,或者第一条链的3'端连接到第二条链的5'端。当两条链在两端相互连接时,第一条链的5'端连接到第二条链的3'端,第一条链的3'端连接到第二条链的5'端。这两条链可以通过寡核苷酸接头连接在一起,包括但不限于(N)_n;其中N独立地是经修饰的核苷酸或未修饰的核苷酸,n是3至23。在一些实施方案中,n是3至10,例如3、4、5、6、7、8、9或10。在一些实施方案中,寡核苷酸接头选自GNRA、(G)₄、(U)₄和(dT)₄,其中N是经修饰的核苷酸或未修饰的核苷酸,R是经修饰的嘌呤核苷酸或未修饰的嘌呤核苷酸。接头中的一些核苷酸可以参与到与接头中的其他核苷酸的碱基对相互作用中。两条链也可以通过非核苷接头(例如本文所述的接头)连接在一起。本领域技术人员将会理解,本文所述的任意寡核苷酸化学修饰或变体都可以用于寡核苷酸接头。

[0122] 发夹型和哑铃型寡聚化合物将具有等于或至少14、15、15、16、17、18、19、29、21、22、23、24或25个核苷酸对的双链体区域。双链体区域的长度可以等于或小于200、100或50。在一些实施方案中,双链体区域的长度范围为15至30、17至23、19至23和19至21个核苷酸对。

[0123] 发夹寡聚化合物可以具有单链突出或末端未配对区域,在一些实施方案中,所述单链突出或末端未配对区域是在3'端,在一些实施方案中,所述单链突出或末端未配对区域是在发夹的反义侧。在一些实施方案中,突出的长度为1至4个核苷酸,更通常为2至3个核苷酸。在本文中,可诱导RNA干扰的发夹寡聚化合物也被称为“shRNA”。

[0124] 当dsRNA的两条基本互补的链是由单独的RNA分子组成时,那些分子不必要是共价连接的,但可以是共价连接的。当两条链通过一条链的3'端与相对的另一条链的5'端之间的未中断核苷酸链来形成双链体结构以外的方式进行共价连接,则该连接结构被称为“接头”。RNA链可具有相同数目或不同数目的核苷酸。碱基对的最大数目是dsRNA的最短链中的核苷酸数减去双链体中存在的任意突出的数目。除了双链体结构外,RNAi可包含一个或多个核苷酸突出。在RNAi剂的一个实施方案中,至少一条链包含至少1个核苷酸的3'突出。在另一实施方案中,至少一条链包含至少2个核苷酸,例如2、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14或15个核苷酸的3'突出。在其它实施方案中,RNAi剂的至少一条链包含至少1个核苷酸的5'突出。在某些实施方案中,至少一条链包含至少2个核苷酸,例如2、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14或15个核苷酸的5'突出。在其它实施方案中,RNAi剂一条链的3'端和5'端都包含至少1个核苷酸的突出。

[0125] 在某些实施方案中,本发明的iRNA剂是dsRNA,其每条链包含19至23个核苷酸,其与靶RNA序列例如己酮糖激酶(KHK)基因相互作用以引导靶RNA的裂解。

[0126] 在一些实施方案中,本发明的iRNA是24至30个核苷酸的dsRNA,其与靶RNA序列例如KHK靶mRNA序列相互作用以引导靶RNA的裂解。

[0127] 如本文所用,术语“核苷酸突出”指从双链iRNA的双链体结构凸出的至少一个未配对的核苷酸。例如,当dsRNA的一条链的3'端延伸到超过另一条链的5'端,或反之亦然,则存在核苷酸突出。dsRNA可包含至少一个核苷酸的突出;或者该突出可包含至少两个核苷酸、至少三个核苷酸、至少四个核苷酸、至少五个核苷酸或更多个核苷酸。核苷酸突出可包含核苷酸/核苷类似物或由核苷酸/核苷类似物组成,其中该核苷酸/核苷类似物包括脱氧核苷酸/核苷。一个或多个突出可位于有义链、反义链或其任意组合上。此外,突出的一个或多个核苷酸可存在于dsRNA的反义链或有义链的5'端、3'端或两端。

[0128] 在dsRNA的一个实施方案中,至少一条链包含至少1个核苷酸的3'突出。在另一实施方案中,至少一条链包含至少2个核苷酸的3'突出,例如2、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14或15个核苷酸的3'突出。在其它实施方案中,RNAi剂的至少一条链包含至少1个核苷酸的5'突出。在某些实施方案中,至少一条链包含至少2个核苷酸的5'突出,例如2、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14或15个核苷酸的5'突出。在其它实施方案中,RNAi剂一条链的3'端和5'端都包含至少1个核苷酸的突出。

[0129] 在一个实施方案中,dsRNA的反义链在3'-端或5'-端具有1至10个核苷酸的突出,例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷酸的突出。在一个实施方案中,dsRNA的有义链在3'-端或5'-端具有1至10个核苷酸的突出,例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷酸的突出。在另一实施方案中,该突出中的一个或多个核苷酸被核苷硫代磷酸替代。

[0130] 在某些实施方案中,dsRNA的反义链在3'-端或5'-端具有1至10个核苷酸的突出,例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个核苷酸的突出。在某些实施方案中,位于有义链或反义链或两者中的突出可包含大于10个核苷酸的延伸长度,例如,1至30个核苷酸、2至30个核苷酸、10至30个核苷酸、10至25个核苷酸、10至20个核苷酸或10至15个核苷酸的长度。在某些实施方案中,延伸的突出位于双链体的有义链。在某些实施方案中,延伸的突出存在于双链体的有义链的3'端。在某些实施方案中,延伸的突出存在于双链体的有义链的5'端。在某些实施方案中,延伸的突出位于双链体的反义链。在某些实施方案中,延伸的突出存在于双链体的

反义链的3'端。在某些实施方案中,延伸的突出存在于双链体的反义链的5'端。在某些实施方案中,延伸的突出中的一个或多个核苷酸被替换为核苷硫代磷酸酯。在某些实施方案中,突出包括自我互补的部分,使得该突出能够形成在生理学条件下稳定的发夹结构。

[0131] “钝”或“钝端”是指在双链RNA剂的末端没有未配对的核苷酸,即,没有核苷酸突出。“钝端”双链RNA剂在其整个长度上都是双链,即,在其分子的任一端均没有核苷酸突出。本发明的RNAi剂包括在一端没有核苷酸突出(即具有一个突出和一个钝端的剂)或在任一端均没有核苷酸突出的RNAi剂。大多数情况下,此类分子将于其整个长度上都是双链的。

[0132] 术语“反义链”或“引导链”是指iRNA例如dsRNA的链,其包括与靶序列(例如KHK mRNA)基本上互补的区域。

[0133] 如本文所用,术语“互补性区域”指反义链上的与序列如本文所定义的靶标序列(如己酮糖激酶核苷酸序列)基本上互补的区域。如果互补性区域与靶标序列不完全互补,则错配可存在于分子的内部区域或末端区域。通常,最耐受的错配存在于末端区域内,如在iRNA的5'端或3'端的5、4或3个核苷酸内。在一些实施方案中,本发明的双链RNA剂包括反义链中的核苷酸错配。在一些实施方案中,本发明的双链RNA剂的反义链包括不超过4个与靶mRNA的错配,例如,反义链包括4、3、2、1或0个与靶mRNA的错配。在一些实施方案中,本发明的双链RNA剂的反义链包括不超过4个与有义链的错配,例如,反义链包括4、3、2、1或0个与有义链的错配。在一些实施方案中,本发明的双链RNA剂包括有义链中的核苷酸错配。在一些实施方案中,本发明的双链RNA剂的有义链包括不超过4个与反义链的错配,例如,有义链包括4、3、2、1或0个与反义链的错配。在一些实施方案中,核苷酸错配位于例如自iRNA 3'端起起的5、4、3个核苷酸内。在另一实施方案中,核苷酸错配位于例如iRNA剂的3'端核苷酸中。在一些实施方案中,错配不在种子区域中。

[0134] 因此,本文所述的RNAi剂可以包含与靶序列的一个或多个错配。在一个实施方案中,本文所述的RNAi剂包含不超过3个错配(即3、2、1或0个错配)。在一个实施方案中,本文所述的RNAi剂包含不超过2个错配。在一个实施方案中,本文所述的RNAi剂包含不超过1个错配。在一个实施方案中,本文所述的RNAi剂包含0个错配。在某些实施方案中,如果RNAi剂的反义链含有与靶序列的错配,则可任选地将该错配限制在距互补性区域的5'端或3'端的最后5个核苷酸内。例如,在此类实施方案中,对于23个核苷酸的RNAi剂,与KHK基因区域互补的链通常在中心的13个核苷酸内不含任何错配。本文所述的方法或本领域已知的方法可用于确定含有与靶序列错配的RNAi剂是否能有效抑制KHK基因的表达。考虑具有错配的RNAi剂在抑制KHK基因表达中的效力是重要的,尤其是如果已知KHK基因中的特定互补性区域在群体中具有多态性序列变异。

[0135] 如本文所用,术语“有义链”或“过客链”是指iRNA的链,其包括与本文所定义的反义链区域基本上互补的区域。

[0136] 如本文所用,“基本上所有核苷酸都经修饰”是大部分但不是全部都经修饰,且可以包括不超过5、4、3、2或1个未修饰的核苷酸。

[0137] 如本文所用,术语“裂解区域”是指紧邻裂解位点的区域。裂解位点是靶标上发生裂解的位点。在一些实施方案中,裂解区域包含位于裂解位点任一端且紧邻该裂解位点的三个碱基。在一些实施方案中,裂解区域包含位于裂解位点任一端且紧邻该裂解位点的两个碱基。在一些实施方案中,裂解位点特异性地出现在反义链的核苷酸10和11所结合的位

点,且裂解区域包含核苷酸11、12及13。

[0138] 如本文所用,除非另有说明,当术语“互补”被用来描述第一核苷酸序列和第二核苷酸序列的关系时,正如技术人员所理解的那样,其是指包含该第一核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷酸在特定条件下与包含该第二核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷酸杂交并形成双链体结构的能力。此类条件可以是例如严格条件,其中严格条件可包括:400mM NaCl, 40mM PIPES pH 6.4, 1mM EDTA, 50℃或70℃,持续12至16小时,然后进行洗涤(参见,例如,“Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Sambrook, et al. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press)。也可施加其他条件,例如可在生物体内遇到的生理学相关条件。技术人员将能够根据所杂交的核苷酸的最终应用来确定最适用于两个序列的互补性测试的条件设置。

[0139] 如本文所述的iRNA如dsRNA内的互补序列包括包含第一核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷酸与包含第二核苷酸序列的寡核苷酸或多核苷酸在一个或两个核苷酸序列的全长碱基配对。在本文中,此类序列可被称为彼此是“完全互补的”。然而,在本文中,如果第一序列相对于第二序列被称为是“基本互补的”,则这两个序列可以是完全互补的,或在杂交形成多达30个碱基对的双链体时,它们可形成一个或多个但通常不超过5、4、3或2个错配的碱基对,同时保留在最适于其最终应用(例如,在体外或体内抑制基因的表达)的条件下杂交的能力。然而,如果两个寡核苷酸被设计为在杂交时形成一个或多个单链突出,则就确定互补性而言,此类突出不应被视为错配。例如,包含一个长度为21个核苷酸的寡核苷酸和另一个长度为23个核苷酸的寡核苷酸的dsRNA,其中较长的核苷酸包含一个与较短的核苷酸完全互补的21个核苷酸的序列,出于本文所述目的,其仍可被称为是“完全互补的”。

[0140] 如本文所用,“互补的”序列也可包括非Watson-Crick碱基对或由非天然核苷酸及经修饰的核苷酸形成的碱基对,或完全由非Watson-Crick碱基对或由非天然核苷酸及经修饰的核苷酸形成的碱基对形成,只要满足上述关于它们的杂交能力的要求。此类非Watson-Crick碱基对包括但不限于G:U摇摆或Hoogsteen碱基配对。

[0141] 在本文中,术语“互补的”、“完全互补的”及“基本互补的”可用于描述dsRNA的有义链与反义链之间的碱基匹配,或两个寡核苷酸或多核苷酸之间的碱基匹配,例如双链RNA剂的反义链与靶标序列之间的碱基匹配,如可从其使用的上下文中将理解的。

[0142] 如本文所用,与信使RNA (mRNA) 的“至少一部分是基本上互补的”多核苷酸是指与感兴趣的mRNA (例如,编码己酮糖激酶基因的mRNA) 的连续部分基本上互补的多核苷酸。例如,如果多核苷酸序列与编码己酮糖激酶基因的mRNA的不间断部分是基本上互补的,则该多核苷酸与己酮糖激酶mRNA的至少一部分是互补的。

[0143] 因此,在一些实施方案中,本文公开的反义多核苷酸与靶KHK序列是完全互补的。

[0144] 在其它实施方案中,本文公开的反义多核苷酸与靶KHK序列是基本上互补的,并且包含连续核苷酸序列,该连续核苷酸序列在其全长上与下列核苷酸序列的等同区域是至少80%互补的:SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33或35中的任何一个,或SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33或35中的任一个的片段,例如是约85%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%或约99%互补的。

[0145] 在一些实施方案中,本文公开的反义多核苷酸与靶KHK序列的片段是基本上互补

的,并且包含连续核苷酸序列,该连续核苷酸序列在其全长上与选自SEQ ID NO:1的核苷酸943至965、788至810、734至756、1016至1038、1013至1035、1207至1229、1149至1171、574至596、1207至1229或828至850的SEQ ID NO:1的片段是至少80%互补的,例如是约85%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%或约99%互补的。

[0146] 在其它实施方案中,本文公开的反义多核苷酸与靶KHK序列是基本上互补的,并且包含连续核苷酸序列,该连续核苷酸序列在其全长上与表2-表5中任一表中的任一有义链核苷酸序列或表2-表5中任一表中的任一有义链核苷酸序列的片段是至少约80%互补的,例如是约85%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或100%互补的。

[0147] 在一个实施方案中,本公开的RNAi剂包含与反义多核苷酸基本互补的有义链,该反义多核苷酸又反过来与靶KHK序列相同,并且其中有义链多核苷酸包含连续核苷酸序列,该连续核苷酸序列在其全长上与下列核苷酸序列的等同区域是至少80%互补的:SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34或36,或SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34或36中任一个的片段,例如是约85%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或100%互补的。

[0148] 在一些实施方案中,本发明的iRNA包含与反义多核苷酸基本互补的有义链,该反义多核苷酸又反过来与靶己酮糖激酶序列是互补的,并且其中有义链多核苷酸包含连续核苷酸序列,该连续核苷酸序列在其全长上与表2-表5中任一表中的任一反义链核苷酸序列或表2-表5任一表中任一反义链核苷酸序列的片段是至少约80%互补的,例如是约85%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或100%互补的。

[0149] 在某些实施方案中,有义链和反义链选自下列任一双链体:AD-252498.1、AD-252339.1、AD-252285.1、AD-252531.1、AD-254265.1、AD-254403.1、AD-252627.1、AD-252146.1、AD-252666.1和AD-252379.1。

[0150] 在一些实施方案中,双链iRNA剂的双链区域的长度等于或至少为10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、23、24、25、26、27、28、29、30或更多个核苷酸对。

[0151] 在一些实施方案中,双链iRNA剂的反义链的长度等于或至少为14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、23、24、25、26、27、28、29或30个核苷酸。

[0152] 在一些实施方案中,双链iRNA剂的有义链的长度等于或至少为10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、23、24、25、26、27、28、29或30个核苷酸。

[0153] 在一个实施方案中,双链iRNA剂的有义链和反义链的长度各自为15至30个核苷酸。

[0154] 在一个实施方案中,双链iRNA剂的有义链和反义链的长度各自为19至25个核苷酸。

[0155] 在一个实施方案中,双链iRNA剂的有义链和反义链的长度各自为21至23个核苷酸。

[0156] 在一个实施方案中,iRNA剂的有义链长度为21个核苷酸,反义链长度为23个核苷酸,其中所述链形成21个连续碱基对的双链区域,其在3'-端具有2个核苷酸长的单链突出。

[0157] 在一些实施方案中,每条链的大多数核苷酸是核糖核苷酸,但是如本文详细描述

的,每条链或两条链也可以包含一个或多个非核糖核苷酸,例如脱氧核糖核苷酸和/或经修饰的核苷酸。此外,“iRNA”可以包括经化学修饰的核糖核苷酸。此类修饰可包括本文公开的或本领域已知的所有类型的修饰。出于本说明书和权利要求的目的,iRNA分子中使用的任何此类修饰都包括在“iRNA”中。

[0158] 在本公开的某些实施方案中,将脱氧核苷酸(如果存在)包含在RNAi剂中可以被认为是构成了经修饰的核苷酸。

[0159] 在本发明的一个方面,用于本发明的方法和组合物的剂是通过反义抑制机制来抑制靶mRNA的单链反义寡核苷酸分子。该单链反义寡核苷酸分子与靶mRNA内的序列是互补的。该单链反义寡核苷酸可以通过与mRNA的碱基配对并从物理上阻碍翻译机制从而以化学计量学方式抑制翻译,参见Dias,N.et al.,(2002) Mol Cancer Ther 1:347-355。单链反义寡核苷酸分子的长度可以是约14至约30个核苷酸,并且具有与靶序列互补的序列。例如,单链反义寡核苷酸分子可以包含来自本文所述反义序列中任一序列的至少约14、15、16、17、18、19、20或更多个连续核苷酸的序列。

[0160] 在一个实施方案中,KHK基因表达的至少部分抑制是通过第一细胞或第一组细胞(在其中KHK基因被转录,并且其已经被处理使得KHK基因的表达被抑制)中分离或检测到的KHK mRNA的量相对于基本上与第一细胞或第一组细胞相同但未经如是处理的第二细胞或第二组细胞(对照细胞)的减少来评估的。抑制程度可以表示为:

$$[0161] \quad \frac{(\text{对照细胞中的mRNA}) - (\text{经处理的细胞中的mRNA})}{(\text{对照细胞中的mRNA})} \cdot 100\%$$

[0162] 本文使用的短语“使细胞与iRNA接触”,例如dsRNA,包括通过任意可能的方式与细胞接触。使细胞与iRNA接触包括使细胞与iRNA在体外接触或使细胞与iRNA在体内接触。接触可直接或间接地完成。因此,例如,iRNA可通过方法执行人使其与细胞进行物理接触,或者,可将iRNA置于将允许或导致其随后与细胞接触的条件下。

[0163] 可以通过,例如,将细胞与iRNA一起孵育来完成在体外与细胞的接触。在体内与细胞接触可以通过例如将iRNA注射至细胞所在的组织内或邻近该组织处,或通过将iRNA注射至另一区域如血流或皮下空间内,从而使得该剂将随后到达待接触的细胞所在的组织来完成。例如,iRNA可含有配体(如GalNAc)或与配体偶联,该配体能够引导iRNA至感兴趣的位点如肝脏。体外接触方法与体内接触方法的组合也是可以的。例如,细胞可在体外与iRNA接触,并随后移植到受试者体内。

[0164] 在某些实施方案中,使细胞与iRNA接触包括,通过促进或影响至该细胞内的摄取或吸收而“将iRNA引入”或“将iRNA递送至细胞内”。iRNA的吸收或摄取可通过无辅助的扩散或主动的细胞过程发生,或通过辅助剂或辅助装置发生。将iRNA引入细胞可以是体外的或体内的。例如,对于体内引入,可将iRNA注射到组织部位或将其全身性施用。体外引入细胞包括本领域中已知的方法,如电穿孔及脂质转染。更多方法描述于下文中或在本领域中是已知的。

[0165] 术语“脂质纳米颗粒”或“LNP”是包含脂质层的囊泡,该脂质层封装有药学活性分子如核酸分子如iRNA或转录iRNA的质粒。LNP描述于,例如,美国专利第6,858,225号、第6,815,432号、第8,158,601号及第8,058,069号,其全部内容通过引用并入本文。

[0166] 如本文所用，“受试者”是内源地或异源地表达靶标基因的动物如哺乳动物，包括灵长类动物（例如人、非人灵长类动物例如猴和黑猩猩）、非灵长类动物（诸如牛、猪、马、山羊、兔、绵羊、仓鼠、豚鼠、猫、狗、大鼠、或小鼠）或禽类。在一个实施方案中，受试者是人，例如因疾病或病症正接受治疗或正被评估的人，而该疾病或病症将受益于KHK表达减少；有患将受益于KHK表达的减少的疾病或病症风险的人；患有将受益于KHK表达减少的疾病或病症的人；或因将受益于如本文所述的KHK表达降低的疾病或病症而正在进行治疗的人。在一些实施方案中，受试者是女性。在在些实施方案中，受试者是男性。在一个实施方案中，受试者是成人受试者。在其他实施方案中，受试者是儿童受试者。

[0167] 如本文所用,术语“治疗/处理(treating)”或“治疗/处理(treatment)”是指有益的或期望的结果,例如减少受试者中KHK相关病症的至少一种体征或症状。治疗也包括减少与不希望的KHK表达相关的一种或多种体征或症状;减少不希望的KHK活化或稳定的程度;改善或减轻不希望的KHK活化或稳定。“治疗”也可以指与没有治疗时的预期生存期相比,延长生存期。

[0168] 在受试者的KHK水平或疾病标志物或症状的上下文中,术语“较低”是指该水平在统计学上的显著降低。降低可以是,例如,至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多。在某些实施方案中,降低是至少20%。在某些实施方案中,疾病标志物例如蛋白质或基因表达水平的降低是至少50%。在受试者中的KHK水平的上下文中,“较低”被降低到对于无此病症的个体而言正常范围内可接受的水平。在某些实施方案中,靶标的表达被正常化,即,朝着对于未患这种病症的个体而言正常范围内可接受的水平或降低至对于未患这种病症的个体而言正常范围内可接受的水平,例如体重、血压或血清脂质水平的正常化。如本文所用,受试者中的“较低”可指受试者细胞中基因表达或蛋白质产生的降低,而不要求在受试者所有细胞或组织中表达的降低。例如,如本文所用,受试者中的降低可包括在受试者肝脏中基因表达或蛋白质产生的降低。

[0169] 术语“较低”也可用于使疾病或病状的症状正常化,即降低患有KHK相关疾病的受试者的水平与未患有KHK相关疾病的正常受试者的水平之间的差异。例如,如果正常体重为70公斤的受试者在治疗前体重为90公斤(超重20公斤),在治疗后体重为80公斤(超重10公斤),则受试者的体重向正常体重降低了50% ($10/20 \times 100\%$)。类似地,如果女性的HDL水平从50mg/dL(差)增加到57mg/dL,正常水平为60mg/dL,则受试者先前水平和正常水平之间的差异减少了70% (受试者水平和正常水平之间的10mg/dL的差异减少了7mg/dL, $7/10 \times 100\%$)。如本文所用,如果疾病与症状的升高值有关,“正常”被认为是正常的上限。如果疾病与症状的降低值有关,“正常”被认为是正常的下限。

[0170] 如本文所用,当用于涉及将受益于KHK基因表达的降低或KHK蛋白产生的减少的疾病、病症或其病状时,“预防”或“防止”是指受试者将出现与这种疾病、病症或病状相关的症状的可能性的减少,例如KHK基因表达或KHK活性和果糖代谢增加的体征或症状。不受机理的束缚,已知由KHK催化以形成果糖-1-磷酸的果糖磷酸化不受反馈抑制的调节,这可导致ATP和细胞内磷酸的耗竭、AMP水平增加,从而导致尿酸的产生。此外,果糖-1-磷酸被代谢成甘油醛,甘油醛进入柠檬酸循环,增加乙酰Co-A的产生,刺激脂肪酸合成。与尿酸和脂肪酸合成升高的相关疾病和病状包括,例如,肝病(例如,脂肪肝、包括非酒精性脂肪性肝炎

(NASH)的脂肪性肝炎)、血脂异常(例如,高脂血症、高LDL胆固醇、低HDL胆固醇、高甘油三酯血症、餐后高甘油三酯血症)、血糖控制障碍(例如,与对胰岛素的免疫反应无关的胰岛素抵抗、2型糖尿病)、心血管疾病(例如,高血压、内皮细胞功能障碍)、肾病(例如,急性肾脏病症、肾小管功能障碍、近端小管的促炎性变化、慢性肾病)、代谢综合征、脂质沉积或功能障碍的疾病(例如,脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、肥胖症)、尿酸升高的疾病(例如,高尿酸血症、痛风)和进食障碍,例如对糖的过度渴求。未发展成疾病、病症或病状,或症状发展减缓或与这种疾病、病症或病状相关的共病的减少(例如,在该疾病或病症的临床可接受的级别上减少至少约10%),或体征或症状或疾病进展延迟数天、数周、数月或数年的表现被认为是有效的预防。

[0171] 如本文所用,术语“己酮糖激酶疾病”或“KHK相关疾病”是由KHK基因表达或KHK蛋白产生所引起的或与之相关的疾病或病症。术语“KHK相关疾病”包括将受益于KHK基因表达、复制或蛋白质活性的降低的疾病、病症或病状。KHK相关疾病的非限制性实例包括,例如,肝病(例如,脂肪肝、包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的脂肪性肝炎)、血脂异常(例如,高脂血症、高LDL胆固醇、低HDL胆固醇、高甘油三酯血症、餐后高甘油三酯血症)、血糖控制障碍(例如,与对胰岛素的免疫反应无关的胰岛素抵抗、2型糖尿病)、心血管疾病(例如,高血压、内皮细胞功能障碍)、肾病(例如,急性肾脏病症、肾小管功能障碍、近端小管的促炎性变化、慢性肾病)、代谢综合征、脂质沉积或功能障碍的疾病(例如,脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、肥胖症)、尿酸升高的疾病(例如高尿酸血症、痛风)和进食障碍,例如对糖的过度渴求。本文提供了关于多种疾病或病状的体征和症状的更多细节,这些细节在本领域是众所周知的。

[0172] 在某些实施方案中,KHK相关疾病与尿酸升高有关(例如高尿酸血症、痛风)。

[0173] 在某些实施方案中,KHK相关疾病与脂质水平升高有关(例如,脂肪肝、包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的脂肪性肝炎、血脂异常)。

[0174] 如本文所用,“治疗有效量”旨在包括当将RNAi剂施用给患有KHK相关疾病的受试者时,足以有效治疗该疾病的RNAi剂的量(例如,通过减轻、改善或维持现有疾病或疾病的一种或多种症状)。“治疗有效量”可以根据RNAi剂、剂的施用方式、疾病及其严重程度及治疗的受试者的病史、年龄、体重、家族病史、遗传构成、既往治疗或伴随治疗的类型(如果有)、以及其他个体特征而变化。

[0175] 本文所用的“预防有效量”旨在包括当将RNAi剂施用给患有KHK相关疾病的受试者时,足以预防或缓解该疾病或该疾病的一种或多种症状的RNAi剂的量。缓解疾病包括减缓该疾病的进程或减轻后发疾病的严重程度。“预防有效量”可根据RNAi剂、该剂的施用方式、疾病风险程度及待治疗的患者的病史、年龄、体重、家族病史、遗传构成、既往治疗或伴随治疗的类型(如果有)、以及其他个体特征而变化。

[0176] “治疗有效量”或“预防有效量”还包括以适用于任何治疗的合理效益/风险比率产生一些期望效果的RNAi剂的量。本发明方法中使用的iRNA可以以足以产生适用于这种治疗的合理效益/风险比率的量来施用。

[0177] 如本文所用,短语“药学上可接受的”是指,在合理的医学判断范围内,那些适用于与人类受试者和动物受试者的组织接触而无过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症,即符合合理效益/风险比率的化合物、材料、组合物或剂型。

[0178] 如本文所用,短语“药学上可接受的载体”是指药学上可接受的材料、组合物或载剂(vehicle),如液体填充剂或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、制造助剂(例如,润滑剂、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、或硬脂酸)、或溶剂封装材料,涉及将受试化合物从一个器官或身体的一部分携带或运送至另一器官或身体的另一部分。就与制剂的其他成分兼容且不损害被治疗的受试者而言,每种载体必须是“可接受的”。此类载体是本领域已知的。药学上可接受的载体包括用于通过注射施用的载体。

[0179] 如本文所用,术语“样本”包括从受试者分离出的相似的体液、细胞或组织,以及存在于受试者体内的体液、细胞或组织的集合。生物体液的实例包括血液、血清及浆膜液、血浆、脑脊液、眼液、淋巴液、尿液、唾液等。组织样本可包括来自组织、器官或局部区域的样本。例如,样本可源自特定的器官、器官的一部分、或那些器官内的体液或细胞。在某些实施方案中,样本可源自肝脏(例如,全肝或肝脏的特定区段或肝脏中特定类型的细胞,例如,肝细胞)。在一些实施方案中,“源自受试者的样本”是指从受试者获得的尿液。“源自受试者的样本”可指来自受试者的血液或源自血液的血清或血浆。

[0180] II. 本发明的iRNA

[0181] 本发明提供了抑制己酮糖激酶基因表达的iRNA。在一些实施方案中,iRNA包括用于抑制细胞中KHK基因的表达式的双链核糖核酸(dsRNA)分子,所述细胞是例如受试者体内的细胞,例如哺乳动物体内的细胞,例如易患己酮糖激酶相关病症的人体内的细胞。所述dsRNAi剂包括具有互补性区域的反义链,该互补性区域与在KHK基因表达中形成的mRNA的至少一部分是互补的。互补性区域的长度为约19至30个核苷酸(例如,长度为约30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20或19个核苷酸)。当与表达KHK基因的细胞接触时,iRNA将KHK基因(例如,人类、灵长类、非灵长类或大鼠KHK基因)的表达抑制了至少约50%,如通过例如PCR或基于分支DNA(bDNA)的方法所测定的,或通过基于蛋白质的方法例如通过免疫荧光分析,使用例如蛋白印迹法或流式细胞术所测定的。在一些实施方案中,通过本文实施例中提供的qPCR方法,用其中提供的合适生物细胞系中的siRNA(例如10nM浓度)来测定表达的抑制。在一些实施方案中,通过敲低表达人类基因的啮齿动物(例如,表达人类靶标基因的小鼠或经AAV转染的小鼠)体内的人类基因来测定体内表达的抑制,例如,当以单次剂量给药时,例如,在RNA表达的最低点时以3mg/kg给药。

[0182] dsRNA包括两条互补的RNA链,其在使用该dsRNA的条件下,两条链杂交以形成双链体结构。dsRNA的一条链(反义链)包括与靶序列基本互补且通常是完全互补的互补性区域。靶序列可以来源于KHK基因表达过程中形成的mRNA序列。另一条链(有义链)包括与反义链互补的区域,使得两条链在合适的条件下结合时杂交并形成双链体结构。如本文其它地方所述和本领域已知的,dsRNA的互补序列也可以作为单个核酸分子的自身互补性区域,而不是在单独的寡核苷酸上。

[0183] 通常,双链体结构的长度为15至30个碱基对,例如长度为15至29、15至28、15至27、15至26、15至25、15至24、15至23、15至22、15至21、15至20、15至19、15至18、15至17、18至30、18至29、18至28、18至27、18至26、18至25、18至24、18至23、18至22、18至21、18至20、19至30、19至29、19至28、19至27、19至26、19至25、19至24、19至23、19至22、19至21、19至20、20至30、20至29、20至28、20至27、20至26、20至25、20至24、20至23、20至22、20至21、21至30、21至29、21至28、21至27、21至26、21至25、21至24、21至23、或21至22个碱基对。在某些实施方案中,

双链体结构的长度为18至25个碱基对,例如长度为18至25、18至24、18至23、18至22、18至21、18至20、19至25、19至24、19至23、19至22、19至21、19至20、20至25、20至24、20至23、20至22、20至21、21至25、21至24、21至23、21至22、22至25、22至24、22至23、23至25、23至24或24至25个碱基对,例如,长度为19至21个碱基对。介于上文列举的范围和长度之间的范围和长度也被认为是本公开的一部分。

[0184] 类似地,靶序列的互补性区域的长度为15至30个核苷酸,例如长度为15至29、15至28、15至27、15至26、15至25、15至24、15至23、15至22、15至21、15至20、15至19、15至18、15至17、18至30、18至29、18至28、18至27、18至26、18至25、18至24、18至23、18至22、18至21、18至20、19至30、19至29、19至28、19至27、19至26、19至25、19至24、19至23、19至22、19至21、19至20、20至30、20至29、20至28、20至27、20至26、20至25、20至24、20至23、20至22、20至21、21至30、21至29、21至28、21至27、21至26、21至25、21至24、21至23、或21至22个核苷酸,例如,长度为19至23个核苷酸或长度为21至23个核苷酸。介于上文列举的范围及长度之间的范围及长度也被认为是本公开的一部分。

[0185] 在一些实施方案中,双链体结构的长度为19至30个碱基对。类似地,靶序列的互补性区域的长度为19至30个核苷酸。

[0186] 在一些实施方案中,dsRNA的长度为约19至约23个核苷酸,或约25至约30个核苷酸。通常,dsRNA足够长以用作Dicer酶的底物。例如,如本领域中众所周知的,长度大于约21至23个核苷酸的dsRNA可以用作Dicer的底物。本领域技术人员还应认识到,靶向裂解的RNA区域通常是较大RNA分子(通常是mRNA分子)的一部分。在相关的情况下,mRNA靶标的“一部分”是mRNA靶标的连续序列,其长度足以允许其成为RNAi引导的裂解(即通过RISC途径的裂解)的底物。

[0187] 本领域技术人员还应认识到,双链体区域是dsRNA的主要功能部分,例如,约19至约30个碱基对,例如,约19至30、19至29、19至28、19至27、19至26、19至25、19至24、19至23、19至22、19至21、19至20、20至30、20至29、20至28、20至27、20至26、20至25、20至24、20至23、20至22、20至21、21至30、21至29、21至28、21至27、21至26、21至25、21至24、21至23或21至22个碱基对的双链体区域。因此,在一个实施方案中,就其被加工为靶向所期望用于裂解的RNA的例如15至30个碱基对的功能性双链体的程度而言,具有超过30个碱基对的双链体区域的RNA分子或多RNA分子的复合体是dsRNA。因此,本领域普通技术人员将认识到,在一个实施方案中,miRNA是dsRNA。在另一实施方案中,dsRNA不是天然存在的miRNA。在另一实施方案中,可用于靶向己酮糖激酶基因表达的iRNA剂并非是在靶细胞内通过较大dsRNA的裂解生成的。

[0188] 本文所述的dsRNA还可以包括一个或多个单链核苷酸突出,其具有例如1至4、2至4、1至3、2至3、1、2、3或4个核苷酸。具有至少一个核苷酸突出的dsRNA相对于其钝端的对应物可具有更好的抑制特性。核苷酸突出可包含核苷酸/核苷类似物或由核苷酸/核苷类似物组成,其中该核苷酸/核苷类似物包括脱氧核苷酸/核苷。所述一个或多个突出可位于有义链、反义链或其任何组合上。此外,突出的一个或多个核苷酸可存在于dsRNA的反义链或有义链的5'-端、3'-端或两端。

[0189] dsRNA可以通过本领域已知的标准方法合成。本发明的双链RNAi化合物可以用两步法来制备。首先,分别制备双链RNA分子的两条单链。随后,将组成链退火。siRNA化合物的

单链可使用溶液相有机合成、固相有机合成或两者来制备。有机合成的优点是：可容易地制备包含非天然或经修饰的核苷酸的寡核苷酸链。类似地，本发明的单链寡核苷酸可使用溶液相有机合成、固相有机合成或两者来制备。

[0190] 本发明的iRNA化合物可以用两步法来制备。首先，分别制备双链RNA分子的两条单链。随后，将组成链退火。siRNA化合物的单链可使用溶液相有机合成、固相有机合成或两者来制备。有机合成的优点是：可容易地制备包含非天然或经修饰的核苷酸的寡核苷酸链。本发明的单链寡核苷酸可使用溶液相有机合成、固相有机合成或两者来制备。

[0191] siRNA可以通过多种方法大量生产。示例性的方法包括：有机合成和RNA裂解，例如体外裂解。

[0192] 可以通过分别合成单链RNA分子或双链RNA分子的每条链来制备siRNA，然后可以将组成链退火。

[0193] 大型生物反应器，例如来自Pharmacia Biotec AB (Uppsala Sweden) 的OligoPilot II，可用于生产给定siRNA的大量特定RNA链。OligoPilotII反应器可以仅使用1.5摩尔过量的亚磷酰胺核苷酸有效地偶联核苷酸。为了制备RNA链，使用核糖核苷酸酰胺。单体添加的标准循环可用于合成siRNA的21至23个核苷酸链。通常，分别产生两条互补链，然后退火，例如，在从固体支持物上释放和去保护之后。

[0194] 有机合成可以用来生产分离的siRNA种类。可以精确地确定该种类与KHK基因的互补性。例如，该种类可以与包括多态性（例如单核苷酸多态性）的区域是互补的。此外，可以精确地确定多态性的位置。在一些实施方案中，多态性位于内部区域，例如，自一个末端或两个末端起的至少4、5、7或9个核苷酸。

[0195] 在一个实施方案中，产生的RNA被仔细纯化以去除末端，将siRNA在体外裂解成多个siRNA，例如，使用Dicer或相当的基于RNase III的活性。例如，dsiRNA可以在来自果蝇的体外提取物中孵育，或者使用纯化的组分，例如纯化的RNase或RISC复合物（RNA诱导的沉默复合物）。参见，例如Ketting et al. *Genes Dev* 2001 Oct 15;15(20):2654-9 and Hammond *Science* 2001 Aug 10;293(5532):1146-50。

[0196] dsiRNA裂解通常产生多种siRNA，每种都是源dsiRNA分子的特定的21nt至23nt片段。例如，可以存在包含与源dsiRNA分子的重叠区域和相邻区域互补的序列的siRNA。

[0197] 不管合成方法如何，siRNA制品都可以在适合于制剂的溶液（例如，水溶液和/或有机溶液）中制备。例如，siRNA制品可以沉淀并重新溶解在纯双蒸水中，然后冻干。然后可以将干燥的siRNA重新悬浮在适用于预期制剂工艺的溶液中。

[0198] 在一个方面，本发明的dsRNA包含至少两个核苷酸序列，有义序列和反义序列。有义链选自表2至表5中的任一表中提供的序列，有义链的对应反义链选自表2至表5中的任一表中的序列。在这方面，两个序列中的一个序列与两个序列中的另一个序列是互补的，其中一个序列与在己酮糖激酶基因表达中产生的mRNA序列是基本上互补的。因此，在这方面，dsRNA将包含两个寡核苷酸，其中一个寡核苷酸在表2至表5的任一表中被描述为有义链，而第二个寡核苷酸在表2至表5的任一表中被描述为有义链的对应反义链。

[0199] 在某些实施方案中，dsRNA的基本互补序列包含在单独的寡核苷酸上。在其他实施方案中，dsRNA的基本互补序列包含在单个寡核苷酸上。

[0200] 在某些实施方案中，有义链或反义链是选自下列任一双链体的有义链或反义链：

AD-252498.1、AD-252339.1、AD-252285.1、AD-252531.1、AD-254265.1、AD-254403.1、AD-252627.1、AD-252146.1、AD-252666.1和AD-252379.1。

[0201] 应当理解,尽管表2和表4中的序列没有被描述为经修饰的或缀合的序列,但是本发明的iRNA的RNA,例如本发明的dsRNA,可以包含表2至表5中任一表中列出的任何一个未修饰的、未缀合的、或与其中所述不同的经修饰的或缀合的序列。换句话说,如本文所述,本发明包括表2至表5中未修饰的、未缀合的、经修饰的或缀合的dsRNA。

[0202] 本领域的技术人员已知,具有约20至23个碱基对(如21个碱基对)的双链体结构的dsRNA被认为在诱导RNA干扰方面特别有效(Elbashir et al., EMBO 2001, 20:6877-6888)。然而,其他人已经发现,较短或较长的RNA双链体结构也可以是有效的(Chu and Rana (2007) RNA 14:1714-1719; Kim et al. (2005) Nat Biotech 23:222-226)。在上述实施方案中,由于表2至表5中的任一表中提供的寡核苷酸序列的性质,本文所述的dsRNA可以包括至少一条长度为最少21个核苷酸的链。可以合理地预期,具有表2至表5中的任一表的任一序列且在该序列的一端或两端仅减去几个核苷酸的较短双链体与上述dsRNA相比可以同样有效。因此,具有源自表2至表5中的任一表的任一序列的至少19、20或更多个连续核苷酸的序列且其抑制己酮糖激酶基因表达的能力与包含全序列的dsRNA相差不超过约5%、10%、15%、20%、25%或30%的dsRNA,预期被包括在本发明的范围内。

[0203] 此外,表2至表5中提供的RNA能识别己酮糖激酶转录本中对RISC介导的裂解敏感的一个或多个位点。因此,本发明还描述了靶向这些位点之一的iRNA。如本文所用,如果iRNA促进在该特定定位点内任意处的转录本的裂解,则称该iRNA靶向RNA转录本的特定定位点内。这样的iRNA通常将包括来自表2至表5中的任一表中提供的任一序列的至少约19个连续核苷酸,该连续核苷酸与取自己酮糖激酶基因中所选序列相邻的区域的另一核苷酸序列偶联。

[0204] 因此,本文所述的RNAi剂可以包含与靶序列的一个或多个错配。在一个实施方案中,本文所述的RNAi剂包含不超过3个错配(即3、2、1或0个错配)。在一个实施方案中,本文所述的RNAi剂包含不超过2个错配。在一个实施方案中,本文所述的RNAi剂包含不超过1个错配。在一个实施方案中,本文所述的RNAi剂包含0个错配。在某些实施方案中,如果RNAi剂的反义链含有与靶序列的错配,则可任选地将该错配限制在距互补性区域的5'端或3'端的最后5个核苷酸内。例如,在此类实施方案中,对于23个核苷酸的RNAi剂,与KHK基因区域互补的链通常在中心的13个核苷酸内不含任何错配。本文所述的方法或本领域已知的方法可用于确定含有与靶序列错配的RNAi剂是否能有效抑制KHK基因的表达。考虑具有错配的RNAi剂在抑制KHK基因表达中的效力是重要的,尤其是如果已知KHK基因中的特定互补性区域在群体中具有多态性序列变异。

[0205] III. 本发明的经修饰的iRNA

[0206] 在某些实施方案中,本发明的iRNA的RNA例如dsRNA是未修饰的,并且不包含例如本领域已知的和本文所述的化学修饰或缀合。在其他实施方案中,本发明的iRNA的RNA如dsRNA经化学修饰以增强稳定性或其他有益特征。在本发明的某些实施方案中,本发明的iRNA基本上所有核苷酸都经修饰。在本发明的其他实施方案中,iRNA的所有核苷酸或iRNA基本上所有核苷酸都经修饰,即,在iRNA的链内存在不超过5、4、3、2或1个未修饰的核苷酸。

[0207] 本发明中的核酸可以通过本领域已完善建立的方法来合成或修饰,例如在“Current protocols in nucleic acid chemistry,”Beaucage,S.L.et al. (Edrs.), John Wiley&Sons, Inc., New York, NY, USA中所描述的那些方法,该文献通过引用并入本文。修饰包括,例如,末端修饰,例如,5'-端修饰(磷酸化、缀合、反向连接)或3'-端修饰(缀合、DNA核苷酸、反向连接等);碱基修饰,例如,用以下进行替换:稳定碱基、去稳定碱基、或与扩展的配偶体库进行碱基配对的碱基、移除碱基(无碱基核苷酸)或缀合碱基;糖修饰(例如,在2'-位置或4'-位置)或糖替换;或主链修饰,包括磷酸二酯键的修饰或替换。可用于本文所述实施方案的iRNA化合物的具体实例包括但不限于含有经修饰主链或不合天然核苷间键合的RNA。具有经修饰主链的RNA除此之外还包括那些在主链中不具有磷原子的RNA。出于本说明书的目的,且如本领域中有时提及的,在其核苷间主链中不具有磷原子的经修饰的RNA也可被认为是寡核苷酸。在一些实施方案中,经修饰的RNA将在其核苷间主链中具有磷原子。

[0208] 经修饰的RNA主链包括,例如,具有正常3'-5'键的硫代磷酸酯、手性硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、磷酸三酯、氨基烷基磷酸三酯、包括3'-亚烷基磷酸酯和手性磷酸酯的甲基磷酸酯和其他烷基磷酸酯、亚膦酸酯、包括3'-氨基氨基磷酸酯和氨基烷基氨基磷酸酯的氨基磷酸酯、硫羰基氨基磷酸酯、硫羰基烷基膦酸酯、硫羰基烷基磷酸三酯、以及硼磷酸酯,这些的2'-5'连接类似物,以及其中相邻的核苷单元对是以3'-5'连接至5'-3'或以2'-5'连接至5'-2'的具有反向极性的那些。也可包括各种盐、混合盐及游离酸形式。在本发明的一些实施方案中,本发明的dsRNA剂是游离酸形式。在本发明的其他实施方案中,本发明的dsRNA剂是盐形式。在一个实施方案中,本发明的dsRNA剂是钠盐形式。在某些实施方案中,当本发明的dsRNA剂是钠盐形式时,钠离子可作为该剂中存在的基本所有磷酸二酯和/或硫代磷酸酯基团的抗衡离子而存在于该剂中。其中基本所有磷酸二酯键和/或硫代磷酸酯键都具有钠抗衡离子的剂包括不超过5、4、3、2或1个没有钠抗衡离子的磷酸二酯键和/或硫代磷酸酯键。在一些实施方案中,当本发明的dsRNA剂是钠盐形式时,钠离子可作为该剂中存在的所有磷酸二酯基团和/或硫代磷酸酯基团的抗衡离子而存在于该剂中。

[0209] 教导制备上述含磷键的代表性美国专利包括但不限于美国专利第3,687,808号、第4,469,863号、第4,476,301号、第5,023,243号、第5,177,195号、第5,188,897号、第5,264,423号、第5,276,019号、第5,278,302号、第5,286,717号、第5,321,131号、第5,399,676号、第5,405,939号、第5,453,496号、第5,455,233号、第5,466,677号、第5,476,925号、第5,519,126号、第5,536,821号、第5,541,316号、第5,550,111号、第5,563,253号、第5,571,799号、第5,587,361号、第5,625,050号、第6,028,188号、第6,124,445号、第6,160,109号、第6,169,170号、第6,172,209号、第6,239,265号、第6,277,603号、第6,326,199号、第6,346,614号、第6,444,423号、第6,531,590号、第6,534,639号、第6,608,035号、第6,683,167号、第6,858,715号、第6,867,294号、第6,878,805号、第7,015,315号、第7,041,816号、第7,273,933号、第7,321,029号、以及美国专利RE39464,每个专利的全部内容通过引用并入本文。

[0210] 其中不包括磷原子的经修饰的RNA主链具有通过短链烷基或环烷基的核苷间键合、混合杂原子和烷基或环烷基的核苷间键合、或一个或多个短链杂原子或杂环的核苷间键合形成的主链。这些包括具有吗啉基键(部分地由核苷的糖部分形成)的那些主链;硅氧烷主链;硫化物、亚砷和砷主链;甲酰乙酰基(formacetyl)和硫代甲酰乙酰基主链;亚甲基甲乙酰基及硫代甲酰乙酰基主链;含有烯烃的主链;氨基磺酸酯主链;亚甲基亚氨基和亚甲

基胍基主链；磺酸盐及磺酰胺主链；酰胺主链；以及具有混合了N、O、S及CH₂组成成分的其他主链。

[0211] 教导制备上述寡核苷酸的代表性美国专利包括但不限于，美国专利第5,034,506号、第5,166,315号、第5,185,444号、第5,214,134号、第5,216,141号、第5,235,033号、第5,64,562号、第5,264,564号、第5,405,938号、第5,434,257号、第5,466,677号、第5,470,967号、第5,489,677号、第5,541,307号、第5,561,225号、第5,596,086号、第5,602,240号、第5,608,046号、第5,610,289号、第5,618,704号、第5,623,070号、第5,663,312号、第5,633,360号、第5,677,437号、和第5,677,439号，每个专利的全部内容通过引用并入本文。

[0212] 预期将合适的RNA模拟物用于本文提供的iRNA中，其中核苷酸单元的糖和核苷间键合即主链，均被新基团所替换。碱基单元维持不变以便与适当的核酸靶化合物杂交。一种此类寡聚化合物被称为肽核酸(PNA)，其中的RNA模拟物已经显示出具有优异杂交特性。在PNA化合物中，RNA的糖主链被替换为含有酰胺的主链，尤其是氨基乙基甘氨酸主链。核碱基得以保留，且直接或间接地结合至主链的酰胺部分的氮杂氮原子上。教导制备PNA化合物的代表性美国专利包括但不限于美国专利第5,539,082号、第5,714,331号、及第5,719,262号，每个专利的全部内容通过引用并入本文。适用于本发明的iRNA中的其他PNA化合物描述于，例如，Nielsen et al., Science, 1991, 254, 1497-1500中。

[0213] 本公开中的一些实施方案包括具有硫代磷酸酯主链的RNA和具有杂原子主链的寡核苷酸，特别是上文引用的美国专利号第5,489,677号的--CH₂--NH--CH₂--CH₂--N(CH₃)--O--CH₂--[被称为亚甲基(甲基亚氨基)或MMI主链]、--CH₂--O--N(CH₃)--CH₂--CH₂--N(CH₃)--N(CH₃)--CH₂--和--N(CH₃)--CH₂--CH₂--和上文提及的美国专利号5,602,240的酰胺主链。在一些实施方案中，本文提出的RNA具有上文提及的美国专利号5,034,506的咪唑基主链结构。天然磷酸二酯主链可以表示为O-P(O)(OH)-OCH₂-。

[0214] 经修饰的RNA也可以包含一个或多个取代的糖部分。所述iRNA剂，例如dsRNA，可以在2'-位置处包含以下之一：OH；F；O-烷基、S-烷基或N-烷基；O-烯基、S-烯基或N-烯基；O-炔基、S-炔基或N-炔基；或O-烷基-O-烷基，其中烷基、烯基和炔基可以是取代的或未取代的C₁至C₁₀烷基或C₂至C₁₀烯基和炔基。合适的示例性修饰包括O[(CH₂)_nO]_mCH₃、O(CH₂)_nOCH₃、O(CH₂)_nNH₂、O(CH₂)_nCH₃、O(CH₂)_nONH₂和O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂，其中n和m是1至约10。在其他实施方案中，dsRNA在2'位置处包含以下之一：C₁至C₁₀低碳数烷基、取代的低碳数烷基、烷芳基、芳烷基、O-烷芳基或O-芳烷基、SH、SCH₃、OCN、Cl、Br、CN、CF₃、OCF₃、SOCH₃、SO₂CH₃、ONO₂、NO₂、N₃、NH₂、杂环烷基、杂环烷基芳基、氨基烷基氨基、聚烷基氨基、取代的甲硅烷基、RNA裂解基团、报告基团、嵌入剂、用于改善iRNA剂的药代动力学特性的基团、或用于改善iRNA剂的药效动力学特性的基团，以及其他具有类似特性的取代基团。在一些实施方案中，修饰包括2'甲氧基乙氧基(2'-O--CH₂CH₂OCH₃，也称为2'-O-(2-甲氧基乙基)或2'-MOE)(Martin et al., Helv. Chim. Acta, 1995, 78:486-504)，即烷氧基-烷氧基基团。另一示例性修饰是2'-二甲基氨基氧基乙氧基，即O(CH₂)₂ON(CH₃)₂基团，也被称为2'-DMAOE，如下文实施例所述，和2'-二甲基氨基乙氧基乙氧基(在本领域中也称为2'-O-二甲基氨基乙氧基乙基或2'-DMAEOE)，即2'-O--CH₂--O--CH₂--N(CH₃)₂。更多的示例性修饰包括：5'-Me-2'-F核苷酸、5'-Me-2'-OMe核苷酸、5'-Me-2'-脱氧核苷酸(在这三个家族中的R异构体和S异构体)；2'-烷氧基烷基；和2'-NMA(N-甲基乙酰胺)。

[0215] 其他修饰包括2'-甲氧基(2'-OCH₃)、2'-氨基丙氧基(2'-OCH₂CH₂CH₂NH₂)和2'-氟基(2'-F)。也可以在iRNA的RNA上的其他位置进行类似的修饰,特别是3'末端核苷酸的糖的3'位置或2'-5'连接的dsRNA中以及5'末端核苷酸的5'位置。iRNA也可以具有替代呋喃戊糖基糖的糖模拟物如环丁基部分。教导制备此类经修饰的糖结构的代表性美国专利包括但不限于,美国专利第4,981,957号、第5,118,800号、第5,319,080号、第5,359,044号、第5,393,878号、第5,446,137号、第5,466,786号、第5,514,785号、第5,519,134号、第5,567,811号、第5,576,427号、第5,591,722号、第5,597,909号、第5,610,300号、第5,627,053号、第5,639,873号、第5,646,265号、第5,658,873号、第5,670,633号和第5,700,920号,其中某些为与本申请所共有的,前述每个专利的全部内容通过引用并入本文。

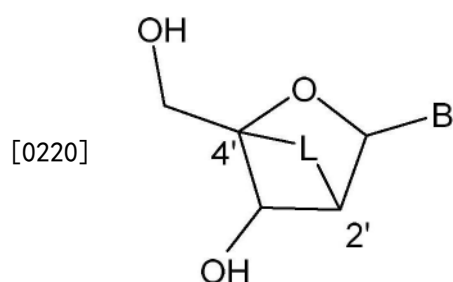
[0216] iRNA还可以包括核碱基(在本领域中通常简称为“碱基”)的修饰或取代。如本文所用,“未经修饰的”或“天然的”核碱基包括嘌呤碱基腺嘌呤(A)和鸟嘌呤(G),以及嘧啶碱基胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)和尿嘧啶(U)。经修饰的核碱基包括其他合成的和天然的核碱基,例如脱氧胸苷(dT),5-甲基胞嘧啶(5-me-C),5-羟甲基胞嘧啶,黄嘌呤,次黄嘌呤,2-氨基腺嘌呤,腺嘌呤和鸟嘌呤的6-甲基和其他烷基衍生物,腺嘌呤和鸟嘌呤的2-丙基和其他烷基衍生物,2-硫尿嘧啶,2-硫代胸腺嘧啶和2-硫代胞嘧啶,5-卤代尿嘧啶和,5-卤代胞嘧啶,5-丙炔基尿嘧啶和5-丙炔基胞嘧啶,6-偶氮尿嘧啶,6-偶氮胞嘧啶和6-偶氮胸腺嘧啶,5-尿嘧啶(假尿嘧啶),4-硫脲嘧啶,8-卤代、8-氨基、8-硫醇、8-硫代烷基、8-羟基及其他8-取代的腺嘌呤和鸟嘌呤,5-卤代特别是5-溴代、5-三氟甲基及其他5-取代的尿嘧啶和胞嘧啶,7-甲基鸟嘌呤和7-甲基腺嘌呤,8-氮杂鸟嘌呤和8-氮杂腺嘌呤,7-脱氮鸟嘌呤和7-脱氮腺嘌呤以及3-脱氮鸟嘌呤和3-脱氮杂腺嘌呤。更多的核碱基包括在美国专利第3,687,808号中公开的那些、Modified Nucleosides in Biochemistry, Biotechnology and Medicine, Herdewijn, P. ed. Wiley-VCH, 2008)中公开的那些、The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, pages 858-859, Kroschwitz, J. L., ed. John Wiley & Sons, 1990)中公开的那些、Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 61公开的那些、以及Sanghvi, Y. S., Chapter 15, dsRNA Research and Applications, pages 289-302, Crooke, S. T. and Lebleu, B., Ed., CRC Press, 1993中公开的那些。这些核碱基中的某些对于增加本发明提出的寡聚化合物的结合亲和力尤其有用。这些核碱基包括5-取代的嘧啶, 6-氮杂嘧啶以及N-2、N-6及O-6取代的嘌呤, 包括2-氨基丙基腺嘌呤、5-丙基尿嘧啶以及5-丙炔基胞嘧啶。5-甲基胞嘧啶取代已经显示出将核酸双链体的稳定性提高0.6°C至1.2°C (Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. and Lebleu, B., Eds., dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278) 并且是示例性的碱基取代, 尤其是当与2'-O-甲氧基乙基糖修饰结合时尤甚。

[0217] 教导制备某些上述经修饰的核碱基以及其他经修饰的核碱基的代表性美国专利包括但不限于, 上面提到的美国专利第3,687,808号、第4,845,205号、第5,130,30号、第5,134,066号、第5,175,273号、第5,367,066号、第5,432,272号、第5,457,187号、第5,459,255号、第5,484,908号、第5,502,177号、第5,525,711号、第5,552,540号、第5,587,469号、第5,594,121号、第5,596,091号、第5,614,617号、第5,681,941号、第5,750,692号、第6,015,886号、第6,147,200号、第6,166,197号、第6,222,025号、第6,235,887号、第6,380,368号、第6,528,640号、第6,639,062号、第6,617,438号、第7,045,610号、第7,427,672号、和第7,495,

088号,每个专利的全部内容通过引用并入本文。

[0218] 本发明的RNAi剂也可以被修饰以包括一个或多个双环糖部分。“双环糖”是通过两个碳(无论是相邻的还是不相邻的原子)桥接形成的环修饰的呋喃糖基环。“双环核苷”(“BNA”)是具有糖部分的核苷,该糖部分通过桥接形成的环,包含连接两个碳(无论是相邻的还是不相邻的糖环的两个碳原子)的桥,从而形成双环的环系统。在某些实施方案中,桥任选地通过2'-无环氧原子连接糖环的4'-碳和2'-碳。因此,在一些实施方案中,本公开的剂可以包括一个或多个锁核酸(LNA)。锁核酸是具有经修饰的核糖部分的核苷酸,其中核糖部分包含连接2'碳和4'碳的额外的桥。换言之,LNA是包含双环糖部分的核苷酸,所述双环糖部分包含4'-CH₂-O-2'桥。这种结构有效地将核糖“锁定”在3'-环内结构构象中。已经显示向siRNA添加锁定核酸可增加血清中siRNA的稳定性,并减少脱靶效应(Elmen, J. et al., (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447; Mook, O. R. et al., (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843; Grunweller, A. et al., (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193)。用于本公开的多核苷酸的双环核苷的实例包括但不限于在4'核糖基环原子和2'核糖基环原子之间包含桥的核苷。在某些实施方案中,本公开的反义多核苷酸剂包括一个或多个包含4'至2'桥的双环核苷。

[0219] 锁核苷可以用以下结构表示(省略立体化学),



[0221] 其中B是核碱基或修饰的核碱基,L是将核糖环的2'-碳连接到4'-碳上的连接基团。

[0222] 此类4'至2'桥接双环核苷的实例包括但不限于4'-(CH₂)-O-2' (LNA); 4'-(CH₂)-S-2'; 4'-(CH₂)₂-O-2' (ENA); 4'-CH(CH₃)-O-2' (也被称为“限制性乙基”或“cEt”)和4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2' (及其类似物;参见,例如,美国专利号7,399,845); 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' (及其类似物;参见例如美国专利号8,278,283); 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' (及其类似物;参见例如美国专利号8,278,425); 4'-CH₂-ON(CH₃)-2' (参见,例如,美国专利公开号2004/0171570); 4'-CH₂-N(R)-O-2', 其中R是H、C1-C12烷基或氮保护基团(参见例如美国专利号7,427,672); 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (参见,例如Chattopadhyaya et al., *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 118-134); 和4'-CH₂-C(=CH₂)-2' (及其类似物;参见例如美国专利号8,278,426)。前述各项的全部内容在此通过引用并入本文。

[0223] 教导制备锁核酸核苷酸的其他代表性美国专利和美国专利公开包括但不限于以下:美国专利第6,268,490号、第6,525,191号、第6,670,461号、第6,770,748号、第6,794,499号、第6,998,484号、第7,053,207号、第7,034,133号、第7,084,125号、第7,399,845号、第7,427,672号、第7,569,686号、第7,741,457号、第8,022,193号、第8,030,467号、第8,278,425号、第8,278,426号、第8,278,283号、US 2008/0039618、及US 2009/0012281,前述各项的全部内容通过引用并入本文。

[0224] 可制备具有一种或多种立体化学糖构型,包括,例如 α -L-呋喃核糖及 β -D-呋喃核糖(参见W0 99/14226)的任何前述双环核苷。

[0225] 本公开的RNAi剂也可以被修饰以包括一个或多个限制性乙基核苷酸。如本文所用,“限制性乙基核苷酸”或“cEt”是包含双环糖部分的锁核酸,所述双环糖部分包含4'-CH(CH₃)-O-2'桥(即,前述结构中的L)。在一个实施方案中,限制性乙基核苷酸是S构象,在本文中被称作“S-cEt”。

[0226] 本发明的iRNA还可以包括一种或多种“构象限制性核苷酸”(“CRN”)。CRN是具有连接核糖的C2'碳和C4'碳或核糖的C3'和C5'碳的接头的核苷酸类似物。CRN将核糖环锁定为稳定的构象并增加了其与mRNA的杂交亲和力。接头的长度足以将氧置于最佳位置以获得稳定性和亲和力,从而减少核糖环的起皱(puckering)。

[0227] 教导制备上述CRN的代表性专利公布包括但不限于,美国专利公布2013/0190383及PCT公布W0 2013/036868,其各自的全部内容通过引用并入本文。

[0228] 在一些实施方案中,本发明的iRNA包含一个或多个为UNA(未锁核酸)核苷酸的单体。UNA是未锁定的无环核酸,其中糖的任意键已被去除,形成未锁定的“糖”残基。在一实例中,UNA还包括已经去除其C1'-C4'键(即C1'和C4'碳之间的碳-氧-碳共价键)。在另一个实例中,糖的C2'-KHK'键(即C2'碳和KHK'碳之间的碳-碳共价键)已经被去除(参见Nuc.Acids Symp.Series,52,133-134(2008)和Fluiter et al.,Mol.Biosyst.,2009,10,1039,在此通过引用并入本文)。

[0229] 教导制备UNA的代表性美国专利公布包括但不限于,美国专利第8,314,227号及美国专利公布2013/0096289、2013/0011922、和2011/03130200,其各自的全部内容通过引用并入本文。

[0230] 潜在的对RNA分子末端的稳定化修饰可包括N-(乙酰基氨基己酰基)-4-羟基脯氨酸(Hyp-C6-NHAc)、N-(己酰基-4-羟基脯氨酸(Hyp-C6)、N-(乙酰基-4-羟基脯氨酸(Hyp-NHAc)、胸腺嘧啶-2'-O-脱氧胸腺嘧啶(醚)、N-(氨基己酰基)-4-羟基脯氨酸(Hyp-C6-氨基)、2-二十二酰基-尿苷-3-磷酸、倒置碱基dT(idT)等。这种修饰的公开可见于W0 2011/005861。

[0231] 本发明iRNA核苷酸的其他修饰包括5'磷酸或5'磷酸模拟物,例如RNAi剂反义链上的5'-末端磷酸或磷酸模拟物。合适的磷酸模拟物公开于例如美国专利公开号2012/0157511中,其全部内容通过引用并入本文。

[0232] A. 本发明的包含模体的经修饰的iRNA

[0233] 在本发明的某些方面,本发明的双链RNA剂包括具有如例如W02013/075035中所公开的化学修饰的剂,该公布的各自的全部内容通过引用并入本文。W02013/075035提供了位于三个连续核苷酸的三个相同修饰的模体,其可被引入dsRNAi试剂的有义链或反义链中,尤其是在裂解位点处或邻近裂解位点处。在一些实施方案中,dsRNAi试剂的有义链和反义链可以其他方式被完全修饰。这些模体的引入中断了有义链或反义链的修饰模式(如果存在)。dsRNAi剂可任选地与GalNAc衍生物配体缀合,例如在有义链上。

[0234] 更具体地,当双链RNA剂的有义链和反义链被完全修饰以在dsRNAi剂的至少一条链的裂解位点处或邻近裂解位点处具有一个或多个位于三个连续核苷酸上的三个相同修饰的模体时。

[0235] 因此,本发明提供了能够在体内抑制靶基因(即KHK基因)表达的双链RNA剂。RNAi剂包含有义链和反义链。RNAi剂的每条链可具有,例如,17至30个核苷酸的长度、25至30个核苷酸的长度、27至30个核苷酸的长度、19至25个核苷酸的长度、19至23个核苷酸的长度、19至21个核苷酸的长度、21至25个核苷酸的长度、或21至23个核苷酸的长度。

[0236] 有义链和反义链通常形成双链体双链RNA(“dsRNA”),在本文中也称为“dsRNAi剂”。dsRNAi剂的双链体区域可以是,例如,双链体区域可具有27至30个核苷酸对的长度;19至25个核苷酸对的长度;19至23个核苷酸对的长度;19至21个核苷酸对的长度;21至25个核苷酸对的长度;或21至23个核苷酸对的长度。在另一实例中,该双链体区域具有选自19、20、21、22、23、24、25、26及27个核苷酸的长度。

[0237] 在某些实施方案中,dsRNAi剂可以在一条或两条链的3'-端、5'-端或两端含有一个或多个突出区域或封端基团。突出可独立地为1至6个核苷酸的长度,例如,2至6个核苷酸的长度、1至5个核苷酸的长度、2至5个核苷酸的长度、1至4个核苷酸的长度、2至4个核苷酸的长度、1至3个核苷酸的长度、2至3个核苷酸的长度、或1至2个核苷酸的长度。在某些实施方案中,突出区域可包括上文提供的延伸的突出区域。突出可以是一条链比另一条链长的结果,或是相同长度的两条链错开。突出可与靶mRNA形成错配,或其可与作为靶标的基因序列互补或可以是另一序列。第一条链与第二条链也可连接,例如通过额外的碱基以形成发夹,或通过其他非碱基接头。

[0238] 在某些实施方案中,dsRNAi剂的突出区域中的核苷酸可以各自独立地是经修饰的或未修饰的核苷酸,包括但不限于2'-糖修饰例如2'-F、2'-O-甲基,胸苷(T),2'-O-甲氧基乙基-5-甲基尿苷(Teo),2'-O-甲氧基乙基腺苷(Aeo),2'-O-甲氧基乙基-5-甲基胞苷(m5Ceo),及其任意组合。

[0239] 例如,TT可以是任一条链发热任一端的突出序列。突出可以与靶mRNA形成错配,或者它可以与被靶向的基因序列互补,或者可以是另一序列。

[0240] dsRNAi剂的有义链、反义链或两条链上的5'-突出或3'-突出可以被磷酸化。在一些实施方案中,一个或多个突出区域包含两个核苷酸且在该两个核苷酸之间具有硫代磷酸酯,其中,两个核苷酸可以相同或不同。在一些实施方案中,突出存在于有义链、反义链或两条链的3'端。在一些实施方案中,该3'-突出存在于反义链中。在一些实施方案中,该3'-突出存在于有义链中。

[0241] dsRNAi剂可以仅包含单个突出,该突出可强化RNAi剂的干扰活性而不影响其整体稳定性。例如,单链突出可位于有义链的3'端,或者位于反义链的3'端。RNAi剂也可具有钝端,位于反义链的5'端(或有义链的3'端),反之亦然。通常,dsRNAi剂的反义链在3'端具有核苷酸突出,且5'端是钝端。尽管不希望受缚于理论,但反义链5'末端的不对称钝端以及反义链的3'端突出有助于将引导链加载至RISC过程中。

[0242] 在某些实施方案中,dsRNAi剂是长度为19个核苷酸的双端钝端,其中,有义链含有至少一个位于从5'端起的7、8、9位置的三个连续核苷酸的三个2'-F修饰的模体。反义链含有至少一个位于从5'端起的11、12、13位置的三个连续核苷酸的三个2'-O-甲基修饰的模体。

[0243] 在其它实施方案中,dsRNAi剂是长度为20个核苷酸的双端钝端,其中,有义链含有至少一个位于从5'端起的8、9、10位置的三个连续核苷酸的三个2'-F修饰的模体。反义链含

有至少一个位于从5'端起的位置11、12、13的三个连续核苷酸的三个2'-O-甲基修饰的模体。

[0244] 在其他实施方案中,dsRNAi剂是长度为21个核苷酸的双端钝端,其中,有义链含有至少一个位于从5'端起的位置9、10、11的三个连续核苷酸的三个2'-F修饰的模体。反义链含有至少一个位于从5'端起的位置11、12、13的三个连续核苷酸的三个2'-O-甲基修饰的模体。

[0245] 在某些实施方案中,dsRNAi剂包含21个核苷酸的有义链和23个核苷酸的反义链,其中有义链含有至少一个位于从5'端起的位置9、10、11的三个连续核苷酸的三个2'-F修饰的模体;反义链含有至少一个位于从5'端起的位置11、12、13的三个连续核苷酸的三个2'-O-甲基修饰的模体,其中,RNAi剂的一端是钝端而另一端包含具有2个核苷酸的突出。在一些实施方案中,具有2个核苷酸的突出位于反义链的3'端。

[0246] 当具有2个核苷酸的突出位于反义链的3'端时,在末端三个核苷酸之间可能存在两个硫代硫酸酯核苷酸间键合,其中三个核苷酸中的两个是突出核苷酸,且第三个核苷酸是紧邻突出核苷酸的成对核苷酸。在一个实施方案中,RNAi剂在有义链的5'端和反义链的5'端的末端三个核苷酸之间另外具有两个硫代磷酸酯核苷酸间键合。在某些实施方案中,dsRNAi剂的有义链和反义链中的每个核苷酸,包括作为模体的一部分的核苷酸,皆是经修饰的核苷酸。在某些实施方案中,每个残基均独立地在例如交替模体中被2'-O-甲基或3'-氟基修饰。任选地,dsRNAi剂还包含配体(例如GalNAc)。

[0247] 在某些实施方案中,dsRNAi剂包含有义链和反义链,其中有义链长度为25至30个核苷酸残基,其中从5'末端核苷酸(位置1)开始,第一条链的位置1至23包含至少8个核糖核苷酸;反义链长度为36至66个核苷酸残基,且从3'末端核苷酸开始,与有义链的位置1至23配对以形成双链体的那些位置包含至少8个核糖核苷酸;其中,至少反义链的3'末端核苷酸未与有义链配对,且最多达6个连续的3'末端核苷酸未与有义链配对,从而形成具有1至6个核苷酸的3'单链突出;其中,反义链的5'末端包含未与有义链配对的10至30个连续核苷酸,从而形成具有10至30个核苷酸的单链5'突出;其中,当将有义链与反义链对齐以达到最大互补性时,至少有义链的5'末端核苷酸和3'末端核苷酸与反义链的核苷酸进行碱基配对,从而在有义链与反义链之间形成基本上是双链体的区域;并且,反义链在沿着反义链的至少19个核苷酸的长度与靶RNA是充分互补的,以在将双链核酸引入哺乳动物细胞内时降低靶标基因的表达;以及,其中,有义链含有至少一个位于三个连续核苷酸的三个2'-F修饰的模体,其中,至少一个模体出现在裂解位点或邻近该裂解位点处。反义链含有至少一个位于裂解位点或邻近该裂解位点处的三个连续核苷酸的三个2'-O-甲基修饰的模体。

[0248] 在某些实施方案中,dsRNAi剂包含有义链和反义链,其中dsRNAi剂包含长度为至少25个且最多29个核苷酸的第一条链和长度为最多30个核苷酸且具有至少一个位于从5'端起的位置11、12、13的三个连续核苷酸的三个2'-O-甲基修饰的模体的第二条链;其中第一条链的3'端及第二条链的5'端形成钝端,且第二条链在其3'端比第一条链长1至4个核苷酸,其中,双链体区域的长度为至少25个核苷酸,且第二链在沿着第二链的至少19个核苷酸的长度与靶RNA是充分互补的,以在将RNAi剂引入哺乳动物细胞内时降低靶基因的表达,并且,其中,dsRNAi剂的Dicer裂解优先产生包含第二条链的3'-端的siRNA,从而降低了哺乳动物体内的靶标基因的表达。任选地,dsRNAi剂还包含配体。

[0249] 在某些实施方案中,dsRNAi剂的有义链包含至少一个位于三个连续核苷酸的三个相同修饰的模体,其中一个模体出现在有义链的裂解位点处。

[0250] 在某些实施方案中,dsRNAi剂的反义链还可以包含至少一个位于三个连续核苷酸的三个相同修饰的模体,其中一个模体出现在反义链的裂解位点或邻近该裂解位点处。

[0251] 对于具有19至23个核苷酸的长度的双链体区域的dsRNAi剂,反义链的裂解位点通常位于从5'-端起的位置10、11、12附近。因此,具有三个相同修饰的模体可出现在反义链的位置9、10、11,位置10、11、12,位置11、12、13,位置12、13、14,或位置13、14、15,从反义链的5'-端的第一个核苷酸开始计数,或在双链体区域内从反义链的5'-端的第一个成对核苷酸开始计数。反义链的裂解位点也可根据dsRNAi从5'-端起的双链体区域的长度而改变。

[0252] dsRNAi剂的有义链可包含至少一个位于该链的裂解位点处的三个连续核苷酸的三个相同修饰的模体;且反义链可具有至少一个位于该链的裂解位点或邻近该裂解位点处的三个连续核苷酸的三个相同修饰的模体。当有义链和反义链形成dsRNA双链体时,有义链和反义链可如此对齐,使得位于有义链的一个三核苷酸模体与位于反义链的一个三核苷酸模体具有至少一个核苷酸重叠,即,有义链中模体的三个核苷酸的至少一个与反义链中模体的三个核苷酸的至少一个形成碱基配对。或者,至少两个核苷酸可重叠,或全部三个核苷酸可重叠。

[0253] 在一些实施方案中,dsRNAi剂的有义链可以包含超过一个位于三个连续核苷酸的三个相同修饰的模体。第一模体可出现在该链的裂解位点或邻近该裂解位点处,而其他模体可以是翼修饰。本文中,术语“翼修饰(wing modification)”在本文中是指出现在该链的另一部分的与位于同一条链的裂解位点或邻近该裂解位点处的模体分隔开来的模体。翼修饰或与第一模体相邻或被至少一个或多个核苷酸与第一模体分隔开。当模体彼此紧邻时,则这些模体的化学性彼此截然不同;而当模体被一个或多个核苷酸分隔开时,则化学性质可相同或相异。可存在两个或多个翼修饰。例如,当存在两个翼修饰时,每个翼修饰可出现在相对于位于裂解位点或邻近该裂解位点处的第一模体的一端,或出现在主模体(lead motif)的任一侧。

[0254] 与有义链相似,dsRNAi剂的反义链可含有超过一个位于三个连续核苷酸的三个相同修饰的模体,且至少一个模体出现在该链的裂解位点或邻近该裂解位点处。该反义链还可含有一个或多个翼修饰,该翼修饰的对齐方式类似于可以存在于有义链的翼修饰。

[0255] 在一些实施方案中,dsRNAi剂的有义链或反义链上的翼修饰通常不包括位于该链的3'端、5'端或两端的第一个或前两个末端核苷酸。

[0256] 在其它实施方案中,dsRNAi剂的有义链或反义链上的翼修饰通常不包括位于该链的3'-端、5'-端或两端的双链体区域内的第一个或前两个已配对的核苷酸。

[0257] 当dsRNAi剂的有义链和反义链各自包含至少一个翼修饰时,该翼修饰可落入双链体区域的相同末端,且具有一个、两个或三个核苷酸的重叠。

[0258] 当dsRNAi剂的有义链和反义链各自包含至少两个翼修饰时,有义链与反义链可如此对齐,使得来自一条链的两个修饰各自落入双链体区域的一端且具有一个、两个或三个核苷酸的重叠;来自一条链的两个修饰各自落入双链体区域的另一端且具有一个、两个或三个核苷酸的重叠;一条链的两个修饰分别落入主模体的两端且在双链体区域内具有一个、两个或三个核苷酸的重叠。

[0259] 在一些实施方案中, dsRNAi 剂的有义链和反义链中的每个核苷酸, 包括作为模体的一部分的核苷酸, 都可以是经修饰的。每个核苷酸可通过相同或不同的修饰而被修饰, 所述修饰可包括一个或两个非链接的磷酸氧或一个或多个链接的磷酸氧的一种或多种改变; 核糖成分的改变, 如核糖上 2'-羟基的改变; 用“去磷酸”接头大规模替换磷酸部分; 天然碱基的修饰或替换; 以及核糖-磷酸主链的替换或修饰。

[0260] 由于核酸是亚单元的聚合物, 许多修饰发生在核酸内重复的位置, 如, 碱基、磷酸部分、或磷酸部分的非链接性 O 的修饰。在一些情形中, 修饰将发生在该核酸的所有主体位置, 但在多数情形中并非如此。例如, 修饰可仅发生在 3'-末端或 5'-末端位置, 可仅发生在末端区域, 例如, 出现在末端核苷酸的位置或出现在一条链的最后 2、3、4、5 或 10 个核苷酸的位置。修饰可发生在双链区域、单链区域、或两者。修饰可仅发生在 RNA 的双链区域, 或仅发生在 RNA 的单链区域。例如, 位于非链接性 O 位置的硫代磷酸修饰可仅发生在一个末端或两个末端; 可仅发生在末端区域, 例如发生在末端核苷酸的位置或发生在一条链的最后 2、3、4、5 或 10 个核苷酸的位置; 或可发生在双链区域及单链区域, 尤其是在末端。5'-端或两个末端可被磷酸化。

[0261] 例如, 为了增强稳定性, 可以在突出中包括特定的碱基, 或在单链突出如 5' 突出或 3' 突出或两者中包括经修饰的核苷酸或核苷酸替代物。例如, 在突出中包括嘌呤核苷酸是可取的。在一些实施方案中, 可以例如利用本文所述的修饰, 来对 3' 或 5' 突出中的全部或一些碱基进行修饰。修饰可包括, 例如, 在核糖的 2' 位置应用本领域中已知修饰的修饰的使用, 例如使用 2'-脱氧-2'-氟 (2'-F) 或 2'-O-甲基修饰的脱氧核糖核苷酸来替代核碱基的核糖, 以及使用磷酸基团的修饰如硫代磷酸修饰。突出无需与靶序列同源。

[0262] 在一些实施方案中, 有义链和反义链的每个残基独立地通过 LNA、CRN、cET、UNA、乙二醇核酸 (GNA)、己糖醇核酸 (HNA)、2'-甲氧基乙基、2'-O-甲基、2'-O-烯丙基、2'-C-烯丙基、2'-脱氧、2'-羟基或 2'-氟基进行修饰。这些链可以包含一个以上的修饰。在一个实施方案中, 有义链和反义链的每个残基独立地通过 2'-O-甲基或 2'-氟基来修饰。

[0263] 有义链和反义链上通常存在至少两种不同的修饰。这两种修饰可以是 2'-O-甲基或 2'-氟修饰, 或其他修饰。

[0264] 在某些实施方案中, N_a 或 N_b 包含交替模式的修饰。如本文所用, 术语“交替模体”是指具有一个或多个修饰的模体, 每个修饰发生在一条链的交替核苷酸上。交替核苷酸可以指每隔一个核苷酸一个或每隔三个核苷酸一个或类似的模式。例如, 如果 A、B 和 C 分别代表对核苷酸的一种类型的修饰, 则交替模体可以是 “ABABABABABAB...”、“AABBAABBAABB...”、“AABAABAABAAB...”、“AAABAAABAAAB...”、“AAABBBAAABBB...” 或 “ABCABCABCABC...” 等。

[0265] 交替模体中含有的修饰的类型可以相同或不同。例如, 如果 A、B、C、D 分别代表对核苷酸的一种类型的修饰, 则交替模体, 即每隔一个核苷酸的修饰可以是相同的, 但有义链或反义链可各自选自交替模体内的几种可能的修饰, 例如 “ABABAB...”、“ACACAC...”、“BDBDBD...” 或 “CDCDCD...” 等。

[0266] 在一些实施方案中, 本发明的 dsRNAi 剂包含有义链的交替模体的修饰模式, 其相对于反义链的交替模体的修饰模式是偏移的。这种偏移可使得有义链的核苷酸的修饰基团与反义链的核苷酸的不同修饰基团相对应, 反之亦然。例如, 当有义链与反义链在 dsRNA 双链体中配对时, 在双链体区域内, 有义链的交替模体可从该链的 5' 至 3' 以 “ABABAB” 开始, 且

反义链的交替模体可从该链的5'至3'以“BABABA”开始。作为另一实例,在双链体区域内,有义链的交替模体可从该链的5'至3'以“AABBAABB”开始,且反义链的交替模体可从该链的5'至3'以“BBAABBAA”开始,因此有义链与反义链之间存在修饰模式的完全或部分的偏移。

[0267] 在一些实施方案中,dsRNAi剂包含有义链的2'-O-甲基修饰与2'-F修饰的交替模体的初始模式,该模式具有相对于反义链的2'-O-甲基修饰与2'-F修饰的交替模体的初始模式的位移,即,有义链的2'-O-甲基修饰的核苷酸与反义链的2'-F修饰的核苷酸进行碱基配对,反之亦然。有义链的位置1可从2'-F修饰开始,且反义链的位置1可从2'-O-甲基修饰开始。

[0268] 将一个或多个位于三个连续核苷酸的三个相同修饰的模体引入有义链或反义链,中断了有义链或反义链中存在的初始修饰模式。通过将其中一个或多个位于三个连续核苷酸的三个相同修饰的模体引入有义链或反义链而中断有义链或反义链的修饰模式,可增强对于靶标基因的基因沉默活性。

[0269] 在一些实施方案中,在将位于三个连续核苷酸的三个相同修饰的模体引入任一条链中时,与模体相邻的核苷酸的修饰是与该模体的修饰不同的修饰。例如,含有模体的序列部分是“...N_aYYYN_b...”,其中,“Y”代表位于三个连续核苷酸的三个相同修饰的模体,且“N_a”及“N_b”代表与模体“YYY”相邻的核苷酸的修饰,其不同于Y的修饰,并且其中N_a与N_b可以是相同或不同的修饰。或者,当存在翼修饰时,N_a或N_b可存在或不存在。

[0270] iRNA还可包含至少一个硫代磷酸酯或甲基膦酸酯的核苷酸间键合。硫代磷酸酯或甲基膦酸酯核苷酸间键合修饰可出现在有义链或反义链或双链的位于该链任意位置的任意核苷酸上。例如,核苷酸间键合修饰可出现在有义链或反义链的每一个核苷酸上;每个核苷酸间键合修饰可以以交替模式出现在有义链或反义链上;或有义链或反义链可包含交替模式的两种核苷酸间键合修饰。有义链的交替模式的核苷酸间键合修饰可与反义链相同或相异,其有义链的交替模式的核苷酸间键合修饰相对于反义链的交替模式的核苷酸间键合修饰可具有偏移。在一个实施方案中,双链RNAi剂包含6至8个硫代磷酸酯核苷酸间键合。在一些实施方案中,反义链包括位于5'端的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合以及位于3'端的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合,且有义链包含位于5'端或3'端的至少两个硫代磷酸酯核苷酸间键合。

[0271] 在一些实施方案中,dsRNAi剂包含位于突出区域内的硫代磷酸酯核苷酸间键合或甲基膦酸酯核苷酸间键合修饰。例如,突出区域可含有两个核苷酸且在这两个核苷酸之间具有硫代磷酸酯核苷酸间键合或甲基膦酸酯核苷酸间键合。核苷酸间键合修饰也可将突出核苷酸与双链体区域内的末端已配对核苷酸连接起来。例如,至少2、3、4或全部突出核苷酸可通过硫代磷酸酯核苷酸间键合或甲基膦酸酯核苷酸间键合而连接,且任选地,可存在连接突出核苷酸与紧邻该突出核苷酸的已配对核苷酸的另外的硫代磷酸酯核苷酸间键合或甲基膦酸酯核苷酸间键合。例如,在末端三个核苷酸之间可能存在至少两个硫代磷酸酯核苷酸间键合,其中这三个核苷酸中的两个是突出核苷酸,且第三个核苷酸是紧邻该突出核苷酸的已配对核苷酸。这些末端核苷酸可位于反义链的3'端、有义链的3'端、反义链的5'端或有义链的5'端。

[0272] 在一些实施方案中,2-核苷酸的突出位于反义链的3'端,且在末端三个核苷酸之间可能存在两个硫代磷酸酯核苷酸间键合,其中这三个核苷酸中的两个是突出核苷酸,且

第三个核苷酸是紧邻该突出核苷酸的已配对核苷酸。任选地, dsRNAi 剂可在有义链的 5' 端和反义链的 5' 端的末端三个核苷酸之间另外具有两个硫代磷酸酯核苷酸间键合。

[0273] 在一个实施方案中, dsRNAi 剂包含与靶标的一个或多个错配、双链体中的一个或多个错配、或其组合。错配可出现在突出区域中或双链体区域中。可基于碱基对促进解离或解链的倾向性将碱基对排序(例如, 根据特定配对的结合自由能或解离自由能, 最简单的手段是基于单个配对来检查该配对, 尽管也可使用相邻分析或类似分析)。就促进解离而言: A:U 优于 G:C; G:U 优于 G:C; 且 I:C 优于 G:C (I = 肌苷)。错配, 例如非典型配对或除典型配对之外的配对(如在本文别处所述) 优于典型的 (A:T, A:U, G:C) 配对; 并且包含通用碱基的配对优于典型的配对。

[0274] 在某些实施方案中, dsRNAi 剂包含, 位于双链体区域内的从反义链 5' 端起的前 1、2、3、4 或 5 个碱基对中的至少一个, 所述碱基对独立地选自 A:U、G:U、I:C、以及错配的对例如非典型配对或除典型配对之外的配对或包括通用碱基的配对, 以促进反义链在双链体 5' 端的解离。

[0275] 在某些实施方案中, 位于双链体区域内的从反义链 5' 端起的位置 1 的核苷酸选自 A、dA、dU、U 和 dT。或者, 位于双链体区域内的从反义链 5' 端起的前 1、2 或 3 个碱基对中的至少一个是 AU 碱基对。例如, 位于双链体区域内的从反义链 5' 端起的第一个碱基对是 AU 碱基对。

[0276] 在其它实施方案中, 有义链 3' 端的核苷酸是脱氧胸苷 (dT), 或者反义链 3' 端的核苷酸是脱氧胸苷 (dT)。例如, 在有义链、反义链或双链的 3' 端存在脱氧胸腺嘧啶核苷酸的短序列, 例如, 两个 dT 核苷酸。

[0277] 在某些实施方案中, 有义链序列可以由式 (I) 表示:

[0278] $5' n_p - N_a - (XXX)_i - N_b - YYY - N_b - (ZZZ)_j - N_a - n_q 3' \quad (I)$

[0279] 其中:

[0280] i 和 j 各自独立地为 0 或 1;

[0281] p 和 q 各自独立地为 0 至 6;

[0282] 每个 N_a 独立地表示包含 0 至 25 个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列, 每个序列包含至少两个不同的经修饰的核苷酸;

[0283] 每个 N_b 独立地表示包含 0 至 10 个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列;

[0284] 每个 n_p 与 n_q 独立地表示突出核苷酸;

[0285] 其中, N_b 和 Y 不具有相同的修饰; 并且

[0286] XXX、YYY 和 ZZZ 各自独立地表示一个位于三个连续核苷酸上的三个相同修饰的模体。在一些实施方案中, YYY 全部为 2'-F 修饰的核苷酸。

[0287] 在一些实施方案中, N_a 或 N_b 包含交替模式的修饰。

[0288] 在一些实施方案中, YYY 模体出现在有义链的裂解位点处或其附近。例如, 当 dsRNAi 剂具有长度为 17 至 23 个核苷酸的双链体区域时, YYY 模体出现在有义链的裂解位点处(例如, 可以出现在位置 6、7、8; 7、8、9; 9、10、11; 10、11、12; 或 11、12、13) 或其附近, 从 5' 端的第 1 个核苷酸开始计数; 或者任选地, 从 5' 端的双链体区域内第 1 个已配对核苷酸开始计数。

[0289] 在一个实施方案中, i 是 1 且 j 是 0, 或 i 是 0 且 j 是 1, 或 i 和 j 均是 1。因此, 有义链可以以下列式来表示:

[0290] $5'n_p-N_a-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q\ 3'$ (Ib);

[0291] $5'n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_a-n_q\ 3'$ (Ic);或者

[0292] $5'n_p-N_a-XXX-N_b-YYY-N_b-ZZZ-N_a-n_q\ 3'$ (Id)。

[0293] 当有义链由式 (Ib) 表示时, N_b 表示包含0至10、0至7、0至5、0至4、0至2或0个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。每个 N_a 可独立地表示包含2至20、2至15或2至10个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。

[0294] 当有义链由 (Ic) 表示时, N_b 表示包含0至10、0至7、0至10、0至7、0至5、0至4、0至2或0个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。每个 N_a 可独立地表示包含2至20、2至15或2至10个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。

[0295] 当有义链由式 (Id) 表示时, 每个 N_b 独立地表示包含0至10、0至7、0至5、0至4、0至2或0个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。在一些实施方案中, N_b 是0、1、2、3、4、5或6。每个 N_a 可独立地表示包含2至20、2至15或2至10个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。

[0296] X、Y和Z中的每一个可以是彼此相同的或不同的。

[0297] 在其它实施方案中 i 是0且 j 是0, 且有义链可以由下式表示:

[0298] $5'n_p-N_a-YYY-N_a-n_q\ 3'$ (Ia)。

[0299] 当有义链由式 (Ia) 表示时, 每个 N_a 独立地表示包含2至20、2至15或2-10个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。

[0300] 在一个实施方案中, RNAi 的反义链序列可以由式 (II) 表示:

[0301] $5'n_q-N_a'-(Z'Z'Z')k-N_b'-Y'Y'Y'-N_b'-(X'X'X')l-N_a'-n_p'3'$ (II),

[0302] 其中:

[0303] k 和 l 各自独立地为0或1;

[0304] p' 和 q' 各自独立地为0至6;

[0305] 每个 N_a' 独立地表示包含0至25个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列, 每个序列包含至少两个不同的经修饰的核苷酸;

[0306] 每个 N_b' 独立地表示包含0至10个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列;

[0307] 每个 n_p 与 n_q 独立地表示突出核苷酸; 其中, N_b' 和 Y' 不具有相同的修饰; 并且

[0308] $X'X'X'$ 、 $Y'Y'Y'$ 和 $Z'Z'Z'$ 各自独立地表示一个位于三个连续核苷酸的三个相同修饰的模体。

[0309] 在一些实施方案中, N_a' 或 N_b' 包含交替模式的修饰。

[0310] $Y'Y'Y'$ 模体出现于反义链的裂解位点处或其附近。例如, 当 dsRNAi 剂具有长度为17至23个核苷酸的双链体区域时, $Y'Y'Y'$ 模体出现于该反义链的位置9、10、11; 10、11、12; 11、12、13; 12、13、14; 或13、14、15, 从5'端的第1个核苷酸开始计数; 或任选地, 从5'端的双链体区域内第一个配对核苷酸开始计数。在一些实施方案中, $Y'Y'Y'$ 模体出现于位置11、12、13。

[0311] 在某些实施方案中, $Y'Y'Y'$ 模体全部为2'-OMe修饰的核苷酸。

[0312] 在某些实施方案中, k 是1且 l 是0, 或 k 是0且 l 是1, 或 k 和 l 均是1。

[0313] 因此, 反义链可以以下列式来表示:

[0314] $5'n_q'-N_a'-Z'Z'Z'-N_b'-Y'Y'Y'-N_a'-n_p,3'$ (IIb);

[0315] $5'n_q'-N_a'-Y'Y'Y'-N_b'-X'X'X'-n_p,3'$ (IIc); 或者

[0316] $5'n_q, -N_a' - Z'Z'Z' - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - X'X'X' - N_a' - n_p, 3'$ (IIId)。

[0317] 当反义链由式 (IIb) 表示时, N_b' 表示包含0至10个、0至7个、0至10个、0至7个、0至5个、0至4个、0至2个或0个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。每个 N_a' 独立地表示包含2至20、2至15或2至10个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。

[0318] 当反义链由式 (IIc) 表示时, N_b' 表示包含0至10、0至7、0至10、0至7、0至5、0至4、0至2或0个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。每个 N_a' 独立地表示包含2至20、2至15或2至10个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。

[0319] 当反义链由式 (IIId) 表示时, 每个 N_b' 独立地表示包含0至10、0至7、0至10、0至7、0至5、0至4、0至2或0个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。每个 N_a' 独立地表示包含2至20、2至15或2至10个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。在一些实施方案中, N_b 是0、1、2、3、4、5或6。

[0320] 在其它实施方案中, k 是0, l 是0, 反义链可以用下式表示:

[0321] $5'n_p, -N_a, -Y'Y'Y' - N_a, -n_q, 3'$ (Ia)。

[0322] 当反义链由式 (IIa) 表示时, 每个 N_a' 独立地表示包含2至20、2至15或2-10个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。

[0323] X' 、 Y' 和 Z' 的中的每一个可以是彼此相同的或不同的。

[0324] 有义链和反义链的每个核苷酸可以独立地通过LNA、CRN、UNA、cET、乙二醇核酸(GNA)、己糖醇核酸(HNA)、2'-甲氧基乙基、2'-O-甲基、2'-O-烯丙基、2'-C-烯丙基、2'-脱氧、2'-羟基或2'-氟基进行修饰。例如, 有义链和反义链的每个核苷酸独立地通过2'-O-甲基或2'-氟基来修饰。具体地, X 、 Y 、 Z 、 X' 、 Y' 和 Z' 可各自表示2'-O-甲基修饰或2'-氟基修饰。

[0325] 在一些实施方案中, 当双链体区域为21nt时, dsRNAi 剂的有义链可以包含出现在链的9、10和11位的YYY模体, 从5'端的第一个核苷酸开始计数, 或者任选地, 从5'端的双链体区域内的第一个已配对核苷酸开始计数; Y 代表2'-F修饰。有义链还可以含有XXX模体或ZZZ模体作为双链体区域相对端的翼修饰; XXX和ZZZ各自独立地表示2'-OMe修饰或2'-F修饰。

[0326] 在一些实施方案中, 反义链可以包含出现在链的位置11、12、13的 $Y'Y'Y'$ 模体, 从5'端的第一个核苷酸开始计数, 或者任选地, 从5'端的双链体区域内的第一个已配对核苷酸开始计数; Y' 表示2'-O-甲基修饰。反义链还可以含有 $X'X'X'$ 模体或 $Z'Z'Z'$ 模体作为双链体区域相对端的翼修饰; 并且 $X'X'X'$ 和 $Z'Z'Z'$ 各自独立地表示2'-OMe修饰或2'-F修饰。

[0327] 由上述式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 和 (Id) 中任一个所表示的有义链分别与由式 (IIa)、(IIb)、(IIc) 和 (IIId) 中任一个所表示的反义链形成双链体。

[0328] 因此, 用于本发明的方法的dsRNAi剂可包含有义链和反义链, 每条链具有14至30个核苷酸, iRNA双链体由式 (III) 表示:

[0329] 有义: $5'n_p - N_a - (XXX)_i - N_b - YYY - N_b - (ZZZ)_j - N_a - n_q, 3'$

[0330] 反义: $3'n_p' - N_a' - (X'X'X')_k - N_b' - Y'Y'Y' - N_b' - (Z'Z'Z')_l - N_a' - n_q', 5'$

[0331] (III)

[0332] 其中:

[0333] i 、 j 、 k 和 l 各自独立地为0或1;

[0334] p 、 p' 、 q 和 q' 各自独立地为0至6;

[0335] 每个 N_a 和 N_a' 独立地表示包含0至25个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列, 每个序列

包含至少两个不同的经修饰的核苷酸；

[0336] 每个 N_b 与 N_b' 独立地表示包含0至10个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列；

[0337] 其中,每个 n_p' 、 n_p 、 n_q' 和 n_q 可存在或不存在,且独立地表示突出核苷酸;并且

[0338] XXX、YYY、ZZZ、X'X'X'、Y'Y'Y'和Z'Z'Z'各自独立地表示一个位于三个连续核苷酸的三个相同修饰的模体。

[0339] 在一个实施方案中,i是0且j是0;或i是1且j是0;或i是0且j是1;或i和j均是0;或i和j均是1.在另一实施方案中,k是0且l是0;或k是1且l是0;或k是0且l是1;或k和l均是0;或k和l均是1。

[0340] 形成iRNA双链体的有义链与反义链的示例性组合包括下述各式:

[0341] 5' n_p' - N_a' -Y'Y'Y'- N_a' - n_q' 3'

[0342] 3' n_p - N_a -Y'Y'Y'- N_a - n_q 5'

[0343] (IIIa)

[0344] 5' n_p - N_a -YYY- N_b -ZZZ- N_a - n_q 3'

[0345] 3' n_p' - N_a' -Y'Y'Y'- N_b' -Z'Z'Z'- N_a' - n_q' 5'

[0346] (IIIb)

[0347] 5' n_p - N_a -XXX- N_b -YYY- N_a - n_q 3'

[0348] 3' n_p - N_a -X'X'X'- N_b -Y'Y'Y'- N_a - n_q 5'

[0349] (IIIc)

[0350] 5' n_p - N_a -XXX- N_b -YYY- N_b -Z Z Z- N_a - n_q 3'

[0351] 3' n_p' - N_a' -X'X'X'- N_b' -Y'Y'Y'- N_b' -Z'Z'Z'- N_a' - n_q' 5'

[0352] (IIId)

[0353] 当dsRNAi剂由式(IIIa)表示时,每个 N_a 独立地表示包含2至20、2至15或2至10个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。

[0354] 当dsRNAi剂由式(IIIb)表示时,每个 N_b 独立地表示包含1至10、1至7、1至5或1至4个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。每个 N_a 独立地表示包含2至20、2至15或2至10个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。

[0355] 当dsRNAi剂由式(IIIc)表示时,每个 N_b 、 N_b' 独立地表示包含0至10、0至7、0至10、0至7、0至5、0至4、0至2或0个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。每个 N_a 独立地表示包含2至20、2至15或2至10个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。

[0356] 当dsRNAi剂由式(IIId)表示时,每个 N_b 、 N_b' 独立地表示包含0至10、0至7、0至10、0至7、0至5、0至4、0至2或0个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。每个 N_a 和 N_a' 独立地表示包含2至20、2至15或2至10个经修饰的核苷酸的寡核苷酸序列。 N_a 、 N_a' 、 N_b 和 N_b' 各自独立地包含交替模式的修饰。

[0357] 式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)中的X、Y和Z中的每一个可以是彼此相同的或不同的。

[0358] 当dsRNAi剂由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)表示时,Y核苷酸中的至少一个可与Y'核苷酸中的至少一个形成碱基对。或者,Y核苷酸中的至少两个与相应的Y'核苷酸形成碱基对;或全部三个Y核苷酸与相应的Y'核苷酸全部形成碱基对。

[0359] 当dsRNAi剂由式(IIIb)或(IIId)表示时,Z核苷酸中的至少一个可与Z'核苷酸中

的至少一个形成碱基对。或者，Z核苷酸中的至少两个与相应的Z'核苷酸形成碱基对；或全部三个Z核苷酸与相应的Z'核苷酸全部形成碱基对。

[0360] 当dsRNAi剂由式(IIIc)或(IIId)表示时，X核苷酸中的至少一个可与X'核苷酸中的至少一个形成碱基对。或者，X核苷酸中的至少两个与相应的X'核苷酸形成碱基对；或全部三个X核苷酸与相应的X'核苷酸全部形成碱基对。

[0361] 在某些实施方案中，Y核苷酸上的修饰不同于Y'核苷酸上的修饰，Z核苷酸上的修饰不同于Z'核苷酸上的修饰，或者X核苷酸上的修饰不同于X'核苷酸上的修饰。

[0362] 在某些实施方案中，当dsRNAi剂由式(IIId)表示时， N_a 修饰是2'-O-甲基修饰或2'-氟基修饰。在其他实施方案中，当RNAi剂由式(IIId)表示时， N_a 修饰是2'-O-甲基修饰或2'-氟基修饰，且 $n_p' > 0$ ，并且至少一个 n_p' 通过硫代磷酸酯键与相邻的核苷酸连接。在其他实施方案中，当RNAi剂由式(IIId)表示时， N_a 修饰是2'-O-甲基修饰或2'-氟基修饰， $n_p' > 0$ ，且至少一个 n_p' 通过硫代磷酸酯键与相邻的核苷酸连接，并且有义链与通过二价或三价分支接头所附接的一个或多个GalNAc衍生物缀合(如下所述)。在其他实施方案中，当RNAi剂由式(IIId)表示时， N_a 修饰是2'-O-甲基修饰或2'-氟基修饰， $n_p' > 0$ ，且至少一个 n_p' 通过硫代磷酸酯键连接到相邻的核苷酸，并且有义链包含至少一个硫代磷酸酯键，并且有义链与通过二价或三价分支接头所附接的一个或多个GalNAc衍生物缀合。

[0363] 在一些实施方案中，当dsRNAi剂由式(IIIa)表示时， N_a 修饰是2'-O-甲基修饰或2'-氟基修饰， $n_p' > 0$ ，且至少一个 n_p' 通过硫代磷酸酯键连接到相邻的核苷酸，有义链包含至少一个硫代磷酸酯键，并且有义链与通过二价或三价分支接头所附接的一个或多个GalNAc衍生物缀合。

[0364] 在一些实施方案中，dsRNAi剂是包含至少两个由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)表示的双链体的多聚体，其中双链体通过接头连接。接头可以是可裂解的或不可裂解的。任选地，多聚体还包含配体。每个双链体可以靶向相同基因或两个不同的基因；或者每个双链体可以靶向同一基因的两个不同靶标位点。

[0365] 在一些实施方案中，dsRNAi剂是含有三个、四个、五个、六个或更多个由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)表示的双链体的多聚体，其中双链体通过接头连接。接头可以是可裂解的或不可裂解的。任选地，多聚体还包含配体。每个双链体可以靶向相同基因或两个不同的基因；或者每个双链体可以靶向同一基因的两个不同靶标位点。

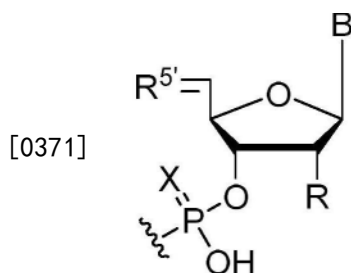
[0366] 在一个实施方案中，由式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)中的至少一个表示的两种dsRNAi剂在5'端和一个或两个3'端彼此连接，并且任选地与配体缀合。每个剂可以靶向相同的基因或两个不同的基因；或者每个剂可以靶向同一基因的两个不同靶标位点。

[0367] 在某些实施方案中，本发明的RNAi剂可以含有极少数的含有2'-氟基修饰的核苷酸，如10个或更少个具有2'-氟基修饰的核苷酸。例如，RNAi剂可含有10、9、8、7、6、5、4、3、2、1或0个具有2'-氟基修饰的核苷酸。在具体实施方案中，本发明的RNAi剂含有10个具有2'-氟基修饰的核苷酸，例如，在有义链中含有4个具有2'-氟基修饰的核苷酸且在反义链中含有6个具有2'-氟基修饰的核苷酸。在另一具体实施方案中，本发明的RNAi剂含有6个具有2'-氟基修饰的核苷酸，例如，在有义链中含有4个具有2'-氟基修饰的核苷酸且在反义链中含有2个具有2'-氟基修饰的核苷酸。

[0368] 在其他实施方案中,本发明的RNAi剂可以包含超低数量的含有2'-氟基修饰的核苷酸,如2个或更少个含有2'-氟基修饰的核苷酸。例如, RNAi剂可含有2、1或0个具有2'-氟基修饰的核苷酸。在具体实施方案中, RNAi剂可含有2个具有2'-氟基修饰的核苷酸,例如,在有义链中含有0个具有2'-氟基修饰的核苷酸且在反义链中含有2个具有2'-氟基修饰的核苷酸。

[0369] 多个出版物描述了可用于本发明的方法中的多聚体iRNA。此类出版物包括W02007/091269、美国专利第7,858,769号、W02010/141511、W02007/117686、W02009/014887和W02011/031520,每个出版物的全部内容通过引用并入本文。

[0370] 在某些实施方案中,本公开的组合物和方法包括本文所述的RNAi剂的乙烯基磷酸酯(VP)修饰。在示例性实施方案中,本公开的5'-乙烯基磷酸酯修饰的核苷酸具有以下结构:



[0372] 其中X是O或S;

[0373] R是氢、羟基、氟基或 C_{1-20} 烷氧基(例如,甲氧基或正十六烷氧基);

[0374] $R^{5'}$ 是 $=C(H)-P(O)(OH)_2$,并且C5'碳和 $R^{5'}$ 之间的双键是E取向或Z取向(例如E取向);以及

[0375] B是核碱基或经修饰的核碱基,任选地,其中B是腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶、胸腺嘧啶或尿嘧啶。

[0376] 本公开的乙烯基磷酸酯可以连接到本公开的dsRNA的反义链或有义链上。在某些实施方案中,本公开的乙烯基磷酸酯连接到dsRNA的反义链上,任选地连接在dsRNA反义链的5'端。

[0377] 还预期了将乙烯基磷酸酯修饰用于本公开的组合物和方法中。示例性的乙烯基磷酸酯结构包括前述结构,其中 $R^{5'}$ 是 $=C(H)-P(O)(OH)_2$,并且C5'碳和 $R^{5'}$ 之间的双键是E取向或Z取向(例如E取向)。

[0378] 如下文更详细描述,含有缀合到自身的一个或多个糖类部分的iRNA可优化该iRNA的一种或多种特性。在多种情形中,糖类部分将连接到iRNA的经修饰的亚单元上。例如,iRNA的一个或多个核糖核苷酸亚单元的核糖可被替换为另一个部分,如其上连接有糖类配体的非糖类(例如,环状)载体。在本文中,其中亚单元的核糖已经被如此替换的核糖核苷酸亚单元被称为核糖替换修饰亚单元(RRMS)。环状载体可以是碳环环系统,即所有的环原子都是碳原子,或者是杂环环系统,即一个或多个环原子可以是杂原子,例如氮、氧、硫。环状载体可以是单环环系统,或可含有两个或多个环,如稠环。环状载体可以是完全饱和的环系统,或其可含有一个或多个双键。

[0379] 配体可以通过载体附接到多核苷酸上。载体包括(i)至少一个“主链附接点”,如两个“主链附接点”,和(ii)至少一个“连系附接点(tethering attachment point)”。如本文

所用,“主链附接点”是指官能团如羟基,或通常是可用于且适用于将载体并入核糖核酸的主链如磷酸主链或经修饰的磷酸主链如含硫的主链中的键。在一些实施方案中,“连系附接点”(TAP)是指连结选定部分的环状载体的构成环原子,例如,碳原子或杂原子(不同于提供主链附接点的原子)。该部分可以是例如糖类,如单糖、二糖、三糖、四糖、寡糖或多糖。任选地,选定部分通过中间连系(intervening tether)而连接至环状载体。因此,环状载体通常将包括官能团例如氨基,或通常提供键,该键适用于将另一化学实体(如配体)并入或连系至构成环。

[0380] iRNA可以通过载体与配体缀合,其中载体可以是环状基团或非环状基团;在一些实施方案中,环状基团选自吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基(piperazinyl)、[1,3]二氧戊环、噁唑烷基(oxazolidinyl)、异噁唑烷基(isoxazolidinyl)、吗啉基、噻唑烷基(thiazolidinyl)、异噻唑烷基、喹喔啉基(quinoxalinyl)、哒嗪壬基(pyridazinonyl)、四氢呋喃基及十氢萘;在一些实施方案中,非环状基团是丝氨酸主链或二乙醇胺主链。

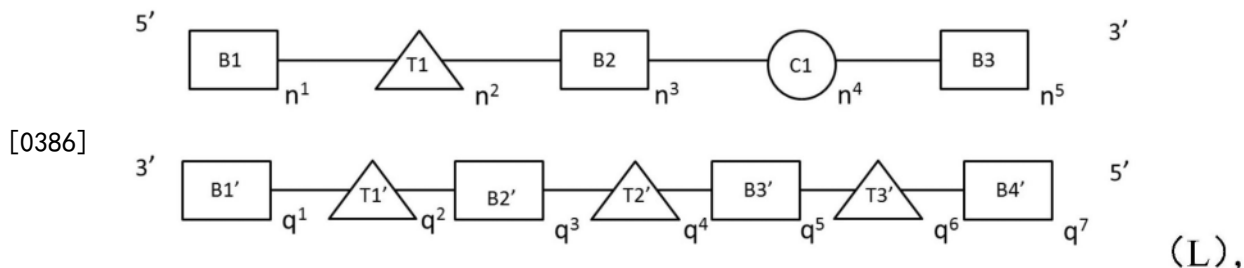
[0381] i. 热不稳定的修饰

[0382] 在某些实施方案中,可以通过在反义链的种子区域掺入热不稳定修饰来优化dsRNA分子的RNA干扰。如本文所用,“种子区域”是指参考链5'端的位置2至9。例如,可以将热不稳定修饰并入反义链的种子区域,以减少或抑制脱靶基因沉默。

[0383] 术语“热不稳定修饰”包括会导致dsRNA的总体解链温度(T_m)比不具有此类修饰的dsRNA的 T_m 更低。例如,热不稳定修饰可以将dsRNA的 T_m 降低1℃至4℃,例如1摄氏度、2摄氏度、3摄氏度或4摄氏度。术语“热不稳定核苷酸”是指含有一个或多个热不稳定修饰的核苷酸。

[0384] 已经发现,具有在从反义链5'端计数的前9个核苷酸内包含至少一个双链体的热不稳定的修饰的反义链的dsRNA,具有降低的脱靶基因沉默活性。因此,在一些实施方案中,反义链在从其5'端计数的前9个核苷酸内包含至少一个(例如,一个、两个、三个、四个、五个或更多个)双链体的热不稳定修饰。在一些实施方案中,双链体的一个或多个热不稳定修饰位于从反义链5'-端起的位置2至9,或在一些实施方案中,位置4至8。在一些其他实施方案中,双链体的热不稳定修饰位于从反义链5'-端起的位置6、7或8。在另一些其他实施方案中,双链体的热不稳定修饰位于从反义链5'-端起的位置7。在一些实施方案中,双链体的热不稳定修饰位于从反义链5'-端起的位置2、3、4、5或9。

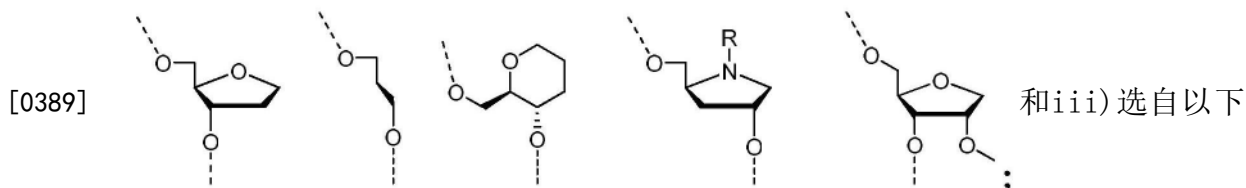
[0385] iRNA剂包含有义链和反义链,每条链具有14至40个核苷酸。RNAi剂可以由式(L)表示:



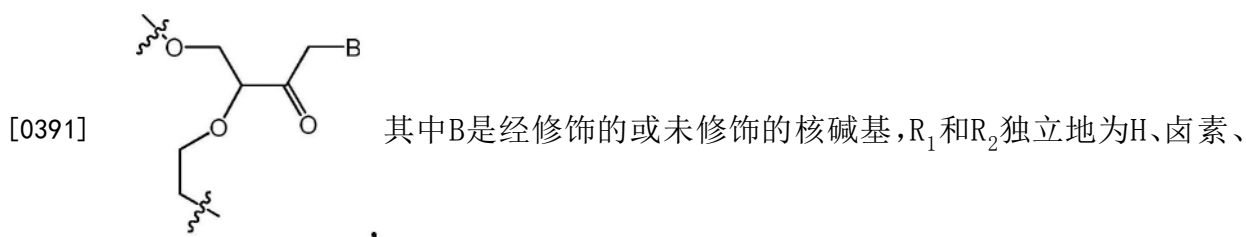
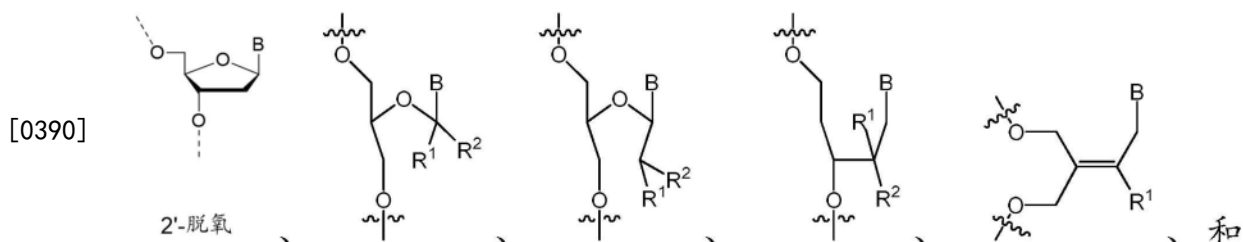
[0387] 在式(L)中,B1、B2、B3、B1'、B2'、B3'和B4'各自独立地为含有选自以下修饰的核苷酸:2'-O-烷基、2'-取代烷氧基、2'-取代烷基、2'-卤基、ENA、和BNA/LNA。在一个实施方案

中, B1、B2、B3、B1'、B2'、B3'和B4'各自含有2'-OMe修饰。在一个实施方案中, B1、B2、B3、B1'、B2'、B3'和B4'各自含有2'-OMe修饰或2'-F修饰。在一个实施方案中, B1、B2、B3、B1'、B2'、B3'和B4'中的至少一个含有2'-O-N-甲基乙酰氨基(2'-O-NMA)修饰。

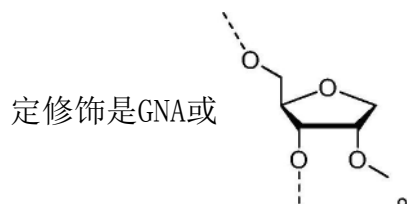
[0388] C1是一种热不稳定核苷酸, 位于反义链种子区域(即反义链5'-端的位置2至8)的相对位点。例如, C1位于与反义链的5'端的位置2至8的核苷酸配对的有义链的位置。在一个实例中, C1位于有义链的从5'端计数的位置15。C1核苷酸带有热不稳定的修饰, 其可包括无碱基修饰; 与双链体中的相对核苷酸的错配; 以及糖修饰如2'-脱氧修饰或无环核苷酸如未锁核酸(UNA)或甘油核酸(GNA)。在一个实施方案中, C1具有以下热不稳定的修饰: i) 与反义链中的相对核苷酸错配; ii) 选自以下的无碱基修饰:



的糖修饰:



OR₃或烷基; 以及, R₃为H、烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或糖。在一个实施方案中, C1中的热不稳定修饰是选自G:G、G:A、G:U、G:T、A:A、A:C、C:C、C:U、C:T、U:U、T:T、和U:T的错配; 且任选地, 错配对中的至少一个核碱基是2'-脱氧核酸碱基。在一个实例中, C1中的热不



[0392] T1、T1'、T2'和T3'各自独立地表示包含修饰的核苷酸, 该修饰向核苷酸提供了小于或等于2'-OMe修饰的空间体积的空间体积。空间体积是指修饰的空间效应的总和。确定核苷酸的修饰的空间效应的方法是本领域技术人员已知的。修饰可位于核苷酸的核糖的2'位置, 或是与该核糖的2'位置相似或等同的对非核糖核苷酸、无环核苷酸、或核苷酸主链的修饰, 且该修饰向核苷酸提供了小于或等于2'-OMe修饰的空间体积的空间体积。例如, T1、T1'、T2'和T3'各自独立地选自DNA、RNA、LNA、2'-F、和2'-F-5'-甲基。在一个实施方案中, T1

是DNA。在一个实施方案中,T1'是DNA、RNA或LNA。在一个实施方案中,T2'是DNA或RNA。在一个实施方案中,T3'是DNA或RNA。

[0393] n^1 、 n^3 和 q^1 独立地为4至15个核苷酸的长度。

[0394] n^5 、 q^3 和 q^7 独立地为1至6个核苷酸的长度。

[0395] n^4 、 q^2 和 q^6 独立地为1至3个核苷酸的长度;或者, n^4 是0。

[0396] q^5 独立地为0至10个核苷酸的长度。

[0397] n^2 和 q^4 独立地为0至3个核苷酸的长度。

[0398] 或者, n^4 为0至3个核苷酸的长度。

[0399] 在一个实施方案中, n^4 可以是0。在一个实施方案中, n^4 是0,且 q^2 和 q^6 是1。在另一实例中, n^4 是0,且 q^2 和 q^6 是1,并具有位于有义链的位置1至5(从有义链的5'端计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合修饰,以及位于反义链的位置1和2(从反义链的5'端计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合修饰和位于反义链的位置18至23的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合修饰。

[0400] 在一个实施方案中, n^4 、 q^2 和 q^6 各自为1。

[0401] 在一个实施方案中, n^2 、 n^4 、 q^2 、 q^4 和 q^6 各自为1。

[0402] 在一个实施方案中,当有义链是19至22个核苷酸的长度时,C1位于有义链5'端的位置14至17,且 n^4 是1。在一个实施方案中,C1位于有义链5'端的位置15。

[0403] 在一个实施方案中,T3'从反义链5'端起的位置2开始。在一个实例中,T3'位于从反义链5'端起的位置2,且 q^6 等于1。

[0404] 在一个实施方案中,T1'从反义链5'端起的位置14开始。在一个实例中,T1'位于从反义链5'端起的位置14,且 q^2 等于1。

[0405] 在示例性实施方案中,T3'从反义链5'端起的位置2开始,且T1'从反义链5'端起的位置14开始。在一个实例中,T3'从反义链5'端起的位置2开始,且 q^6 等于1;并且T1'从反义链5'端起的位置14开始,且 q^2 等于1。

[0406] 在一个实施方案中,T1'与T3'被11个核苷酸的长度而分隔开(即T1'和T3'核苷酸不计算在内)。

[0407] 在一个实施方案中,T1'位于从反义链5'端起的位置14。在一个实例中,T1'位于从反义链的5'端起的位置14且 q^2 等于1,并且,位于2'位置的修饰或位于非核糖、非环状或主链的的位置的修饰提供了比2'-OMe核糖更小的空间体积。

[0408] 在一个实施方案中,T3'位于从反义链5'端起的位置2。在一个实例中,T3'位于从反义链5'端起的位置2且 q^6 等于1,并且,位于2'位置的修饰或位于非核糖、非环状或主链的的位置的修饰提供了小于或等于2'-OMe核糖的空间体积。

[0409] 在一个实施方案中,T1位于有义链的裂解位点。在一个实例中,当有义链是19至22个核苷酸的长度时,T1位于从有义链5'端起的位置11,且 n^2 是1。在示例性实施方案中,当有义链是19至22个核苷酸的长度时,T1位于从有义链5'端起的位置11处的裂解位点,且 n^2 是1。

[0410] 在一个实施方案中,T2'从反义链5'端起的位置6开始。在一个实例中,T2'位于从反义链5'端起的位置6至10,且 q^4 是1。

[0411] 在示例性实施方案中,当有义链是19至22个核苷酸的长度时,T1位于有义链的裂

解位点,例如,位于从有义链5'端起的位置11,且 n^2 是1;T1'位于从反义链5'端起的位置14,且 q^2 等于1,且T1'的修饰位于核糖的2'位置或位于非核糖、非环状或主链的位置且提供了小于2'-OMe核糖的空间体积;T2'位于从反义链5'端起的位置6至10,且 q^4 是1;并且,T3'位于从反义链5'端起的位置2,且 q^6 等于1,并且,T3'的修饰位于核糖的2'位置或位于非核糖、非环状或主链的位置且提供了小于或等于2'-OMe核糖的空间体积。

[0412] 在一个实施方案中,T2'从反义链5'端起的位置8开始。在一个实例中,T2'从反义链5'端起的位置8开始,且 q^4 是2。

[0413] 在一个实施方案中,T2'从反义链5'端起的位置9开始。在一个实例中,T2'位于从反义链5'端起的位置9,且 q^4 是1。

[0414] 在一个实施方案中,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是1,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是6,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-F,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰以及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。

[0415] 在一个实施方案中, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是1,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是6,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-F,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰以及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。

[0416] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是2,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1。

[0417] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是2,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰以及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。

[0418] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是6,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是7,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是2,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1。

[0419] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是6,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是7,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是2,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核

苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰以及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。

[0420] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是1,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是6,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1。

[0421] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是1,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是6,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。

[0422] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是5,T2'是2'-F, q^4 是1,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1;任选地,在反义链的3'端具有至少2个额外的TT。

[0423] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是5,T2'是2'-F, q^4 是1,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1;任选地,在反义链的3'端具有至少2个额外的TT;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯的核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。

[0424] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, q^4 是0,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是7,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1。

[0425] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, q^4 是0,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是7,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。

[0426] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是2,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-F,且 q^7 是1。

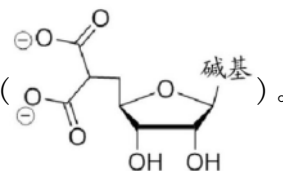
[0427] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或

2'-F, q^3 是4, T2'是2'-F, q^4 是2, B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5, T3'是2'-F, q^6 是1, B4'是2'-F, 且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰以及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。

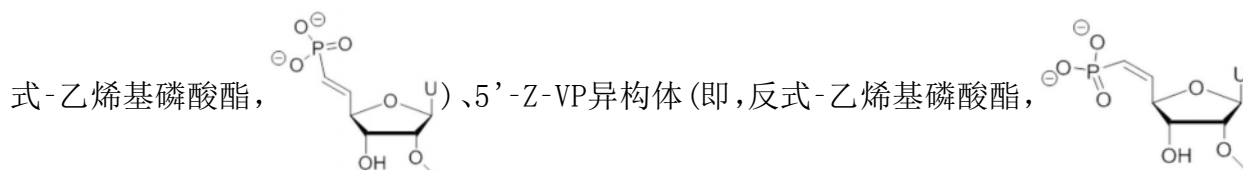
[0428] 在一个实施方案中, B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8, T1是2'-F, n^2 是3, B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0, B3是2'-OMe, n^5 是3, B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9, T1'是2'-F, q^2 是1, B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, q^4 是0, B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是7, T3'是2'-F, q^6 是1, B4'是2'-F, 且 q^7 是1。

[0429] 在一个实施方案中, B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8, T1是2'-F, n^2 是3, B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0, B3是2'-OMe, n^5 是3, B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9, T1'是2'-F, q^2 是1, B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, q^4 是0, B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是7, T3'是2'-F, q^6 是1, B4'是2'-F, 且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰以及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。

[0430] RNAi剂可包含位于有义链或反义链的5'端的含磷基团。该5'端的含磷基团可以是5'端磷酸(5'-P)、5'末端硫代磷酸酯(5'-PS)、5'端二硫代磷酸酯(5'-PS₂)、5'-端乙烯基磷酸酯(5'-VP)、5'端甲基磷酸酯(MePhos)、或5'-脱氧-5'-C-丙二酰基(



当该5'端含磷基团是5'-端乙烯基磷酸酯(5'-VP)时, 5'-VP可以是5'-E-VP异构体(即, 反



)、或其混合物。

[0431] 在一个实施方案中, RNAi剂包含位于有义链的5'端的含磷基团。在一个实施方案中, RNAi剂包含位于反义链的5'端的含磷基团。

[0432] 在一个实施方案中, RNAi剂包含5'-P。在一个实施方案中, RNAi剂包含位于反义链中的5'-P。

[0433] 在一个实施方案中, RNAi剂包含5'-PS。在一个实施方案中, RNAi剂包含位于反义链中的5'-PS。

[0434] 在一个实施方案中, RNAi剂包含5'-VP。在一个实施方案中, RNAi剂包含位于反义链中的5'-VP。在一个实施方案中, RNAi剂包含位于反义链中的5'-E-VP。在一个实施方案中, RNAi剂包含位于反义链中的5'-Z-VP。

[0435] 在一个实施方案中, RNAi剂包含5'-PS₂。在一个实施方案中, RNAi剂包含位于反义链中的5'-PS₂。

[0436] 在一个实施方案中, RNAi剂包含5'-PS₂。在一个实施方案中, RNAi剂包含位于反义链中的5'-脱氧-5'-C-丙二酰基。

[0437] 在一个实施方案中, B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8, T1是2'-F, n^2 是3, B2是2'-OMe, n^3 是

7, n^4 是0, B3是2'-OMe, n^5 是3, B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9, T1'是2'-F, q^2 是1, B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, T2'是2'-F, q^4 是2, B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5, T3'是2'-F, q^6 是1, B4'是2'-F, 且 q^7 是5。RNAi剂还包含5'-PS。

[0438] 在一个实施方案中, B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8, T1是2'-F, n^2 是3, B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0, B3是2'-OMe, n^5 是3, B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9, T1'是2'-F, q^2 是1, B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, T2'是2'-F, q^4 是2, B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5, T3'是2'-F, q^6 是1, B4'是2'-OMe, 且 q^7 是1。RNAi剂还包含5'-P。

[0439] 在一个实施方案中, B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8, T1是2'-F, n^2 是3, B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0, B3是2'-OMe, n^5 是3, B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9, T1'是2'-F, q^2 是1, B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, T2'是2'-F, q^4 是2, B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5, T3'是2'-F, q^6 是1, B4'是2'-OMe, 且 q^7 是1。RNAi剂还包含5'-VP。5'-VP可以是5'-E-VP、5'-Z-VP、或其组合。

[0440] 在一个实施方案中, B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8, T1是2'-F, n^2 是3, B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0, B3是2'-OMe, n^5 是3, B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9, T1'是2'-F, q^2 是1, B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, T2'是2'-F, q^4 是2, B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5, T3'是2'-F, q^6 是1, B4'是2'-OMe, 且 q^7 是1。RNAi剂还包含5'-PS₂。

[0441] 在一个实施方案中, B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8, T1是2'-F, n^2 是3, B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0, B3是2'-OMe, n^5 是3, B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9, T1'是2'-F, q^2 是1, B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, T2'是2'-F, q^4 是2, B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5, T3'是2'-F, q^6 是1, B4'是2'-OMe, 且 q^7 是1。RNAi剂还包含5'-脱氧-5'-C-丙二酰基。

[0442] 在一个实施方案中, B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8, T1是2'-F, n^2 是3, B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0, B3是2'-OMe, n^5 是3, B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9, T1'是2'-F, q^2 是1, B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, T2'是2'-F, q^4 是2, B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5, T3'是2'-F, q^6 是1, B4'是2'-OMe, 且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰以及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)中的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-P。

[0443] 在一个实施方案中, B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8, T1是2'-F, n^2 是3, B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0, B3是2'-OMe, n^5 是3, B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9, T1'是2'-F, q^2 是1, B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, T2'是2'-F, q^4 是2, B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5, T3'是2'-F, q^6 是1, B4'是2'-OMe, 且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)中的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-PS。

[0444] 在一个实施方案中, B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8, T1是2'-F, n^2 是3, B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0, B3是2'-OMe, n^5 是3, B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9, T1'是2'-F, q^2 是1, B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, T2'是2'-F, q^4 是2, B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5, T3'是2'-F, q^6 是1, B4'是2'-OMe, 且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯的核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯的核苷酸间键合的

修饰。RNAi剂还包含5'-VP。5'-VP可以是5'-E-VP、5'-Z-VP、或其组合。

[0445] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是2,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1;具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-PS₂。

[0446] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是2,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-脱氧-5'-C-丙二酰基。

[0447] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, q^4 是0,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是7,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1。RNAi剂还包含5'-P。

[0448] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, q^4 是0,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是7,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1。dsRNA剂还包含5'-PS。

[0449] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, q^4 是0,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是7,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1。RNAi剂还包含5'-VP。5'-VP可以是5'-E-VP、5'-Z-VP、或其组合。

[0450] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, q^4 是0,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是7,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1。RNAi剂还包含5'-PS₂。

[0451] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, q^4 是0,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是7,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1。RNAi剂还包含5'-脱氧-5'-C-丙二酰基。

[0452] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, q^4 是0,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是7,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及

位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-P。

[0453] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, q^4 是0,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是7,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-PS。

[0454] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, q^4 是0,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是7,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-VP。5'-VP可以是5'-E-VP、5'-Z-VP、或其组合。

[0455] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, q^4 是0,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是7,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-PS₂。

[0456] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, q^4 是0,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是7,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-脱氧-5'-C-丙二酰基。

[0457] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是2,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-F,且 q^7 是1。RNAi剂还包含5'-P。

[0458] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是2,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-F,且 q^7 是1。RNAi剂还包含5'-PS。

[0459] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是2,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-F,

且 q^7 是1。RNAi剂还包含5'-VP。5'-VP可以是5'-E-VP、5'-Z-VP、或其组合。

[0460] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是2,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-F,且 q^7 是1。RNAi剂还包含5'-PS₂。

[0461] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是2,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-F,且 q^7 是1。RNAi剂还包含5'-脱氧-5'-C-丙二酰基。

[0462] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是2,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-F,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-P。

[0463] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是2,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-F,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-PS。

[0464] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是2,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-F,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-VP。5'-VP可以是5'-E-VP、5'-Z-VP、或其组合。

[0465] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是2,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-F,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-PS₂。

[0466] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或

2'-F, q³是4, T2'是2'-F, q⁴是2, B3'是2'-OMe或2'-F, q⁵是5, T3'是2'-F, q⁶是1, B4'是2'-F, 且q⁷是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-脱氧-5'-C-丙二酰基。

[0467] 在一个实施方案中, B1是2'-OMe或2'-F, n¹是8, T1是2'-F, n²是3, B2是2'-OMe, n³是7, n⁴是0, B3是2'-OMe, n⁵是3, B1'是2'-OMe或2'-F, q¹是9, T1'是2'-F, q²是1, B2'是2'-OMe或2'-F, q³是4, q⁴是0, B3'是2'-OMe或2'-F, q⁵是7, T3'是2'-F, q⁶是1, B4'是2'-F, 且q⁷是1。RNAi剂还包含5'-P。

[0468] 在一个实施方案中, B1是2'-OMe或2'-F, n¹是8, T1是2'-F, n²是3, B2是2'-OMe, n³是7, n⁴是0, B3是2'-OMe, n⁵是3, B1'是2'-OMe或2'-F, q¹是9, T1'是2'-F, q²是1, B2'是2'-OMe或2'-F, q³是4, q⁴是0, B3'是2'-OMe或2'-F, q⁵是7, T3'是2'-F, q⁶是1, B4'是2'-F, 且q⁷是1。RNAi剂还包含5'-PS。

[0469] 在一个实施方案中, B1是2'-OMe或2'-F, n¹是8, T1是2'-F, n²是3, B2是2'-OMe, n³是7, n⁴是0, B3是2'-OMe, n⁵是3, B1'是2'-OMe或2'-F, q¹是9, T1'是2'-F, q²是1, B2'是2'-OMe或2'-F, q³是4, q⁴是0, B3'是2'-OMe或2'-F, q⁵是7, T3'是2'-F, q⁶是1, B4'是2'-F, 且q⁷是1。RNAi剂还包含5'-VP。5'-VP可以是5'-E-VP、5'-Z-VP、或其组合。

[0470] 在一个实施方案中, B1是2'-OMe或2'-F, n¹是8, T1是2'-F, n²是3, B2是2'-OMe, n³是7, n⁴是0, B3是2'-OMe, n⁵是3, B1'是2'-OMe或2'-F, q¹是9, T1'是2'-F, q²是1, B2'是2'-OMe或2'-F, q³是4, q⁴是0, B3'是2'-OMe或2'-F, q⁵是7, T3'是2'-F, q⁶是1, B4'是2'-F, 且q⁷是1。RNAi剂还包含5'-PS₂。

[0471] 在一个实施方案中, B1是2'-OMe或2'-F, n¹是8, T1是2'-F, n²是3, B2是2'-OMe, n³是7, n⁴是0, B3是2'-OMe, n⁵是3, B1'是2'-OMe或2'-F, q¹是9, T1'是2'-F, q²是1, B2'是2'-OMe或2'-F, q³是4, q⁴是0, B3'是2'-OMe或2'-F, q⁵是7, T3'是2'-F, q⁶是1, B4'是2'-F, 且q⁷是1。RNAi剂还包含5'-脱氧-5'-C-丙二酰基。

[0472] 在一个实施方案中, B1是2'-OMe或2'-F, n¹是8, T1是2'-F, n²是3, B2是2'-OMe, n³是7, n⁴是0, B3是2'-OMe, n⁵是3, B1'是2'-OMe或2'-F, q¹是9, T1'是2'-F, q²是1, B2'是2'-OMe或2'-F, q³是4, q⁴是0, B3'是2'-OMe或2'-F, q⁵是7, T3'是2'-F, q⁶是1, B4'是2'-F, 且q⁷是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-P。

[0473] 在一个实施方案中, B1是2'-OMe或2'-F, n¹是8, T1是2'-F, n²是3, B2是2'-OMe, n³是7, n⁴是0, B3是2'-OMe, n⁵是3, B1'是2'-OMe或2'-F, q¹是9, T1'是2'-F, q²是1, B2'是2'-OMe或2'-F, q³是4, q⁴是0, B3'是2'-OMe或2'-F, q⁵是7, T3'是2'-F, q⁶是1, B4'是2'-F, 且q⁷是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-PS。

[0474] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F,n¹是8,T1是2'-F,n²是3,B2是2'-OMe,n³是7,n⁴是0,B3是2'-OMe,n⁵是3,B1'是2'-OMe或2'-F,q¹是9,T1'是2'-F,q²是1,B2'是2'-OMe或2'-F,q³是4,q⁴是0,B3'是2'-OMe或2'-F,q⁵是7,T3'是2'-F,q⁶是1,B4'是2'-F,且q⁷是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链的5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-VP。5'-VP可以是5'-E-VP、5'-Z-VP、或其组合。

[0475] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F,n¹是8,T1是2'-F,n²是3,B2是2'-OMe,n³是7,n⁴是0,B3是2'-OMe,n⁵是3,B1'是2'-OMe或2'-F,q¹是9,T1'是2'-F,q²是1,B2'是2'-OMe或2'-F,q³是4,q⁴是0,B3'是2'-OMe或2'-F,q⁵是7,T3'是2'-F,q⁶是1,B4'是2'-F,且q⁷是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-PS₂。

[0476] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F,n¹是8,T1是2'-F,n²是3,B2是2'-OMe,n³是7,n⁴是0,B3是2'-OMe,n⁵是3,B1'是2'-OMe或2'-F,q¹是9,T1'是2'-F,q²是1,B2'是2'-OMe或2'-F,q³是4,q⁴是0,B3'是2'-OMe或2'-F,q⁵是7,T3'是2'-F,q⁶是1,B4'是2'-F,且q⁷是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-脱氧-5'-C-丙二酰基。

[0477] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F,n¹是8,T1是2'-F,n²是3,B2是2'-OMe,n³是7,n⁴是0,B3是2'-OMe,n⁵是3,B1'是2'-OMe或2'-F,q¹是9,T1'是2'-F,q²是1,B2'是2'-OMe或2'-F,q³是4,T2'是2'-F,q⁴是2,B3'是2'-OMe或2'-F,q⁵是5,T3'是2'-F,q⁶是1,B4'是2'-OMe,且q⁷是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-P和靶向配体。在一个实施方案中,5'-P位于反义链的5'端,且靶向配体位于有义链的3'端。

[0478] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F,n¹是8,T1是2'-F,n²是3,B2是2'-OMe,n³是7,n⁴是0,B3是2'-OMe,n⁵是3,B1'是2'-OMe或2'-F,q¹是9,T1'是2'-F,q²是1,B2'是2'-OMe或2'-F,q³是4,T2'是2'-F,q⁴是2,B3'是2'-OMe或2'-F,q⁵是5,T3'是2'-F,q⁶是1,B4'是2'-OMe,且q⁷是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-PS和靶向配体。在一个实施方案中,5'-PS位于反义链的5'端,且靶向配体位于有义链的3'端。

[0479] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F,n¹是8,T1是2'-F,n²是3,B2是2'-OMe,n³是7,n⁴是0,B3是2'-OMe,n⁵是3,B1'是2'-OMe或2'-F,q¹是9,T1'是2'-F,q²是1,B2'是2'-OMe或

2'-F, q³是4, T2'是2'-F, q⁴是2, B3'是2'-OMe或2'-F, q⁵是5, T3'是2'-F, q⁶是1, B4'是2'-OMe, 且q⁷是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-VP(例如, 5'-E-VP、5'-Z-VP、或其组合)和靶向配体。

[0480] 在一个实施方案中, 5'-VP位于反义链的5'端, 且靶向配体位于有义链的3'端。

[0481] 在一个实施方案中, B1是2'-OMe或2'-F, n¹是8, T1是2'-F, n²是3, B2是2'-OMe, n³是7, n⁴是0, B3是2'-OMe, n⁵是3, B1'是2'-OMe或2'-F, q¹是9, T1'是2'-F, q²是1, B2'是2'-OMe或2'-F, q³是4, T2'是2'-F, q⁴是2, B3'是2'-OMe或2'-F, q⁵是5, T3'是2'-F, q⁶是1, B4'是2'-OMe, 且q⁷是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-PS₂和靶向配体。在一个实施方案中, 5'-PS₂位于反义链的5'端, 且靶向配体位于有义链的3'端。

[0482] 在一个实施方案中, B1是2'-OMe或2'-F, n¹是8, T1是2'-F, n²是3, B2是2'-OMe, n³是7, n⁴是0, B3是2'-OMe, n⁵是3, B1'是2'-OMe或2'-F, q¹是9, T1'是2'-F, q²是1, B2'是2'-OMe或2'-F, q³是4, T2'是2'-F, q⁴是2, B3'是2'-OMe或2'-F, q⁵是5, T3'是2'-F, q⁶是1, B4'是2'-OMe, 且q⁷是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-脱氧-5'-C-丙二酰基和靶向配体。在一个实施方案中, 5'-脱氧-5'-C-丙二酰基位于反义链的5'端, 且靶向配体位于有义链的3'端。

[0483] 在一个实施方案中, B1是2'-OMe或2'-F, n¹是8, T1是2'-F, n²是3, B2是2'-OMe, n³是7, n⁴是0, B3是2'-OMe, n⁵是3, B1'是2'-OMe或2'-F, q¹是9, T1'是2'-F, q²是1, B2'是2'-OMe或2'-F, q³是4, q⁴是0, B3'是2'-OMe或2'-F, q⁵是7, T3'是2'-F, q⁶是1, B4'是2'-OMe, 且q⁷是1;并具有位于有义链的位置1至5(从5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-P和靶向配体。在一个实施方案中, 5'-P位于反义链的5'端, 且靶向配体位于有义链的3'端。

[0484] 在一个实施方案中, B1是2'-OMe或2'-F, n¹是8, T1是2'-F, n²是3, B2是2'-OMe, n³是7, n⁴是0, B3是2'-OMe, n⁵是3, B1'是2'-OMe或2'-F, q¹是9, T1'是2'-F, q²是1, B2'是2'-OMe或2'-F, q³是4, q⁴是0, B3'是2'-OMe或2'-F, q⁵是7, T3'是2'-F, q⁶是1, B4'是2'-OMe, 且q⁷是1;并具有位于有义链的位置1至5(从5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-PS和靶向配体。在一个实施方案中, 5'-PS位于反义链的5'端, 且靶向配体位于有义链的3'端。

[0485] 在一个实施方案中, B1是2'-OMe或2'-F, n¹是8, T1是2'-F, n²是3, B2是2'-OMe, n³是7, n⁴是0, B3是2'-OMe, n⁵是3, B1'是2'-OMe或2'-F, q¹是9, T1'是2'-F, q²是1, B2'是2'-OMe或2'-F, q³是4, q⁴是0, B3'是2'-OMe或2'-F, q⁵是7, T3'是2'-F, q⁶是1, B4'是2'-OMe, 且q⁷是1;并

具有位于有义链的位置1至5(从5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-VP(例如,5'-E-VP、5'-Z-VP、或其组合)和靶向配体。在一个实施方案中,5'-VP位于反义链的5'端,且靶向配体位于有义链的3'端。

[0486] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, q^4 是0,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是7,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-PS₂和靶向配体。在一个实施方案中,5'-PS₂位于反义链的5'端,且靶向配体位于有义链的3'端。

[0487] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, q^4 是0,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是7,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-OMe,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-脱氧-5'-C-丙二酰基和靶向配体。在一个实施方案中,5'-脱氧-5'-C-丙二酰基位于反义链的5'端,且靶向配体位于有义链的3'端。

[0488] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是2,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-F,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-P和靶向配体。在一个实施方案中,5'-P位于反义链的5'端,且靶向配体位于有义链的3'端。

[0489] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是2,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-F,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-PS和靶向配体。在一个实施方案中,5'-PS位于反义链的5'端,且靶向配体位于有义链的3'端。

[0490] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是2,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-F,

且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-VP(例如,5'-E-VP、5'-Z-VP、或其组合)和靶向配体。在一个实施方案中,5'-VP位于反义链的5'端,且靶向配体位于有义链的3'端。

[0491] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是2,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-F,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-PS₂和靶向配体。在一个实施方案中,5'-PS₂位于反义链的5'端,且靶向配体位于有义链的3'端。

[0492] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4,T2'是2'-F, q^4 是2,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是5,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-F,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-脱氧-5'-C-丙二酰基和靶向配体。在一个实施方案中,5'-脱氧-5'-C-丙二酰基位于反义链的5'端,且靶向配体位于有义链的3'端。

[0493] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, q^4 是0,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是7,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-F,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-P和靶向配体。在一个实施方案中,5'-P位于反义链的5'端,且靶向配体位于有义链的3'端。

[0494] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, q^4 是0,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是7,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-F,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-PS和靶向配体。在一个实施方案中,5'-PS位于反义链的5'端,且靶向配体位于有义链的3'端。

[0495] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, q^4 是0,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是7,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-F,且 q^7 是1;并具

有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-VP(例如,5'-E-VP、5'-Z-VP、或其组合)和靶向配体。在一个实施方案中,5'-VP位于反义链的5'端,且靶向配体位于有义链的3'端。

[0496] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, q^4 是0,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是7,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-F,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-PS₂和靶向配体。在一个实施方案中,5'-PS₂位于反义链的5'端,且靶向配体位于有义链的3'端。

[0497] 在一个实施方案中,B1是2'-OMe或2'-F, n^1 是8,T1是2'-F, n^2 是3,B2是2'-OMe, n^3 是7, n^4 是0,B3是2'-OMe, n^5 是3,B1'是2'-OMe或2'-F, q^1 是9,T1'是2'-F, q^2 是1,B2'是2'-OMe或2'-F, q^3 是4, q^4 是0,B3'是2'-OMe或2'-F, q^5 是7,T3'是2'-F, q^6 是1,B4'是2'-F,且 q^7 是1;并具有位于有义链的位置1至5(从有义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰,以及位于反义链的位置1和2的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰及位于反义链的位置18至23(从反义链5'端起计数)的两个硫代磷酸酯核苷酸间键合的修饰。RNAi剂还包含5'-脱氧-5'-C-丙二酰基和靶向配体。在一个实施方案中,5'-脱氧-5'-C-丙二酰基位于反义链的5'端,且靶向配体位于有义链的3'端。

[0498] 在具体的实施方案中,本发明的RNAi剂包含:

[0499] (a) 有义链,其具有:

[0500] (i) 21个核苷酸的长度;

[0501] (ii) 附接至3'端的ASGPR配体,其中所述ASGPR配体包含通过三价分支接头所附接的三个GalNAc衍生物;以及

[0502] (iii) 位于位置1、3、5、7、9至11、13、17、19和21的2'-F修饰,以及位于位置2、4、6、8、12、14至16、18和20的2'-OMe修饰(从5'端起计数);

[0503] 以及

[0504] (b) 反义链,其具有:

[0505] (i) 23个核苷酸的长度;

[0506] (ii) 位于位置1、3、5、9、11至13、15、17、19、21和23的2'-OMe修饰,以及位于位置2、4、6、8、10、14、16、18、20和22的2'F修饰(从5'端起计数);以及

[0507] (iii) 位于核苷酸位置21与22之间以及位置核苷酸22与23之间的硫代磷酸酯核苷酸间键合(从5'端起计数);

[0508] 其中所述dsRNA剂在反义链的3'端具有两个核苷酸突出,并且在反义链的5'端具有钝端。

[0509] 在另一具体实施方案中,本发明的RNAi剂包含:

[0510] (a) 有义链,其具有:

- [0511] (i) 21个核苷酸的长度；
- [0512] (ii) 附接至3'端的ASGPR配体，其中所述ASGPR配体包含通过三价分支接头所附接的三个GalNAc衍生物；
- [0513] (iii) 位于位置1、3、5、7、9至11、13、15、17、19和21的2'-F修饰，以及位于位置2、4、6、8、12、14、16、18和20的2'-OMe修饰(从5'端起计数)；
- [0514] 以及
- [0515] (iv) 位于核苷酸位置1与2之间以及核苷酸位置2与3之间的硫代磷酸酯核苷酸间键合(从5'端起计数)；
- [0516] 以及(b)反义链，其具有：
- [0517] (i) 23个核苷酸的长度；
- [0518] (ii) 位于位置1、3、5、7、9、11至13、15、17、19和21至23的2'-OMe修饰，以及位于位置2、4、6、8、10、14、16、18及20的2'-F修饰(从5'端起计数)；以及
- [0519] (iii) 位于核苷酸位置1与2之间、核苷酸位置2与3之间、核苷酸位置21与22之间、以及核苷酸位置22与23(从5'端起计数)之间的硫代磷酸酯核苷酸间键合；
- [0520] 其中所述RNAi剂在反义链的3'端具有两个核苷酸突出，并且在反义链的5'端具有钝端。
- [0521] 在另一具体实施方案中，本发明的RNAi剂包含：
- [0522] (a) 有义链，其具有：
- [0523] (i) 21个核苷酸的长度；
- [0524] (ii) 附接至3'端的ASGPR配体，其中所述ASGPR配体包含通过三价分支接头所附接的三个GalNAc衍生物；
- [0525] (iii) 位于位置1至6、8、10和12至21的2'-OMe修饰，位于位置7和9的2'-F修饰，以及位于位置11的脱氧核苷酸(例如，dT)(从5'端起计数)；以及
- [0526] (iv) 位于核苷酸位置1与2之间以及核苷酸位置2与3(从5'端起计数)之间的硫代磷酸酯核苷酸间键合；
- [0527] 以及
- [0528] (b) 反义链，其具有：
- [0529] (i) 23个核苷酸的长度；
- [0530] (ii) 位于位置1、3、7、9、11、13、15、17和19至23的2'-OMe修饰，以及位于位置2、4至6、8、10、12、14、16和18的2'-F修饰(从5'端起计数)；
- [0531] 以及
- [0532] (iii) 位于核苷酸位置1与2之间、核苷酸位置2与3之间、核苷酸位置21与22之间、以及核苷酸位置22与23(从5'端起计数)之间的硫代磷酸酯核苷酸间键合；
- [0533] 其中所述RNAi剂在反义链的3'端具有两个核苷酸突出，并且在反义链的5'端具有钝端。
- [0534] 在另一具体实施方案中，本发明的RNAi剂包含：
- [0535] (a) 有义链，其具有：
- [0536] (i) 21个核苷酸的长度；
- [0537] (ii) 附接至3'端的ASGPR配体，其中所述ASGPR配体包含通过三价分支接头所附接

的三个GalNAc衍生物；

[0538] (iii) 位于位置1至6、8、10、12、14和16至21的2'-OMe修饰，以及位于位置7、9、11、13和15的2'-F修饰；以及

[0539] (iv) 位于核苷酸位置1与2之间以及核苷酸位置2与3 (从5'端起计数) 之间的硫代磷酸酯核苷酸间键合；

[0540] 以及

[0541] (b) 反义链，其具有：

[0542] (i) 23个核苷酸的长度；

[0543] (ii) 位于位置1、5、7、9、11、13、15、17、19和21至23的2'-OMe修饰，以及位于位置2至4、6、8、10、12、14、16、18和20的2'-F修饰 (从5'端起计数)；以及

[0544] (iii) 位于核苷酸位置1与2之间、核苷酸位置2与3之间、核苷酸位置21与22之间、以及核苷酸位置22与23 (从5'端起计数) 之间的硫代磷酸酯核苷酸间键合；

[0545] 其中所述RNAi剂在反义链的3'端具有两个核苷酸突出，并且在反义链的5'端具有钝端。

[0546] 在另一具体实施方案中，本发明的RNAi剂包含：

[0547] (a) 有义链，其具有：

[0548] (i) 21个核苷酸的长度；

[0549] (ii) 附接至3'端的ASGPR配体，其中所述ASGPR配体包含通过三价分支接头所附接的三个GalNAc衍生物；

[0550] (iii) 位于位置1至9和12至21的2'-OMe修饰，以及位于位置10和11的2'-F修饰；以及

[0551] (iv) 位于核苷酸位置1与2之间以及核苷酸位置2与3 (从5'端起计数) 之间的硫代磷酸酯核苷酸间键合；

[0552] 以及

[0553] (b) 反义链，其具有：

[0554] (i) 23个核苷酸的长度；

[0555] (ii) 位于位置1、3、5、7、9、11至13、15、17、19和21至23的2'-OMe修饰，以及位于位置2、4、6、8、10、14、16、18和20的2'-F修饰 (从5'端起计数)；以及

[0556] (iii) 位于核苷酸位置1与2之间、核苷酸位置2与3之间、核苷酸位置21与22之间、以及核苷酸位置22与23 (从5'端起计数) 之间的硫代磷酸酯核苷酸间键合；

[0557] 其中所述RNAi剂在该反义链的3'端具有两个核苷酸突出，并且在反义链的5'端具有钝端。

[0558] 在另一具体实施方案中，本发明的RNAi剂包含：

[0559] (a) 有义链，其具有：

[0560] (i) 21个核苷酸的长度；

[0561] (ii) 附接至3'端的ASGPR配体，其中所述ASGPR配体包含通过三价分支接头所附接的三个GalNAc衍生物；

[0562] (iii) 位于位置1、3、5、7、9至11和13的2'-F修饰，以及位于位置2、4、6、8、12和14至21的2'-OMe修饰；以及

[0563] (iv) 位于核苷酸位置1与2之间以及核苷酸位置2与3 (从5'端起计数) 之间的硫代磷酸酯核苷酸间键合;

[0564] 以及

[0565] (b) 反义链,其具有:

[0566] (i) 23个核苷酸的长度;

[0567] (ii) 位于位置1、3、5至7、9、11至13、15、17至19和21至23的2'-OMe修饰,以及位于位置2、4、8、10、14、16和20的2'-F修饰 (从5'端起计数);以及

[0568] (iii) 位于核苷酸位置1与2之间、核苷酸位置2与3之间、核苷酸位置21与22之间、以及核苷酸位置22与23 (从5'端起计数) 之间的硫代磷酸酯核苷酸间键合;

[0569] 其中所述RNAi剂在反义链的3'端具有两个核苷酸突出,并且在反义链的5'端具有钝端。

[0570] 在另一具体实施方案中,本发明的RNAi剂包含:

[0571] (a) 有义链,其具有:

[0572] (i) 21个核苷酸的长度;

[0573] (ii) 附接至3'端的ASGPR配体,其中所述ASGPR配体包含通过三价分支接头所附接的三个GalNAc衍生物;

[0574] (iii) 位于位置1、2、4、6、8、12、14、15、17和19至21的2'-OMe修饰,以及位于位置3、5、7、9至11、13、16和18的2'-F修饰;以及

[0575] (iv) 位于位置1与2之间以及位置2与3 (从5'端起计数) 之间的硫代磷酸酯核苷酸间键合;

[0576] 以及

[0577] (b) 反义链,其具有:

[0578] (i) 25个核苷酸的长度;

[0579] (ii) 位于位置1、4、6、7、9、11至13、15、17和19至23的2'-OMe修饰,以及位于位置2、3、5、8、10、14、16和18的2'-F修饰;以及位于位置24和25的脱氧核苷酸 (例如,dT) (从5'端起计数);以及

[0580] (iii) 位于核苷酸位置1与2之间、核苷酸位置2与3之间、核苷酸位置21与22之间、以及核苷酸位置22与23 (从5'端起计数) 之间的硫代磷酸酯核苷酸间键合;

[0581] 其中所述RNAi剂在反义链的3'端具有四个核苷酸突出,并且在反义链的5'端具有钝端。

[0582] 在另一具体实施方案中,本发明的RNAi剂包含:

[0583] (a) 有义链,其具有:

[0584] (i) 21个核苷酸的长度;

[0585] (ii) 附接至3'末端的ASGPR配体,其中该ASGPR配体包含通过三价分支接头所附接的三个GalNAc衍生物;

[0586] (iii) 位于位置1至6、8和12至21的2'-OMe修饰,以及位于位置7和9至11的2'-F修饰;以及

[0587] (iv) 位于核苷酸位置1与2之间以及核苷酸位置2与3 (从5'端起计数) 之间的硫代磷酸酯核苷酸间键合;

[0588] 以及

[0589] (b) 反义链,其具有:

[0590] (i) 23个核苷酸的长度;

[0591] (ii) 位于位置1、3至5、7、8、10至13、15和17至23的2'-OMe修饰,以及位于位置2、6、9、14和16的2'-F修饰(从5'端起计数);以及

[0592] (iii) 位于核苷酸位置1与2之间、核苷酸位置2与3之间、核苷酸位置21与22之间、以及核苷酸位置22与23(从5'端起计数)之间的硫代磷酸酯核苷酸间键合;

[0593] 其中所述RNAi剂在反义链的3'端具有两个核苷酸突出,并且在反义链的5'端具有钝端。

[0594] 在另一具体实施方案中,本发明的RNAi剂包含:

[0595] (a) 有义链,其具有:

[0596] (i) 21个核苷酸的长度;

[0597] (ii) 附接至3'端的ASGPR配体,其中所述ASGPR配体包含通过三价分支接头所附接的三个GalNAc衍生物;

[0598] (iii) 位于位置1至6、8和12至21的2'-OMe修饰,以及位于位置7和9至11的2'-F修饰;以及

[0599] (iv) 位于核苷酸位置1与2之间以及核苷酸位置2与3(从5'端起计数)之间的硫代磷酸酯核苷酸间键合;

[0600] 以及

[0601] (b) 反义链,其具有:

[0602] (i) 23个核苷酸的长度;

[0603] (ii) 位于位置1、3至5、7、10至13、15和17至23的2'-OMe修饰,以及位于位置2、6、8、9、14和16的2'-F修饰(从5'端起计数);以及

[0604] (iii) 位于核苷酸位置1与2之间、核苷酸位置2与3之间、核苷酸位置21与22之间、以及核苷酸位置22与23(从5'端起计数)之间的硫代磷酸酯核苷酸间键合;

[0605] 其中所述RNAi剂在反义链的3'端具有两个核苷酸突出,并且在反义链的5'端具有钝端。

[0606] 在另一具体实施方案中,本发明的RNAi剂包含:

[0607] (a) 有义链,其具有:

[0608] (i) 19个核苷酸的长度;

[0609] (ii) 附接至3'端的ASGPR配体,其中所述ASGPR配体包含通过三价分支接头所附接的三个GalNAc衍生物;

[0610] (iii) 位于位置1至4、6和10至19的2'-OMe修饰,以及位于位置5和7至9的2'-F修饰;以及

[0611] (iv) 位于核苷酸位置1与2之间以及核苷酸位置2与3(从5'端起计数)之间的硫代磷酸酯核苷酸间键合;

[0612] 以及

[0613] (b) 反义链,其具有:

[0614] (i) 21个核苷酸的长度;

[0615] (ii) 位于位置1、3至5、7、10至13、15和17至21的2'-OMe修饰,以及位于位置2、6、8、9、14和16的2'-F修饰(从5'端起计数);以及

[0616] (iii) 位于核苷酸位置1与2之间、核苷酸位置2与3之间、核苷酸位置19与20之间、以及核苷酸位置20与21(从5'端起计数)之间的硫代磷酸酯核苷酸间键合;

[0617] 其中所述RNAi剂在反义链的3'端具有两个核苷酸突出,并且在反义链的5'端具有钝端。

[0618] 在某些实施方案中,用于本发明的方法的iRNA是选自表2至表5中的任一表中所列剂的剂。这些剂还可以包含配体。

[0619] III. 与配体缀合的iRNA

[0620] 本发明的iRNA的RNA的另一种修饰涉及增强iRNA的活性、细胞分布或细胞摄取(例如进入细胞中)的一个或多个配体、部分或缀合物化学连接至iRNA上。此类部分包括但不限于脂质部分,例如胆固醇部分(Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86: 6553-6556)。在其他实施方案中,配体是胆酸(Manoharan et al., Biorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4: 1053-1060)、硫醚例如beryl-S-三苯甲基硫醇(Manoharan et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660: 306-309; Manoharan et al., Biorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3: 2765-2770)、巯基胆固醇(Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20: 533-538)、脂族链例如十二烷二醇或十一烷基残基(Saison-Behmoaras et al., EMBO J, 1991, 10: 1111-1118; Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259: 327-330; Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75: 49-54)、磷脂例如双-十六烷基-外消旋-甘油或1,2-二-O-十六烷基-外消旋-甘油-3-磷酸三乙铵(Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36: 3651-3654; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18: 3777-3783)、聚胺或聚乙二醇链(Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14: 969-973)、或金刚烷乙酸(Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36: 3651-3654)、棕榈基部分(Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264: 229-237)、或十八烷基胺或己基氨基-羰基氧基胆固醇部分(Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277: 923-937)。

[0621] 在某些实施方案中,配体改变了其所掺入的iRNA剂的分布、靶向或寿命。在某些实施方案中,配体提供了对于所选靶标更高的亲和性,所述靶标为例如分子,细胞或细胞类型,区室如细胞区室或器官区室,身体的组织、器官或区域,例如与没有此类配体的种类相比。在一些实施方案中,配体不参与双链体核酸中的双链体配对。

[0622] 配体可以包括天然存在的物质,例如蛋白质(例如,人血清白蛋白(HSA)、低密度脂蛋白(LDL)或球蛋白);糖类(例如葡聚糖、普鲁兰多糖、几丁质、壳聚糖、菊糖、环糊精、N-乙酰基葡萄糖胺、N-乙酰基半乳糖胺或玻尿酸);或脂质。配体也可以是重组分子或合成分子,例如合成的聚合物,例如合成的聚氨基酸。聚氨基酸的实例包括,聚氨基酸是聚赖氨酸(PLL)、聚L-天冬氨酸、聚L-谷氨酸、苯乙烯-马来酸酐共聚物、聚(L-丙交酯-共-乙交酯)共聚物、二乙烯基醚-马来酸酐共聚物、N-(2-羟基丙基)甲基丙烯酰胺共聚物(HMPA)、聚乙二醇(PEG)、聚乙烯醇(PVA)、聚氨酯、聚(2-乙基丙烯酸)、N-异丙基丙烯酰胺聚合物、或聚磷嗪(polyphosphazene)。聚胺的实例包括:聚乙烯亚胺、聚赖氨酸(PLL)、精胺、亚精胺、聚胺、伪肽-聚胺、拟肽聚胺、树枝状聚胺、精氨酸、胍、鱼精蛋白、阳离子脂质、阳离子卟啉、聚胺的季盐、或 α 螺旋肽。

[0623] 配体还可以包括与具体细胞类型(例如肾脏细胞)结合的靶向基团,如细胞靶向剂或组织靶向剂,如凝集素、糖蛋白、脂质或蛋白质,如抗体。靶向基团可以是促甲状腺素、促黑素、凝集素、糖蛋白、表面活性剂蛋白A、粘蛋白糖类、多价乳糖、多价半乳糖、N-乙酰基-半乳糖胺、N-乙酰基葡萄糖胺、多价甘露糖、多价海藻糖、糖基化聚氨基酸、多价半乳糖、运铁蛋白、双膦酸盐、聚谷氨酸盐、聚天冬氨酸盐、脂质、胆固醇、类固醇、胆汁酸、叶酸、维生素B12、维生素A、生物素、或RGD肽或拟RGD肽。在某些实施方案中,配体是多价半乳糖,例如,N-乙酰基-半乳糖胺。

[0624] 配体的其它实例包括染料、嵌入剂(例如吖啶)、交联剂(例如补骨脂素、丝裂霉素C)、卟啉(TPPC4、texaphyrin、Sapphyrin)、多环芳烃(例如吩嗪、二氢吩嗪)、人工核酸内切酶(例如EDTA)、亲脂性分子(例如胆固醇、胆酸、金刚烷乙酸、1-萘丁酸、二氢睾酮、1,3-双-(十六烷基)甘油、香叶基氧基己基基团、十六烷基甘油、冰片、薄荷醇、1,3-丙二醇、十七烷基基团、棕榈酸、肉豆蔻酸、03-(油酰基)石胆酸、03-(油酰基)胆烯酸、二甲氧基三苯甲基、或吩噻嗪)、以及肽缀合物(例如,触角足肽、Tat肽)、烷基化剂、磷酸、氨基、巯基、PEG(例如,PEG-40K)、MPEG、[MPEG]₂、聚氨基、烷基、取代烷基、放射性标记的标志物、酶、半抗原(如生物素)、转运促进剂/吸收促进剂(例如,阿司匹林、维生素E、叶酸)、合成的核糖核酸酶(例如,咪唑、双咪唑、组胺、咪唑簇、吖啶-咪唑缀合物、四氮杂大环的Eu³⁺复合物)、二硝基苯基、HRP、或AP。

[0625] 配体可以是蛋白质如糖蛋白、或肽,例如对共配体具有特异亲和性的分子、或抗体,例如结合特定细胞类型如肝细胞的抗体。配体还可包括激素和激素受体。它们还可包括非肽类物质,例如脂质、凝集素、糖类、维生素、辅助因子、多价乳糖、多价半乳糖、N-乙酰基-半乳糖胺、N-乙酰基-葡萄糖胺、多价甘露糖、或多价海藻糖。配体可以是,例如,脂多糖、p38 MAP激酶的激活剂、或NF- κ B的激活剂。

[0626] 配体可以是诸如药物的物质,其可例如通过破坏细胞的细胞骨架(如通过破坏细胞的微管、微丝或中间丝)来增加细胞对iRNA剂的摄取。该药物可以是,例如,紫杉醇(taxol)、长春新碱(vincristine)、长春花碱(vinblastine)、细胞松弛素、诺考达唑(nocodazole)、茉莉素(japlakinolide)、红海海绵素A(latrunculin A)、鬼笔环肽(phalloidin)、海绵抗菌素(swinholide A)、茚酮衍生物(indanocene)、或迈尔素(myoservin)。

[0627] 在一些实施方案中,如本文所述的与iRNA连接的配体被用作药物代谢动力学调节剂(PK调节剂)。PK调节剂包括亲脂性物质、胆汁酸、类固醇、磷脂类似物、肽、蛋白质结合剂、PEG、维生素等。示例性PK调节剂包括但不限于,胆固醇、脂肪酸、胆酸、石胆酸、二烷基甘油酯、二酰基甘油酯、磷脂、鞘脂、萘普生(naproxen)、布洛芬(ibuprofen)、维生素E、生物素。包含一些硫代硫酸酯键的寡核苷酸还已知与血清蛋白结合,因此在主链中包含多个硫代磷酸酯键的短寡核苷酸如约5个碱基、10个碱基、15个碱基或20个碱基的寡核苷酸也可作为本发明的配体(例如,作为PK调节配体)。此外,在本文所述的实施方案中,结合血清组分(例如,血清蛋白)的适体也适用于作为PK调节配体而使用。

[0628] 本发明的配体-缀合的iRNA可通过使用具有侧链反应性官能团的寡核苷酸来合成,如衍生自连接分子与寡核苷酸的附接(如下所述)。这一反应性寡核苷酸可直接与下列配体反应:可商购的配体、具有多种保护基团中的任一种的合成配体、或具有附接于其上的

连接部分的配体。

[0629] 本发明缀合物中使用的寡核苷酸可以通过公知的固相合成技术方便且常规地制备。用于这种合成的设备可由多个供应商贩售,包括,例如Applied Biosystems® (Foster City, Calif.)。可额外地或替代地采用本领域中已知的用于这种合成的任何其他方法。使用类似技术来进行其他寡核苷酸如硫代磷酸酯及烷基化衍生物的制备也是已知的。

[0630] 在本发明的配体-缀合的iRNA和带有配体分子的序列特异性连接的核苷中,寡核苷酸和寡核苷可在合适DNA合成仪上使用下列物质组装:标准核苷酸或核苷前体、或已经带有连接部分的核苷酸或核苷缀合前体、已经带有配体分子或非核苷配体结构单元的配体-核苷酸或核苷缀合前体。

[0631] 当使用已经带有连接部分的核苷酸缀合前体时,通常已完成序列特异性连接的核苷的合成,随后将配体分子与该连接部分反应以形成与配体缀合的寡核苷酸。在一些实施方案中,本发明的寡核苷酸或连接的核苷是通过自动合成仪来合成,除了使用可商购且常规用于寡核苷酸合成中的标准亚磷酰胺和非标准亚磷酰胺以外,还使用了衍生自配体-核苷缀合物的亚磷酰胺。

[0632] A. 脂质缀合物

[0633] 在某些实施方案中,配体或缀合物是脂质或基于脂质的分子。在一些实施方案中,这种脂质或基于脂质的分子与血清蛋白如人血清白蛋白(HSA)结合。HSA与配体的结合允许缀合物分布于靶组织,如身体的非肾脏靶组织。例如,靶组织可以是肝脏,包括肝脏的实质细胞。可结合HSA的其他分子也可用作配体。例如,可使用萘普生或阿司匹林。脂质或基于脂质的配体可(a)增加对缀合物降解的抗性,(b)增加对靶细胞或细胞膜的靶向或递送,或(c)可用于调节与血清蛋白例如HSA的结合。

[0634] 基于脂质的配体可用于抑制例如控制缀合物与靶组织的结合。例如,与HSA更牢固结合的脂质或基于脂质的配体将更不可能靶向肾脏,并因此更不可能从身体中被清除。与HSA结合较弱的脂质或基于脂质的配体可用来使缀合物靶向肾脏。

[0635] 在某些实施方案中,基于脂质的配体结合HSA。在一些实施方案中,它以足够的亲和力和力结合HSA,使得在一些实施方案中的缀合物将分布到非肾脏组织。然而,优选地,亲和力的强度不足以造成HSA-配体的结合是不可逆的。

[0636] 在其他实施方案中,基于脂质的配体与HSA的弱结合或根本不结合,使得缀合物将优选地分布至肾脏。靶向肾细胞的其他部分也可用于代替基于脂质的配体来使用或与基于脂质的配体同时使用。

[0637] 在另一方面,配体是被靶细胞例如增殖细胞摄取的部分,例如维生素。这些尤其适用于治疗以多余的细胞增殖(例如恶性或非恶性类型的,如癌细胞)为特征的病症。示例性维生素包括维生素A、维生素E和维生素K。其他示例性维生素包括B族维生素,如叶酸、维生素B12、核黄素、生物素、吡哆醛、或其他被靶细胞如肝细胞摄取的维生素或营养物质。HSA及低密度脂蛋白(LDL)也包括在内。

[0638] B. 细胞渗透剂

[0639] 在另一方面,配体是细胞渗透剂,在一些实施方案中,配体是螺旋细胞渗透剂。在一些实施方案中,该剂是两亲性的。示例性的剂是肽,例如tat或触角足(antennapedia)。如

果该剂是肽,其可以是经修饰的,包括肽模拟物、反转异构体、非肽或伪肽键、以及D-氨基酸的使用。螺旋剂在一些实施方案中是 α -螺旋剂,其在一些实施方案中具有亲脂相和疏脂相。

[0640] 配体可以是肽或肽模拟物。肽模拟物(本文中也被称为寡肽模拟物)是能折叠为类似于天然肽的所定义的三维结构的分子。肽及肽模拟物与iRNA剂的附接可例如通过增强细胞识别和吸收来影响iRNA的药物代谢动力学分布。肽或肽模拟物部分可以是约5至50个氨基酸的长度,例如,约5、10、15、20、25、30、35、40、45或50个氨基酸的长度。

[0641] 肽或肽模拟物可以是例如细胞渗透肽、阳离子肽、两亲性肽或疏水性肽(例如,主要由Tyr、Trp或Phe组成)。肽部分可以是树状体肽、限制性肽或交联肽。在另一替代方案中,肽部分可以包括疏水性膜易位序列(MTS)。示例性的含有疏水性MTS的肽是具有下述氨基酸序列的RFGF:AAVALLPAVLLALLAP (SEQ ID NO:37)。含有疏水性MTS的RFGF类似物(例如,氨基酸序列AALLPVLLAAP (SEQ ID NO:38))也可以是靶向部分。肽部分可是“递送性”肽,其可携带包括肽、寡核苷酸、及蛋白质在内的极性大分子跨越细胞膜。例如,已经发现,来自HIV Tat蛋白质的序列(GRKKRRQRRRPPQ (SEQ ID NO:39))和来自果蝇触角足蛋白的序列(RQIKIWFQNRRMKWKK (SEQ ID NO:40))能发挥递送肽的功能。肽或肽模拟物可由随机DNA序列编码,例如从噬菌体显示文库或一珠一化合物(OBOC)组合文库中鉴定出来的肽(Lam et al., Nature, 354:82-84, 1991)。通过合并的单体单元而与dsRNA剂连系在一起以用于细胞靶向目的的肽或肽模拟物的实例是精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)-肽或RGD模拟物。肽部分的长度范围可以是约5个氨基酸至约40个氨基酸。肽部分可具有结构性修饰,例如以增加稳定性或引导构象特性。可使用下文所述的任意结构性修饰。

[0642] 用于本发明的组合物和方法的RGD肽可以是线性的或环状的,且可以经修饰例如糖基化或甲基化以促进对具体组织的靶向。含有RGD的肽和肽模拟物可包括D-氨基酸,以及合成的RGD模拟物。除了RGD之外,还可使用靶向整合素配体的其他部分。该配体的示例性缀合物靶向PECAM-1或VEGF。

[0643] “细胞渗透肽”能渗透细胞例如微生物细胞例如细菌或真菌细胞,或哺乳动物细胞例如人类细胞。微生物细胞渗透肽可以是,例如, α -螺旋线性肽(例如,LL-37或Ceropin P1)、含二硫键的肽(例如, α -防御素、 β -防御素或牛抗菌肽(bactenecin))、或仅含有一个或两个主要氨基酸的肽(例如,PR-39或吲哚西丁(indolicidin))。细胞渗透肽还可包括核定位信号(NLS)。例如,细胞渗透肽可以是双向两亲性肽如MPG,其衍生自HIV-1gp41的融合肽结构域和SV40大T抗原的NLS(Simeoni et al., Nucl. Acids Res. 31:2717-2724, 2003)。

[0644] C. 糖类缀合物

[0645] 在本发明的组合物和方法的一些实施方案中,iRNA还包含糖类。缀合有糖类的iRNA有利于核酸的体内递送,且组合物适用于体内治疗用途,如本文所示。如本文所用,“糖类”是指化合物,其本身由一个或多个具有至少6个碳原子的单糖单元(其可以是线性的、分支的或环状的),以及与键连至每个碳原子的氧、氮或硫原子所组成的化合物;或是具有糖类部分作为其一部分的化合物,该糖类部分由一个或多个具有至少六个碳原子的单糖单元(其可以是线性的、分支的或环状的)与键连至每个碳原子的氧、氮或硫原子所组成。代表性糖类包括糖(单糖、二糖、三糖及含有约4、5、6、7、8、或9个单糖单元的寡糖),以及多糖如淀粉、糖原、纤维素和多糖胶。具体的单糖包括C5和以上(如,C5、C6、C7或C8)糖;二糖和三糖,其包括具有两个或三个单糖单元(如,C5、C6、C7或C8)的糖。

[0646] 在某些实施方案中,用于本发明组合物和方法的糖类缀合物是单糖。

[0647] 在某些实施方案中,单糖是N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)。包含一种或多种N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)衍生物的GalNAc缀合物被描述于例如US 8,106,022中,其全部内容通过引用并入本文。在一些实施方案中,GalNAc缀合物被用作将iRNA靶向具体细胞的配体。在一些实施方案中,GalNAc缀合物将iRNA靶向肝脏细胞,例如,通过用作肝脏细胞(例如,肝细胞)的去唾液酸糖蛋白受体的配体。

[0648] 在一些实施方案中,糖类缀合物包含一种或多种GalNAc衍生物。GalNAc衍生物可通过接头例如二价或三价分支接头来附接。在一些实施方案中,GalNAc缀合物缀合至有义链的3'端。在一些实施方案中,GalNAc缀合物通过接头例如本文所述的接头缀合至iRNA剂(例如,缀合至有义链的3'端)。在一些实施方案中,GalNAc缀合物缀合至有义链的5'端。在一些实施方案中,GalNAc缀合物通过接头例如本文所述的接头缀合至iRNA剂(例如,缀合至有义链的5'端)。

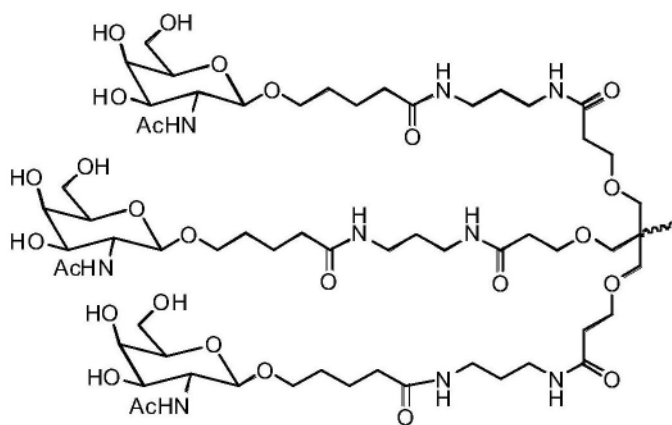
[0649] 在本发明的某些实施方案中,GalNAc或GalNAc衍生物通过单价接头附接至本发明的iRNA剂。在一些实施方案中,GalNAc或GalNAc衍生物通过二价接头附接至本发明的iRNA剂。在本发明的又一些实施方案中,GalNAc或GalNAc衍生物通过三价接头附接至本发明的iRNA剂。在本发明的其他实施方案中,GalNAc或GalNAc衍生物通过四价接头附接至本发明的iRNA剂。

[0650] 在某些实施方案中,本发明的双链RNAi剂包含一个附接至iRNA剂的GalNAc或GalNAc衍生物。在某些实施方案中,本发明的双链RNAi剂包含多(例如,2、3、4、5或6)个GalNAc或GalNAc衍生物,每个GalNAc或GalNAc衍生物通过多个单价接头独立地附接至双链RNAi剂的多个核苷酸上。

[0651] 在一些实施方案中,例如,当本发明的iRNA剂的两条链是一个较大分子的一部分且通过一条链的3'端与另一条链的5'端之间的不间断的核苷酸链连接而形成包含多个未配对核苷酸的发夹环圈时,该发夹环圈内的每个未配对核苷酸可独立包含通过单价接头附接的GalNAc或GalNAc衍生物。发夹环圈也可由双链体的一条链的延伸突出形成。

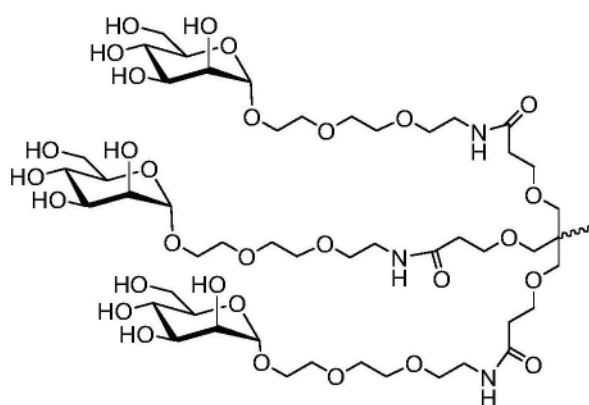
[0652] 在一些实施方案中,例如,当本发明的iRNA剂的两条链是一个较大分子的一部分且通过一条链的3'端与另一条链的5'端之间的不间断的核苷酸链连接而形成包含多个未配对核苷酸的发夹环圈时,该发夹环圈内的每个未配对核苷酸可独立地包含通过单价接头附接的GalNAc或GalNAc衍生物。发夹环圈也可由双链体的一条链的延伸突出形成。

[0653] 在一个实施方案中,用于本发明的组合物和方法的糖类缀合物选自:

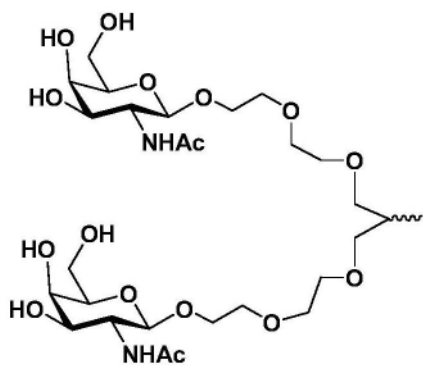
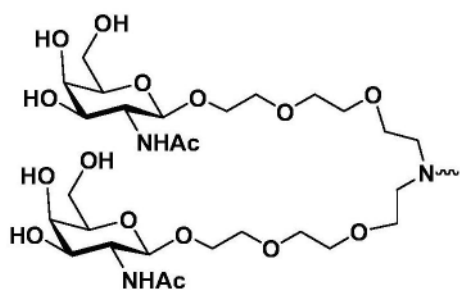


式 II;

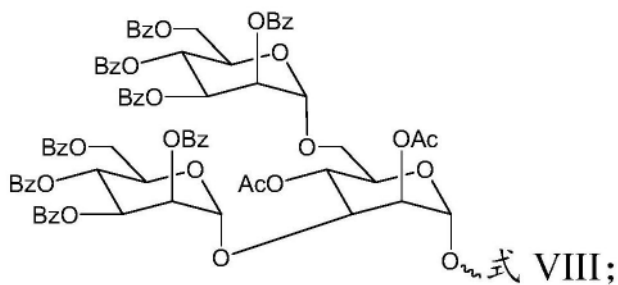
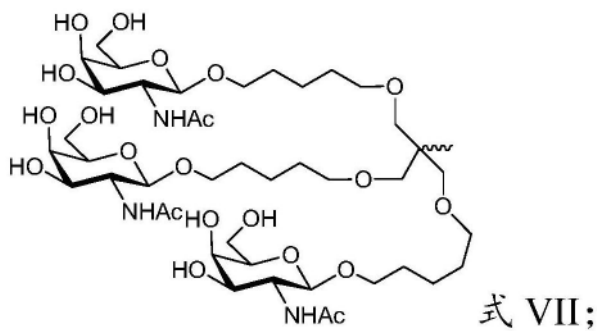
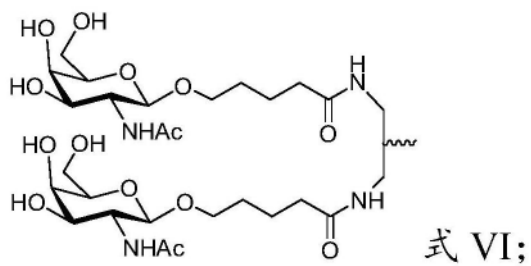
[0654]

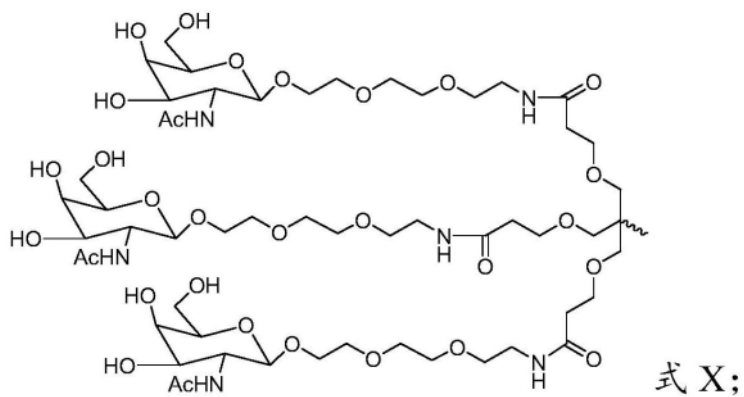
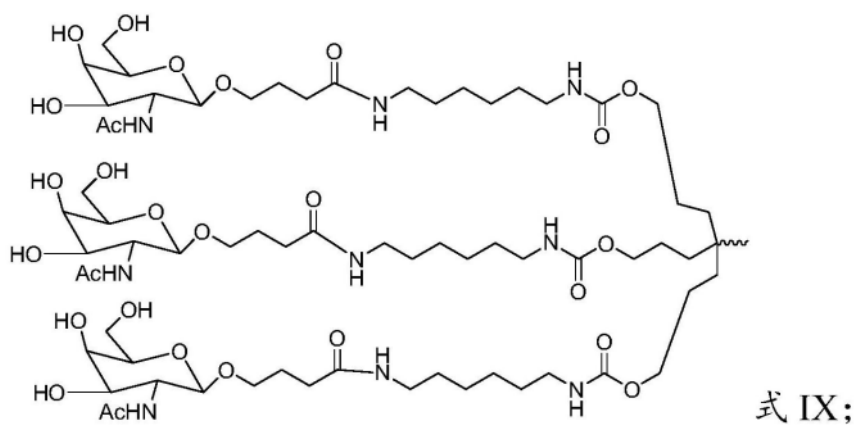


式 III;

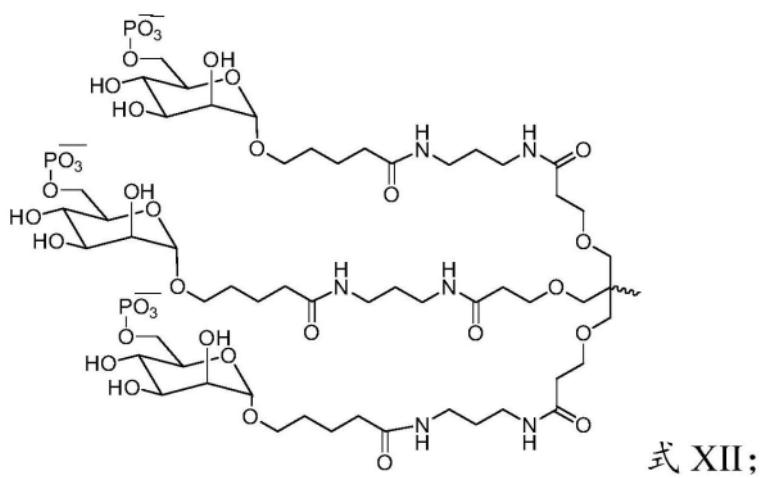
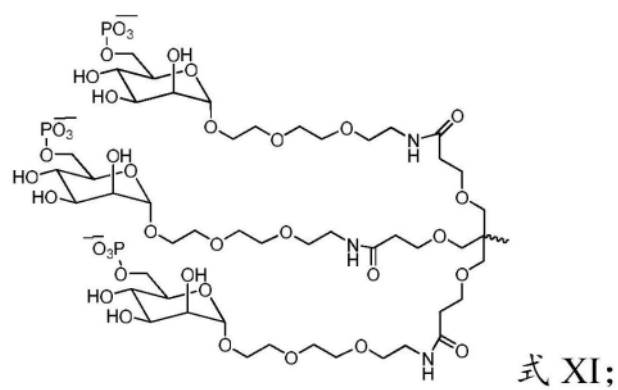


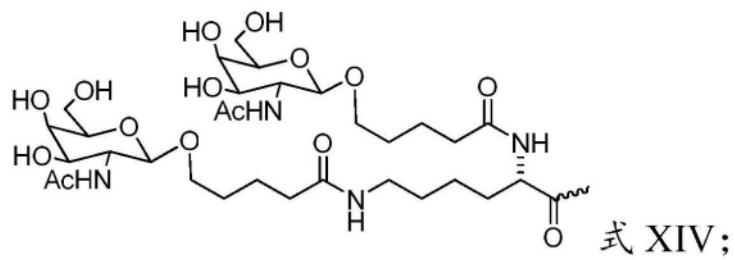
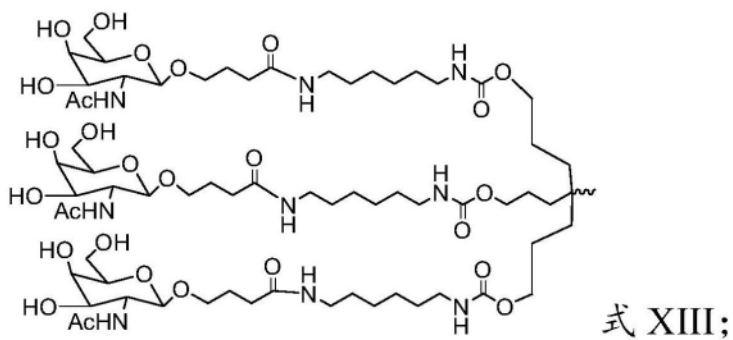
[0655]



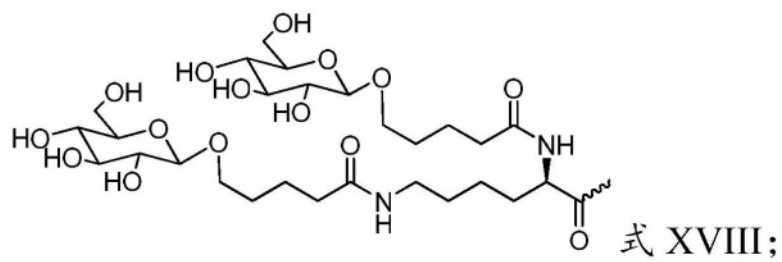
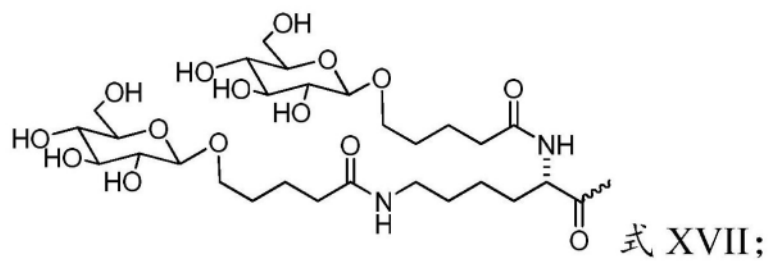
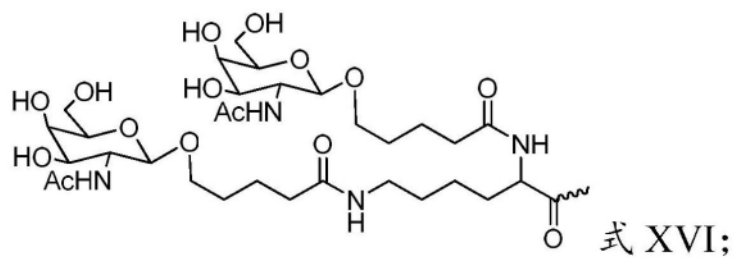
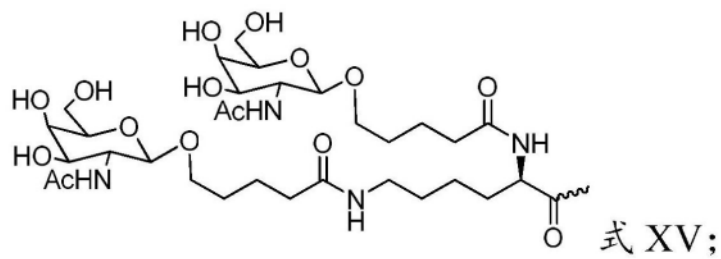


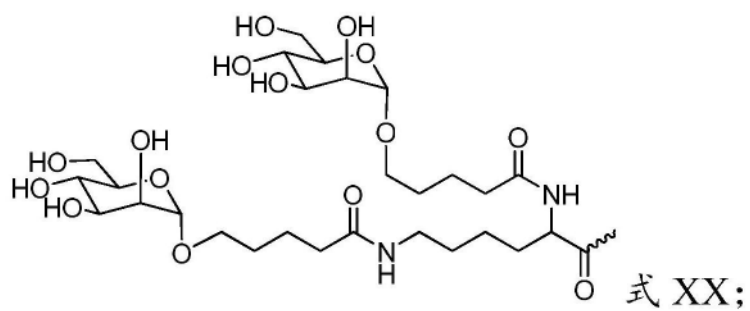
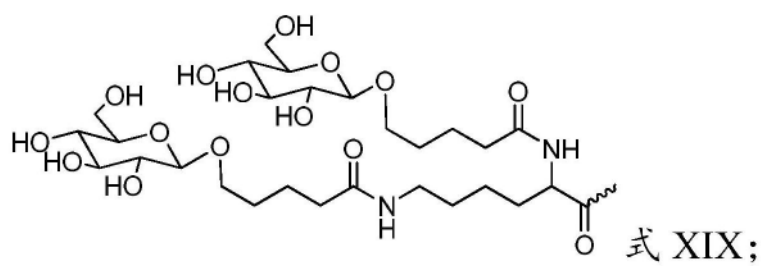
[0656]



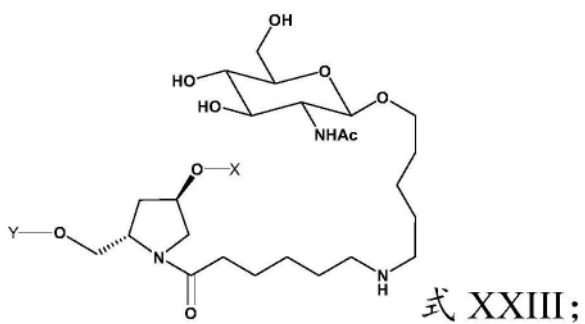
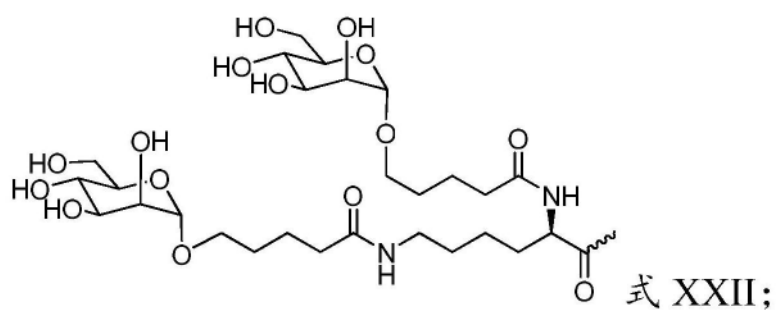
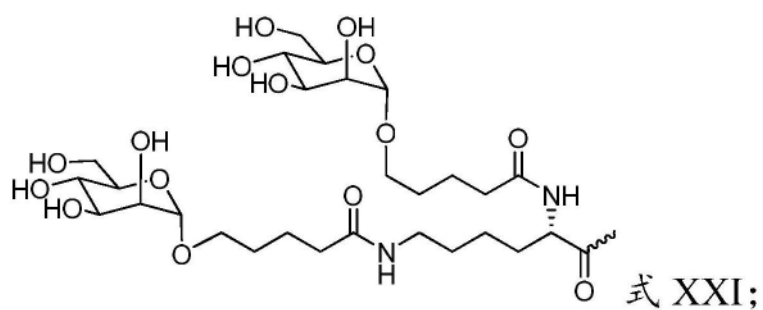


[0657]

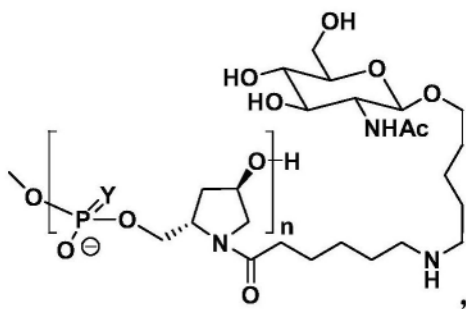




[0658]

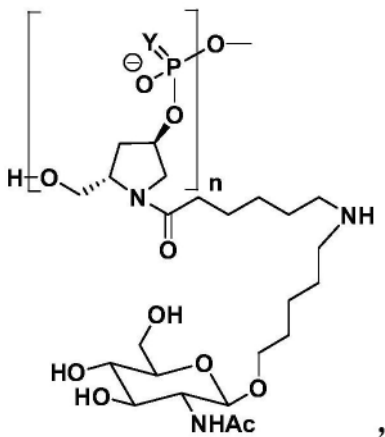


[0659]



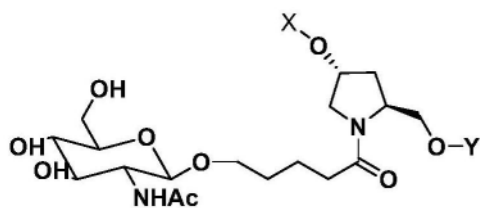
其中,Y是O或S并且n是3至6 (式XXIV) ;

[0660]



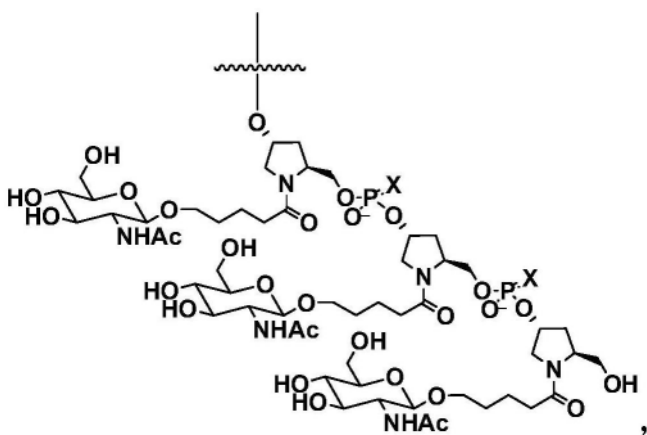
其中,Y是O或S并且n是3至6 (式XXV) ;

[0661]

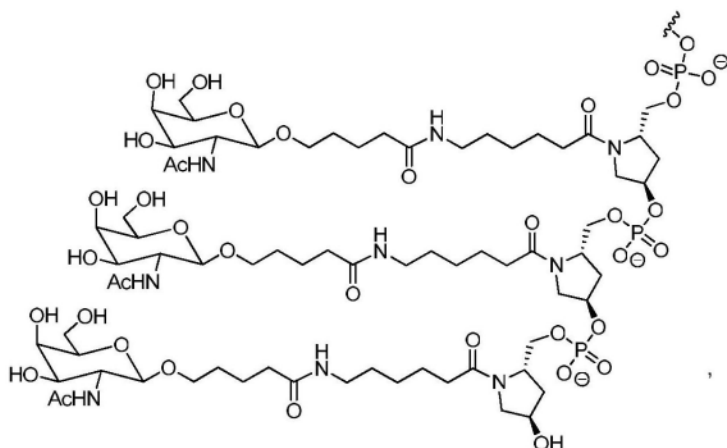


式 XXVI;

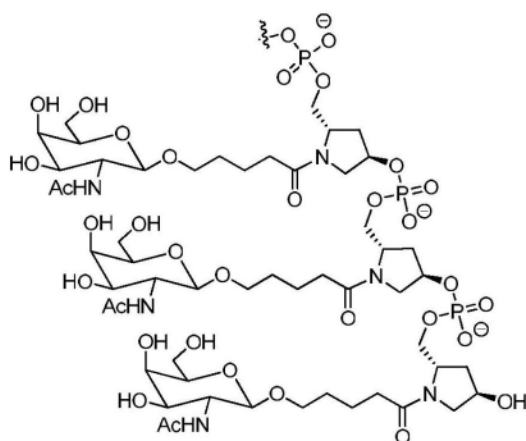
[0662]



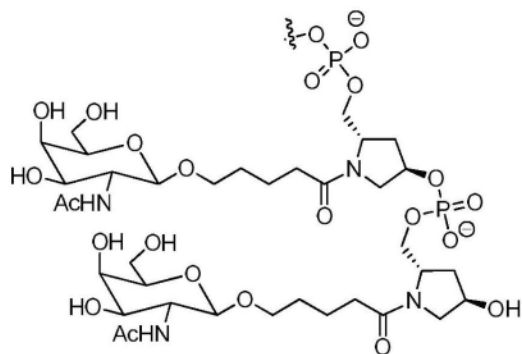
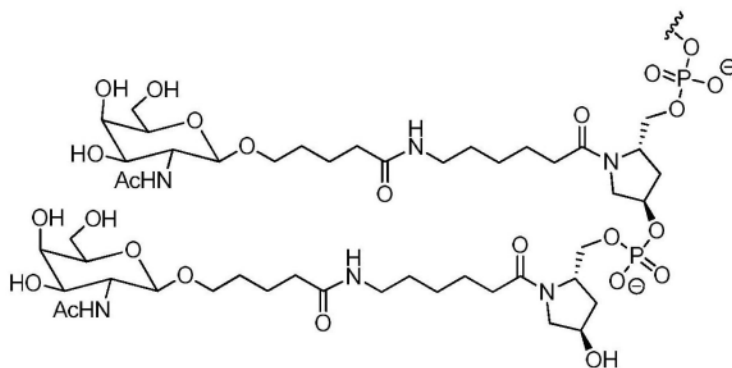
其中,X是O或S (式XXVII) ;



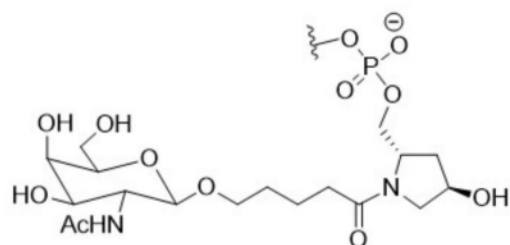
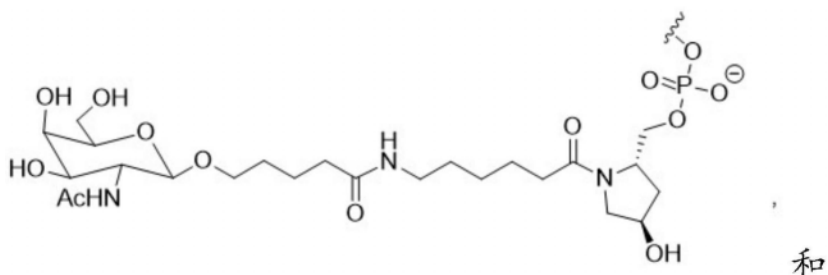
[0663]



式 XXVII; 式 XXIX;

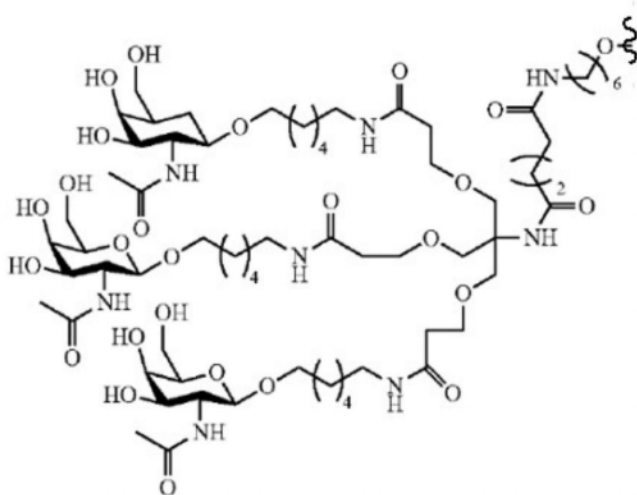


式 XXX; 式 XXXI;



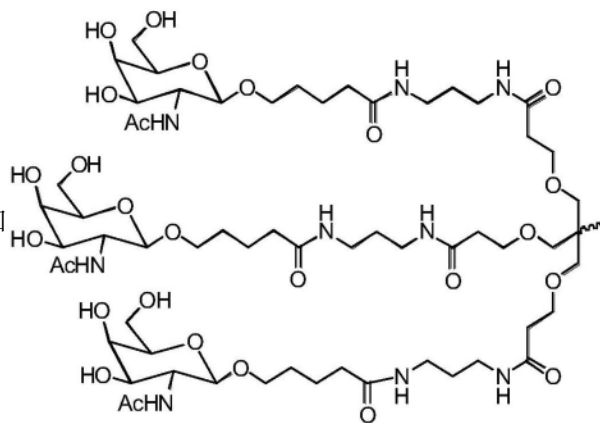
[0664]

式 XXXII; 式 XXXIII;



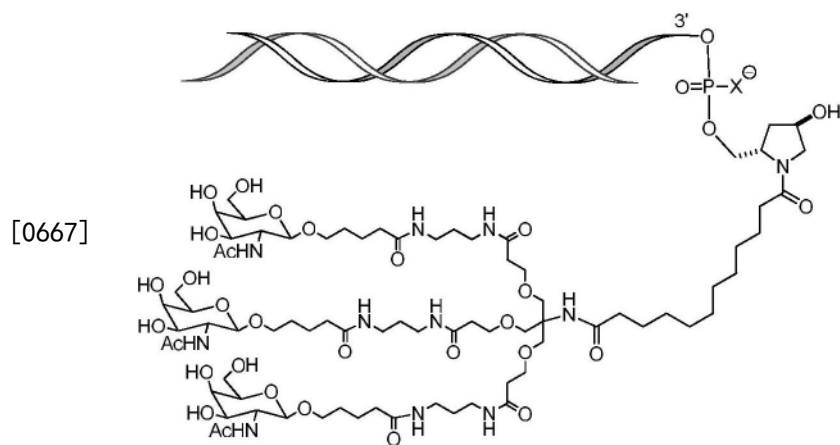
式 XXXIV。

[0665] 在另一个实施方案中,用于本发明组合物和方法的糖类缀合物是单糖。在一个实

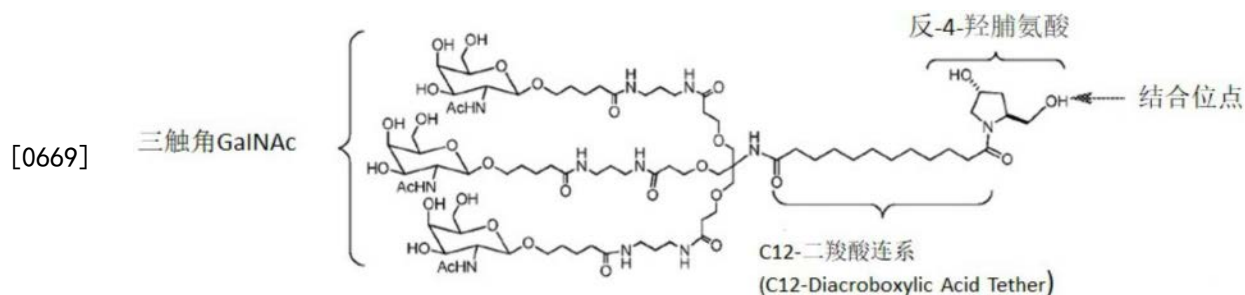


式 II。

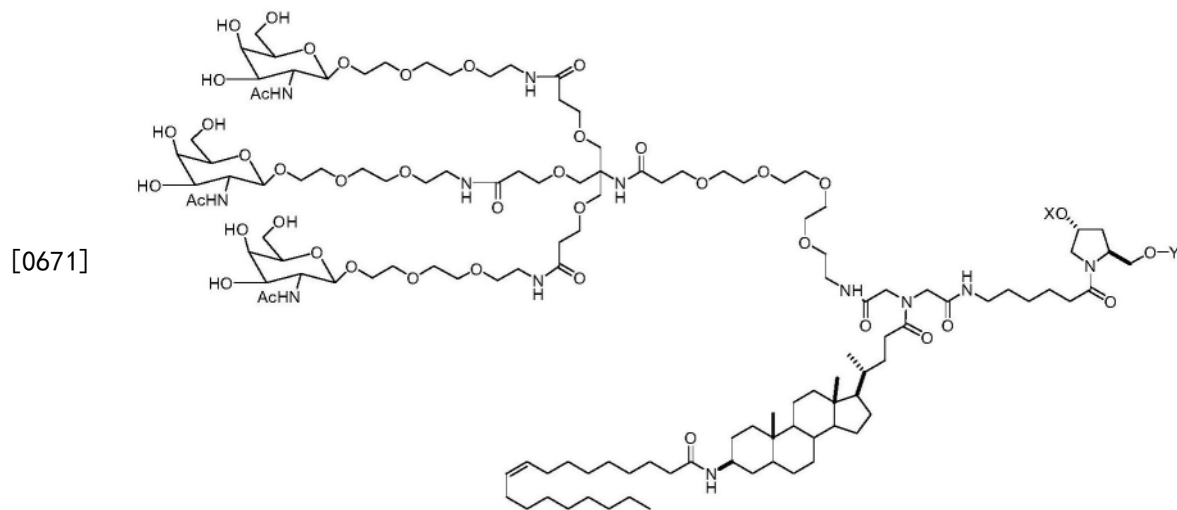
[0666] 在一些实施方案中,如以下方案所示, RNAi 剂通过接头连接到糖类缀合物上,其中 X 是 O 或 S



[0668] 在一些实施方案中, RNAi剂RNAi剂被缀合至如表1中定义的L96, 如下所示:



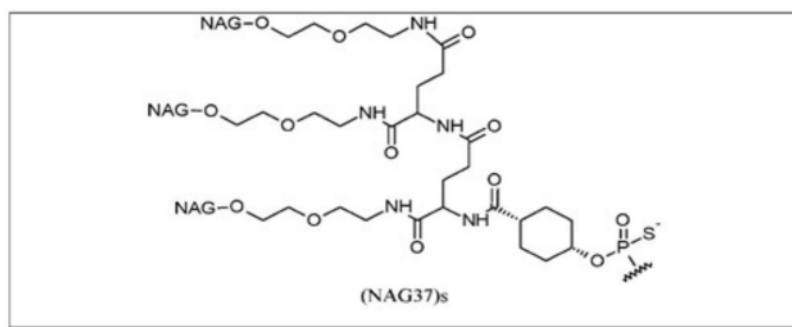
[0670] 用于本文所述实施方案的另一种代表性糖类缀合物包括, 但不限于,



[0672] (式XXXVI), 其中, X或Y中的一者是寡核苷酸, 且另一者是氢。

[0673] 在一些实施方案中, 合适的配体是W02019/055633中公开的配体, 其全部内容通过引用并入本文。在一个实施方案中, 配体包含以下结构:

[0674]



[0675] 在本发明的某些实施方案中, GalNAc或GalNAc衍生物通过单价接头与本发明的iRNA剂连接。在一些实施方案中, GalNAc或GalNAc衍生物通过二价接头与本发明的iRNA剂连接。在本发明的其他实施方案中, GalNAc或GalNAc衍生物通过三价接头与本发明的iRNA剂连接。

[0676] 在一个实施方案中, 本发明的双链RNAi剂包含一个或多个与iRNA剂连接的GalNAc或GalNAc衍生物。GalNAc可以通过接头连接到有义链或反义链上的任意核苷酸上。GalNAc可以连接到有义链的5'端、有义链的3'端、反义链的5'端或反义链的3'端。在一个实施方案中, GalNAc连接到有义链的3'末端, 例如通过三价接头。

[0677] 在其它实施方案中, 本发明的双链RNAi剂包含多个(例如, 2、3、4、5或6个) GalNAc或GalNAc衍生物, 每个衍生物通过多个接头(例如, 单价接头)独立地连接到双链RNAi剂的多个核苷酸上。

[0678] 在一些实施方案中, 例如, 当本发明的两条iRNA剂链是一个较大分子的一部分且通过一条链的3'端与另一条链的5'端之间的不间断的核苷酸链连接而形成包含多个未配对核苷酸的发夹环圈, 该发夹环圈内的每个未配对核苷酸可独立地包含通过单价接头连接的GalNAc或GalNAc衍生物。

[0679] 在一些实施方案中, 糖类缀合物还包含如上所述的一个或多个另外的配体, 例如但不限于, PK调节剂或细胞渗透肽。

[0680] 适用于本发明的其他糖类缀合物和接头包括在PCT公布W0 2014/179620和W0 2014/179627中所描述的那些, 其各自的全部内容通过引用并入本文。

[0681] D. 接头

[0682] 在一些实施方案中, 本文所述的缀合物或配体可以通过多种接头连接到iRNA寡核苷酸上, 所述接头可以是可裂解的或不可裂解的。

[0683] 术语“接头(linker)”或“连接基团(linking group)”意指将化合物的两个部分连接, 例如, 将化合物的两个部分共价连接的有机部分。接头通常包含直接键或原子如氧或硫, 单元如NR₈、C(O)、C(O)NH、SO、SO₂、SO₂NH或原子链, 例如但不限于, 取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、杂环基烷基、杂环基烯基、杂环基炔基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、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、烷基杂芳基烷基、烷基杂芳基烯基、烷基杂芳基炔基、烯基杂芳基烷基、烯基杂芳基烯基、烯基杂芳基炔基、炔基杂芳基烷基、炔基杂芳基烯基、炔基杂芳基炔基、烷基杂环基烷基、烷基杂环基烯基、烷基杂环基炔基、烯基杂环基烷基、烯基杂环基烯基、烯基杂环基炔基、炔基杂环基烷基、炔基杂环基

基烯基、炔基杂环基炔基、烷基芳基、烯基芳基、炔基芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、炔基杂芳基,其中一个或多个亚甲基可被如下基团所中断或终止:O、S、S(O)、SO₂、N(R8)、C(O)、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、或取代的或未取代的杂环基;其中R8是氢、酰基、脂肪族或取代的脂肪族。在一个实施方案中,接头是约1至24个原子、2至24个原子、3至24个原子、4至24个原子、5至24个原子、6至24个原子、6至18个原子、7至18个原子、8至18个原子、7至17个原子、8至17个原子、6至16个原子、7至17个原子、或8至16个原子。

[0684] 可裂解的连接基团在细胞外足够稳定,但在进入靶细胞时被裂解以释放被接头保持在一起的两个部分。在某些实施方案中,在靶细胞中或在第一参考条件(其可以是例如经选择以模拟或呈现细胞内的条件)下,相比于在受试者血液中或在第二参考条件(其可以是例如经选择以模拟或呈现血液或血清中所见的条件)下,可裂解的连接基团被裂解的速度快至少约10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或更高、或至少100倍。

[0685] 可裂解的连接基团易受裂解剂的影响,例如pH、氧化还原电位或可降解分子的存在。通常,与在血清或血液中相比,裂解剂在细胞内更普遍或以更高的水平或活性存在。此类降解剂的实例包括:氧化还原剂,其被选择用于特定底物或其不具有底物特异性,包括例如细胞中存在的氧化酶、还原酶或还原剂如硫醇,其可通过还原作用降解可经氧化还原裂解的连接基团;酯酶;可产生酸性环境的核内体或剂,例如导致pH为5或更低的那些;可通过作为通用的酸、肽酶(其可以是底物特异性的)和磷酸酶来水解或降解酸可裂解的连接基团的酶。

[0686] 可裂解的连接基团如二硫键可能对pH敏感。人血清的pH为7.4,而细胞内的平均pH略低,其范围约为7.1至7.3。核内体具有酸性更强的pH,其范围约为5.5至6.0;而溶酶体甚至具有酸性更强的pH,约为5.0。一些接头将具有可裂解的连接基团,该连接基团在某些pH发生裂解,从而将阳离子脂质从细胞内的配体释放出来或将该阳离子脂质释放进所期望的细胞区室内。

[0687] 接头可包括可通过特定酶裂解的可裂解的连接基团。并入接头的可裂解的连接基团的类型可取决于将作为靶标的细胞。例如,肝脏靶向配体可通过包括酯基的接头与阳离子脂质连接。肝脏细胞富含酯酶,因此与不富含酯酶的细胞类型相比,该接头在肝细胞中被更有效地裂解。其他富含酯酶的细胞类型包括肺细胞、肾皮质细胞和睾丸细胞。

[0688] 当靶向富含肽酶的细胞类型如肝脏细胞和滑膜细胞时,可使用含有肽键的接头。

[0689] 通常,可通过测试降解剂(或条件)裂解候选连接基团的能力来评估候选的可裂解连接基团的适用性。还期望测试候选可裂解连接基团在血液中或当与其他非靶组织接触时的抵抗裂解的能力。因此,可测定第一条件与第二条件间的裂解相对敏感性,其中,选择第一条件以指示靶细胞中的裂解,而选择第二条件以指示其它组织或生物液体如血液或血清中的裂解。评估可在无细胞系统中、细胞中、细胞培养物中、器官或组织培养物中、或在完整动物体内进行。在无细胞或培养条件进行初始评估,并通过在完整动物体内的进一步评估进行证实,可能是有用的。在一些实施方案中,有用的候选化合物在细胞内(或在被选用以模拟细胞内条件的体外条件下)的裂解速度比在血液或血清中(或在被选用以模拟细胞外条件的体外条件下)快至少约2倍、4倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍。

[0690] i. 可氧化还原裂解的连接基团

[0691] 在某些实施方案中,可裂解的连接基团是在还原或氧化时被裂解的可经氧化还原裂解的连接基团。可经还原裂解的连接基团的实例是二硫化物连接基团(-S-S-)。可参见本文中所述的方法来确定候选可裂解连接基团是否是合适的“可还原裂解的连接基团”或例如是否适用于与特定iRNA部分和特定靶向剂一起使用。例如,可通过使用本领域中的已知试剂将二硫苏糖醇(DTT)或其他还原剂与候选物一起孵育来评估候选物,其模拟在细胞如靶细胞中将会观察到的裂解速率。候选物也可在被选用以模拟血液或血清条件的条件下进行评估。在一个实施方案中,候选化合物在血液中至多被裂解约10%。在其他实施方案中,有用的候选化合物在细胞内(或在被选择以模拟细胞内条件的体外条件下)的降解速度比在血液或血清中(或在被选择以模拟细胞外条件的体外条件下)快至少约2倍、4倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或约100倍。可使用标准酶动力学分析在被选择以模拟细胞内介质的条件下测定候选化合物的裂解速率,并将其与在被选择以模拟细胞外介质的条件下所测定的候选化合物的裂解速率进行比较。

[0692] ii. 基于磷酸的可裂解连接基团

[0693] 在某些实施方案中,可裂解的接头包含基于磷酸的可裂解连接基团。基于磷酸的可裂解连接基团是被降解或水解磷酸基团的剂所裂解。在细胞内裂解磷酸基团的剂的实例是酶如细胞内的磷酸酶。基于磷酸的连接基团的实例是-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-、其中Rk每次出现时可以独立地是C1-C20烷基、C1-C20卤代烷基、C6-C10芳基、或C7-C12芳烷基。示例性实施方案包括-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-和-O-P(S)(H)-S-。在一个实施方案中,基于磷酸的连接基团是-O-P(O)(OH)-O-。可使用与上述方法类似的方法来评估这些候选物。

[0694] iii. 酸可裂解的连接基团

[0695] 在某些实施方案中,可裂解的接头包含酸可裂解的连接基团。酸可裂解的连接基团是在酸性条件下被裂解的连接基团。在一些实施方案中,酸可裂解的连接基团在pH为约6.5或更低(例如,约6.0、5.75、5.5、5.25、5.0或更低)的酸性环境中被裂解,或被剂例如可用作广义酸的酶所裂解。在细胞中,具体的低pH细胞器如核内体和溶酶体,可为酸可裂解的连接基团提供裂解环境。酸可裂解的连接基团的实例包括但不限于腙类、酯类、及氨基酸的酯类。酸可裂解的连接基团可具有通式-C=NN-、C(O)O-或-OC(O)-。示例性实施方案是当附接至酯(烷氧基)的氧的碳是芳基基团、经取代的烷基基团、或叔烷基基团如二甲基戊基或叔丁基。这些候选物可使用与上述方法类似的方法来评估。

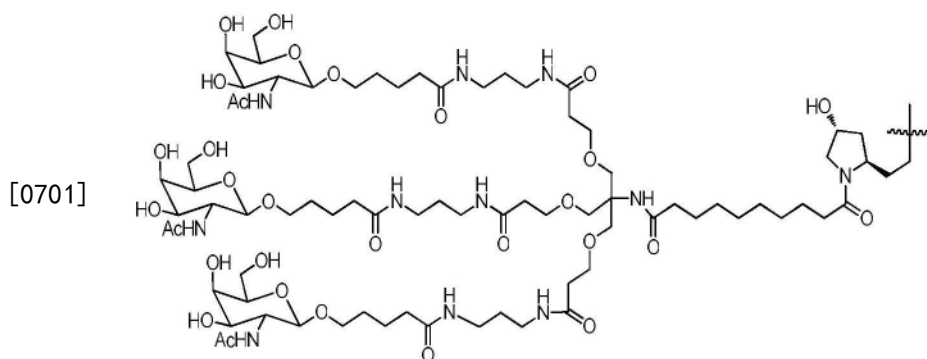
[0696] iv. 基于酯的连接基团

[0697] 在其他实施方案中,可裂解的接头包含基于酯的可裂解的连接基团。基于酯的可裂解的连接基团通过细胞中的酶例如酯酶或酰胺酶而被裂解。基于酯的可裂解的连接基团的实例包括但不限于亚烷基基团、亚烯基基团和亚炔基基团的酯类。酯可裂解的连接基团具有通式-C(O)O-或-OC(O)-。这些候选物可使用与上述方法类似的方法来评估。

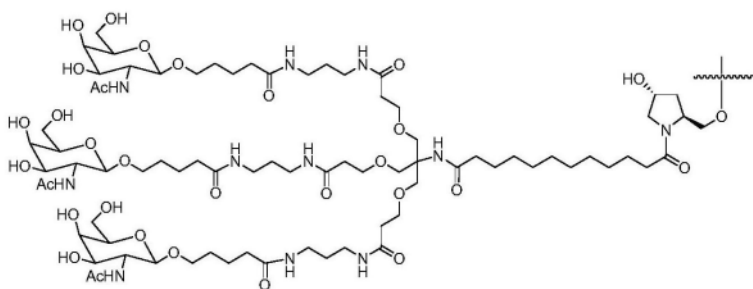
[0698] v. 基于肽的裂解基团

[0699] 在其他实施方案中,可裂解的接头包含基于肽的可裂解连接基团。基于肽的可裂解连接基团通过细胞中的酶例如肽酶和蛋白酶而被裂解。基于肽的可裂解基团为在氨基酸之间形成的肽键以获得寡肽(例如二肽、三肽等)和多肽。基于肽的可裂解基团不包括酰胺基团(-C(O)NH-)。酰胺基团可在任意亚烷、亚烯或亚炔之间形成。肽键是在氨基酸之间形成以获得肽和蛋白质的特殊类型的酰胺键。基于肽的裂解基团通常被限于产生肽和蛋白质的氨基酸之间形成的肽键(即酰胺键),而不包括完整酰胺官能团。基于肽的可裂解连接基团具有通式-NHCH₂RA-C(O)NHCH₂RB-C(O)-,其中RA与RB是两个相邻氨基酸的R基团。这些候选物可使用与上述方法类似的方法来评估。

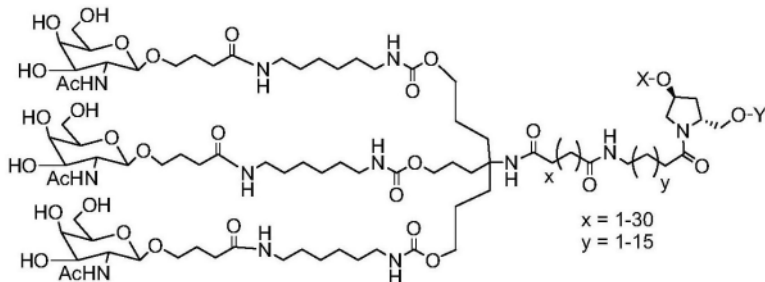
[0700] 在一些实施方案中,本发明的iRNA通过接头与糖类缀合。本发明的组合物和方法中具有接头的iRNA糖类缀合物的非限制性实例包括,但不限于,



(式 XXXVII);

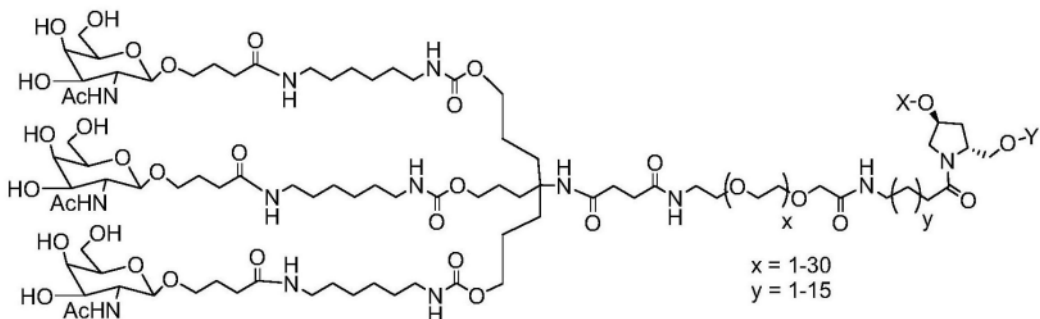


(式 XXXVIII);

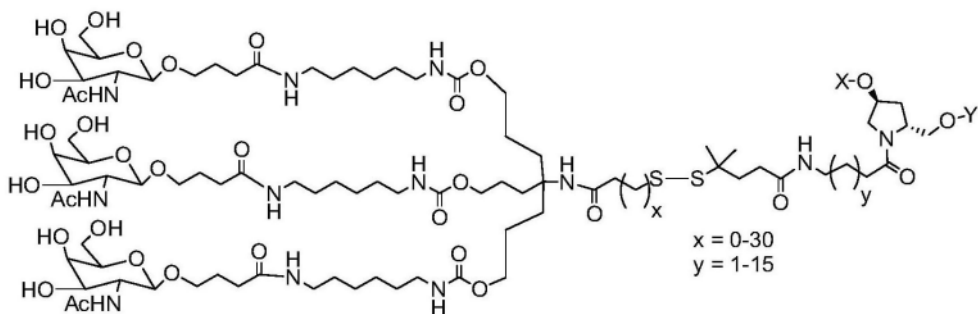


(式 XXXIX);

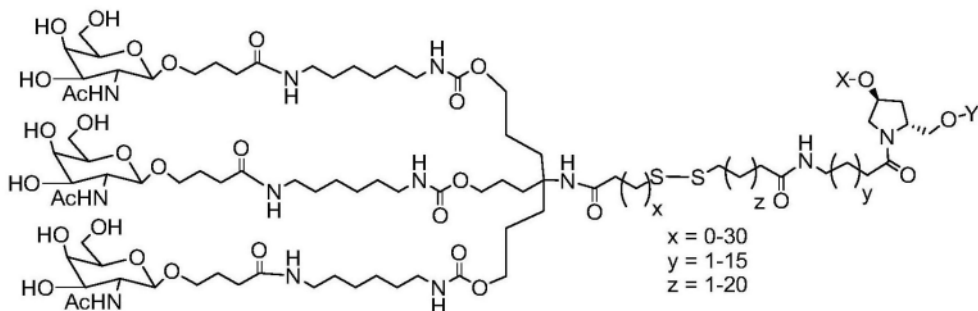
[0702]



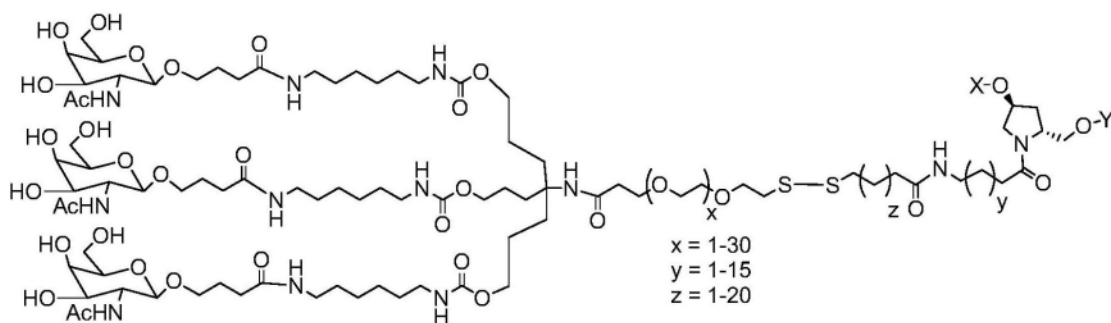
(式 XL);



(式 XLI);

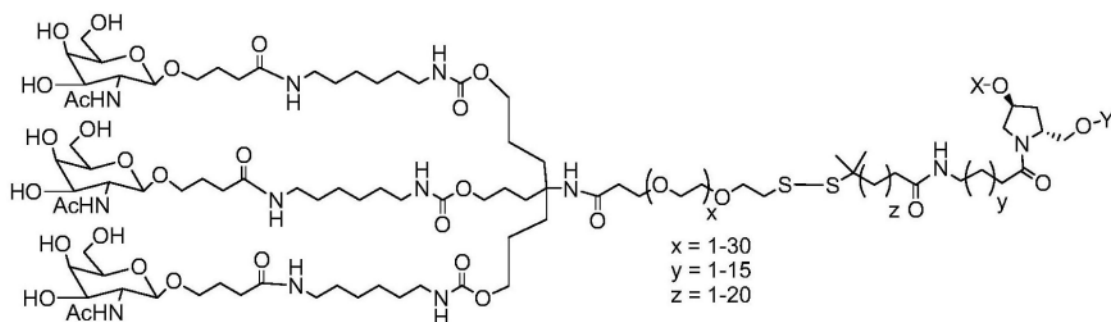


(式 XLII);



[0703]

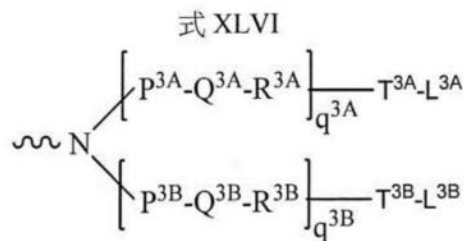
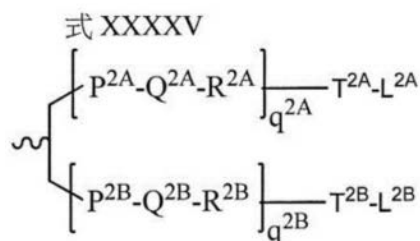
(式 XLIII); 和



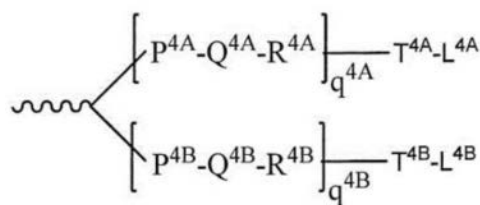
[0704] (式 XLIV); 当X或Y中的一者是寡核苷酸时, 另一者是氢。

[0705] 在本发明的组合物和方法的某些实施方案中, 配体是通过二价或三价分支接头所附接的一个或多个“GalNAc” (N-乙酰半乳糖胺) 衍生物。

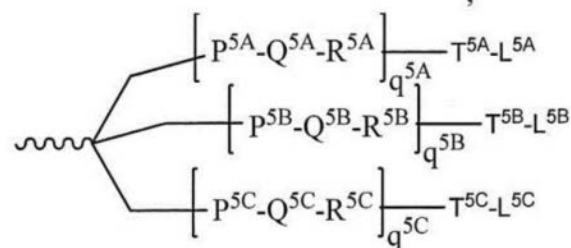
[0706] 在一个实施方案中, 本发明的dsRNA缀合至选自式 (XLV) 至 (XLVI) 中的任一者所示结构的组的二价或三价分支接头:



[0707]



式 XLVII



式 XLVIII

;

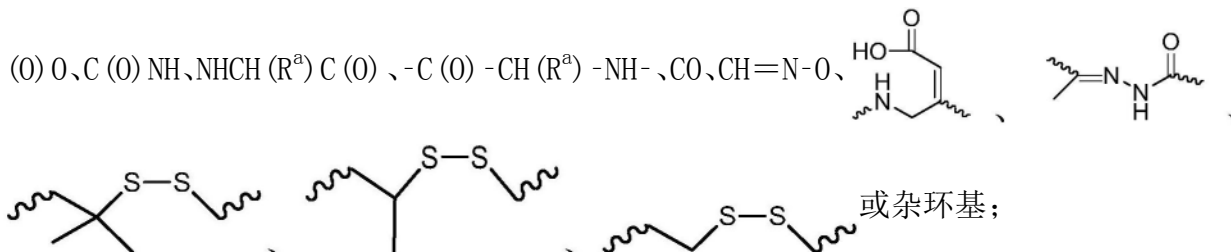
[0708] 其中:

[0709] q^{2A} 、 q^{2B} 、 q^{3A} 、 q^{3B} 、 q^{4A} 、 q^{4B} 、 q^{5A} 、 q^{5B} 和 q^{5C} 每次出现时独立地表示0至20, 并且其中的重复单元可以是相同的或不同的;

[0710] P^{2A} 、 P^{2B} 、 P^{3A} 、 P^{3B} 、 P^{4A} 、 P^{4B} 、 P^{5A} 、 P^{5B} 、 P^{5C} 、 T^{2A} 、 T^{2B} 、 T^{3A} 、 T^{3B} 、 T^{4A} 、 T^{4B} 、 T^{4A} 、 T^{5B} 、 T^{5C} 每次出现时各自独立地表示:不存在、CO、NH、O、S、OC(O)、NHC(O)、 CH_2 、 CH_2NH 或 CH_2O ;

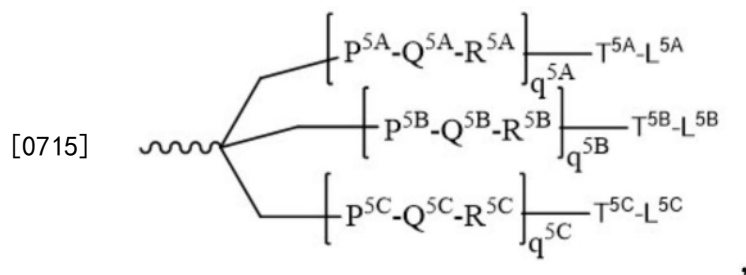
[0711] Q^{2A} 、 Q^{2B} 、 Q^{3A} 、 Q^{3B} 、 Q^{4A} 、 Q^{4B} 、 Q^{5A} 、 Q^{5B} 、 Q^{5C} 每次出现时独立地表示:不存在、亚烷基、取代的亚烷基,其中一个或多个亚甲基可被如下一个或多个基团所中断或终止:O、S、S(O)、 SO_2 、 $N(R^N)$ 、 $C(R')=C(R'')$ 、 $C\equiv C$ 或C(O);

[0712] R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 每次出现时独立地表示:不存在、NH、O、S、 CH_2 、C



[0713] L^{2A} 、 L^{2B} 、 L^{3A} 、 L^{3B} 、 L^{4A} 、 L^{4B} 、 L^{5A} 、 L^{5B} 和 L^{5C} 表示配体,即,每次出现时各自独立地表示单糖(如GalNAc)、二糖、三糖、四糖、寡糖、或多糖;且 R^a 是H或氨基酸侧链。三价缀合的GalNAc衍生物与RNAi剂合用对于抑制靶标基因的表达是特别有用的,例如式(XLIX)的那些:

[0714] 式XLIX



[0716] 其中 L^{5A} 、 L^{5B} 和 L^{5C} 表示单糖,如GalNAc衍生物。

[0717] 合适的缀合GalNAc衍生物的二价和三价分支接头基团的实例包括但不限于,上文列举的如式II、式VII、式XI、式X、和式XIII所示的结构。

[0718] 教导RNA缀合物的制备的代表性美国专利包括但不限于,美国专利第4,828,979号、第4,948,882号、第5,218,105号、第5,525,465号、第5,541,313号、第5,545,730号、第5,552,538号、第5,578,717号、第5,580,731号、第5,591,584号、第5,109,124号、第5,118,802号、第5,138,045号、第5,414,077号、第5,486,603号、第5,512,439号、第5,578,718号、第5,608,046号、第4,587,044号、第4,605,735号、第4,667,025号、第4,762,779号、第4,789,737号、第4,824,941号、第4,835,263号、第4,876,335号、第4,904,582号、第4,958,013号、第5,082,830号、第5,112,963号、第5,214,136号、第5,082,830号、第5,112,963号、第5,214,136号、第5,245,022号、第5,254,469号、第5,258,506号、第5,262,536号、第5,272,250号、第5,292,873号、第5,317,098号、第5,371,241号、第5,391,723号、第5,416,203号、第5,451,463号、第5,510,475号、第5,512,667号、第5,514,785号、第5,565,552号、第5,567,810号、第5,574,142号、第5,585,481号、第5,587,371号、第5,595,726号、第5,597,696号、第5,599,923号、第5,599,928号、第5,688,941号、第6,294,664号、第6,320,017号、第6,576,752号、第6,783,931号、第6,900,297号、第7,037,646号、第8,106,022号,每个专利的全部内容通过引用并入本文。

[0719] 给定化合物的所有位置不需要统一地进行修饰,且事实上,可将超过一种的前述修饰并入单个化合物中或甚至并入iRNA的单个核苷处。本发明还包括作为嵌合化合物的iRNA化合物。

[0720] 在本发明的上下文中,“嵌合”iRNA化合物或“嵌合体”是iRNA化合物,优选是dsRNAi剂,其含有两个或更多个化学上不同的区域,每个区域由至少一个单体单元构成,即,在dsRNA化合物的情形中,该单体单元是核苷酸。这些iRNA通常含有至少一个区域,其中RNA被修饰以赋予iRNA:对核酸酶降解的抗性增加、细胞摄取增加、或与靶标核酸的结合亲和力增加。iRNA的另一区域可用作能裂解RNA:DNA杂交体或RNA:RNA杂交体的酶的底物。例如,RNase H是细胞核酸内切酶,其裂解RNA:DNA双链体的RNA链。因此,RNase H的激活导致RNA靶标的裂解,从而极大地提升了iRNA抑制基因表达的效率。因此,当使用嵌合dsRNA时,使用较短的iRNA可获得与使用与相同靶标区域杂交的硫代磷酸酯脱氧dsRNA相当的结果。RNA靶标的裂解可通过凝胶电泳进行常规检测,且如果需要,可将凝胶电泳与本领域中已知的相关核酸杂交技术联合使用进行常规检测。

[0721] 在某些情况下,iRNA的RNA可通过非配体基团进行修饰。已经将大量非配体分子缀合至iRNA以提高iRNA的活性、细胞分布或细胞摄取,且执行此类缀合的过程是可在科技文献中获得的。此类非配体部分已经包括脂质部分,如胆固醇(Kubo, T. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 2007, 365(1):54-61; Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86:6553)、胆酸(Manoharan et al., Biorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4:1053-1060)、硫醚例如己基-S-三苯甲基硫醇(Manoharan et al., Ann. N. Y. Acad. Sci., 1992, 660:306-309; Manoharan et al., Biorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3:2765-2770)、巯基胆固醇(Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20:533-538)、脂族链例如十二烷二醇或十一烷基残基(Saison-Behmoaras et al., EMBO J, 1991, 10:1111-1118; Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259:327-330; Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75:49-54)、磷脂例如双-十六烷基-外消旋-甘油或1,2-二-O-十六烷基-外消旋-甘油-3-磷酸三乙铵(Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777-3783)、聚胺或聚乙二醇链(Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969-973)、或金刚烷乙酸(Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654)、棕榈基部分(Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229-237)、或十八烷基胺或己基氨基-羰基氧基胆固醇部分(Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923)。教导此类RNA缀合物的制备的代表性美国专利已在上文中列出。典型的缀合方案涉及在序列的一个或多个位置带有氨基接头的RNA的合成。随后使用合适的偶联剂或激活剂将氨基基团与待缀合的分子反应。缀合反应可使用仍与固相支撑物结合的RNA来进行,或在RNA裂解后的溶液相中进行。通过HPLC纯化RNA缀合物通常会得到纯的缀合物。

[0722] IV. 本发明的iRNA的递送

[0723] 将本发明的iRNA递送至细胞,例如受试者如人类受试者(如有需要的受试者,如易患或被诊断为患有己酮糖激酶相关疾病的受试者)体内的细胞,可以通过多种不同方式来实现。例如,可通过将细胞与本发明的iRNA在体外或体内接触来实施递送。体内递送也可通过将包含iRNA(例如dsRNA)的组合物施用至受试者来直接实施。或者,体内递送可通过施用

编码并引导iRNA的表达的一种或多种载体来间接实施。这些替代方案会在下文中进一步讨论。

[0724] 通常,任何递送核酸分子(体外或体内)的方法均可适用于与本发明的iRNA一起使用(参见例如Akhtar S.and Julian RL.(1992) Trends Cell.Biol.2(5):139-144及W094/02595,其全部内容通过引用整体并入本文)。对于体内递送,为了递送iRNA分子,要考虑的因素包括,例如,所递送分子的生物学稳定性、非特异性效应的预防和所递送分子在靶组织中的积累。也已经显示了通过直接注射来局部递送至CNS的成功RNA干扰(Dorn,G.,et al.(2004) Nucleic Acids 32:e49;Tan,PH.,et al(2005) Gene Ther.12:59-66;Makimura,H.,et al(2002) BMC Neurosci.3:18;Shishkina,GT.,et al(2004) Neuroscience 129:521-528;Thakker,ER.,et al(2004) Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.101:17270-17275;Akaneya,Y.,et al(2005) J.Neurophysiol.93:594-602)。RNA或药物载体的修饰也可允许将iRNA靶向到靶组织并避免不希望的脱靶效应。iRNA分子可通过化学缀合至亲脂性基团如胆固醇来进行修饰,以增强细胞摄取并防止降解。例如,将与亲脂性胆固醇部分缀合的针对ApoB的iRNA经全身性注射至小鼠体内,而导致肝脏和空肠中的apoB mRNA的敲低(Soutschek,J.et al.,(2004) Nature 432:173-178)。

[0725] 在一个替代实施方案中,iRNA可使用药物递送系统如纳米颗粒、树枝状聚合物、聚合物、脂质体、或阳离子递送系统来进行递送。带正电荷的阳离子递送系统促进iRNA分子(带负电荷)的结合,并增强在带负电荷的细胞膜处的相互作用,以允许细胞对iRNA的有效摄取。阳离子脂质、树枝状聚合物或聚合物可与iRNA结合或被诱导以形成封装iRNA的囊泡或微胞(micelle)(参见例如Kim SH.et al.,(2008) Journal of Controlled Release 129(2):107-116)。当进行全身性施用,囊泡或微胞的形成进一步防止了iRNA的降解。制备和施用阳离子-iRNA复合体的方法完全在本领域技术人员的能力范围内(参见例如Sorensen,DR.,et al.(2003) J.Mol.Biol 327:761-766;Verma,UN.et al.,(2003) Clin.Cancer Res.9:1291-1300;Arnold,AS et al.(2007) J.Hypertens.25:197-205,其全部内容通过引用并入本文)。可用于iRNA的系统性递送的药物递送系统的一些非限制性实例包括DOTAP(Sorensen,DR.,et al(2003),同上;Verma,UN.et al.,(2003),同上)、“固体核酸脂质颗粒”(Zimmermann,TS.et al.,(2006) Nature 441:111-114)、心磷脂(Chien,PY.et al.,(2005) Cancer Gene Ther.12:321-328;Pal,A.et al.,(2005) Int J.Oncol.26:1087-1091)、聚乙烯亚胺(Bonnet ME.et al.,(2008) Pharm.Res.Aug 16电子优先发布;Aigner,A.(2006) J.Biomed.Biotechnol.71659)、Arg-Gly-Asp(RGD)肽(Liu,S.(2006) Mol.Pharm.3:472-487)和聚酰氨基胺(Tomalia,DA.et al.,(2007) Biochem.Soc.Trans.35:61-67;Yoo,H.et al.,(1999) Pharm.Res.16:1799-1804)。在一些实施方案中,iRNA与环糊精形成用于全身性施用的复合体。施用iRNA与环糊精的方法和iRNA与环糊精的药物组合物可见于美国专利第7,427,605号,其全部内容通过引用并入本文。

[0726] A.编码本发明的iRNA的载体

[0727] 靶向己酮糖激酶基因的iRNA可以从插入DNA或RNA载体的转录单元表达(参见,例如Couture,A,et al.,TIG.(1996),12:5-10;Skillern,A.,et al.,国际PCT公布号W0 00/22113;Conrad,国际PCT公布号W0 00/22114;以及Conrad,美国专利第6,054,299号)。表达

可以是瞬时的(数小时至数周的级别)或持续的(数周至数月或更久),这取决于所使用的具体构建体和靶标组织或细胞类型。此类转基因可作为线性构建体、环状质粒、或病毒载体而引入,其可以是整合载体或非整合载体。也可构建转基因以允许其作为染色体外质粒而遗传(Gassmann, et al., (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:1292)。

[0728] 可用于本文所述方法和组合物的病毒载体系统包括但不限于,(a)腺病毒载体;(b)逆转录病毒载体,包括但不限于慢病毒载体、莫洛尼鼠白血病毒等;(c)腺相关病毒载体;(d)单纯疱疹病毒载体;(e)SV 40载体;(f)多瘤病毒载体;(g)乳头状瘤病毒载体;(h)小核糖核酸病毒载体;(i)痘病毒载体,如天花,例如牛痘病毒载体或禽类痘病毒如金丝雀痘或鸡痘病毒载体;以及(j)辅助依赖型腺病毒或裸腺病毒。复制缺陷型病毒也可能是有利的。不同的载体将并入或不并入细胞的基因组中。如果必要,构建体可包括用于转染的病毒序列。或者,可将构建体并入到能进行附加型复制(episomal replication)的载体如EPV载体和EBV载体中。用于iRNA的重组表达的构建体通常将会需要调控元件,如启动子、增强子等,以确保iRNA在靶细胞内的表达。对于载体和构建体需考虑的其他方面是本领域中已知的。

[0729] V. 本发明的药物组合物

[0730] 本发明还包括包含本发明的iRNA的药物组合物和制剂。在一个实施方案中,本文提供了包含如本文所述的iRNA和药学上可接受的载体的药物组合物。含有iRNA的药物组合物可用于预防或治疗己酮糖激酶相关疾病。这种药物组合物是根据递送方式来配制的。一个实例是配制为用于系统性施用的组合物,所述施用通过肠胃外递送,例如,通过皮下(SC)递送、肌肉(IM)递送或静脉内(IV)递送。本发明的药物组合物可以以足以抑制己酮糖激酶基因表达的剂量施用。

[0731] 在一些实施方案中,本发明的药物组合物是无菌的。在另一实施方案中,本发明的药物组合物是无热原的。

[0732] 本发明的药物组合物可以以足以抑制己酮糖激酶基因表达的剂量施用。通常,本发明的iRNA的合适剂量将为每天约0.001至约200.0毫克每公斤受体体重的范围,通常为每天约1至50mg每公斤体重的范围。通常,本发明的iRNA的合适剂量将为约0.1mg/kg至约5.0mg/kg的范围,或为约0.3mg/kg至约3.0mg/kg的范围。重复剂量的给药方案可包括定期施用治疗量的iRNA,例如每个月一次,每3至6个月一次,或每年一次。在某些实施方案中,约每个月一次至约每六个月一次施用iRNA。

[0733] 在初始的治疗方案后,可降低治疗的施用频率。治疗的持续时间可根据疾病的严重程度来确定。

[0734] 在其它实施方案中,单剂量的药物组合物可以是长效的,使得多个剂量以不超过1、2、3或4个月的间隔来施用。在本发明的一些实施方案中,单剂量的本发明的药物组合物约每个月施用一次的。在本发明的其他实施方案中,单剂量的本发明的药物组合物约每季度(即,约每三个月)施用一次的。在本发明的其他实施方案中,单剂量的本发明的药物组合物约每年施用两次(即,约每六个月施用一次)。

[0735] 本领域技术人员将理解,某些因素可影响有效治疗受试者所需的剂量和时机,包括但不限于受试者体内存在的突变、既往治疗、受试者的总体健康状况或年龄、以及现有的其他疾病。此外,使用适当的预防有效量或治疗有效量的组合物对受试者的治疗可包括单

次治疗或一系列治疗。

[0736] iRNA可以以靶向具体组织(例如肝细胞)的方式递送。

[0737] 本发明的药物组合物包括但不限于溶液、乳液和含脂质体的制剂。这些组合物可以由多种组分生成,所述组分包括但不限于,预制液体、自乳化固体和自乳化半固体。制剂包括靶向肝脏的那些。

[0738] 本发明的药物制剂可以方便地以单位剂型存在,可以根据制药工业中周知的传统技术来制备。此类技术包括将活性成分与一种或多种药物载体或赋形剂结合的步骤。通常,通过将活性成分与液体载体均匀且紧密地结合在一起来制备制剂。

[0739] A.其他制剂

[0740] i.乳液

[0741] 本发明的组合物可被制备且配制为乳液。乳液通常是一种液体以直径通常超过0.1 μ m的液滴形式分散于另一种液体中的非均质系统(参见例如Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,Allen,LV.,Popovich NG.,and Ansel HC.,2004,Lippincott Williams&Wilkins(8th ed.),New York,NY;Idson,Pharmaceutical Dosage Forms,Lieberman,Rieger and Banker(Eds.),1988,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y.,volume 1,p.199;Rosoff,in Pharmaceutical Dosage Forms,Lieberman,Rieger and Banker(Eds.),1988,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y.,Volume 1,p.245;Block in Pharmaceutical Dosage Forms,Lieberman,Rieger and Banker(Eds.),1988,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y.,volume 2,p.335;Higuchi et al.,in Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1985,p.301)。乳液通常是包含两个彼此紧密混合和分散的不混溶液相的双相系统。通常,乳液可是油包水(w/o)型或水包油(o/w)型。当水相被细分为小液滴并分散于大体积油相中时,所得的组合物被称为油包水(w/o)乳液。或者,当油相被细分为小液滴并分散于大体积水相中时,所得组合物被称为水包油(o/w)乳液。除了含有分散相和可作为水相、油相或其本身作为独立相存在于溶液中的活性药物之外,乳液还可含有其他组分。根据需要,药物赋形剂如乳化剂、稳定剂、染料和抗氧化剂也可存在于乳液中。药物乳液也可以是包含超过两个相的复合乳液,例如,油包水包油(o/w/o)乳液和水包油包水(w/o/w)乳液。此类复配制剂往往提供了简单双相乳液所不具有的某些优点。复合乳液其中o/w乳液的各个油滴包封小水滴而构成w/o/w乳液。同样,油滴被包封在稳定存在于油性连续相中的水球内的系统提供了o/w/o乳液。

[0742] 乳液的特征在于热力学稳定性小或不具备热力学稳定性。通常,乳液的分散相或不连续相很好地分散在外部相或连续相中,并通过乳化剂方式或制剂的黏度的方式来维持这种形式。其他稳定化乳液的方式需要使用可掺入乳液的任一相中的乳化剂。乳化剂大致可分为四类:合成表面活性剂、天然乳化剂、吸收基质、和精细分散的固体(参见例如Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,Allen,LV.,Popovich NG.,and Ansel HC.,2004,Lippincott Williams&Wilkins(8th ed.),New York,NY;Idson,in Pharmaceutical Dosage Forms,Lieberman,Rieger and Banker(Eds.),1988,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y.,volume 1,p.199)。

[0743] 合成表面活性剂,也被称为表面活性剂,已经广泛用于乳液制剂中且已经在文献中进行了综述(参见例如Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery

Systems, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rieger, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p.285; Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, volume 1, p.199)。表面活性剂通常是两亲性的,且包含亲水性部分和疏水性部分。表面活性剂的亲水性与疏水性的比率已经被定义为亲水/亲脂平衡(HLB),且是在分类和制剂的制备中选择表面活性剂的有价值的工具。表面活性剂基于亲水性基团的性质可分为不同的类别:非离子性、阴离子性、阳离子性和两亲性(参见例如Ansel's *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rieger, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p.285)。

[0744] 乳液制剂中还包括多种非乳化材料,其有助于乳液的性能。这些包括脂肪、油类、蜡、脂肪酸、脂肪醇、脂肪酯、保湿剂、亲水性胶体、防腐剂及抗氧化剂(Block, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p.335; Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p.199)。

[0745] 经由皮肤途径、口服途径和肠胃外途径的乳液制剂的应用及其制备方法已经在文献中进行了综述(参见例如Ansel's *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p.199)。

[0746] ii. 微乳液

[0747] 在本发明的一个实施方案中, iRNA和核酸的组合物被配制为微乳液。微乳液可定义为水、油和两亲物的系统,其是单一光学各向同性和热力学稳定的溶液(参见例如Ansel's *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Allen, LV., Popovich NG., and Ansel HC., 2004, Lippincott Williams & Wilkins (8th ed.), New York, NY; Rosoff, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p.245)。通常,微乳液是通过如下制备而得的系统:首先,将油分散于表面活性剂水溶液中,随后加入足量的第四组分,通常是中等链长的醇,以形成透明的系统。因此,微乳液也已经被描述为两种不混溶液体的热力学稳定、各向同性的澄清分散液,该两种液体通过表面活性分子的界面膜得以稳定(Leung and Shah, in: *Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems*, Rosoff, M., Ed., 1989, VCH Publishers, New York, pages 185-215)。

[0748] iii. 微粒

[0749] 本发明的iRNA可掺入颗粒例如微粒中。微粒可通过喷雾干燥来产生,但也可通过其他方法来产生,包括冷冻干燥、蒸发、流体床干燥、真空干燥、或这些技术的组合。

[0750] iv. 渗透增强剂

[0751] 在一个实施方案中,本发明采用了多种渗透增强剂以实现核酸(尤其是iRNA)向动物皮肤的有效递送。大多数药物以离子化和非离子化的形式存在于溶液中。然而,通常仅脂溶性或亲脂性药物能轻易地跨越细胞膜。已经发现,如果用渗透增强剂处理待跨越的细胞膜,则即便是非亲脂性药物仍能够跨越该细胞膜。除了有助于非亲脂性药物跨越细胞膜扩散外,渗透增强剂还能提高亲脂性药物的渗透性。

[0752] 渗透增强剂可被分类为属于下述五大类之一:即,表面活性剂、脂肪酸、胆汁盐、螯合剂、和非螯合非表面活性剂(参见例如Malmsten, M. *Surfactants and polymers in drug delivery*, Informa Health Care, New York, NY, 2002; Lee et al., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 1991, p. 92)。上文述及每类渗透增强剂及其在药物组合物的制备和药剂的递送中的用途是本领域所周知的。

[0753] v. 赋形剂

[0754] 与载体化合物相反,“药物载体”或“赋形剂”是用于将一种或多种核酸递送至动物的药学上可接受的溶剂、悬浮剂或其他药理学上惰性的载剂。赋形剂可以是液体或固体,且可根据所考虑的计划施用方式来选择,当与核酸和给定药物组合物的其他组分结合时,以提供所期望的体积、黏度等。此类剂是本领域所周知的。

[0755] vi. 其他组分

[0756] 本发明的组合物可另外含有常见于药物组合物中的其它辅助组分,其用量为它们在本领域中确定的水平。因此,例如,组合物可含有另外的、可兼容的、药学活性材料,例如,止痒剂、收敛剂、局部麻醉剂或抗炎剂,或可含有可用于在物理上配制本发明的组合物的各种剂型的其他材料如染料、调味剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、增稠剂和稳定剂。然而,当加入这类材料时,不应过度干扰本发明的组合物的组分的生物活性。可以对制剂进行灭菌,且如果需要还可以与不与该制剂的核酸发生有害反应的佐剂如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐类、缓冲剂、着色剂、调味剂或芳香物质等混合。

[0757] 水性悬浮液可含有增加悬浮液黏度的物质,包括,例如,羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。悬浮液还可含有稳定剂。

[0758] 在一些实施方案中,本发明的药物组合物包含(a)一种或多种iRNA和(b)一种或多种剂,其通过非iRNA机制发挥作用且可用于治疗己酮糖激酶相关疾病,例如高甘油三酯血症。

[0759] 此类化合物的毒性和预防功效可通过标准药学过程在细胞培养物或实验动物中测定,例如测定LD50(对群体的50%致死的剂量)和ED50(对群体的50%预防有效的剂量)。毒性与治疗效果间的剂量比是治疗指数,且其可表示为LD50/ED50之比。显现出高治疗指数的化合物是优选的。

[0760] 从细胞培养分析和动物研究中获得的数据可用于配制在人体内使用的剂量范围。本文中本发明提出的组合物的剂量通常处于包括ED50,或ED80或ED90在内的具低毒性或无毒性的循环浓度范围。剂量可依据所采用的剂型和所使用的施用途径而在此范围内变化。对于在本发明提出的方法中使用的任意化合物,首先可从细胞培养分析中估计预防有效量。可在动物模型中配制剂量以取得化合物的循环血浆浓度范围或,当适当时,取得靶序列的多肽产物的循环血浆浓度范围(例如,实现降低的多肽浓度),该范围包括如在细胞培养物中所测定的IC50(即,实现对症状的半最大抑制时的测试化合物的浓度)或更高水平的抑

制。此类信息可用来更准确地确定可用于人体的剂量。例如,可通过高效液相层析测量血浆中的水平。

[0761] 除了如上文所讨论的iRNA的施用之外,本发明提出的iRNA也可与其它已知的用于预防或治疗己酮糖激酶相关疾病(例如高甘油三酯血症)的剂组合施用。在任何情况下,主治医生皆可基于本领域中已知或本文所述的标准功效测量方法所观察到的结果来调节iRNA施用的量和时机。

[0762] VI. 抑制己酮糖激酶表达的方法

[0763] 本发明还提供了抑制细胞中KHK基因表达的方法。所述方法包括使细胞与能有效抑制细胞中KHK的表达的RNAi剂(例如双链RNA剂)接触,从而抑制细胞中KHK的表达。

[0764] 细胞与iRNA(例如双链RNA剂)的接触可以在体外或体内完成。使细胞与iRNA在体内接触包括使受试者例如人类受试者体内的细胞或细胞群与iRNA接触。体外接触细胞的方法与体内接触细胞的方法的组合也是可以的。如上所述,与细胞的接触可以是直接的或间接的。此外,与细胞的接触可通过靶向配体来实现,所述靶向配体包括本文所述或本领域中已知的任何配体。在一些实施方案中,靶向配体是糖类部分,例如GalNAcKHK配体,或将RNAi剂引导至感兴趣的位点的任何其他配体。

[0765] 如本文所用,术语“抑制”与“减轻”、“沉默”、“下调”、“阻抑”和其他类似术语可互换使用,且包括任何水平的抑制。

[0766] 短语“抑制己酮糖激酶的表达”意指抑制任何己酮糖激酶基因(例如,小鼠己酮糖激酶基因、大鼠己酮糖激酶基因、猴己酮糖激酶基因或人己酮糖激酶基因)以及己酮糖激酶基因的变体或突变体的表达。因此,在经基因操纵的细胞、细胞群或生物体的语境中,己酮糖激酶基因可以是野生型己酮糖激酶基因、突变的己酮糖激酶基因或转基因的己酮糖激酶基因。

[0767] “抑制己酮糖激酶基因的表达”包括对己酮糖激酶基因的任何水平的抑制,例如,至少部分阻抑己酮糖激酶基因的表达。己酮糖激酶基因的表达可以根据与己酮糖激酶基因表达相关的任何变量的水平(例如,己酮糖激酶mRNA水平或己酮糖激酶蛋白水平)或水平的改变来评估。这一水平可在单个细胞或细胞群中来评估,包括例如,源自受试者的样本的细胞或细胞群。可以理解,己酮糖激酶主要在肝脏中表达,但也在脑、胆囊、心脏和肾脏中表达,并存在于循环中。

[0768] 可通过与对照水平相比与己酮糖激酶表达相关的一个或多个变量的绝对水平或相对水平的降低来评估抑制作用。对照水平可以是本领域中使用的任何类型的对照水平,例如,给药前的基线水平,或从未处理或经对照(例如,仅含缓冲剂的对照或非活性剂的对照)处理的类似受试者、细胞或样本中测得的水平。

[0769] 在本发明的方法的一些实施方案中,己酮糖激酶基因的表达被抑制至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%,或者被抑制至低于测定法的检测水平。在一些实施方案中,己酮糖激酶基因的表达被抑制了至少70%。还应理解,可能需要抑制己酮糖激酶在某些组织例如肝脏中表达而不显著抑制其在其他组织例如脑中的表达。在一些实施方案中,使用实施例2中提供的测定方法使用10nM siRNA浓度在合适物种匹配细胞系中测定了表达水平。

[0770] 在某些实施方案中,体内表达的抑制通过敲低表达人类基因的啮齿动物(例如,表

达人类靶标基因(即己酮糖激酶)的AAV转染的小鼠)体内的人类基因来测定的,例如,当在RNA表达的最低点以3mg/kg的单剂量施用。模型动物系统中外源性基因表达的敲低也可例如在RNA表达的最低点施用3mg/kg的单剂量之后测定。当人类基因的核酸序列与模型动物基因足够接近而使得人类iRNA提供对模型动物基因的有效敲低时,这样的系统是有用的。使用实施例2中提供的PCR方法来测定肝脏中的RNA表达。

[0771] 己酮糖激酶基因表达的抑制可以通过降低第一细胞或细胞群(此类细胞可存在于例如来源于受试者的样本中)所表达的mRNA量的降低来体现,在该第一细胞或细胞群中,己酮糖激酶基因被转录并且已经被处理过(例如,通过使一个或多个细胞与本发明的iRNA接触,或通过将本发明的iRNA施用至细胞所在或曾所在的受试者中),使得与基本上与第一细胞或细胞群相同但未经如此处理的第二细胞或细胞群(未经iRNA处理或未经靶向感兴趣基因的iRNA处理的对照细胞)相比,己酮糖激酶基因的表达被抑制。在一些实施方案中,通过实施例2中提供的方法,使用10nM siRNA浓度,在物种匹配细胞中评估抑制,并使用下述公式将经处理的细胞内的mRNA水平表示为相对于对照细胞中mRNA水平的百分比:

$$[0772] \quad \frac{(\text{对照细胞中的mRNA}) - (\text{经处理的细胞中的mRNA})}{(\text{对照细胞中的mRNA})} \cdot 100\%$$

[0773] 在其他实施方案中,己酮糖激酶基因表达的抑制可根据与己酮糖激酶基因表达相关的参数(例如来自受试者的血液或血清中的己酮糖激酶蛋白水平)的降低来评估。己酮糖激酶基因沉默可通过本领域中已知的任何测定方法在任何表达己酮糖激酶(无论是内源的己酮糖激酶或来自表达构建体的异源己酮糖激酶)的细胞中确定。

[0774] 己酮糖激酶蛋白表达的抑制可以通过降低由细胞或细胞群或受试者样本中所表达的己酮糖激酶蛋白的水平(例如,来自受试者的血液样本中的蛋白水平)的降低而体现。如上所述,为了评估mRNA的阻抑,经处理的细胞或细胞群中蛋白质表达水平的抑制可类似地表现为相对于对照细胞或细胞群中蛋白质水平的百分比,或受试者样本例如源自该受试者的血液或血清中蛋白质水平的变化。

[0775] 可用于评估己酮糖激酶基因表达抑制的对照细胞、细胞群或受试者样本包括尚未与本发明的RNAi剂接触的细胞、细胞群或受试者样本。例如,对照细胞、细胞群或受试者样本可源自使用RNAi剂治疗受试者之前的个体受试者(例如,人或动物受试者)或源自适当匹配的群体对照。

[0776] 细胞或细胞群所表达的己酮糖激酶mRNA的水平可以使用本领域已知的用于评估mRNA表达的任何方法来测定。在一个实施方案中,样本中的己酮糖激酶表达水平可通过检测经转录的多核苷酸或其部分例如己酮糖激酶基因的mRNA来测定。可使用RNA提取技术,包括例如使用酸性苯酚/异硫氰酸胍提取(RNAzol B; Biogenesis)、RNeasyTM RNA制备试剂盒(Qiagen®)或PAXgeneTM (PreAnalytixTM, Switzerland),从细胞中提取RNA。采用核糖核酸杂交的通用分析形式包括核连缀分析、RT-PCR、RNase保护分析、northern印迹法、原位杂交和微阵列分析。

[0777] 在一些实施方案中,使用核酸探针确定己酮糖激酶的表达水平。如本文所用,术语“探针”是指能够选择性地结合至具体己酮糖激酶的任何分子。探针可以由本领域技术人员合成,或者源于合适的生物制品。探针可以被特别设计成被标记的。可以用作探针的分子的

实例包括但不限于RNA、DNA、蛋白质、抗体和有机分子。

[0778] 经分离的mRNA可用于杂交或扩增分析,包括但不限于,Southern分析或northern分析、聚合酶链反应(PCR)分析和探针阵列。一种用于测定mRNA水平的方法包括使经分离的mRNA与可与己酮糖激酶mRNA杂交的核酸分子(探针)接触。在一个实施方案中,例如,通过使经分离的mRNA在琼脂糖凝胶上电泳并将mRNA从该凝胶转移至膜诸如硝酸纤维素膜,从而将mRNA固定于固体表面并使其与探针接触。在一个替代的实施方案中,例如,在Affymetrix®基因芯片阵列中,将探针固定在固体表面并使mRNA与该探针接触。技术人员可容易地调整已知的mRNA检测方法以用于测定己酮糖激酶mRNA的水平。

[0779] 用于测定样本中己酮糖激酶表达水平的替代方法涉及例如样本中的mRNA的核酸扩增或逆转录酶(以制备cDNA)的过程,该过程是例如通过RT-PCR(Mullis于1987年在美国专利4,683,202中记载的实验性实施方案)、连接酶链式反应(Barany(1991) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 88:189-193)、自主序列复制(Guatelli et al.(1990) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 87:1874-1878)、转录扩增系统(Kwoh et al.(1989) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 86:1173-1177)、Q-β复制酶(Lizardi et al.(1988) Bio/Technology 6:1197)、滚环式复制(Lizardi et al.,美国专利号5,854,033)或任何其它核酸扩增方法,随后使用本领域技术人员熟知的技术检测所扩增的分子。如果核酸分子以非常低的数量存在,则这些检测方案对于核酸分子的检测特别有用。在本发明的具体方面,KHK表达水平是通过定量荧光RT-PCR(即TaqMan™系统)来确定的。在一些实施方案中,通过实施例2中提供的方法,使用例如10nM siRNA浓度,在物种匹配的细胞系中测定表达水平。

[0780] 可以使用膜印迹(例如杂交分析中所用的,例如Southern印迹、northern印迹、斑点印迹等)或微孔、样本管、凝胶、珠或纤维(或包含经结合的核酸的任何固体支持物)来监测己酮糖激酶mRNA的表达水平。参见美国专利第5,770,722号、第5,874,219号、第5,744,305号、第5,677,195号和第5,445,934号,这些专利通过引用并入本文。己酮糖激酶表达水平的测定也可以包括使用溶液中的核酸探针。

[0781] 在一些实施方案中,使用分支DNA(bDNA)分析或实时PCR(qPCR)来评估mRNA表达水平。这些方法的使用在本文给出的实施例中进行了描述和举例说明。在一些实施方案中,通过实施例2中提供的方法,使用10nM siRNA浓度,在物种匹配细胞系中测定表达水平。

[0782] KHK蛋白表达的水平可以使用本领域已知的用于测量蛋白水平的任何方法来确定。这些方法包括,例如,电泳、毛细管电泳、高效液相色谱(HPLC)、薄层色谱(TLC)、超扩散色谱、液体或凝胶沉淀素反应、吸收光谱分析、比色分析、分光光度分析、流式细胞术、免疫扩散(单次或二次)、免疫电泳、蛋白印迹、放射免疫分析(RIA)、酶联免疫吸附分析(ELISAs)、免疫荧光分析、电化学发光分析等。

[0783] 在一些实施方案中,通过KHK mRNA或蛋白质水平(例如,在肝脏活检样本中)的降低来评估本发明方法的效力。

[0784] 在本发明方法的一些实施方案中,将iRNA施用于受试者,从而将iRNA递送至受试者体内的具体部位。己酮糖激酶表达的抑制可以通过测量样本中己酮糖激酶mRNA或己酮糖激酶蛋白的水平或水平变化来评估,所述样本来自受试者体内具体部位(例如,肝脏或血液)的液体或组织。

[0785] 如本文所用,术语“检测或确定分析物的水平”被理解为是指执行该步骤以确定材

料例如蛋白质、RNA的存在与否。如本文所用,检测或确定的方法包括检测或确定低于所使用方法的检测水平的分析物水平。

[0786] VII. 本发明的预防和治疗方法

[0787] 本发明还提供了使用本发明的iRNA或包含本发明的iRNA的组合物来抑制己酮糖激酶的表达的方法,从而预防或治疗己酮糖激酶相关病症,例如,己酮糖激酶相关疾病选自肝病(例如,脂肪肝、脂肪性肝炎,特别是非酒精性脂肪性肝炎(NASH))、血脂异常(例如,高脂血症、高LDL胆固醇、低HDL胆固醇、高甘油三酯血症、餐后高甘油三酯血症)、血糖控制障碍(例如,胰岛素抵抗、2型糖尿病)、心血管疾病(例如,高血压、内皮细胞功能障碍)、肾病(例如,急性肾脏病症、肾小管功能障碍、近端小管的促炎性变化、慢性肾病)、代谢综合征、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、肥胖症、高尿酸血症、痛风、进食障碍和对糖的过度渴求。在本发明的方法中,细胞可以在体外或体内与siRNA接触,即细胞可以在受试者体内。

[0788] 适用于使用本发明的方法处理的细胞可以是任何表达己酮糖激酶基因的细胞,例如肝脏细胞、脑细胞、胆囊细胞、心脏细胞、或肾细胞或肝脏细胞。适用于在本发明的方法中使用的细胞可以是哺乳动物细胞,例如,灵长动物细胞(诸如人类细胞,包括嵌合非人动物内的人类细胞,或非人类灵长动物细胞例如猴细胞或黑猩猩细胞)或非灵长动物细胞。在某些实施方案中,该细胞是人类细胞,例如人类肝脏细胞。在本发明的方法中,细胞中的己酮糖激酶表达被抑制了至少50、55、60、65、70、75、80、85、90或95,或者被抑制到低于分析的检测水平的水平。

[0789] 本发明的体内方法可以包括向受试者施用含有iRNA的组合物,其中该iRNA包括与待施用该RNAi剂的哺乳动物的己酮糖激酶基因的RNA转录本的至少一部分互补的核苷酸序列。该组合物可以通过本领域已知的任何方式施用,包括但不限于口服、腹膜内或胃肠外途径,包括颅内(例如,脑室内、脑实质内和鞘内)、静脉内、肌内、皮下、透皮、气道(气雾剂)、鼻内、直肠和局部(包括颊腔和舌下)施用。在某些实施方案中,该组合物是通过静脉内输液或注射施用的。在某些实施方案中,该组合物是通过皮下注射施用的。在某些实施方案中,该组合物是通过肌内注射施用的。

[0790] 在一些实施方案中,施用是通过储库型注射(depot injection)进行的。储库型注射可以在延长的时间内以一致的方式释放iRNA。因此,储库型注射可以减少为获得期望效果(例如,期望的KHK抑制,或期望的治疗或预防效果)所需的给药频率。储库型注射也可以提供更一致的血清浓度。储库型注射可以包括皮下注射或肌肉注射。在一些实施方案中,储库型注射是皮下注射。

[0791] 在一些实施方案中,通过泵进行施用。所述泵可以是外部泵或外科植入泵。在某些实施方案中,所述泵是皮下植入的渗透泵。在其他实施方案中,所述泵是输液泵。输液泵可用于静脉注射、皮下注射、动脉注射或硬膜外注射。在一些实施方案中,所述输液泵是皮下输液泵。在其他实施方案中,所述泵是外科植入的泵,其将iRNA递送至肝脏。

[0792] 可以根据需要局部治疗还是全身治疗以及待治疗的区域来选择施用方式。可以选择施用途径和施用部位以增强靶向性。

[0793] 在一方面,本发明还提供了在哺乳动物中抑制己酮糖激酶基因表达的方法。该方法包括向哺乳动物施用包含靶向哺乳动物细胞内己酮糖激酶基因的dsRNA的组合物,并将该哺乳动物维持足够长时间以获得己酮糖激酶基因的mRNA转录本的降解,从而抑制细胞中

己酮糖激酶基因的表达。基因表达的减少可以通过本领域已知的任何方法和本文中例如实施例2中所描述的方法例如qRT-PCR来评估。蛋白质产生的减少可通过本领域中已知的任意方法例如ELISA来评估。在某些实施方案中,将肝脏穿刺活检样本用作组织材料来监测己酮糖激酶基因或蛋白质表达的减少。在其他实施方案中,将血液样本用作监测己酮糖激酶蛋白表达的减少的受试者样本。

[0794] 本发明还提供了在有需要的受试者中的治疗方法,所述受试者是例如被诊断为患有己酮糖激酶相关病症的受试者,所述病症是例如肝病(例如脂肪肝、脂肪性肝炎,特别是非酒精性脂肪性肝炎(NASH))、血脂异常(例如高脂血症、高LDL胆固醇、低HDL胆固醇、高甘油三酯血症、餐后高甘油三酯血症)、血糖控制障碍(例如胰岛素抵抗、2型糖尿病)、心血管疾病(例如高血压、内皮细胞功能障碍)、肾病(例如,急性肾脏病症、肾小管功能障碍、近端小管的促炎性变化、慢性肾病)、代谢综合征、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、肥胖症、高尿酸血症、痛风和进食障碍和对糖的过度渴求。

[0795] 本发明还提供了在有需要的受试者中的预防方法。本发明的治疗方法包括将本发明的iRNA以预防有效量的靶向己酮糖激酶基因的iRNA或包含靶向己酮糖激酶基因的iRNA的药物组合物施用给受试者,例如将受益于己酮糖激酶表达减少的受试者。

[0796] 在一个实施方案中,己酮糖激酶相关疾病选自肝病(例如,脂肪肝、脂肪性肝炎,特别是非酒精性脂肪性肝炎(NASH))、血脂异常(例如高脂血症、高LDL胆固醇、低HDL胆固醇、高甘油三酯血症、餐后高甘油三酯血症)、血糖控制障碍(例如胰岛素抵抗、2型糖尿病)、心血管疾病(例如高血压、内皮细胞功能障碍)、肾病(例如,急性肾脏病症、肾小管功能障碍、近端小管的促炎性变化、慢性肾病)、代谢综合征、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、肥胖症、高尿酸血症、痛风和进食障碍和对糖的过度渴求。

[0797] 本发明的iRNA可以作为“游离iRNA”施用。游离iRNA是在不存在药物组合物时施用。裸iRNA可在合适的缓冲溶液中。缓冲溶液可包括醋酸盐、柠檬酸盐、醇溶谷蛋白、碳酸盐、或磷酸盐、或其任何组合。在一个实施方案中,缓冲溶液是磷酸盐缓冲盐水(PBS)。可调节含有iRNA的缓冲溶液的pH和渗透压,使得其适用于施用于受试者。

[0798] 或者,本发明的iRNA可以作为药物组合物施用,例如作为dsRNA脂质体制剂施用。

[0799] 将受益于KHK基因表达抑制的受试者是易患或被诊断为患有KHK相关病症的受试者,该病症是例如己酮糖激酶相关疾病,选自肝病(例如,脂肪肝、脂肪性肝炎,特别是非酒精性脂肪性肝炎(NASH))、血脂异常(例如高脂血症、高LDL胆固醇、低HDL胆固醇、高甘油三酯血症、餐后高甘油三酯血症)、血糖控制障碍(例如胰岛素抵抗、2型糖尿病)、心血管疾病(例如高血压、内皮细胞功能障碍)、肾病(例如,急性肾脏病症、肾小管功能障碍、近端小管的促炎性变化、慢性肾病)、代谢综合征、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、肥胖症、高尿酸血症、痛风和进食障碍和对糖的过度渴求。

[0800] 在一个实施方案中,所述方法包括施用本文提出的组合物,使得靶标己酮糖激酶基因的表达降低,例如约每1、2、3、4、5、6、1至6、1至3或3至6个月施用一次剂量。在某些实施方案中,组合物是每3至6个月施用一次。

[0801] 在一些实施方案中,可用于本文中提出的方法和组合物的iRNA特异性地靶向靶标己酮糖激酶基因的RNA(原始的或经处理的)。使用iRNA抑制这些基因的表达的组合物和方法可以如本文所述制备和实施。

[0802] 根据本发明的方法施用iRNA可以预防或治疗己酮糖激酶相关病症,例如,肝病(例如,脂肪肝、脂肪性肝炎,特别是非酒精性脂肪性肝炎(NASH))、血脂异常(例如高脂血症、高LDL胆固醇、低HDL胆固醇、高甘油三酯血症、餐后高甘油三酯血症)、血糖控制障碍(例如胰岛素抵抗、2型糖尿病)、心血管疾病(例如高血压、内皮细胞功能障碍)、肾病(例如,急性肾脏病症、肾小管功能障碍、近端小管的促炎性变化、慢性肾病)、代谢综合征、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、肥胖症、高尿酸血症、痛风和进食障碍和对糖的过度渴求。

[0803] 可以向受试者施用治疗量的iRNA,例如约0.01mg/kg至约200mg/kg。

[0804] 在一些实施方案中,iRNA是经皮下施用,即,通过皮下注射施用。可使用一次或多次注射将所需剂量的iRNA递送至受试者。可在一段时间内重复注射。

[0805] 可以定期重复施用。在某些实施方案中,在初始的治疗方案后,可降低治疗的施用频率。重复给药方案可包括定期施用治疗量的iRNA,如每个月一次至每年一次。在某些实施方案中,iRNA以约每个月一次至每三个月一次施用,或约每三个月一次至约每六个月一次施用。

[0806] 本发明还提供了iRNA剂或其药物组合物用于与其他药物和/或其它治疗方法(例如与已知药物和/或已知治疗方法,例如,例如当前用于治疗这些病症的方法)组合以治疗将会受益于KHK基因表达的减少和/或抑制的受试者(例如,患有KHK相关疾病的受试者)的方法和用途。

[0807] 因此,在本发明的一些方面,包括本发明的单一iRNA剂的方法还包括向受试者施用一种或多种其他治疗剂。iRNA剂及其他治疗剂和/或治疗可同时施用和/或在同一组合中施用,例如肠胃外施用,或其他治疗剂可作为分开的组合物的一部分施用或在分开的时间施用,和/或通过本领域中已知或本文所述的另一方法施用。

[0808] 在一个实施方案中,iRNA药物与依泽替米贝/辛伐他汀(ezetimibe/simvastatin)(例如Vytorin® (Merck/Schering-Plough pharma ceuticals))的组合进行组合施用。在一个实施方案中,将iRNA剂施用至患者,然后再将其他治疗剂施用至患者(或反之亦然)。在另一实施方案中,iRNA剂与其他治疗剂是同时施用的。

[0809] iRNA剂和其他治疗剂和/或治疗可以是同时施用的和/或在同一组合中施用,例如肠胃外施用,或可将其他治疗剂作为分开的组合物的一部分施用或在分开的时间施用和/或通过本领域中已知或本文所述的另一方法施用。

[0810] VIII.KHK相关疾病的诊断标准和治疗

[0811] 以下提供了多种KHK相关疾病的诊断标准、治疗剂和治疗注意事项。

[0812] A. 高尿酸血症

[0813] 血清尿酸水平不是常规获得的临床实验室值。然而,高尿酸血症(尿酸升高)与许多疾病和病状有关,包括痛风、NAFLD、NASH、代谢障碍、胰岛素抵抗(不是由对胰岛素的免疫反应引起的)、心血管疾病、高血压和2型糖尿病。降低KHK的表达有望用于预防或治疗一种或多种与血清尿酸水平升高相关的病状。此外,即使不存在与尿酸升高相关的一种或多种病症的明显体征或症状,受试者也有望将从血清尿酸水平恢复正常血清尿酸水平(例如,不超过6.8mg/dl,或不超过6mg/dl)或者血清尿酸水平向正常血清尿酸水平的正常化中获得临床益处。

[0814] 高尿酸血症的动物模型包括,例如,高果糖饮食(诸如在大鼠和小鼠中),其可诱导

一种或多种脂肪蓄积,包括脂肪肝、胰岛素抵抗、2型糖尿病、肥胖症(包括内脏肥胖)、代谢综合征、脂联素分泌减少、肾功能降低和炎症(参见,例如Johnson et al.(2013) Diabetes.62:3307-3315)。施用氧嗪酸(尿酸酶抑制剂)也可用于诱导高尿酸血症(参见,例如Mazalli et al.(2001) Hypertens.38:1101-1106)。高尿酸血症的遗传模型包括可从Jackson Laboratory获得的B6;129S7-Uox^{tm1Bay}/J小鼠(/jax mice.jax.org/strain/002223.html),其能发展为高尿酸血症,并具有高10倍的血清尿酸水平。

[0815] 多种治疗高尿酸血症的方法在本领域是已知的。然而,一些剂只能用于有限的群体。例如,别嘌呤醇是一种黄嘌呤氧化酶抑制剂,用于降低血清尿酸水平以治疗多种病状,例如痛风、心血管疾病(包括缺血-再灌注损伤、高血压、动脉粥样硬化)和中风以及炎性疾病(Pacher et al., (2006) Pharma.Rev.58:87-114)。然而,别嘌呤醇以下受试者中是禁用的:肾功能受损的受试者,例如,患有慢性肾病、甲状腺功能减退、高胰岛素血症或胰岛素抵抗的受试者;或者易患肾病或易肾功能受损的受试者,例如患有高血压、代谢障碍、糖尿病的受试者,以及老年受试者。此外,服用口服促凝剂或丙磺舒的受试者以及服用利尿剂(尤其是噻嗪类利尿剂或其他可能降低肾功能或具有潜在肾毒性的药物)的受试者不应服用别嘌呤醇。

[0816] 在某些实施方案中,本发明的组合物和方法与治疗高尿酸血症的其他组合物和方法联合使用,例如别嘌呤醇、羟嘌呤醇、非布索坦(febuxostat)。在某些实施方案中,本发明的组合物和方法被用于治疗肾功能降低或易发生肾功能降低(例如,由于年龄、共病或药物相互作用)的受试者。

[0817] B. 痛风

[0818] 约每40名成人中就有1人受痛风影响,最常见的是30-60岁的男性。痛风对女性的影响较小。痛风是少数几种可以通过治疗来避免未来关节损伤的关节炎之一。痛风的特征在于急性性关节炎的反复发作,这是由于尿酸的肾清除不足或尿酸产生过量所导致的高尿酸血症,从而引起的对关节中尿酸结晶的炎性反应。果糖相关性痛风有时与在肾脏、肠道和肝脏中表达的转运蛋白变体有关。痛风的特征在于在关节和皮下形成和沉积的痛风石,即尿酸单钠盐(MSU)晶体。与痛风相关的疼痛与痛风石的大小无关,而是对MSU晶体的免疫反应的结果。血清尿酸与痛风石体积缩小率呈线性反比关系。例如,在一项对18名非痛风石性痛风患者的研究中,在开始降尿酸盐治疗的3个月内,所有受试者的血清尿酸下降到2.7mg/dL至5.4mg/dL(0.16至0.32mM)(Pascual and Sivera(2007) Ann.Rheum.Dis.66:1056-1058)。然而,在患痛风小于10年的患者中,在正常血清尿酸水平下,MSU晶体从无症状的膝关节或第一MTP关节消失需要12个月,而在患痛风超过10年的患者中,MSU晶体从无症状的膝关节或第一MTP关节消失需要18个月。因此,痛风的有效治疗不需要完全清除痛风石或消除所有症状例如关节痛和肿胀、炎症,而只需减少痛风的至少一种体征或症状,例如降低痛风发作的严重程度或频率,同时降低血清尿酸盐水平。

[0819] 痛风的动物模型包括氧嗪酸诱导的高尿酸血症(参见,例如Jang et al.(2014) Mycobiology.42:296-300)。

[0820] 目前可用的痛风治疗在许多受试者中是禁用的或无效的。别嘌呤醇是降低痛风患者尿酸水平的常用一线治疗药物,但在许多群体中是禁用的,尤其是如上所述的肾功能受损的群体。此外,许多受试者用别嘌呤醇治疗失败,例如,尽管已经治疗但痛风仍发作的受

试者,或患有与别嘌呤醇相关的皮疹或过敏反应的受试者。

[0821] 在某些实施方案中,将本发明的组合物和方法与其他剂联合使用以降低血清尿酸。在某些实施方案中,将本发明的组合物和方法与用于治疗痛风症状的剂联合使用,例如止痛剂或抗炎剂(例如NSAIDs)。在某些实施方案中,将本发明的组合物和方法用于治疗肾功能降低或易发生肾功能降低(例如,由于年龄、共病或药物相互作用)的受试者。

[0822] C.肝病

[0823] NAFLD与高尿酸血症有关(Xu et al. (2015) J.Hepatol.62:1412-1419),而高尿酸血症又与果糖代谢的提高有关。非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的定义要求:(a)通过影像学或组织学有肝脂肪变性的证据;(b)没有继发性肝脂肪蓄积的原因,如大量饮酒、使用产生脂肪变性的药物或遗传性疾病。在大多数患者中,NAFLD与代谢危险因素如肥胖、糖尿病和血脂异常有关。NAFLD在组织学上进一步分为非酒精性脂肪肝(NAFL)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。NAFL被定义为存在肝脂肪变性,但没有以肝细胞气球样变(ballooning)形式出现的肝细胞损伤的证据。NASH被定义为存在具有肝细胞损伤(气球样变)的肝脂肪变性和炎症,并伴有纤维化或不伴有纤维化(Chalasani et al. (2012) Hepatol.55:2005-2023)。一般认为,单纯性脂肪变性患者的组织学进展(如果有的话)是非常缓慢的,而NASH患者可以表现出组织学进展至肝硬化阶段。一些研究报道了NAFLD和NASH患者的长期结果。他们的发现可以总结如下:(a)与匹配的对照组群体相比,NAFLD患者的总死亡率增加,(b)患有NAFLD、NAFL和NASH的患者最常见的死亡原因是心血管疾病,以及(c)患有NASH(而非NAFL)的患者的肝脏相关死亡率增加。

[0824] NAFLD的动物模型包括各种高脂肪喂养或高果糖喂养的动物模型。NAFLD的遗传模型包括可从Jackson实验室获得的B6.129S7-Ldlr^{tm1Her}/J和B6.129S4-Pten^{tm1Hwu}/J小鼠。

[0825] NAFLD的治疗通常是控制导致NAFLD发展的条件。例如,根据需要,用使胆固醇或甘油三酯正常化的剂治疗血脂异常的患者,以治疗或预防NAFLD的进一步发展。用使葡萄糖或胰岛素敏感性正常化的剂治疗2型糖尿病患者。生活方式的改变,例如饮食和锻炼的改变,也被用于治疗NAFLD。在非酒精性脂肪性肝病的小鼠模型中,用别嘌呤醇治疗既防止了肝脏脂肪变性的发展,也显著改善了小鼠中已形成的肝脏脂肪变性(Xu et al., J.Hepatol.62:1412-1419, 2015)。

[0826] 在某些实施方案中,将本发明的组合物和方法与其他药物联合使用以降低血清尿酸。在某些实施方案中,将本发明的组合物和方法与用于治疗NAFLD症状的剂联合使用。在某些实施方案中,将本发明的组合物和方法用于治疗肾功能降低或易发生肾功能降低(例如,由于年龄、共病或药物相互作用)的受试者。

[0827] D.血脂异常、血糖控制障碍、代谢综合征和肥胖症

[0828] 血脂异常(例如,高脂血症、高LDL胆固醇、低HDL胆固醇、高甘油三酯血症、餐后高甘油三酯血症)、血糖控制障碍(例如,胰岛素抵抗、2型糖尿病)、代谢综合征、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、肥胖症和对糖的过度渴求均与果糖代谢升高有关。下文提供了这些病的特征或诊断标准。代谢障碍的动物模型及组成特征包括各种高脂肪喂养或高果糖喂养的动物模型。遗传模型包括瘦素缺乏的B6.Cg-Lep^{ob}/J小鼠,通常被称为ob或ob/ob小鼠,其可从Jackson实验室获得。

[0829] 下表提供了正常空腹血脂水平和异常空腹血脂水平。

[0830]	脂质	值	解释
	总胆固醇	低于 200 mg/dL	合适的
		200-239 mg/dL	高到接近临界值
		240 mg/dL and above	高
	LDL 胆固醇	低于 70 mg/dL	对于患有心脏病或糖尿病的人是最适合的
		低于 100 mg/dL	对于有心脏病风险的人是最佳的
		100-129 mg/dL	如果没有心脏病, 则接近最佳。如果有心脏病, 则高
		130-159 mg/dL	如果没有心脏病, 则高到接近临界值。如果有心脏病, 则高
		160-189 mg/dL	如果没有心脏病, 则高。如果有心脏病, 则非常高
[0831]		190 mg/dL 及以上	非常高
	HDL 胆固醇	低于 40 mg/dL (男性) 低于 50 mg/dL (女性)	差
		50-59 mg/dL	中等
		60 mg/dL 及以上	正常
	甘油三酯	低于 150 mg/dL	合适的
		150-199 mg/dL	高到接近临界值
		200-499 mg/dL	高
		500 mg/dL 及以上	非常高

[0832] 餐后高甘油三酯血症主要是由富含甘油三酯的脂蛋白 (TRL) 的过度产生或其分解代谢减少所引起的, 并且是易患遗传变异和和身体状况如肥胖症和胰岛素抵抗的结果。

[0833] 胰岛素抵抗的特征在于存在以下的至少一项:

[0834] 1. 在两个不同的时间测得的空腹血糖水平为100-125mg/dL; 或者

[0835] 2. 口服葡萄糖耐量试验中葡萄糖摄入2小时后的结果为140-199mg/dL的葡萄糖水平。

[0836] 如本文所用, 胰岛素抵抗不包括由于对所施用的胰岛素的免疫反应而导致的缺乏对胰岛素的反应, 这经常发生在胰岛素依赖性糖尿病尤其是1型糖尿病的晚期。

[0837] 2型糖尿病的特征在于以下的至少一项:

[0838] 1. 在两个不同时间测得的空腹血糖水平>126mg/dL;

[0839] 2. 血红蛋白A1c (A1C) 检测的结果>6.5%或更高;或者

[0840] 3. 口服葡萄糖耐量试验中葡萄糖摄入2小时后的结果为血糖水平>200mg/dL。

[0841] 2型糖尿病和胰岛素抵抗的药物治疗包括用使血糖正常化的剂进行治疗,所述剂为例如二甲双胍(如格华止(glucophage)、格列美脲(glumetza))、磺脲类药物(如格列本脲(glyburide)、格列吡嗪(glipizide)、格列美脲(glimepiride))、氯茴苯酸类药物(如瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide))、噻唑烷二酮类药物(罗格列酮(rosiglitazone)、吡格列酮(pioglitazone))、DPP-4抑制剂(西格列汀(sitagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、利那列汀(linagliptin))、GLP-1受体拮抗剂(艾塞那肽(exenatide)、利拉鲁肽(liraglutide))和SGLT2抑制剂(如卡格列净(canagliflozin)、达格列净(dapagliflozin))

[0842] 肥胖症的特征是身体脂肪过多的疾病。身体质量指数(BMI)的计算方法是用体重(kg)除以身高(m)的平方,它为大多数人(但不是所有人)提供了合理的体脂估计值。通常,低于18.5的BMI被认为是体重过轻,18.5至24.9为正常,25.0-29.9为超重,30.0-34.9为肥胖(I级),35-39.9为肥胖(II级),40.0及以上为极度肥胖(III级)。

[0843] 例如,在Wajchenberg (2000) Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome, Endocr Rev. 21:697-738中提供了评估皮下脂肪与内脏脂肪的方法,该文献通过引用并入本文。

[0844] 代谢综合征的特征是定义为以下五种代谢风险因素中的至少三种的一系列病状:

[0845] 1. 腰围大(女性>35寸,男性>40寸);

[0846] 2. 高甘油三酯水平(>150mg/dl);

[0847] 3. 低HDL胆固醇(女性<50mg/dl,男性<40mg/dl);

[0848] 4. 血压升高(>130/85)或正在服用治疗高血压的药物;和

[0849] 5. 高空腹血糖(>100mg/dl)或正在服用治疗高血糖的药物。

[0850] 与NAFLD一样,用于治疗代谢综合征的剂取决于存在的具体风险因素,例如,当脂质异常时使脂质正常化,当葡萄糖或胰岛素敏感性异常时使它们正常化。

[0851] 代谢综合征、胰岛素抵抗和2型糖尿病通常与肾功能下降或肾功能下降的可能性有关。

[0852] 在某些实施方案中,本发明的组合物和方法用于治疗患有血脂异常、血糖控制障碍、代谢综合征和肥胖症的受试者。例如,在某些实施方案中,本发明的组合物和方法用于患有代谢综合征、胰岛素抵抗或2型糖尿病和慢性肾病的受试者。在某些实施方案中,所述组合物和方法用于患有代谢综合征、胰岛素抵抗或2型糖尿病的受试者,所述受试者患有心血管疾病、甲状腺机能减退或炎症疾病中的一种或多种;或所述受试者为老年受试者(例如,65岁以上)。在某些实施方案中,所述组合物和方法用于患有代谢综合征、胰岛素抵抗或2型糖尿病的受试者,所述受试者还服用了如药物标签所示的可降低肾功能的药物。例如,在某些实施方案中,本发明的组合物和方法用于正在接受口服凝血剂或丙磺舒治疗的患有代谢综合征、胰岛素抵抗或2型糖尿病的受试者。例如,在某些实施方案中,本发明的组合物和方法用于正在接受利尿剂,尤其是噻嗪类利尿剂治疗的患有代谢综合征、胰岛素抵抗或2型糖尿病的受试者。

[0853] 在某些实施方案中,将本发明的组合物和方法与其他剂联合使用以降低血清尿

酸。在某些实施方案中,将本发明的组合物和方法与用于治疗代谢综合征、胰岛素抵抗或2型糖尿病症状的剂联合使用。在某些实施方案中,使用以下剂来治疗受试者:例如降低血压的剂,例如利尿剂、 β -阻断剂、ACE抑制剂、血管紧张素II受体阻断剂、钙通道阻断剂、 α -阻断剂、 α -2受体拮抗剂、组合的 α -阻断剂和 β -阻断剂、中枢激动剂、外周肾上腺素能抑制剂和血管扩张剂;降低胆固醇的剂,例如他汀类、选择性胆固醇吸收抑制剂、树脂类、或降脂疗法;或使血糖正常化的剂,例如二甲双胍、磺酰脲类、甲格列奈类、噻唑烷二酮类、DPP-4抑制剂、GLP-1受体拮抗剂和SGLT2抑制剂。

[0854] 在某些实施方案中,本发明的组合物和方法用于治疗肾功能降低或易发生肾功能降低(例如,由于年龄、共病或药物相互作用)的受试者。

[0855] iRNA和其他治疗剂可以同时施用和/或在同一组合中施用,例如肠胃外施用,或可将其他治疗剂作为分开的组合物的一部分施用或在分开的时间施用和/或通过本领域中已知或本文所述的另一方法施用。

[0856] E. 心血管病

[0857] 在某些实施方案中,本发明的组合物和方法用于治疗患有心血管疾病的受试者。例如,在某些实施方案中,本发明的组合物和方法用于患有心血管疾病和慢性肾病的受试者。在某些实施方案中,所述组合物和方法用于患有心血管疾病的受试者,所述受试者还患有代谢障碍、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、糖尿病、甲状腺功能减退或炎症疾病中的一种或多种。在某些实施方案中,所述组合物和方法用于患有心血管疾病的受试者,且所述受试者还服用了如药物标签所示可降低肾功能的药物。例如,在某些实施方案中,本发明的组合物和方法用于正在接受口服凝血剂或丙磺舒治疗的患有心血管疾病的受试者。例如,在某些实施方案中,本发明的组合物和方法用于正在接受利尿剂,尤其是噻嗪类利尿剂治疗的患有心血管疾病的受试者。例如,在某些实施方案中,本发明的组合物和方法用于使用别嘌醇治疗失败的心血管疾病患者。

[0858] 在某些实施方案中,将本发明的组合物和方法与其他药物联合使用以降低血清尿酸。在某些实施方案中,将本发明的组合物和方法与用于治疗心血管疾病症状的剂联合使用,例如降低血压的剂,例如利尿剂、 β -阻断剂、ACE抑制剂、血管紧张素II受体阻断剂、钙通道阻断剂、 α -阻断剂、 α -2受体拮抗剂、组合的 α -阻断剂和 β -阻断剂、中枢激动剂、外周肾上腺素能抑制剂和血管扩张剂;或降低胆固醇的剂,例如他汀类、选择性胆固醇吸收抑制剂、树脂类或降脂疗法。

[0859] F. 肾病

[0860] 肾病包括,例如,急性肾脏病症、肾小管功能障碍、近端小管的促炎性变化和慢性肾病。

[0861] 当肾脏突然变得无法从血液中过滤废物,导致血清中废物累积到危险水平和全身化学失衡时,就会发生急性肾(肾脏)衰竭。急性肾衰竭可以在几个小时或几天内迅速发展,并且在已经住院的个体中最常见,特别是在需要重症监护的危重个体中。急性肾衰竭可能是致命的,需要加强治疗。然而,急性肾衰竭可能是可逆的。如果你身体健康,你可能会恢复正常或接近正常的肾功能。

[0862] 慢性肾病,也被称为慢性肾衰竭,描述了肾功能的逐渐丧失。当慢性肾病发展到晚期时,体液、电解质和废物会在体内累积到危险水平。肾病的体征和症状可能包括恶心、呕

吐、食欲不振、疲劳和虚弱、睡眠问题、尿量变化、思维敏捷度下降、肌肉抽搐和痉挛、打嗝、脚和脚踝肿胀、持续瘙痒、胸痛、心脏内壁周围积液、呼吸急促、肺部积液、难以控制的高血压。慢性肾病的体征和症状通常是非特异性的,可能会缓慢发展,直到发生不可逆的损害时才会出现。

[0863] 肾病的治疗是通过去除引起肾脏损伤的损伤因子或病症(例如使血压正常化)以改善肾功能,停止使用可诱发肾损伤的剂的治疗、减少引起肾损伤的炎症,或通过提供肾脏支持(例如肾脏透析)以辅助肾功能。

[0864] 肾脏功能的确定通常使用一种或多种常规实验室测试、BUN(血尿素氮)、肌酐酞(血)、肌酐酞(尿)或肌酐酞清除率(参见例如www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003435.htm)。这些测试也可以诊断其他器官的状况。

[0865] 通常,6mg/dL-20mg/dL的BUN水平被认为是正常的,尽管不同实验室的正常值可能不同。BUN水平升高可能预示着肾病,包括肾小球肾炎、肾盂肾炎和急性肾小管坏死或肾衰竭。

[0866] 男性血肌酐的正常结果为0.7mg/dl至1.3mg/dl,女性为0.6mg/dl至1.1mg/dl。血肌酐升高可能表明由于肾脏损伤或衰竭、感染或血流量减少而导致的肾功能受损。

[0867] 尿肌酐(24小时样本)值的范围为500mg/天至2000mg/天。结果取决于年龄和去脂体重。对于男性,正常结果是每天每公斤体重14mg至26mg。

[0868] 对于女性,则是每天每公斤体重11mg至20mg。异常结果可能指示了肾脏损伤,如肾小管细胞受损、肾衰竭、肾血流量减少或肾感染(肾盂肾炎)。

[0869] 肌酐清除率测试通过比较尿液中的肌酐水平和血液中的肌酐水平来帮助提供关于肾功能的信息。清除率通常以毫升每分钟(ml/min)来衡量。男性正常值是97ml/分钟至137ml/分钟。女性则为88ml/分钟至128ml/分钟。低于正常的肌酐清除率可能指示肾脏损伤,例如肾小管细胞损伤、肾衰竭、肾血流量减少或肾脏中肾小球滤过减少。

[0870] 在某些实施方案中,本发明的组合物和方法可用于治疗肾病。预计这些药物不会对肾脏造成损害。

[0871] VIII. 试剂盒

[0872] 在某些方面,本公开提供了包括合适容器的试剂盒,所述容器包含例如双链siRNA化合物或ssiRNA化合物(例如前体,例如可以加工成ssiRNA化合物的较大的siRNA化合物,或编码siRNA化合物的DNA,例如双链siRNA化合物或ssiRNA化合物,或其前体)。

[0873] 此类试剂盒包括一种或多种dsRNA剂和使用说明,例如,用于施用预防或治疗有效量的dsRNA剂的使用说明书。dsRNA剂可以在小瓶内或预填充的注射器内。试剂盒可任选地进一步包含用于施用dsRNA剂的构件(例如,注射装置,如预填充的注射器),或用于测量KHK抑制的构件(例如,用于测量KHK mRNA、KHK蛋白和/或KHK活性的抑制的构件)。这种用于测量KHK抑制的构件可以包括用于从受试者中获得样本如血浆样本的构件。本发明的试剂盒可任选地进一步包含用于确定治疗有效量或预防有效量的构件。

[0874] 在某些实施方案中,药物制剂的各个组分可以提供在一个容器例如小瓶或预填充的注射器内。或者,可能需要在两个或更多个容器中单独提供药物制剂的组分,例如,一个用于siRNA化合物的制备的容器以及至少另一个用于载体化合物的容器。试剂盒可包装成多种不同配置,例如单个盒子中的一个或多个容器。不同组分可组合,例如,根据试剂盒提

供的使用说明书进行组合。可根据本文所述方法将组分进行组合,例如以制备并施用一种药物组合物。试剂盒还可包括递送装置。

[0875] 本发明通过以下实施例进一步说明,这些实施例不应视为限制性的。本说明书中引用的所有参考文献、专利及已公开的专利申请的全部内容以及非正式的序列表和附图在此通过引用并入本文。

[0876] 实施例

[0877] 实施例1:iRNA合成

[0878] 试剂来源

[0879] 若本文中未具体给出试剂的来源,则可从任何分子生物学试剂供应商处获得用于分子生物学应用的质量/纯度标准的此类试剂。

[0880] siRNA设计

[0881] 使用自定义的R和Python脚本设计了靶向人己酮糖激酶(KHK)基因,“己酮糖激酶同工型X10”(人:NCBI refseqID XM_017004061.1;NCBI GeneID:3795)的siRNA。人XM_017004061 REFSEQ mRNA版本1的长度为2283个碱基。未修饰的KHK有义链和反义链的核苷酸序列的详细列表如表2和表4所示。经修饰的己酮糖激酶有义链和反义链的核苷酸序列的详细列表如表3和表5所示。

[0882] 应当理解,在整个申请中,不带小数的双链体名称等同于带小数的双链体名称,该小数仅为双链体的批号。例如,AD-959917等同于AD-959917.1。

[0883] siRNA合成

[0884] 使用本领域已知的常规方法合成siRNA并退火

[0885] 简而言之,在Mermade 192合成仪(BioAutomation),使用固相支持物介导的亚磷酰胺化学,以1 μ mol规格合成siRNA序列。固相支持物是负载有定制GalNAc配体或通用固相支持物(AM biochemical)的受控多孔玻璃(500A)。辅助合成试剂,2'-F和2'-O-甲基RNA和脱氧亚磷酰胺获自Thermo-Fisher (Milwaukee,WI)和Hongene(中国)。使用相应的亚磷酰胺引入2'-F 2'-O-甲基、GNA(乙二醇核酸)、5'磷酸和其他修饰。在经GalNAc修饰的CPG支持物上进行3'GalNAc缀合单链的合成。定制的CPG通用固相支持物用于反义单链的合成。使用5-乙硫基-1H-四唑(ETT)作为活化剂(0.6M,在乙腈溶液中),所有亚磷酰胺(100mM,在乙腈溶液中)的偶联时间为5分钟。使用50mM的3-((二甲基氨基-亚甲基)氨基)-3H-1,2,4-二噻唑-3-硫酮(DDTT,获自Chemgenes (Wilmington,MA,USA))溶液,在无水乙腈/吡啶(1:1v/v)中产生硫代磷酸酯键。氧化反应的时间为3分钟。所有序列的合成都具有最后的移除DMT基团(“DMT去除”)。

[0886] 完成固相合成后,将寡核糖核苷酸从固相支持物上裂解下来,并在密封的96深孔板中使用200 μ L含水甲胺试剂在60 $^{\circ}$ C反应20分钟以去保护。对于含有被叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)基团保护的2'核糖残基(2'-OH)的序列,使用TEA.3HF(三乙胺三氢氟酸盐)试剂进行第二次去保护步骤。向甲胺去保护溶液中加入200 μ L二甲基亚砷(DMSO)和300 μ L TEA.3HF试剂,并将溶液再在60 $^{\circ}$ C孵育20分钟。在裂解和去保护步骤结束时,使合成板达到室温,并通过加入1mL的丙酮:乙醇混合物(9:1)沉淀。将板在-80 $^{\circ}$ C冷却2小时,并在多通道移液器的辅助下小心地倾倒出上清液。将寡核苷酸沉淀物重新悬浮在20mM NaOAc缓冲液中,并在配备有A905自动取样器和Frac 950馏分收集器的AKTA纯化系统上,使用5mL

HiTrap尺寸排阻柱(GE Healthcare)脱盐。将经脱盐的样本收集在96孔板中。通过LC-MS分析来自每个序列的样本以确定身份,通过UV (260nm) 进行定量,并通过IEX色谱测定一组选定样本的纯度。

[0887] 在Tecan液体处理机器人上进行单链退火。在96孔板中,将有义单链和反义单链的等摩尔混合物混合并退火。在互补的单链结合后,将96孔板密封,并在100℃的烘箱中加热10分钟,然后让其在2至3小时内缓慢达到室温。将每个双链体的浓度标准化为在1×PBS中的10μM的浓度,然后提交用于体外筛选分析。

[0888] 实施例2:体外筛查方法

[0889] 细胞培养和384孔转染

[0890] 将Hep3b细胞(ATCC,Manassas,VA)于37℃在5% CO₂气氛下,在补充有10% FBS(ATCC)的Eagle's Minimum Essential培养基(Gibco)中生长至接近汇合,然后通过胰蛋白酶化使其自板上释放。通过如下转染细胞:在384孔板的每一单孔中,将每孔5μl的Opti-MEM加上0.1μl的Lipofectamine RNAiMax(Invitrogen,Carlsbad CA.cat#13778-150)加入5μl的每种siRNA双链体中。然后将混合物于室温孵育15分钟。随后,将含有约5×10³个Hep3B细胞的40μl的Eagle's Minimum Essential培养基(ATCC Cat#30-2003)加至siRNA混合物中。在RNA纯化之前,将细胞孵育24小时。在10nM下进行单剂量实验。

[0891] 使用DYNABEADS mRNA分离试剂盒进行的总RNA分离:(Invitrogen™,part#:610-12)

[0892] 使用DYNABEAD(Invitrogen,cat#61012),在Bio Tek-EL406平台上使用自动化方案分离RNA。简而言之,将70μl的裂解/结合缓冲液和10μl的包含3μl磁珠的裂解缓冲液加入到含有细胞的平板中。将板在电磁振荡器上室温孵育10分钟,然后捕获磁珠并去除上清液。然后将结合在磁珠上的RNA用150μl洗涤缓冲液A洗涤两次,用洗涤缓冲液B洗涤一次。然后将磁珠用150μl洗脱缓冲液洗涤,重新捕获并去除上清液。

[0893] 使用ABI高容量cDNA逆转录试剂盒(AppliedBiosystems, Foster City,CA,Cat#4368813)的cDNA合成

[0894] 在每个反应中,将1.2μl 10×缓冲液、0.48μl 25×dNTP、1.2μl随机引物、0.6μl逆转录酶、0.6μl RNase抑制剂和7.92μl的H₂O的主混合液添加到每孔中。将板密封、混合,然后在电磁振荡器上室温孵育10分钟,接着在37℃孵育2小时。

[0895] 实时PCR

[0896] 在384孔板(Roche目录号04887301001)的每孔中,将2μl的cDNA加入到含有0.5μl人GAPDH TaqMan探针(4326317E)、和0.5μl KHK人探针(Hs01071998_m1)和5μl Lightcycler 480探针主混合物(Roche Cat#04887301001)的主混合物中。实时PCR是在LightCycler480实时PCR系统(Roche)中进行的。每个双链体至少测试两次,并将数据相对于用非靶向对照siRNA转染的细胞归一化。为了计算相对倍数变化,使用ΔΔCt方法分析实时数据,并将该数据相对于用非靶向对照siRNA转染的细胞进行的测定归一化。

[0897] 表2和表3中dsRNA剂的单剂量筛选结果显示在表6中,表4和表5中dsRNA剂的单剂量筛选结果显示在表7中。

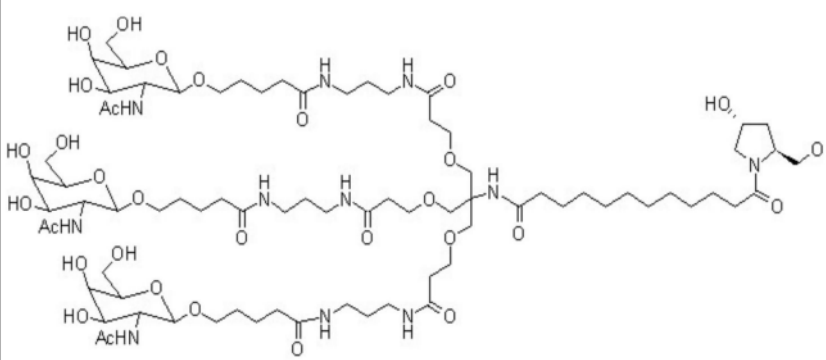
[0898] 表1.核酸序列表示法中使用的核苷酸单体的缩写。应当理解,当这些单体存在于寡核苷酸中时,其是通过5'-3'-磷酸二酯键相互连接的。

[0899]

缩写	核苷酸
A	腺苷-3'-磷酸
Ab	β -L-腺苷-3'-磷酸
Abs	β -L-腺苷-3'-硫代磷酸
Af	2'-氟腺苷-3'-磷酸

[0900]

缩写	核苷酸
Afs	2'-氟腺苷-3'-硫代磷酸
As	腺苷-3'-硫代磷酸
C	胞苷-3'-磷酸
Cb	β -L-胞苷-3'-磷酸
Cbs	β -L-胞苷-3'-硫代磷酸
Cf	2'-氟胞苷-3'-磷酸
Cfs	2'-氟胞苷-3'-硫代磷酸
Cs	胞苷-3'-硫代磷酸
G	鸟苷-3'-磷酸
Gb	β -L-鸟苷-3'-磷酸
Gbs	β -L-鸟苷-3'-硫代磷酸
Gf	2'-氟鸟苷-3'-磷酸
Gfs	2'-氟鸟苷-3'-硫代磷酸
Gs	鸟苷-3'-硫代磷酸
T	5'-甲基尿苷-3'-磷酸
Tf	2'-氟-5-甲基尿苷-3'-磷酸
Tfs	2'-氟-5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸
Ts	5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸
U	尿苷-3'-磷酸
Uf	2'-氟尿苷-3'-磷酸
Ufs	2'-氟尿苷-3'-硫代磷酸
Us	尿苷-3'-硫代磷酸
N	任何核苷酸，经修饰或未修饰的
a	2'-O-甲基腺苷-3'-磷酸
as	2'-O-甲基腺苷-3'-硫代磷酸
c	2'-O-甲基胞苷-3'-磷酸
cs	2'-O-甲基胞苷-3'-硫代磷酸
g	2'-O-甲基鸟苷-3'-磷酸
gs	2'-O-甲基鸟苷-3'-硫代磷酸

缩写	核苷酸
t	2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-磷酸
ts	2'-O-甲基-5-甲基尿苷-3'-硫代磷酸
u	2'-O-甲基尿苷-3'-磷酸
us	2'-O-甲基尿苷-3'-硫代磷酸
s	硫代磷酸酯键
L10	(胆固醇甲酰氨基己酰基)-4-羟脯氨酸 (Hyp-C6-Chol)
L96	N-[三(GalNAc-烷基)-氨基癸酰基]-4-羟脯氨酸 (Hyp-(GalNAc-烷基) ₃)
[0901]	
Y34	2-羟基甲基-四氢呋喃-4-甲氧基-3-磷酸 (无碱基2'-OMe 呋喃糖)
Y44	反向无碱基DNA (2-羟基甲基-四氢呋喃-5-磷酸)
(Agn)	腺苷-二醇核酸 (GNA)
(Cgn)	胞苷-二醇核酸 (GNA)
(Ggn)	鸟苷-二醇核酸 (GNA)
(Tgn)	胸苷-二醇核酸 (GNA) S-异构体
P	磷酸
VP	乙烯基-膦酸
dA	2'-脱氧腺苷-3'-磷酸
dAs	2'-脱氧腺苷-3'-硫代磷酸
dC	2'-脱氧胞苷-3'-磷酸
dCs	2'-脱氧胞苷-3'-硫代磷酸

[0902]

缩写	核苷酸
dG	2'-脱氧鸟苷-3'-磷酸
dGs	2'-脱氧鸟苷-3'-硫代磷酸
dT	2'-脱氧胸苷-3'-磷酸
dTs	2'-脱氧胸苷-3'-硫代磷酸
dU	2'-脱氧尿苷
dUs	2'-脱氧尿苷-3'-硫代磷酸
(C2p)	胞苷-2'-磷酸
(G2p)	鸟苷-2'-磷酸
(U2p)	尿苷-2'-磷酸
(A2p)	腺苷-2'-磷酸
(Chd)	2'-O-十六烷基-胞苷-3'-磷酸
(Ahd)	2'-O-十六烷基-腺苷-3'-磷酸
(Ghd)	2'-O-十六烷基-鸟苷-3'-磷酸
(Uhd)	2'-O-十六烷基-尿苷-3'-磷酸

[0903]

表2. 己酮糖激酶dsRNA剂的未修饰的有义链和反义链的序列

双链体名称	有义链序列5'到3'	SEQ ID NO:	XM_017004061.1 中的位置	反义链序列5'到3'	SEQ ID NO:	XM_017004061.1 中的位置
AD-251799.1	UUUCUUUUGCAUUCUCGAGAU	41	133-153	AUUCGAGAAUUGCAAAGAGAAAA	110	131-153
AD-253006.1	CCUGGUUUGUCAGACUCUAU	42	1748-1768	AUAGAGTUCGCAACACGAGGGC	111	1746-1768
AD-251816.1	AGAUCCGUUAGCCGCUUUA	43	150-170	UAAAGCGCGCUAAGCGAUCUG	112	148-170
AD-251798.1	UUUCUUUUGCAUUCUCGAGA	44	132-152	UCUCGAGAAUUGCAAAGAGAAAAU	113	130-152
AD-251855.1	GUAGAUCCAUUCGACAGCGA	45	189-209	UCGCUUGUCAGAUUGGACUCACAG	114	187-209
AD-252223.1	CCAAUCUCGACCGUUCUCU	46	653-673	AGAGAACGGUGCAGGAGUUGGAC	115	651-673
AD-252530.1	CUUGAUUGGUGUGUGAGGAA	47	1017-1037	UUCUCACACGACCAUACAAGCC	116	1015-1037
AD-252341.1	GAUCCACAUUGAGGGCCGGAA	48	792-812	UUCCGGCCUCAAUUGUGGAUCCA	117	790-812
AD-252484.1	GCUGUUUGGCUACGGAGACGU	49	930-950	ACGUCUCGUAAGCCAAACACUG	118	928-950
AD-253313.1	CUGCAUUUAAUUAAGCUGCAU	50	2139-2159	AUGCAGCUAAUUAAUUGGCAGAU	119	2137-2159
AD-252117.1	GAGAAAGCAUUCUUGGCGUU	51	529-549	AACGCACAGGAUUCUUCUUCU	120	527-549
AD-251856.1	UGAGUCCAUUCGACAAAGCAU	52	190-210	AUCGCUUUCAGAUUGGACUCACA	121	188-210
AD-251808.1	CAUUCUGGAGUUCGUUAGCU	53	142-162	AGCUAAGCGAUUCGAGAAUGCA	122	140-162
AD-251857.1	GAGUCCAUUCGACAAAGCAU	54	191-211	ACUCGCTUGUCAGAUUGGACUCAC	123	189-211
AD-252378.1	AAGAUUCUGCAGCGGAUAGAU	55	829-849	AUCUAUCCGUGCAGCAUUCUUA	124	827-849
AD-251809.1	AUUCUGGAGAUUCGUUAGCCU	56	143-163	AGGCUAAGCGAUUCGAGAAUUGC	125	141-163
AD-251886.1	GCUGAGAAUGGGAGGCGUUU	57	220-240	AAACGCCUCCCAUUCUCAGCCU	126	218-240
AD-252381.1	AUUCUGCAGCGGAUAGACGCA	58	832-852	UUCGCUUUAUCCGUGCAGCAUCU	127	830-852
AD-251800.1	UCUCUUUGCAUUCUCGAGAUU	59	134-154	AUUCUCGAGAAUGCAAAGAGAAA	128	132-154
AD-251801.1	CUCUUUGCAUUCUCGAGAUUC	60	135-155	AGAUCUCGAGAAUGCAAAGAGAA	129	133-155
AD-253132.1	UGGAGCCCACCUUGGAAUUA	61	1940-1960	UUAAUUCCAAAGUUGGCUCCAAAG	130	1938-1960
AD-252146.1	CCUGGUGGACAAAGUACCCUAA	62	576-596	UUAGGGTACUUGUCCACCAGGCU	131	574-596
AD-251811.1	UCUCGAGAUUCGUUAGCCGU	63	145-165	AGCGGCTAAGCGAUUCGAGAAU	132	143-165
AD-251858.1	AGUCCAUUCGACAAAGCAGGA	64	192-212	UCCUCGUUUGCAGAUUGGACUCA	133	190-212
AD-252483.1	AGCUGUUUGGCUACGGAGACU	65	929-949	AGUCUCCGUAGCCAAACAGCUGG	134	927-949
AD-252380.1	GAUUCUGCAGCGGAUAGACGU	66	831-851	ACGUCUAUCCGUGCAGCAUCUU	135	829-851
AD-253310.1	AAUCUGCCAUUUAAUUAAGCUU	67	2136-2156	AAGCUAAUUAAUUGGCAGAUUUU	136	2134-2156
AD-251807.1	GC AUUCUGGAGAUUCGUUAGU	68	141-161	ACUAAAGCGAUUCUGGAGAAUGCAA	137	139-161
AD-252531.1	UUUUAUGGUGUGUGAGGAAA	69	1018-1038	UUUCCUCCACACGACCAUACAGC	138	1016-1038
AD-252376.1	UGAAGAUUGCUGCAGCGGAUUA	70	827-847	AUAUCCGUGCAGCAUUCUACCC	139	825-847
AD-252715.1	CUGCAGGGCUUUUGAUUGGCAU	71	1258-1278	AAUGCCAUCAAAGCCUUGCAGGC	140	1256-1278
AD-252490.1	UGGCUACGGAGACGUUGGUU	72	936-956	AACACCACGUUCCGUAGCCAAA	141	934-956
AD-252377.1	GAAAGAUUGCAGCGGAUAGA	73	828-848	UCUAUCCGUGCAGCAUUCUAC	142	826-848
AD-252628.1	AGCUGGAGACACCUUCAAUGU	74	1152-1172	ACAUUUAAGGUGUCCAGCUCC	143	1150-1172
AD-252486.1	UGUUUGGCUACGGAGACGUU	75	932-952	ACACGUUCCGUAGCCAAACAGC	144	930-952
AD-251806.1	UGCAUUCUCGAGAUUCGUUAU	76	140-160	AUAAGCGAUUCUCGAGAAUGCAA	145	138-160

[0904]

双链体名称	有义链序列5'到3'	SEQ ID NO:	XM_017004061.1 中的位置	反义链序列5'到3'	SEQ ID NO:	XM_017004061.1 中的位置
AD-251817.1	GAUCGCUUAGCCGCGCUUAA	77	151-171	UUAAGCGCGGCUAAGCGAUCUC	146	149-171
AD-253083.1	GCCACACAGCCUGUAUUUGA	78	1853-1873	UCAAAUACACAGGCGUGGGGCGAG	147	1851-1873
AD-252498.1	AGACGUGGUGUUUGUACGAA	79	945-965	UUGCUGACAAACACCACGUCUCC	148	943-965
AD-252379.1	AGAUUCUGCAGCGGAUAGACU	80	830-850	AGUCUATCCGUCGACGACUUCUC	149	828-850
AD-252118.1	AGAAACAGAUCCUGGCGUGU	81	530-550	ACACGCACAGGAUCUGCUUCUCU	150	528-550
AD-252529.1	GCUUGUAUGGUGUGUGAGGA	82	1016-1036	UCCUCACACGACCAUACAAGCCC	151	1014-1036
AD-251810.1	UUCUGAGAUCCGUUAGCCGU	83	144-164	ACGGCUAAGCGAUCUCGAGAAUG	152	142-164
AD-252314.1	UGAGAAAGGUUGAUCUGACCCA	84	762-782	UGGGUCAGAUCAACCUUUCAAA	153	760-782
AD-251805.1	UUUGCAUUCUGGAGAUCCGUUA	85	139-159	UAAGCGAUCUCGAGAAUUGCAAAG	154	137-159
AD-253008.1	UGCGUUGUGCAGACUCUAUUU	86	1750-1770	AAAUAGAGUUCGCACAAACGCAGG	155	1748-1770
AD-252222.1	UCCAACUCCUGCACCCGUUCUU	87	652-672	AAGAACGGUGCAGGAGUUGGACG	156	650-672
AD-251815.1	GAGAUCCGUUAGCCGCGCUU	88	149-169	AAAGCGCGGCUAAGCGAUCUCGA	157	147-169
AD-252485.1	CUGUUUGGCUACGGAGACGCUU	89	931-951	AACGUCTCCGUAGCCAAACAGCU	158	929-951
AD-252627.1	GAGCUGGAGACACCUUCAUUU	90	1151-1171	AUUUGAAGGUGUUCAGCUCCC	159	1149-1171
AD-251885.1	GGCUGAGAAGUGGAGGCGU	91	219-239	AACGCTCCACUUCUCAGCCUU	160	217-239
AD-252497.1	GAGACGUGGUGUUUGUCAGCA	92	944-964	UGCUGACAAACACCACGUCUCCG	161	942-964
AD-252116.1	AGAGAAAGCAUAUCCUGGCGU	93	528-548	ACGCACAGGAUCUGUUCUUCUC	162	526-548
AD-251797.1	UUUUCUUUGCAUUCUCGAU	94	131-151	AUCGAGAAUGCAAAAGAGAAAUG	163	129-151
AD-253133.1	GGAGCCACCUUGGAAUUAUU	95	1941-1961	AUUAAUTCCAAGGUGGGCUCCAA	164	1939-1961
AD-251804.1	UUUGCAUUCUCGAGAUCCGUU	96	138-158	AGCGATCUCGAGAAUUGCAAAGA	165	136-158
AD-252600.1	CUCCACUCGGAUUCUUUCCCU	97	1105-1125	AGGGAAGCAUCCGAGUGGAGCA	166	1103-1125
AD-252528.1	GGCUUGUAUGGUGUGUGAGU	98	1015-1035	ACUCACACGACCAUACAAGCCC	167	1013-1035
AD-252450.1	GGCUACGGAGACGUGGUGUUU	99	798-818	AAACACCACGUCUCCGUAGCCAA	168	796-818
AD-252313.1	UUGAGAAAGGUUGAUCUGACCU	100	761-781	AGGUCAGAUCAACCUUUCAAAAG	169	759-781
AD-253134.1	GAGCCCACCUUGGAAUUAAGU	101	1942-1962	ACUUAAUCCAAGGUGGGCUCCA	170	1940-1962
AD-252543.1	CUUGUCUGUCCUGGGCUGAU	102	1048-1068	AUCAGCCCAGGCACAGACAAGCA	171	1046-1068
AD-251802.1	UCUUUGCAUUCUCGAGAUCCU	103	136-156	ACGAUCTCGAGAAUUGCAAAGAGA	172	134-156
AD-252666.1	GCAGGAAGCACUGAGAUUCGU	104	1209-1229	ACGAAUCUCAGUGCUUCCUCCAC	173	1207-1229
AD-251812.1	CUCGAGAUCCGUUAGCCGCGU	105	146-166	ACGCGGCUAAGCGAUCUCGAGAA	174	144-166
AD-252632.1	GGAGACACCUUCAUUGCCUCU	106	1156-1176	AGAGGCAUUGAAGGUGUCUCCAG	175	1154-1176
AD-251803.1	CUUUGCAUUCUCGAGAUCCGU	107	137-157	AGCGAUCUCGAGAAUUGCAAAGAG	176	135-157
AD-252339.1	UGGAUCCACAUUGAGGGCCGU	108	790-810	ACGGCCUCAAUUGUAGUCCACU	177	788-810
AD-252285.1	CUGCCAGAUUGUCUGCUACA	109	736-756	UGUAGCAGACACAUUCUGGCAGGC	178	734-756

[0905]

表3. 己酮糖激酶dsRNA剂的经修饰的有义链和反义链的序列

双链体名称	有义链序列5'到3'	SEQ ID NO:	反义链序列5'到3'	SEQ ID NO:	mRNA靶向序列5'到3'	SEQ ID NO:
AD-251799.1	ususcucUfuGfCfAfucucgagauL96	179	asUfscucg(Agn)gaaugcAfaAfagaaasaa	248	UUUUCUUUUGCAUUCUCGAGAU	317
AD-253006.1	cscsugcUfuGfUfGfagacucuaL96	180	asUfsagag(Tgn)cgucacAfaCfagagsgsc	249	GCCUGCGUUGUGCAGACUCUAU	318
AD-251816.1	asgsaucGfuUfAfGfagcgcucuaL96	181	usAfsagac(Tgn)cgucacAfaCfagagsgsc	250	CGAGAUUCGUUAGCCGCCUUAU	319
AD-251798.1	ususcucUfuUfGfCfauucgagauL96	182	usCfsucgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	251	AUUUUCUUUUGCAUUCUCGAGA	320
AD-251855.1	gsusgaguCfcAfUfCfugacaagcL96	183	usCfsucgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	252	CUGAGUCCAUUCUGACAAAGCGA	321
AD-252223.1	cscsacuCfcUfGfCfaccgucuaL96	184	asGfsagac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	253	GUCCAACTUCCGCCGCUUCUCU	322
AD-252530.1	csusgaaUfGfUfCfugagagaaL96	185	usUfscucac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	254	GGCUGUAUUGGUGUGUGAGGAA	323
AD-252341.1	gsasuccaCfaUfUfGfagggcgaaL96	186	usUfscgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	255	UGGAUCCACAUUAGGAGGCGGAA	324
AD-252484.1	gsusgaaUfGfUfCfagagagaaL96	187	asCfsucgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	256	CAGCUGUUGGCUACGGAGACGU	325
AD-253313.1	csusgaaUfUfAfAfuaagcugaaL96	188	asUfscgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	257	AUCUGCCAUUAAUUAUAGCUGCAU	326
AD-252117.1	gsasgaaCfaGfAfUfCfugagagaaL96	189	asUfscgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	258	AAGAGAAGCAGAUCCUGUGGUG	327
AD-251856.1	usgsagacCfaUfUfCfagagagaaL96	190	asUfscgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	259	UGUGAGUCCAUUCUGACAAAGCGA	328
AD-251808.1	csusgaaCfGfAfGfAfuaagcugaaL96	191	asGfsucgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	260	UGCAUUCUGAGAUUCGUAAGCC	329
AD-251857.1	gsasgaaCfaUfUfCfagagagaaL96	192	asCfsucgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	261	GUGAGUCCAUUCUGACAAAGCGA	330
AD-252378.1	asasgaaCfuGfCfAfGfagagaaL96	193	asUfscgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	262	UGAAGAUUGGCUACGGAGAUAGAC	331
AD-251809.1	asusgaaCfaGfAfUfCfagagagaaL96	194	asGfsucgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	263	GC AUUCUGAGAUUCGUAAGCCG	332
AD-251886.1	gsusgaaCfaGfAfUfCfagagagaaL96	195	asUfscgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	264	AGGUGAGAGUUGGAGGCGUUG	333
AD-252381.1	asusgaaCfaGfCfAfGfagagaaL96	196	usGfsucgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	265	AGAUGGAGGCGGGAUAGACGCA	334
AD-251800.1	ususcucUfGfCfAfUfCfagagagaaL96	197	asUfscgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	266	UUUUCUUUUGCAUUCUGAGAUUC	335
AD-251801.1	csusgaaCfGfAfUfCfagagagaaL96	198	asGfsucgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	267	UUUUCUUUUGCAUUCUGAGAUUC	336
AD-253132.1	usgsagacCfcAfCfCfuaagagaaL96	199	usUfscgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	268	CUUGGAGGCCACCUUGGAAUUA	337
AD-252146.1	cscsugcUfGfAfCfAfagagagaaL96	200	usUfscgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	269	AGCUGGUGGAGAAAGUACCCUAA	338
AD-251811.1	uscsuccaGfAfUfCfagagagaaL96	201	asGfsucgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	270	AUUCUGAGAUUCGUAAGCCGCG	339
AD-251858.1	asgsuccaUfCfAfGfAfagagagaaL96	202	usCfsucgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	271	UGAGUCCAUUCUGACAAAGCGA	340
AD-252483.1	asgsuccaUfUfGfCfuaagagaaL96	203	asGfsucgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	272	CCAGCUGUUGGCUACGGAGACG	341
AD-252380.1	gsasuccaGfCfAfCfCfagagagaaL96	204	asCfsucgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	273	AAGAUGCUGAGCGGGAUAGACGC	342
AD-253310.1	asusuccaCfAfUfUfuaagagaaL96	205	asUfscgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	274	AAAUAUUGCAUUAUUAUAGCUG	343
AD-251807.1	gsasuccaUfCfAfGfAfagagagaaL96	206	asCfsucgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	275	UUGCAUUCUGAGAUUCGUAAGC	344
AD-252531.1	ususcucUfGfCfAfUfCfagagagaaL96	207	usUfscgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	276	GCUGUAUUGGCUUGUGGAGAA	345
AD-252376.1	usgsagaaUfGfCfAfGfagagagaaL96	208	asUfscgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	277	GGUGAAGAUUGCAGCGGGAUAG	346
AD-252715.1	csusgaaGfGfCfUfUfugagagaaL96	209	asUfscgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	278	GCCUGAGGCGCUUUGAUGGCAUC	347
AD-252490.1	usgsuccaCfGfAfGfagagagaaL96	210	asUfscgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	279	UUUGGCUACGGAGACGUGGUGU	348
AD-252377.1	gsasagaaGfCfAfCfCfagagagaaL96	211	usCfsucgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	280	GUGAAGAUUGCAGCGGGAUAGA	349
AD-252628.1	asgsuccaGfAfCfAfCfagagagaaL96	212	asCfsucgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	281	GGAGCUGGAGACACCUUCAAUAGC	350
AD-252486.1	usgsuccaGfCfAfCfGfagagagaaL96	213	asCfsucgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	282	GCUGUUGGCUACGGAGACGUGG	351
AD-251806.1	usgsuccaCfUfCfGfAfagagagaaL96	214	asUfscgac(Ggn)aaugcaAfaGfagaaasaa	283	UUUGCAUUCUGAGAUUCGUAAG	352

[0906]

双链体名称	有义链序列5'到3'	SEQ ID NO:	反义链序列5'到3'	SEQ ID NO:	mRNA靶向序列5'到3'	SEQ ID NO:
AD-251817.1	gsasucgeUfuAfGfCfGcgccuuuual.96	215	usUfsaaag(Cgn)gagccuAfaGfGcaucusc	284	GAGAUcGUUAAGCCGcGUUUA	353
AD-253083.1	gscaccCfaGfCfGfugauuual.96	216	usCfsaaat(Cgn)acaggeUfgGfuggcsasg	285	CUGCCCACCAGCCUGUGAUUUGA	354
AD-252498.1	asgsacguGfgUfGfUfhuugncagcaal.96	217	usUfsgcu(Agn)caacaCfcAfGcucusc	286	GGAGACGUGGUGUUGUCAGCAA	355
AD-252379.1	asgsaageUfgCfaGfGfGgagagacul.96	218	asGfsuac(Tgn)ccgcuGfGfGcaucusc	287	GAAGAUcUGcAGcGGAUAGACG	356
AD-252118.1	asgsaagcAfgAfuCfGgugcgugul.96	219	asCfsacgc(Agn)ccaggauCfuGfGcucusc	288	AGAGAAGCAGAUcCUGUGCGUGG	357
AD-252529.1	gscsuuguAfuGfGfUfGfGgugaggaal.96	220	usCfscuac(Cgn)acgaccAfuAfcagcsc	289	GGGUUGUAUGGUcGUGUGAGGA	358
AD-251810.1	ususcugAfgAfuCfGcuuagccgul.96	221	asCfsgcu(Agn)ageauCfuCfGagaasug	290	CAUUCUGAGAUcGUUAGCCGC	359
AD-252314.1	usgsagaaGfgUfUfGfauagaccal.96	222	usGfsgu(Agn)gaucacCfcUfucacasa	291	UUUGAGAAGGUUGAUcUGACCCA	360
AD-251805.1	ususcgaUfcUfCfGfagacgcuaul.96	223	usAfsagc(Agn)ucucgaGfaAfcuacasa	292	CUUUGCAUUCGAGAUcGCUUA	361
AD-253008.1	usgscguGfuGfCfAfgacucuaul.96	224	asAfsaaag(Agn)gucugCfcAfcagcsg	293	CCUGCGUUGUGCAGACUcUAUUC	362
AD-252222.1	uscscacUfcCfUfGfGfGfGgucuaul.96	225	asAfsaaat(Cgn)gugcagGfaGfGgagcsg	294	CGUCCAAcUCCUGcACCGUUCUC	363
AD-251815.1	gsasgaueGfUfUfAfcgcgccuuul.96	226	asAfsagc(Cgn)gagcuaGfGfGcucscsa	295	UCGAGAUcGUUAGCCGCGCUUU	364
AD-252485.1	csusguuuGfGfUfAfcgagagcuaul.96	227	asAfcguc(Tgn)ccguagCfcAfaacagcsu	296	AGCUGUUUGGUcACGGAGACGUG	365
AD-252627.1	gsasgcuGfGfAfcGfGfGfGgagcuaul.96	228	asAfsuag(Agn)gguugUfcCfGcucscsc	297	GGGAGCUGGAGACACCUUAUUG	366
AD-251885.1	gsgscugaGfaAfgUfGfGgagcgul.96	229	asAfcgccc(Tgn)cccaucUfcUfcagccsuu	298	AAGGCUGAGAAGUGGGAGGCGUU	367
AD-252497.1	gsasgacUfgGfUfGfhuugcagcaal.96	230	usGfscga(Cgn)aaacacCfcAfcgucscsg	299	CGGAGACGUGGUUUUGUCAGCA	368
AD-252116.1	asgsagaaGfCfGfAfcgugcgul.96	231	asCfsgac(Agn)ggauuGfCfGcucusc	300	GAAGAGAAGCAGAUcCUGUGCGU	369
AD-251797.1	ususuucCfuUfUfGfGfGfGgagcuaul.96	232	asUfscgag(Agn)augcaAfgAfgaaasug	301	CAUUUUCUUUGCAUUCUGGAG	370
AD-253133.1	gsgsagcccCfCfCfUfGfGgaguuuaul.96	233	asUfsuaat(Tgn)ccnaggUfgGfGcucscsa	302	UUGGAGCCCACCUUGGAUUAAG	371
AD-251804.1	ususucaUfuCfUfCfGfGfGgagcuaul.96	234	asAfsccga(Tgn)ccucgagAfaUfgcnaasga	303	UCUUUGCAUUCUCGAGAUcGCUU	372
AD-252600.1	csusccacUfcGfGfAfcgcuuuccul.96	235	asGfsgga(Agn)gcauccGfaGfGgagcscsa	304	UGCUCCACUGGAGUcGUUUCCTG	373
AD-252528.1	gsgscuugUfaUfGfGfGfGgugagul.96	236	asCfsuac(Agn)gacacaUfaCfaagcscsc	305	GGGGCUUGAUUGGUcGUGUGAGG	374
AD-252450.1	gsgscuacGfgAfgAfcgugguguuul.96	237	asAfsacac(Cgn)acguuacCfcGfGcucscsa	306	UUGGCUACGGAGACUGGUGUUU	375
AD-252313.1	usugagaAfgGfUfUfgaucugacul.96	238	asGfsgcu(Cgn)aucuacCfuUfcuuaasag	307	CUUUGAGAAGGUUGAUcUGACCC	376
AD-253134.1	gsasgcccAfcCfUfUfggaaauaagul.96	239	asCfsuaat(Tgn)uccaagGfuGfGgucscsa	308	UGGAGCCCACCUUGGAUUAAGG	377
AD-252543.1	csusugueUfgUfGfCfGgagcugaul.96	240	asUfscagc(Cgn)ccaggcaUfaGfGcagcscsa	309	UGCUUUGUGUGGUcUGGUGGUGAG	378
AD-251802.1	uscsuuugCfaUfUfCfGfGfGgagcuaul.96	241	asCfsgaau(Tgn)ccgagaaUfgCfaagagcscsa	310	UCUUIUUGCAUUCUGGAGAUcGC	379
AD-252666.1	gscsaggaAfgCfAfcGfGfGfGgagcuaul.96	242	asCfsgaau(Cgn)uccagCfuUfcuugcscsa	311	GUGCAGGAAGCACUcGAGAUcCGG	380
AD-251812.1	csuscgagAfuCfGfCfGfGfGgagcuaul.96	243	asCfsgcgg(Cgn)uaagcgAfuCfGcagcscsa	312	UUCUCGAGAUcGUUAGCCGCGC	381
AD-252632.1	gsgsagacAfcCfUfUfGfGfGgagcuaul.96	244	asGfsgagc(Agn)uuuagGfuGfGcucscsa	313	CUGGAGACACCUUUAUUGCCUCC	382
AD-251803.1	csusugcAfuUfCfUfGfGfGfGgagcuaul.96	245	asGfscga(Cgn)uccagAfuGfGcagcscsa	314	CUCUUGCAUUCUGGAGAUcGCU	383
AD-252339.1	usgsaueCfAfcAfuUfGfGfGfGgagcuaul.96	246	asCfsggccc(Cgn)uccaagUfgGfGcagcscsu	315	AGUGGAUCCACAUUGAGGGCCGG	384
AD-252285.1	csusgccaGfaUfGfUfGfGfGfGgagcuaul.96	247	usGfsgagc(Agn)gacacaUfcUfGgagcscsc	316	GCCUGCCAGAUUGUGUcGUcUA	385

[0907]

表4. 己酮糖激酶dsRNA剂的未修饰的有义链和反义链的序列

双链体名称	有义链序列5'到3'	SEQ ID NO:	XM_017004061.1 中的位置	反义链序列5'到3'	SEQ ID NO:	XM_017004061.1 中的位置
AD-253536.1	UUCUCUUUUGCAUUCUCGAGAU	41	133-153	ATCUCGAGAAUUGCAAAGAGAAAA	422	131-153
AD-254743.1	CCUGCGUUGUGCAGACUCUAU	42	1748-1768	ATAGAGTCUGCACAAAGCAGGGC	423	1746-1768
AD-253553.1	AGAUCCGUTAGCCGCGCUUA	386	150-170	UAAAGCGCGGCTAAGCGAUCUG	424	148-170
AD-253535.1	UUUCUUCUUGCAUUCUCGAGA	387	132-152	UCUCGAGAAUGCAAAGAGAAAAU	113	130-152
AD-253592.1	GUAGUCCAUUCUGACAAGCGA	45	189-209	UCGCTUUGACAGUUGGACUCACAG	425	187-209
AD-253960.1	CCAAUCCTGCACCGUUCUCU	388	653-673	AGAGAACGGUGCAGGAGUUGGAC	115	651-673
AD-254267.1	CUUGUAUGGUGUGUGAGGAA	47	1017-1037	UTCCTCACACGACCAUACAAGCC	426	1015-1037
AD-254078.1	GAUCCACATUGAGGGCCGGA	389	792-812	UTCCTGCGCCUUAATGUGGAUCCA	427	790-812
AD-254216.1	GCUGUUGGCTACGGAGACGU	390	930-950	ACGUCUCCGUAGCCAAACAGCUG	118	928-950
AD-255050.1	CUGCCAUUAAUUAAGUCGAU	391	2139-2159	ATGCAGCUAAUTAAAUGGCAGAU	428	2137-2159
AD-253854.1	GAGAAAGCAGATCCUGUGCGUU	392	529-549	AACGCACAGGATCTGCUUCUCUU	429	527-549
AD-253593.1	UGAGUCCATCTGACAAAGCAU	393	190-210	ATCGCTUUCAGATGGACUCACA	430	188-210
AD-253545.1	CAUUCUCGAGAUCCGUUAGCU	53	142-162	AGCUAAGCGAUCUCGAGAAUGCA	122	140-162
AD-253594.1	GAGUCCAUUCUGACAAGCGAGU	54	191-211	ACUCGCTUGUCAGAUUGGACUCAC	123	189-211
AD-254115.1	AAGAUUCUGCAGCGGAUAGAU	55	829-849	ATCUAUCCGUGGAGCAUCUUAU	431	827-849
AD-253546.1	AUUCUGAGATCGCUUAGCCU	394	143-163	AGGCTAAGCGATCTCGAGAAUGC	432	141-163
AD-253623.1	GCUGAGAAUGGGAGGCGUUU	57	220-240	AAACGCCUCCACTUCUCAGCCU	433	218-240
AD-254118.1	AUGCUGCAGCGGAUAGACGCA	58	832-852	UGCCTCTAUCGCTGACAGCAUCU	434	830-852
AD-253537.1	UCUCUUGCATUUCUCGAGAUU	395	134-154	AAUCTCGAGAAATGCAAGAGAAA	435	132-154
AD-253538.1	CUUCUUGCAUTUCGAGAUUCU	396	135-155	AGAUCUCGAGAAUGCAAAGAGAA	129	133-155
AD-254869.1	UGGAGCCCACCUUGGAAUUAU	61	1940-1960	UTAATUCCAAGGUGGGUCCAAAG	436	1938-1960
AD-254065.1	CCCAGUUCAGUUGGAUCCACA	397	779-799	UGUGGATCCACTUGAACUGGGUCC	437	777-799
AD-253883.1	CCUGUGGACAAGUACCTUAA	62	576-596	UTAGGGTACUUGUCCACCAAGCU	438	574-596
AD-253548.1	UCUCGAGATCGCUUAGCCGCU	398	145-165	AGCGGCTAAGCGATCUCGAGAAU	439	143-165
AD-253595.1	AGUCCAUCTGACAAAGCAGGA	399	192-212	UCCUCGUUUGCAGAUUGGACUCA	133	190-212
AD-254215.1	AGCUGUUGGCUACGGAGACU	65	929-949	AGUCTCCGUAGCCAAACAGCUGG	440	927-949
AD-254117.1	GAUCUGCAGCGGAUAGACGU	66	831-851	ACGUCUAUCCGUGCAGCAUCUU	135	829-851
AD-255047.1	AUUCUGCCAUUAAUUAAGCUU	400	2136-2156	AAGCTAAUAAUUGGCAGAUUUU	441	2134-2156
AD-253544.1	GCAUUCUCGAGAUCCUUAU	68	141-161	ACUAAAGCAUCCGAGAAUUGCAA	442	139-161
AD-254268.1	UUUUAUGGTCUGUGAGGAAU	401	1018-1038	UTUCCUCACAGCAUACAAGC	443	1016-1038
AD-254113.1	UGAAGAUGCUGCAGCGGAUUAU	70	827-847	ATAUCCGUGCAGCAUUCUACCC	444	825-847
AD-254452.1	CUGCAGGGCUUUGAUUGGCAU	402	1258-1278	AAUGCCAUCAAAGCCUUGCAGGC	140	1256-1278
AD-254222.1	UUGGUACGGAGACGUGGUGUU	72	936-956	AACACCACGUCCTCCGAGCCAAA	445	934-956
AD-254114.1	GAAGAUGCTGCAGCGGAUAGA	403	828-848	UCUATCCGCGCAGCAUUCUAC	446	826-848
AD-254364.1	AGCUGGAGACACCUUUAUUGU	74	1152-1172	ACAUTGAAGGUGUCCAGCUCC	447	1150-1172
AD-254218.1	UGUUUGGCTACGGAGACGUGU	404	932-952	ACACGUCUCCGTAGCCAAACAGC	448	930-952

[0908]

双链体名称	有义链序列5'到3'	SEQ ID NO:	XM_017004061.1 中的位置	反义链序列5'到3'	SEQ ID NO:	XM_017004061.1 中的位置
AD-253543.1	UGCAUUCUCGAGAUUCGUUAU	76	140-160	ATAAGCGAUCUCGAGAAUGCAA	449	138-160
AD-253554.1	GAUCGUUAGCCGCGCUUAA	77	151-171	UTAAAGCGCGGUAAAGCGAUCUC	450	149-171
AD-254820.1	GCCCACGAGCUUGAUUUGA	78	1853-1873	UCAAAUACACAGGTGGUGGGCAG	451	1851-1873
AD-254231.1	AGACGUGGTGTUUGACGAA	405	945-965	UTGCTGACAAACACACGUCUCC	452	943-965
AD-254116.1	AGAUGCUGCAGCGGAUAGACU	80	830-850	AGUCTATCCGCTGCAGCAUCUUC	453	828-850
AD-253855.1	AGAAAGCAGAUCCUGCGUGU	81	530-550	ACACGCACAGGAUCUGCUUCUCU	150	528-550
AD-254266.1	GCUUGAUUGGTCGUGAGGA	406	1016-1036	UCCUCACACGACCAUACAAGCCC	151	1014-1036
AD-253547.1	UUUCGAGAUCCUUAAGCCGU	83	144-164	ACGGCUAAGCGAUUCUGGAGAAUG	152	142-164
AD-254048.1	UGAGAAAGGTUGAUCUGACCCA	407	762-782	UGGGTCAGAUCAACCUUCUCAA	454	760-782
AD-253542.1	UUGCAUUCTCGAGAUCCUUA	408	139-159	UAAGCGAUUCUGAGAAUGCAAAG	154	137-159
AD-254745.1	UGCGUUGUGCAGACUCUAUU	86	1750-1770	AAUAGAGUUCUGCACACGCGAGG	155	1748-1770
AD-253959.1	UCCAAUCUCGACCGUUCUU	87	652-672	AAGAACGGUGCAGGAGUUGGACG	156	650-672
AD-253552.1	GAGAUCCGTTUAGCCGCGCUUU	409	149-169	AAAGCGCGCUAAGCGAUCUCGA	157	147-169
AD-254217.1	CUGUUGGCUACGGAGACGUU	89	931-951	AACGTCTCCGUAGCCAAACAGCU	455	929-951
AD-254363.1	GAGCUGGAGACACCUUCAAU	90	1151-1171	AAUUGAAGUGTCTCCAGCUCCC	456	1149-1171
AD-253622.1	GGCUGAGAAGTGGAGGCGUU	410	219-239	AACGCTCTCCACUTCUCAGCCUU	457	217-239
AD-254230.1	GAGACGUGGUGUUUGACGA	92	944-964	UGCUGACAAACACACGUCUCCG	161	942-964
AD-253853.1	AGAGAAGCAGAUCCUGUGCGU	93	528-548	ACGCACAGGAUCUGUUCUUCUC	162	526-548
AD-253534.1	UUUUCUCUTUGCAUUCUCGAU	411	131-151	ATCGAGAAUUGCAAAGAGAAAUUG	458	129-151
AD-254870.1	GGAGCCACCTUGGAAUUAU	412	1941-1961	ATUAAUTCCAAGGTGGGCUCCA	459	1939-1961
AD-253541.1	UUUGCAUUCUGAGAUCCGUU	96	138-158	AAGCGATCUCGAGAAUGCAAAGA	165	136-158
AD-254337.1	CUCCACUCGGAUGCUUCCCU	97	1105-1125	AGGGAAGCAUCCGAGUGGAGCA	166	1103-1125
AD-254265.1	GGCUUGUATGGUCGUGUGAGU	413	1015-1035	ACUCACACGACCATACAAGCCC	460	1013-1035
AD-254223.1	GGCUACGGAGACGUGGUGUUU	99	937-957	AAACACCAGUCUCCGUAGCCAA	168	935-957
AD-254047.1	UUUGAGAAGGUTGAUCUGACCU	414	761-781	AGGUCAGAUCAACCUUCUCAAAG	169	759-781
AD-254871.1	GAGCCACCUUGGAAUUAAGU	415	1942-1962	ACUUAATUCCAAGGUGGGCUCCA	170	1940-1962
AD-254280.1	CUUGUCUGTGCCUGGGCUGAU	416	1048-1068	ATCAGCCCAGGCACAGACAAGCA	461	1046-1068
AD-253539.1	UCUUUGCATUCUCGAGAUCCGU	417	136-156	ACGATCTCGAGAATGCAAAAGA	462	134-156
AD-254403.1	GCAGGAAGCACUGAGAUUCGU	104	1209-1229	ACGAAUUCUACGTGUCCUGCAC	463	1207-1229
AD-253549.1	CUCGAGAUCCGUUAGCCGCGU	105	146-166	ACGGGCUAAGCGAUUCUGGAGAA	174	144-166
AD-254368.1	GGAGACACCUUCAAUGCCUUCU	418	1156-1176	AGAGGCUUUGAAGGUGUCUCCAG	175	1154-1176
AD-253540.1	CUUUGCAUTCTCGAGAUCCGU	419	137-157	AGCGAUUCUGAGAAUGCAAAGAG	176	135-157
AD-254076.1	UGGAUCCACATUGAGGGCCGU	420	790-810	ACGGCCCUCAATGTGGAUCCACU	464	788-810
AD-254022.1	CUGCCAGATGTGUCUGCUACA	421	736-756	UGUAGCAGACACATCUGGCAGGC	465	734-756

[0909]

表5. 己酮糖激酶dsRNA剂的经修饰的有义链和反义链的序列

双链体名称	有义链序列5'到3'	SEQ ID NO:	反义链序列5'到3'	SEQ ID NO:	mRNA靶向序列5'到3'	SEQ ID NO:
AD-253536.1	usucucunndGcdAuuucugagauL96	466	asdTscudGcdAgaandGcdAaagagaasasa	536	UUUUCUUUUGCAUUCUCGAGAU	317
AD-254743.1	cscsugcgnudGudGcagacucuaL96	467	asdTsaagdAgtTcugedAcdAacagagsgsc	537	GCCUUGCGUUGUGCAGACUCUAU	318
AD-253553.1	asgsaucgndTadGccgcgcunuaL96	468	usdAsaadGcdGcgcdTadAaggaucsgsc	538	CGAGAUCCGUUAGCCGCGCUUA	319
AD-253535.1	usucucunndTgdCaauucgagauL96	469	usdCsnudGadGaagudCadAagagaasasa	539	AUUUCUUUUGCAUUCUCGAGGA	320
AD-253592.1	gsusagauccadAudCugacagagauL96	470	usdCsgcdTudGucagdAudGgacucacsgsc	540	CUGUGAGUCCAUUCUGACAAGCGA	321
AD-253960.1	cscsaucuccdTgdCaccguncucL96	471	asdGsaugdAadCggugdCadGgagunggsasc	541	GUCCAACUCCUGCACCGUUCUCU	322
AD-254267.1	csusugauudGudCgugugaggaal96	472	usdTscddTcdAcacgdAcdCaacagsgsc	542	GGCUUUAUGGUCGUGUGAGGAA	323
AD-254078.1	gsasuccaccdTudGagagccggaal96	473	usdTscddGcdCcccdAadTgugaucscsa	543	UGGAUCCACAUUGAGGGCGGAA	324
AD-254216.1	gscsugunndGcdTaccgagagauL96	474	asdCsgndGcdCgucadGcdCaacagsgsc	544	CAGCUUUGGCUACGGAGACGU	325
AD-255050.1	csusgcaandTadAuuagcugauL96	475	asdTsgcdAgtCuaandTadAauagcgsasa	545	AUCUGCCAUUUAAUAGCUGCAU	326
AD-253854.1	gsasgaagcdGadTccugugcgauL96	476	asdAsgcdCadCagadTcdTgenucscsu	546	AAGAGAAGCAGAUCCUGUCGUG	327
AD-253593.1	usgsaguccadTcdTgacagcgauL96	477	asdTscgdCudTgucadGadTgagucacsa	547	UGUGAGUCCAUCUGACAAGCGAG	328
AD-253545.1	csasuncugdAgtAucgcnagcuL96	478	asdGscudAadGcgandCudGgaugsgcsa	548	UGC AUUCUGAGAUCCGUUAGCC	329
AD-253594.1	gsasgucandCudGacacagcgauL96	479	asdCsnudGcdTuguedAgtAuggacscsa	549	GUGAGUCCAUCUGACAAGCGAGG	330
AD-254115.1	asgsagucndGcdAgesgaugauL96	480	asdTscudAadCcgndGcdAgaucucscsa	550	UGAAGAUGCUGCAGCGGGAUAGAC	331
AD-253546.1	asusucugadGadTgcunagcuL96	481	asdGsgcdTadAagadTcdTcgagauagsg	551	GC AUUCUGAGAUCCGUUAGCCG	332
AD-253623.1	gscsugagadGudGcgagcgcuL96	482	asdAsgcdGcdCucccdAcdTcucagsgscsu	552	AGGCUGAGAAGUGGGAGGCGUUG	333
AD-254118.1	asusgucgadGcdGgaugagagcuL96	483	usdGsgcdTcdTaucdGcdTgagauagscsu	553	AGAUGCAGCAGCGGAUAGACGCA	334
AD-253537.1	uscsunndGcdTucugagauL96	484	asdAsgcdTcdGagadTgdCnaagagasa	554	UUUCUUUGCAUUCUCGAGAUUC	335
AD-253538.1	csuscnungcdAndTcugagauL96	485	asdGsnudCudCgagadAndCcaagagasa	555	UUUCUUUGCAUUCUCGAGAUUC	336
AD-254869.1	usgsagucccdAcdCuuggaauuaL96	486	usdTsaadTudCgaagdGudGggucucscsa	556	CUUGGAGCCCCACCUUGGAUUAA	337
AD-254065.1	cscsagunndAadGuggaucacal96	487	usdGsgudGadTccacdTudGacugagsgsc	557	GACCCAGUUCAGUUGGAUCCACA	606
AD-253883.1	cscsuguggdAcdAagAACCUuaL96	488	usdTsaagdGgdTaccudGudCaccagsgscsu	558	AGCCUGGUGGAC AAGUACCCUAA	338
AD-253548.1	uscsugagadTcdGcunagcccuL96	489	asdGsgcdGcdTgaagdGadTcucgagasa	559	AUUCUGAGAUCCGUUAGCCGCG	339
AD-253595.1	asgsuccandTgdAcaagcgagauL96	490	usdCscudGcdCuugndCadGaugacucsa	560	UGAGUCCAUCUGACAAGCGAGGA	340
AD-254215.1	asgsucunndGcdCuacgagagcuL96	491	asdGsnudTcdCguggdCadAaacagsgsg	561	CCAGCUUUGGCUACGGAGACG	341
AD-254117.1	gsasugcugdAgtCggauagcuL96	492	asdCsgndCudAuccgdCudGcagucscsu	562	AAGAUCUGCAGCGGAUAGACGC	342
AD-255047.1	asasucugcdAndTuaauuagcuL96	493	asdAsgcdTadAuaandAadGcagauuscu	563	AAAUCUGCCAUUUAAUUAUGCU	343
AD-253544.1	gsasunucndGadGaucgcuagauL96	494	asdCsnudAgtCgaandTcdGagauagcsa	564	UUUGAUUCUGCAGAUCCGUUAGC	344
AD-254268.1	usugauuggdTcdGugugaggaal96	495	usdTscudGcdCaccdGadCcaucagsgsc	565	GC UUGAUUGGUCGUGUGAGGAAA	345
AD-254113.1	usgsaagudCudGcagcgauauL96	496	asdTsaudCcdGcgudAgtCaucuacscsc	566	GGUGAAGAUUCUGCAGCGGAUAG	346
AD-254452.1	csusgagagdCudTugagcgauL96	497	asdAsgudCcdAucandAgtCccugagsgsc	567	GCCUGCAGGGCUUUGAUUGGCAUC	347
AD-254222.1	usgsucnagdGadGacgugugauL96	498	asdAsgcdCcdAagcdTcdGgaugccasasa	568	UUUGGCUACGGAGACGUGGUGUU	348
AD-254114.1	gsasagugcdTgdCagcggaugauL96	499	usdCsnudTcdCcgudCadGcaucucscsa	569	GUGAAGAUUCUGCAGCGGAUAGA	349
AD-254364.1	asgsucugagdAcdAccucuaugauL96	500	asdCsaudTgdAagudGudCuccagucscsc	570	GAGCUGGAGACACCUUUCAUUC	350
AD-254218.1	usgsunnggdTadCggagagcuL96	501	asdCsaudGadCuccgdTadGccnaacsgsc	571	GC UGUUUGGCUACGGAGACGUGG	351

[0910]

双链体名称	有义链序列 5' 到 3'	SEQ ID NO:	反义链序列 5' 到 3'	SEQ ID NO:	mRNA 靶向序列 5' 到 3'	SEQ ID NO:
AD-253543.1	usgscauucudCgdAgaucgcuuauL96	502	asdTsaadGcdGaucudCgdAgaugcasasa	572	UUUGCAUUCUCGAGAUUCGUUAG	352
AD-253554.1	gsasuegcundAgdCgcgcuuuauL96	503	usdTsaadAgdCgcgddCudAagcgaucusc	573	GAGAUUCGUUAGCCGCGCUUUA	353
AD-254820.1	gsccaccadGcdCugugauuauL96	504	usdCsaadAndCacagddGcdTggugggcsag	574	CUGCCACCAGCCUGUGAUUUGA	354
AD-254231.1	asgsacgugddTgdTuuucagcaalL96	505	usdTsgddTgdAcaaadCudCacgucusc	575	GGAGACGUGGUGUUGUCAGCAA	355
AD-254116.1	asgsauecudCadGcggaugaculL96	506	asdGsuadTadTccgddTgdCagcaucusc	576	GAGAUGCUGCAGCGGAUAGACG	356
AD-253855.1	asgsaagcadAndCugugcgugulL96	507	asdCsaadGcdAcagddAndCugcucusc	577	AGAGAAGCAGAUCCUGUGCGUGG	357
AD-254266.1	gsesuugauddGgdTcgugugaggaL96	508	usdCsuadCadCagcadCudAuaaagcsc	578	GGGUUGUAUGGUUGUGUGAGGA	358
AD-253547.1	ususcucagadAndCgcuaagcgulL96	509	asdCsgddCudAagegdAndCucgagaasug	579	CAUUCUGAGAUUCGUUAGCCGC	359
AD-254048.1	usgsagaagddTudGaucugaeccalL96	510	usdGsgddTcdAgaudAndCcuucucasasa	580	UUUGAGAAGGUUGAUUCGACCCA	360
AD-253542.1	usugcauucddTcdGagauagcuuL96	511	usdAsagddCgdAucuddGadGagcaasag	581	CUUUGCAUUCUGAGAUUCGUUA	361
AD-254745.1	usgscguugddGcdAgacucuaauL96	512	asdAsuadAgdAgucuddGcdAcaagcagsg	582	CCUGCGUUGUGCAGACUCUAUUC	362
AD-253959.1	uscsaiaucddCudGcaagcguuL96	513	asdAsgadAcdGgugddAgdGagugagcsg	583	CGUCCAAUCCUGCAGACCGUUC	363
AD-253552.1	gsasgaucgddTudAgcgcgcguuL96	514	asdAsagddCgdCggcuddAndGcgaucgsga	584	UCGAGAUUCGUUAGCCGCGCUU	364
AD-254217.1	csusguugddCudAegagagcuuL96	515	asdAsgddTcdTccguddAadCnaacagcsc	585	AGCUUUUGGUUACGGAGACGUG	365
AD-254363.1	gsasgeugddGadCaccucuaauL96	516	asdAsuuddGadAgguddTcdTccagcusc	586	GGGAGCUGGAGACACCUUCAUG	366
AD-253622.1	gsascugagadAgdTggagagcuuL96	517	asdAsgddCcdTccadCudTcucagcscsu	587	AAGGUGAGAAUGGGAGGCGUU	367
AD-254230.1	gsasgacguddGudGuuugucagcaL96	518	usdGscuddGadCaacddAcdCacgucscsg	588	CGGAGACGUGGUGUUGUCAGCA	368
AD-253853.1	asgsagaagddAgdAuccugugcuL96	519	asdCsgddAcdAgguddCudGcuucucusc	589	GAAGAGAAGCAGAUCCUGUGCGU	369
AD-253534.1	ususuucuddTudGcauucugcuL96	520	asdTsgddAgdAauddAadAgagaasug	590	CAUUUCUCUUUGCAUUCUCGAG	370
AD-254870.1	gsagsagccddCddTuggaauaauL96	521	asdTsuadAndTccadGddTgggcuccsasa	591	UUGGAGCCACCUUGGAUUUAAG	371
AD-253541.1	usugucauuddCudCgagauagcuL96	522	asdAsgddGadTcugddAadAaugcaasg	592	UCUUGCAUUCUGAGAUUCGUU	372
AD-254337.1	csusccacuddGgdAugcuuuccuL96	523	asdGsgddAadAgcuddCddGagugagcsa	593	UGCUCACUCGGAUGCUUUCGCG	373
AD-254265.1	gsagscuugddTgdGucgugugagulL96	524	asdCsuadAcdAcgacddCadTacaagcsc	594	GGGGCUUGUAUGGUUCGUGUGAGG	374
AD-254223.1	gsagscuagddAgdAcguguguguuL96	525	asdAsacddAcdCaguddCddCguagccsasa	595	UUGGCUACGGAGACGUGGUGUUU	375
AD-254047.1	usugagaagddGudTgaucugaculL96	526	asdGsguddCadGauddAcdCuucuaasag	596	CUUUGAGAAGGUUGAUUCGACCC	376
AD-254871.1	gsasgcccddCuddTggauuaagulL96	527	asdCsuuddAndTuccadAadGugggcuccsa	597	UGGAGCCACCUUGGAUUUAAGG	377
AD-254280.1	csusugucuddTgdCugugcgugulL96	528	asdTscadGddCagddCadCagcaagcsa	598	UGCUIUGUCUGUGCCUGGUGAG	378
AD-253539.1	uscsuungcadTudCucgagaucuL96	529	asdCsgadTcdTcgagddAndTgcaagagsg	599	UCUCUUGCAUUCUCGAGAUCCG	379
AD-254403.1	gsasaggaagddCadCugagauucguL96	530	asdCsgadAndCucagddTgdCuucugcsc	600	GUGCAGGAAGCACUGAGAUUCGG	380
AD-253549.1	csuscgagauddCddCuuaagccgcuL96	531	asdCsgddGddCuagddCddAucucagcsa	601	UUCUCGAGAUUCGUUAGCCGCGC	381
AD-254368.1	gsagsagacddCuddTcauugcuculL96	532	asdGsgddGddAuugddAadGugucuccsag	602	CUGGAGACACCUUCAUUGCUCC	382
AD-253540.1	csusuugcandTcdTcgagauagcuL96	533	asdGsgddAndCucagddGadAugcaasag	603	CUUUGCAUUCUGAGAUUCGUU	383
AD-254076.1	usgsaauccadCadTugagagcccuL96	534	asdCsgddCddCucadTgdTgaucacscu	604	AGUGGAUCCACAUUGAGGGCGCG	384
AD-254022.1	csusgcccagddTgdTgucugcuacalL96	535	usdGsuadGddAgacddCadTcugggagsgc	605	GCCUGCCAGAUUGUGUCUGUACA	385

[0911] 表6.Hep3B细胞中的KHK体外10nM筛选

[0912]

双链体	剩余KHK mRNA 的平均百分比	SD
AD-251799.1	39.4	4.3
AD-253006.1	65.4	4.5
AD-251816.1	79.6	20.6
AD-251798.1	75.9	8.7
AD-251855.1	62.2	4.6
AD-252223.1	70.1	11.8
AD-252530.1	73.4	23.8
AD-252341.1	67.9	11.5
AD-252484.1	94.0	7.9
AD-253313.1	68.1	6.5
AD-252117.1	31.8	5.0
AD-251856.1	33.9	4.6
AD-251808.1	46.9	2.1
AD-251857.1	66.2	30.9
AD-252378.1	66.9	10.9
AD-251809.1	37.2	6.6
AD-251886.1	71.7	11.2
AD-252381.1	40.8	4.3
AD-251800.1	41.9	3.2
AD-251801.1	69.9	7.2
AD-253132.1	86.4	9.3
AD-252146.1	19.0	2.5
AD-251811.1	46.7	5.7
AD-251858.1	99.4	8.9
AD-252483.1	29.0	3.2
AD-252380.1	90.4	21.8
AD-253310.1	85.1	19.2
AD-251807.1	72.4	6.6
AD-252531.1	13.1	0.8
AD-252376.1	51.1	6.4
AD-252715.1	56.5	6.9
AD-252490.1	76.9	10.1
AD-252377.1	76.2	8.2
AD-252628.1	75.8	2.5
AD-252486.1	71.8	4.2
AD-251806.1	31.7	6.8
AD-251817.1	29.2	2.7
AD-253083.1	61.1	8.0
AD-252498.1	7.3	2.0
AD-252379.1	24.0	4.1
AD-252118.1	51.0	23.3

[0913]

双链体	剩余KHK mRNA 的平均百分比	SD
AD-252529.1	78.9	11.8
AD-251810.1	94.3	3.7
AD-252314.1	42.5	9.8
AD-251805.1	49.6	3.2
AD-253008.1	54.2	2.5
AD-252222.1	47.4	9.7
AD-251815.1	60.1	4.0
AD-252485.1	52.6	51.1
AD-252627.1	18.8	0.9
AD-251885.1	49.6	5.1
AD-252497.1	70.3	12.6
AD-252116.1	49.0	19.2
AD-251797.1	57.7	7.2
AD-253133.1	58.5	8.2
AD-251804.1	42.3	7.4
AD-252600.1	59.5	18.8
AD-252528.1	26.5	1.5
AD-252450.1	51.0	9.6
AD-252313.1	38.7	2.2
AD-253134.1	85.0	10.9
AD-252543.1	69.3	5.8
AD-251802.1	19.4	2.9
AD-252666.1	20.5	4.7
AD-251812.1	23.4	2.8
AD-252632.1	58.0	7.6
AD-251803.1	50.3	10.6
AD-252339.1	12.5	1.2
AD-252285.1	12.9	0.8

[0914] 表7.Hep3B细胞中的KHK体外10nM筛选

双链体	剩余KHK mRNA 的平均百分比	SD
AD-253536.1	52.7	13.0
AD-254743.1	77.8	8.8
AD-253553.1	76.6	5.6
AD-253535.1	113.4	10.1
AD-253592.1	125.7	25.1
AD-253960.1	116.5	13.6
AD-254267.1	64.2	6.3
AD-254078.1	90.6	3.4
AD-254216.1	105.3	9.9

[0915]

双链体	剩余KHK mRNA 的平均百分比	SD
AD-255050.1	92.0	4.4
AD-253854.1	42.8	7.6
AD-253593.1	75.3	7.4
AD-253545.1	78.6	5.3
AD-253594.1	99.4	8.9
AD-254115.1	97.2	5.4
AD-253546.1	77.4	8.0
AD-253623.1	93.9	3.9
AD-254118.1	96.2	7.1
AD-253537.1	47.9	9.7
AD-253538.1	62.6	7.2
AD-254869.1	94.1	4.1
AD-254065.1	41.4	2.0
AD-253883.1	73.7	9.2
AD-253548.1	104.7	5.5
AD-253595.1	111.9	11.2
AD-254215.1	98.9	12.5
AD-254117.1	112.6	7.9
AD-255047.1	80.6	4.9
AD-253544.1	58.0	5.1
AD-254268.1	42.1	2.2
AD-254113.1	70.3	4.0
AD-254452.1	54.4	7.7
AD-254222.1	42.2	2.4
AD-254114.1	88.9	7.1
AD-254364.1	46.5	3.4
AD-254218.1	81.8	3.8
AD-253543.1	50.0	4.0
AD-253554.1	75.2	5.9
AD-254820.1	77.0	4.6
AD-254231.1	48.9	6.7
AD-254116.1	66.8	3.2
AD-253855.1	67.4	12.2
AD-254266.1	36.7	3.6
AD-253547.1	79.9	3.5
AD-254048.1	70.3	7.1
AD-253542.1	32.5	4.2
AD-254745.1	71.9	1.9
AD-253959.1	78.5	11.8
AD-253552.1	82.6	5.5
AD-254217.1	70.7	9.9
AD-254363.1	47.0	5.8
AD-253622.1	77.8	2.6
AD-254230.1	67.3	2.7

[0916]

双链体	剩余KHK mRNA 的平均百分比	SD
AD-253853.1	87.9	7.4
AD-253534.1	78.9	5.8
AD-254870.1	74.5	3.9
AD-253541.1	119.8	78.6
AD-254337.1	74.2	5.5
AD-254265.1	15.7	2.2
AD-254223.1	29.3	2.2
AD-254047.1	63.6	6.0
AD-254871.1	83.1	5.3
AD-254280.1	85.7	16.3
AD-253539.1	35.0	2.9
AD-254403.1	18.1	1.3
AD-253549.1	54.2	5.5
AD-254368.1	91.7	5.8
AD-253540.1	51.0	8.5
AD-254076.1	80.8	8.8
AD-254022.1	36.2	2.2

[0917] 实施例3. 小鼠中的dsRNA双链体的体内筛选

[0918] 对从上述体外研究中鉴定出的感兴趣的双链体进行了体内评估。

[0919] 具体而言,在第14天,通过静脉内尾静脉注射向6-8周龄的野生型小鼠 (C57BL/6) 施用100ml的编码人己酮糖激酶的腺相关病毒8 (AAV8) 载体 (hKHK AAV) 的 2×10^{11} 个病毒颗粒/ml溶液。

[0920] 在第0天,对小鼠皮下施用单次10mg/kg剂量的感兴趣的双链体或PBS对照 (n=3/组)。表8提供施用给小鼠的处理组和双链体。

[0921] 在给药后第10天,处死动物,收集肝脏样本并在液氮中速冻。如上所述,提取组织mRNA并通过RT-QPCR测量人KHK的表达。将人KHK mRNA水平与管家基因GAPDH的mRNA水平进行比较。然后将这些值归一化为PBS载剂对照组的平均值。将数据表示为相对于基线值的百分比,并呈现为平均值加上标准偏差。如表9和图2所示,在用靶向hKHK的单剂量siRNA (10mg/kg) 处理后,人KHK mRNA水平降低。

[0922] 表8. 用于体内筛选的dsRNA双链体

双链体名称	XM 017004061.1 中的范围
PBS	N/A
AD-252498.1	943-965
AD-252339.1	788-810
AD-252285.1	734-756
AD-252531.1	1016-1038
AD-254265.1	1013-1035
AD-254403.1	1207-1229
AD-252627.1	1149-1171
AD-252146.1	574-596
AD-252666.1	1207-1229
AD-252379.1	828-850
无 AAV 对照	N/A

[0923] 表9.KHK siRA体内筛选

处理	平均倍数变化	SEM	敲低百分比
PBS	1.02	0.24	0.00
AD-252498.1	0.50	0.21	51.27
AD-252339.1	0.90	0.25	12.10
AD-252285.1	0.55	0.09	46.33
AD-252531.1	0.88	0.27	14.06
AD-254265.1	1.21	0.32	-18.52
AD-254403.1	0.88	0.19	13.63
AD-252627.1	1.04	0.11	-2.34
AD-252146.1	0.63	0.05	37.77
AD-252666.1	0.80	0.12	22.07
AD-252379.1	1.11	0.03	-8.53
无 AAV 对照	0.00	0.00	0.00

[0924] 等同物

[0925] 本领域技术人员将认识到或能够仅使用常规实验来确定与本文所述具体实施方案和方法等效的实施方案和方法。此类等效的实施方案和方法旨在包含在下述权利要求的范围内。

序列表

- <110> 阿尔尼拉姆医药品有限公司
 <120> 己酮糖激酶(KHK) iRNA组合物及其使用方法
 <130> 121301-10120
 <140>
 <141>
 <150> 62/985,948
 <151> 2020-03-06
 <160> 606
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 2283
 <212> DNA
 <213> 人类(Homo sapiens)
 <400> 1

```

ggggcggggc ggggccgccg cgaccgcggg cttcaggcag ggctgcagat gcgaggccca      60
gctgtacctc gcgtgtcccc ggtcgggagt cggagacgca ggtgcaggag agtgcggggc      120
aagtagcgca ttttctcttt gcattctcga gatcgcttag ccgcgcttta aaaaggtttg      180
catcagctgt gagtccatct gacaagcgag gaaactaagg ctgagaagtg ggaggcgttg      240
ccatctgcag gcccaggcaa cctgctacgg gaagaccggg gaccaagacc tctgggtttg      300
ctttcctaga cccgctcggg tcttcgggtg tcgcgaggaa gggccctgct cttttcgttc      360
cctgcacccc tggccgctgc aggtggctcc ctggaggagg agtcccacg cggaggagga      420
gccagggcag ctgggagcgg ggacaccatc ctcttgata agaggcagag gccgggagga      480
accccgtcag ccgggcgggc aggaagctct gggagtagcc tcatggaaga gaagcagatc      540
ctgtgcgtgg ggctagtggg gctggacgtc atcagcctgg tggacaagta ccctaaggag      600
gactcggaga taaggtgttt gtcccagaga tggcagcgcg gaggcaacgc gtccaactcc      660
tgcaccgttc tctccctgct cggagccccc tgtgccttca tgggctcaat ggctcctggc      720
catgttgctg agagcctgcc agatgtgtct gctacagact ttgagaaggt tgatctgacc      780
cagttcaagt ggatccacat tgagggccgg aacgcacgag agcaggtgaa gatgctgcag      840
cggatagacg cacacaacac caggcagcct ccagagcaga agatccgggt gtccgtggag      900
gtggagaagc cacgagagga gctcttcag ctgtttggct acggagacgt ggtgtttgtc      960
agcaaagatg tggccaagca cttgggggtc cagtcagcag aggaagcctt gaggggcttg      1020
tatggtcgtg tgaggaaaagg ggctgtgctt gtctgtgcct gggctgagga gggcgccgac      1080
gccctgggcc ctgatggcaa attgtccac tcggatgctt tcccgccacc ccgcgtgggtg      1140
gatacactgg gagctggaga caccttcaat gcctccgtca tcttcagcct ctcccagggg      1200
aggagcgtgc aggaagcact gagattcggg tgccaggtag ccggcaagaa gtgtggcctg      1260
cagggctttg atggcatcgt gtgagagcag gtgccggctc ctcacacacc atggagacta      1320
ccattgcggc tgcatgcct tctcccctcc atccagcctg gcgtccaggt tgccctgttc      1380

```


aggggacaga	tgcaagctgt	ggggaggact	ctgcctgtgt	cctgtgttcc	ccacaggag	1440
aggctctggg	gggatggctg	ggggatgcag	agcctcagag	caaataaatc	ttcctcagag	1500
ccagcttctc	ctctcaatgt	ctgaactgct	ctggctgggc	attcctgagg	ctctgactct	1560
tcgatcctcc	ctctttgtgt	ccattcccca	aattaacctc	tccgcccagg	cccagaggag	1620
gggctgcctg	ggctagagca	gcgagaagtg	ccctgggctt	gccaccagct	ctgccctggc	1680
tggggaggac	actcggtgcc	ccacacccag	tgaacctgcc	aaagaaaccg	tgagagctct	1740
tcggggccct	gcgttgtgca	gactctattc	ccacagctca	gaagctggga	gtccacaccg	1800
ctgagctgaa	ctgacaggcc	agtggggggc	aggggtgcgc	ctcctctgcc	ctgcccacca	1860
gcctgtgatt	tgatggggtc	ttcattgtcc	agaaatacct	cctcccgtcg	actgccccag	1920
agcctgaaaag	tctcaccctt	ggagcccacc	ttggaattaa	gggcgtgcct	cagccacaaa	1980
tgtgacccag	gatacagagt	gttgtgtgcc	tcaggagggt	ccgatctgga	acacatattg	2040
gaattggggc	caactccaat	atagggtggg	taaggcctta	taatgtaaag	agcatataat	2100
gtaaagggtc	ttagagttag	acagacctgg	attaaaatct	gccatttaat	tagctgcata	2160
tcaccttagg	gtacagcact	taacgcaatc	tgcttcaatt	tcttcatctg	tcaaatggaa	2220
ccaattctgc	ttggctacag	aattattgtg	aggataaaat	catatataaa	atgcccgaca	2280
tga						2283

<210> 2

<211> 2283

<212> DNA

<213> 人类(Homo sapiens)

<400> 2

tcatgctggg	cattttatat	atgattttat	cctcacaata	attctgtagc	caagcagaat	60
tggttccatt	tgacagatga	agaaattgag	gcagattgcg	ttaagtgtcg	taccctaagg	120
tgatatgcag	ctaattaaat	ggcagatttt	aatccaggtc	tgtctcactc	taaagccctt	180
tacattatat	gctctttaca	ttataaggcc	ttaccacccc	tatattggag	ttggccccaa	240
ttccaatatg	tgttccagat	cggacctccc	tgaggacagc	aacactctgt	atcctgggtc	300
acattttgtg	ctgaggcacg	cccttaattc	caaggtgggc	tccaagggtg	agactttcag	360
gctctggggc	agtcagcggg	aggaggtatt	tctggacaat	gaagacccca	tcaaatcaca	420
ggctgggtgg	cagggcagag	gaggcgcacc	cctgcccccc	actggcctgt	cagttcagct	480
cagcgggtgt	gactcccagc	ttctgagctg	tgggaataga	gtctgcacaa	cgcaggggcc	540
cgaagagctc	tcacggtttc	tttggcaggt	tactgggtg	tggggcaccg	agtgtcctcc	600
ccagccagg	cagagctggg	ggcaagccca	gggcacttct	cgctgctcta	gcccaggcag	660
cccctcctct	gggcctgggc	ggagagggtta	atttggggaa	tggacacaaa	gagggaggat	720
cgaagagtca	gagcctcagg	aatgcccagc	cagagcagtt	cagacattga	gaggagaagc	780
tggtctctgag	gaagatttat	ttgctctgag	gctctgcata	ccccagccat	ccccccagag	840
cctctccctg	tggggaacac	aggacacagg	cagagtcttc	cccacagctt	gcattctgtcc	900
cctgaacagg	gcaacctgga	cgccaggctg	gatggagggg	agaaggcgat	gcagccgcaa	960
tggtagtctc	catgggtgtg	gaggagccgg	cacctgtctc	cacacgatgc	catcaaagcc	1020
ctgcaggcca	cacttcttgc	cggccacctg	gcacccgaat	ctcagtgtct	cctgcacgct	1080

cctccccctgg	gagaggctga	agatgacgga	ggcattgaag	gtgtctccag	ctcccagtgt	1140
atccaccacg	cggggtggcg	ggaaagcatc	cgagtggagc	aatttgccat	cagggcccag	1200
ggcgtcggcg	ccctcctcag	cccaggcaca	gacaagcaca	gcccctttcc	tcacacgacc	1260
atacaagccc	ctcaaggctt	cctctgctga	ctggaacccc	aagtgcttgg	ccacatcttt	1320
gctgacaaac	accacgtctc	cgtagccaaa	cagctggaag	agctcctctc	gtggcttctc	1380
cacctccacg	gacacccgga	tcttctgctc	tggaggctgc	ctggtgttgt	gtgcgtctat	1440
ccgctgcagc	atcttcacct	gctccgatgc	gttccggccc	tcaatgtgga	tccacttgaa	1500
ctgggtcaga	tcaaccttct	caaagtctgt	agcagacaca	tctggcaggc	tctcagcaac	1560
atggccagga	gccattgagc	ccatgaaggc	acagggggct	ccgagcaggg	agagaacggt	1620
gcaggagttg	gacgcgttgc	ctccgcgtg	ccatctctgg	gacaaacacc	ttatctccga	1680
gtcctcctta	gggtacttgt	ccaccaggct	gatgacgtcc	agcaccacta	gccccacgca	1740
caggatctgc	ttctcttcca	tgaggetact	cccagagctt	cctgcccgcc	cggctgacgg	1800
ggttcctccc	ggcctctgcc	tcttatccag	gaggatgggt	tccccgtcc	cagctgccct	1860
ggctcctcct	ccgcgtggga	gtcctcctc	caggagacca	cctgcagcgg	ccagggtgc	1920
agggaacgaa	aggagcaggg	cccttcctcg	cgacaccgga	agacccgagc	gggtctagga	1980
aagccaaccc	agaggtcttg	gtccccggtc	ttcccgtagc	aggttgcttg	ggcctgcaga	2040
tggcaacgcc	tcccacttct	cagccttagt	ttcctcgctt	gtcagatgga	ctcacagctg	2100
atgcaaacct	ttttaagcg	cggctaagcg	atctcgagaa	tgcaaagaga	aaatgcgcta	2160
cttgcctcgc	actctcctgc	acctgcgtct	ccgactcccc	acccgggaca	cgcgaggtac	2220
agctgggcct	cgcacttgca	gccctgcctg	aagcccgcgg	tcgcggcggc	cccgcctcgc	2280
ccc						2283

<210> 3

<211> 1999

<212> DNA

<213> 人类(Homo sapiens)

<400> 3

accgcgggct	tcaggcaggg	ctgcagatgc	gaggcccagc	tgtacctcgc	gtgtcccggg	60
tcgggagtcg	gagacgcagg	tgcaggagag	tgcggggcaa	gtagcgcatt	ttctctttgc	120
attctcgaga	tcgcttagcc	gcgctttaa	aaggtttgca	tcagctgtga	gtccatctga	180
caagcgagga	aactaaggct	gagaagtggg	aggcgttgcc	atctgcaggc	ccaggcaacc	240
tgctacggga	agaccgggga	ccaagacctc	tgggttggt	ttcctagacc	cgctcgggtc	300
ttcgggtgtc	gcgaggaagg	gccctgctcc	tttcgttccc	tgcacccttg	gccgtgcag	360
gtggctccct	ggaggaggag	ctcccacgcg	gaggaggagc	cagggcagct	gggagcgggg	420
acaccatcct	cctggataag	aggcagaggc	cgggaggaac	cccgtcagcc	gggcgggcag	480
gaagctctgg	gagtagcctc	atggaagaga	agcagatcct	gtgcgtgggg	ctagtgtgtc	540
tggacgtcat	cagcctgggt	gacaagtacc	ctaaggagga	ctcggagata	aggtgtttgt	600
cccagagatg	gcagcgcgga	ggcaacgcgt	ccaactcctg	caccgttctc	tcctgtctcg	660
gagccccctg	tgcttcatg	ggctcaatgg	ctcctggcca	tgttgctgac	agttttgtcc	720
tggatgacct	ccgccgctat	tctgtggacc	tacgtacac	agtctttcag	accacaggct	780

ccgtcccat	cgccacggtc	atcatcaacg	aggccagtgg	tagccgcacc	atcctatact	840
atgacagctt	cctgggtggc	gacttcaggc	ggcggggcgt	ggacgtgtct	caggtggcct	900
ggcagagcaa	gggggacacc	cccagctcct	gctgcatcat	caacaactcc	aatggcaacc	960
gtaccattgt	gctccatgac	acgagcctgc	cagatgtgtc	tgctacagac	tttgagaagg	1020
ttgatctgac	ccagttcaag	tggatccaca	ttgagggccg	gaacgcatcg	gagcaggtga	1080
agatgctgca	gcggatagac	gcacacaaca	ccaggcagcc	tccagagcag	aagatccggg	1140
tgtccgtgga	ggtggagaag	ccacgagagg	agctcttcca	gctgtttggc	tacggagacg	1200
tggtgggtgc	ccatttcagc	ctctctttgc	cacttccagc	taatttggtt	cttaaaggga	1260
gccagaatcc	ttttatcctg	cctaccacaa	ttggaatagt	ggttcctggg	ttggtgggtg	1320
ttgaagatgg	gggatggggg	ttaaagcaaa	gaagtagacc	cctagccttg	ggctccagtg	1380
caggcctcag	cagttagcaa	ggagtagaat	gtctccaccc	caggtgggtg	cataggtgta	1440
agaatgccc	gagggttgg	gtagggctta	aacagccaca	gggcaagcct	gtgtggaagc	1500
atctcctctc	tggggctccc	cagtcttttc	ctctgcagaa	tgagggcaca	caactgttct	1560
ctgaggtttc	ttccaactca	ggggtgtctg	gcaggttgtg	ggggctgcta	gggtgagga	1620
agggtgggaa	ggagacttgc	atgagtctct	ttttgaaaag	gctggatgta	aatggaattt	1680
gggaagtaat	cccagcatca	tagcagaagt	tggttgga	ccatccagcc	aaggtcctca	1740
accttgtagc	ttgtcctcaa	ccttggtctg	atattaaaaa	agatgaatgc	aggccaagtg	1800
tagtggtc	cacttgtaat	cccagagctt	tgggaagctg	aggtaggagg	attgcttgat	1860
gccaggagtc	caagaccagc	ctggacaaca	tagcaagacc	cctgtctcta	tgaataataa	1920
ttaggccaag	agcagtgact	catacctgta	atcccagcac	cttgggaggc	caatgcagga	1980
ggatcacttc	agccagtca					1999

<210> 4

<211> 1999

<212> DNA

<213> 人类(Homo sapiens)

<400> 4

tgactggctg	aagtgatcct	cctgcattgg	cctcccaagg	tgctgggatt	acaggtatga	60
gtcactgctc	ttggccta	ttattttcat	agagacaggg	gtcttgctat	gttgtccagg	120
ctggctcttg	actcctggca	tcaagcaatc	ctcctacctc	agcttcccaa	agctctggga	180
ttacaagtgt	gagccactac	acttggcctg	cattcatctt	ttttaatatg	cagccaaggt	240
tgaggacaag	tcacaaggtt	gaggaccttg	gctggatggg	ctccaaccaa	cttctgctat	300
gatgctggga	ttacttccca	aattccattt	acatccagcc	ttttcaaaaa	gagactcatg	360
caagtctcct	tcccaccctt	ccctcaccct	agcagccccc	acaacctgcc	agacaccctt	420
gagttggaag	aaacctcaga	gaacagttgt	gtgccctcat	tctgcagagg	aaaagactgg	480
ggagccccag	agaggagatg	cttccacaca	ggcttgccct	gtggctgttt	aagccctacc	540
caagccctct	gggcattctt	acacctatgc	accacctggg	ggtggagaca	ttctactcct	600
tgtcactg	tgaggcctgc	actggagccc	aaggctaggg	gtctacttct	ttgctttaac	660
ccccatcccc	catcttcaaa	caccacaaaa	ccaggaacca	ctattccaat	tgtggtaggc	720
aggataaaaag	gattctggct	ccctttaaga	accaaattag	ctggaagtgg	caaagagagg	780

ctgaatgggg	cacccaccac	gtctccgtag	ccaaacagct	ggaagagctc	ctctcgtggc	840
ttctccacct	ccacggacac	ccggatcttc	tgctctggag	gctgcctggg	gttgtgtgcg	900
tctatccgct	gcagcatctt	cacctgctcc	gatgcgttcc	ggccctcaat	gtggatccac	960
ttgaactggg	tcagatcaac	cttctcaaag	tctgtagcag	acacatctgg	caggctcgtg	1020
tcatggagca	caatggtacg	gttgccattg	gagttgttga	tgatgcagca	ggagctgggg	1080
gtgtccccct	tgctctgcc	ggccacctga	gacacgtcca	cgccccgccg	cctgaagtgc	1140
gccaccagga	agctgtcata	gtataggatg	gtgcggctac	cactggcctc	gttgatgatg	1200
accgtggcga	tggggacgga	gcctgtggtc	tgaaagactg	tgtagcgtag	gtccacagaa	1260
tagcggcgga	ggcatccag	gacaaaactg	tcagcaacat	ggccaggagc	cattgagccc	1320
atgaaggcac	agggggctcc	gagcagggag	agaacggtgc	aggagttaga	cgcgttgcc	1380
ccgcgctgcc	atctctggga	caaacacctt	atctccgagt	cctccttagg	gtacttgtcc	1440
accaggctga	tgacgtccag	caccactagc	cccacgcaca	ggatctgctt	ctcttccatg	1500
aggctactcc	cagagcttcc	tgcccccccg	gctgacgggg	ttctctcccg	cctctgcctc	1560
ttatccagga	ggatggtgtc	cccgtcccca	gctgcctgg	ctctctctcc	gcgtgggagc	1620
tcctcctcca	gggagccacc	tgcagcggcc	agggtgcag	ggaacgaaag	gagcagggcc	1680
cttcctcgcg	acacccgaag	acccgagcgg	gtctaggaaa	gccaaccag	aggtcttgg	1740
ccccggtctt	ccgtagcag	gttgccctgg	cctgcagatg	gcaacgcctc	ccacttctca	1800
gccttagttt	cctcgcttgt	cagatggact	cacagctgat	gcaaaccttt	ttaaagcgcg	1860
gctaagcgat	ctcgagaatg	caaagagaaa	atgcgctact	tgccccgcac	tctcctgcac	1920
ctgcgtctcc	gactcccgac	ccgggacacg	cgaggtacag	ctgggcctcg	catctgcagc	1980
cctgcctgaa	gccccgggt					1999

<210> 5

<211> 1996

<212> DNA

<213> 人类(Homo sapiens)

<400> 5

accgcgggct	tcaggcaggg	ctgcagatgc	gaggcccagc	tgtacctcgc	gtgtcccggg	60
tcgggagtcg	gagacgcagg	tgcaggagag	tgccggggcaa	gtagcgcatt	ttctctttgc	120
attctcgaga	tcgcttagcc	gcgctttaa	aaggtttgca	tcagctgtga	gtccatctga	180
caagcgagga	aactaaggct	gagaagtggg	aggcgttgcc	atctgcaggc	ccaggcaacc	240
tgctacggga	agaccgggga	ccaagacctc	tgggttggtc	ttcctagacc	cgctcgggtc	300
ttcgggtgtc	gcgaggaagg	gcctgtctcc	tttcgttccc	tgcaccctg	gccgtgcag	360
gtggctccct	ggaggaggag	ctcccacgcg	gaggaggagc	cagggcagct	gggagcgggg	420
acaccatcct	cctggataag	aggcagaggc	cgggagggaac	cccgtcagcc	gggcgggcag	480
gaagctctgg	gagtagcctc	atggaagaga	agcagatcct	gtgcgtgggg	ctagtgtgtc	540
tggacgtcat	cagcctgggt	gacaagtacc	ctaaggagga	ctcggagata	aggtgtttgt	600
cccagagatg	gcagcgcgga	ggcaacgcgt	ccaactcctg	caccgttctc	tcctgtctcg	660
gagccccctg	tgcttcatg	ggctcaatgg	ctcctggcca	tgttgctgat	tttgtcttgg	720
atgacctccg	ccgtatttct	gtggacctac	gctacacagt	ctttcagacc	acaggctccg	780

tccccatcgc	cacgggtcatc	atcaacgagg	ccagtggtag	ccgcaccatc	ctatactatg	840
acagcttcct	ggtggccgac	ttcaggcggc	ggggcgtgga	cgtgtctcag	gtggcctggc	900
agagcaaggg	ggacaccccc	agctcctgct	gcatcatcaa	caactccaat	ggcaaccgta	960
ccattgtgct	ccatgacacg	agcctgccag	atgtgtctgc	tacagacttt	gagaaggttg	1020
atctgaccca	gttcaagtgg	atccacattg	agggccggaa	cgcacggag	caggtgaaga	1080
tgctgcagcg	gatagacgca	cacaacacca	ggcagcctcc	agagcagaag	atccgggtgt	1140
ccgtggaggt	ggagaagcca	cgagaggagc	tcttccagct	gtttggctac	ggagacgtgg	1200
tggttgcccc	attcagcctc	tctttgccac	ttccagctaa	tttggttctt	aaaggagacc	1260
agaatccttt	tatcctgcct	accacaattg	gaatagtgg	tcctggtttg	gtggtgtttg	1320
aagatggggg	atgggggtta	aagcaaagaa	gtagaccctt	agccttgggc	tccagtgcag	1380
gcctcagcag	tgagcaagga	gtagaatgtc	tccaccccag	gtgggtgcat	aggtgtaaga	1440
atgcccagag	ggcttgggta	gggcttaaac	agccacaggg	caagcctgtg	tggaagcatc	1500
tcctctctgg	ggctccccag	tcttttcttc	tgcagaatga	gggcacacaa	ctgttctctg	1560
aggtttcttc	caactcaggg	gtgtctggca	ggttgtgggg	gctgctaggg	tgagggaagg	1620
gtgggaagga	gacttgcatt	agtctctttt	tgaaaaggct	ggatgtaaat	ggaatttggt	1680
aagtaatccc	agcatcatag	cagaagttag	ttggagacca	tccagccaag	gtcctcaacc	1740
ttgtgacttg	tcctcaacct	tggctgcata	ttaaaaaaga	tgaatgcagg	ccaagtgtag	1800
tggtcacac	ttgtaatccc	agagcttttg	gaagctgagg	taggaggatt	gcttgatgcc	1860
aggagtccaa	gaccagcctg	gacaacatag	caagaccctt	gtctctatga	aaataaatta	1920
ggccaagagc	agtgactcat	acctgtaatc	ccagcacctt	gggaggccaa	tgcaggagga	1980
tcacttcagc	cagtca					1996

<210> 6

<211> 1996

<212> DNA

<213> 人类(Homo sapiens)

<400> 6

tgactggctg	aagtgatcct	cctgcattgg	cctcccaagg	tgctgggatt	acaggtatga	60
gtcactgctc	ttggcctaata	ttattttcat	agagacaggg	gtcttgctat	gttgtccagg	120
ctggctcttg	actcctggca	tcaagcaatc	ctcctacctc	agcttcccaa	agctctggga	180
ttacaagtgt	gagccactac	acttggcctg	cattcatctt	ttttaatatg	cagccaaggt	240
tgaggacaag	tcacaaggtt	gaggaccttg	gctggatgg	ctccaaccaa	cttctgctat	300
gatgctggga	ttacttccca	aattccattt	acatccagcc	ttttcaaaaa	gagactcatg	360
caagtctcct	tcccaccctt	ccctcaccct	agcagccccc	acaacctgcc	agacaccctt	420
gagttggaag	aaacctcaga	gaacagttgt	gtgccctcat	tctgcagagg	aaaagactgg	480
ggagccccag	agaggagatg	cttccacaca	ggcttgccct	gtggctgttt	aagccctacc	540
caagccctct	gggcattctt	acacctatgc	accacctgg	ggtggagaca	ttctactcct	600
tgctcactgc	tgaggcctgc	actggagccc	aaggctaggg	gtctacttct	ttgctttaac	660
ccccatcccc	catcttcaaa	caccacaaa	ccaggaacca	ctattccaat	tgtggtaggc	720
aggataaaaag	gattctggct	ccctttaaga	accaaattag	ctggaagtgg	caaagagagg	780

ctgaatgggg	cacccaccac	gtctccgtag	ccaaacagct	ggaagagctc	ctctcgtggc	840
ttctccacct	ccacggacac	ccggatcttc	tgctctggag	gctgcctggg	gttgtgtgcg	900
tctatccgct	gcagcatctt	cacctgctcc	gatgcgttcc	ggccctcaat	gtggatccac	960
ttgaactggg	tcagatcaac	cttctcaaag	tctgtagcag	acacatctgg	caggctcgtg	1020
tcatggagca	caatggtacg	gttgccattg	gagttgttga	tgatgcagca	ggagctgggg	1080
gtgtccccct	tgctctgccca	ggccacctga	gacacgtcca	cgccccgccc	cctgaagtgc	1140
gccaccagga	agctgtcata	gtataggatg	gtgcggctac	cactggcctc	gttgatgatg	1200
accgtggcga	tggggacgga	gcctgtggtc	tgaagactg	tgtagcgtag	gtccacagaa	1260
tagcggcgga	ggcatccag	gacaaaatca	gcaacatggc	caggagccat	tgagcccatg	1320
aaggcacagg	gggctccgag	cagggagaga	acgggtgcagg	agttggacgc	gttgcctccg	1380
cgctgccatc	tctgggacaa	acacettatc	tccgagtect	ccttagggta	cttgtccacc	1440
aggctgatga	cgtccagcac	cactagcccc	acgcacagga	tctgtttctc	ttccatgagg	1500
ctactcccag	agcttcctgc	ccgcccggct	gacggggttc	ctcccggcct	ctgcctctta	1560
tccaggagga	tggtgtcccc	gtccccagct	gccctggctc	ctcctccgcg	tgggagctcc	1620
tcctccaggg	agccacctgc	agcggccagg	ggtgcaggga	acgaaaggag	cagggccctt	1680
cctcgcgaca	cccgaagacc	cgagcgggtc	taggaaagcc	aaccagagg	tcttggtccc	1740
cggtcttccc	gtagcagggt	gcctgggcct	gcagatggca	acgcctccca	cttctcagcc	1800
ttagtttcct	cgcttgtcag	atggactcac	agctgatgca	aaccttttta	aagcgcggct	1860
aagcgatctc	gagaatgcaa	agagaaaatg	cgctacttgc	cccgcactct	cctgcacctg	1920
cgtctccgac	tcccgaaccg	ggacacgcga	ggtacagctg	ggcctcgcac	ctgcagccct	1980
gcctgaagcc	cgcggt					1996

<210> 7

<211> 2534

<212> DNA

<213> 人类(Homo sapiens)

<400> 7

accgcgggct	tcaggcaggg	ctgcagatgc	gaggcccagc	tgtacctcgc	gtgtcccggg	60
tcgggagtcg	gagacgcagg	tgcaggagag	tgccggggcaa	gtagcgcatt	ttctctttgc	120
attctcgaga	tcgcttagcc	gcgctttaaa	aaggtttgca	tcagctgtga	gtccatctga	180
caagcgagga	aactaaggct	gagaagtggg	aggcgttgcc	atctgcaggc	ccaggcaacc	240
tgctacggga	agaccgggga	ccaagacctc	tgggttggtc	ttcctagacc	cgctcgggtc	300
ttcggtgtc	gcgaggaagg	gccctgctcc	tttcgttccc	tgcacccttg	gccgtgcag	360
gtggctccct	ggaggaggag	ctcccacgcg	gaggaggagc	cagggcagct	gggagcgggg	420
acaccatcct	cctggataag	aggcagaggc	cgggaggaac	cccgtcagcc	gggcgggcag	480
gaagctctgg	gagtagcctc	atggaagaga	agcagatcct	gtgcgtgggg	ctagtgtgtc	540
tggacgtcat	cagcctgggt	gacaagtacc	ctaaggagga	ctcggagata	aggtgtttgt	600
cccagagatg	gcagcgcgga	ggcaacgcgt	ccaactcctg	caccgtttct	tcctgtctcg	660
gagccccctg	tgctttcatg	ggctcaatgg	ctcctggcca	tgttgctgac	agttttgtcc	720
tggatgacct	ccgccgctat	tctgtggacc	tacgtacac	agtctttcag	accacaggct	780

ccgtcccat	cgccacggtc	atcatcaacg	aggccagtgg	tagccgcacc	atcctatact	840
atgacagctt	cctgggtggc	gacttcaggc	ggcggggcgt	ggacgtgtct	caggtggcct	900
ggcagagcaa	gggggacacc	cccagctcct	gctgcatcat	caacaactcc	aatggcaacc	960
gtaccattgt	gctccatgac	acgagcctgc	cagatgtgtc	tgctacagac	tttgagaagg	1020
ttgatctgac	ccagttcaag	tggatccaca	ttgagggccg	gaacgcatcg	gagcaggtga	1080
agatgctgca	gcggatagac	gcacacaaca	ccaggcagcc	tccagagcag	aagatccggg	1140
tgtccgtgga	ggtggagaag	ccacgagagg	agctcttcca	gctgtttggc	tacggagacg	1200
tggtgtttgt	cagcaaagat	gtggccaagc	acttgggggt	ccagtcagca	gaggaagcct	1260
tgaggggctt	gtatggtcgt	gtgaggaaag	gggctgtgct	tgtctgtgcc	tggtgtgagg	1320
agggcgccga	cgccctgggc	cctgatggca	aattgctcca	ctcgatgct	ttcccgcac	1380
cccgcgtggt	ggatacactg	ggagctggag	acaccttcaa	tgctccgctc	atcttcagcc	1440
tctcccagg	gaggagcgtg	caggaagcac	tgagattcgg	gtgccaggtg	gccggcaaga	1500
agtgtggcct	gcagggtctt	gatggcatcg	tgtgagagca	ggtgccggct	cctcacacac	1560
catggagact	accattgcgg	ctgcatcgcc	ttctcccctc	catccagcct	ggcgtccagg	1620
ttgccctgtt	caggggacag	atgcaagctg	tgaggaggac	tctgcctgtg	tcctgtgttc	1680
cccacaggga	gaggctctgg	ggggatggct	gggggatgca	gagcctcaga	gcaaataaat	1740
cttctcaga	gccagcttct	cctctcaatg	tctgaactgc	tctggctggg	cattcctgag	1800
gctctgactc	ttcgatcctc	cctctttgtg	tccattcccc	aaattaacct	ctccgcccag	1860
gccagagga	ggggctgcct	gggctagagc	agcgagaagt	gccctgggct	tgccaccagc	1920
tctgccctgg	ctggggagga	cactcgggtg	cccacacca	gtgaacctgc	caaagaaacc	1980
gtgagagctc	ttcggggccc	tgctttgtgc	agactctatt	cccacagctc	agaagctggg	2040
agtccacacc	gctgagctga	actgacaggc	cagtgggggg	caggggtgcg	cctcctctgc	2100
cctgcccacc	agcctgtgat	ttgatggggt	cttcattgtc	cagaaatacc	tcctcccgtc	2160
gactgcccc	gagcctgaaa	gtctcaccct	tggagccac	cttgaatta	agggcgtgcc	2220
tcagccacaa	atgtgacca	ggatacagag	tggtgctgtc	ctcaggagg	tccgatctgg	2280
aacacatatt	ggaattgggg	ccaactccaa	tatagggtgg	gtaaggcctt	ataatgtaaa	2340
gagcatataa	tgtaaagggc	tttagagtga	gacagacctg	gattaaaatc	tgccatttaa	2400
ttagctgcat	atcaccttag	ggtacagcac	ttaacgaat	ctgcctcaat	ttcttcatct	2460
gtcaaatgga	accaattctg	cttggctaca	gaattattgt	gaggataaaa	tcatatataa	2520
aatgcccagc	atga					2534
<210> 8						
<211> 2534						
<212> DNA						
<213> 人类(Homo sapiens)						
<400> 8						
tcattgctggg	cattttatat	atgattttat	cctcacaata	attctgtagc	caagcagaat	60
tggttccatt	tgacagatga	agaaattgag	gcagattgcg	ttaagtgtg	taccctaagg	120
tgatatgcag	ctaattaaat	ggcagatttt	aatccaggtc	tgtctcactc	taaagccctt	180
tacattatat	gctctttaca	ttataaggcc	ttaccacccc	tatattggag	ttggccccaa	240

ttccaatatg	tgttccagat	cggacctccc	tgaggacagc	aacactctgt	atcctgggtc	300
acatttgttg	ctgaggcacg	cccttaattc	caaggtgggc	tccaagggtg	agactttcag	360
gctctggggc	agtcagcggg	aggaggtatt	tctggacaat	gaagacccca	tcaaatcaca	420
ggctgggtggg	cagggcagag	gaggcgcacc	cctgcccccc	actggcctgt	cagttcagct	480
cagcgggtgtg	gactcccagc	ttctgagctg	tgggaataga	gtctgcacaa	cgcagggccc	540
cgaagagctc	tcacggtttc	tttggcaggt	tcactgggtg	tggggcaccg	agtgtcctcc	600
ccagccaggg	cagagctggt	ggcaagccca	gggcacttct	cgctgctcta	gcccaggcag	660
cccctcctct	gggcctgggc	ggagaggtta	atttggggaa	tggacacaaa	gagggaggat	720
cgaagagtca	gagcctcagg	aatgcccagc	cagagcagtt	cagacattga	gaggagaagc	780
tggctctgag	gaagatttat	ttgctctgag	gctctgcata	ccccagccat	ccccccagag	840
cctctccctg	tggggaacac	aggacacagg	cagagtctct	cccacagctt	gcattctgtcc	900
cctgaacagg	gcaacctgga	cgccaggctg	gatggagggg	agaaggcgat	gcagccgcaa	960
tggtagtctc	catggtgtgt	gaggagccgg	cacctgctct	cacacgatgc	catcaaagcc	1020
ctgcaggcca	cacttcttgc	cggccacctg	gcacccgaat	ctcagtgttt	cctgcacgct	1080
cctccccctg	gagaggctga	agatgacgga	ggcattgaag	gtgtctccag	ctcccagtgt	1140
atccaccacg	cggggtggcg	ggaaagcatc	cgagtggagc	aatttgccat	cagggcccag	1200
ggcgtcggcg	ccctcctcag	cccaggcaca	gacaagcaca	gcccccttcc	tcacacgacc	1260
atacaagccc	ctcaaggctt	cctctgctga	ctggaacccc	aagtgtttgg	ccacatcttt	1320
gctgacaaac	accacgtctc	cgtagccaaa	cagctggaag	agctcctctc	gtggcttctc	1380
cacctccacg	gacacccgga	tcttctgctc	tggaggctgc	ctggtgttgt	gtgcgtctat	1440
ccgctgcagc	atcttcacct	gctccgatgc	gttccggccc	tcaatgtgga	tccacttgaa	1500
ctgggtcaga	tcaaccttct	caaagtctgt	agcagacaca	tctggcaggc	tcgtgtcatg	1560
gagcacaatg	gtacggttgc	cattggagtt	gttgatgatg	cagcaggagc	tgggggtgtc	1620
ccccttgctc	tgccaggcca	cctgagacac	gtccacgccc	cgccgcctga	agtcggccac	1680
caggaagctg	tcatagtata	ggatggtgcg	gctaccactg	gcctcgttga	tgatgaccgt	1740
ggcgatgggg	acggagcctg	tggctctgaa	gactgtgtag	cgtaggtcca	cagaatagcg	1800
gcggagggtca	tccaggacaa	aactgtcagc	aacatggcca	ggagccattg	agcccatgaa	1860
ggcacagggg	gctccgagca	gggagagaac	ggtgcaggag	ttggacgcgt	tgctccgcg	1920
ctgccatctc	tgggacaaac	accttatctc	cgagtccctc	ttagggtagt	tgtccaccag	1980
gctgatgacg	tccagcacca	ctagccccac	gcacaggatc	tgcttctctt	ccatgaggct	2040
actcccagag	cttcctgccc	gcccggctga	cggggttcct	cccggcctct	gcctcttata	2100
caggaggatg	gtgtccccgc	tcccagctgc	cctggctcct	cctccgcgtg	ggagctcctc	2160
ctccaggagg	ccacctgcag	cggccagggg	tgcagggaac	gaaaggagca	gggcccttcc	2220
tcgcgacacc	cgaagacccg	agcgggtcta	ggaaagccaa	cccagaggtc	ttgggtccccg	2280
gtcttcccgt	agcaggttgc	ctgggcctgc	agatggcaac	gcctcccact	tctcagcett	2340
agtttccctg	cttgtcagat	ggactcacag	ctgatgcaaa	ccttttttaa	gcgcggctaa	2400
gcgatctcga	gaatgcaaag	agaaaatgcg	ctacttgccc	cgcactctcc	tgcacctgcg	2460
tctccgactc	ccgacccggg	acacgcgagg	tacagctggg	cctcgcattct	gcagccctgc	2520
ctgaagcccc	cggt					2534

<210> 9

<211> 2531

<212> DNA

<213> 人类(Homo sapiens)

<400> 9

```

accgcgggct tcaggcaggg ctgcagatgc gaggcccagc tgtacctgc gtgtcccggg      60
tcgggagtcg gagacgcagg tgcaggagag tgcggggcaa gtagcgcatt ttctctttgc      120
attctcgaga tcgcttagcc gcgctttaaa aaggtttgca tcagctgtga gtccatctga      180
caagcgagga aactaaggct gagaagtggg aggcgttgcc atctgcaggc ccaggcaacc      240
tgctacggga agaccgggga ccaagacctc tgggttggtc ttccatagacc cgctcgggtc      300
ttcgggtgtc gcgaggaagg gccctgtctc tttcgttccc tgcacccctg gccgtgcag      360
gtggctccct ggaggaggag ctcccacgcg gaggaggagc cagggcagct gggagcgggg      420
acaccatcct cctggataag aggcagaggc cgggaggaaac cccgtcagcc gggcggggcag      480
gaagctctgg gagtagcctc atggaagaga agcagatcct gtgcgtgggg ctagtggtgc      540
tggaagtcat cagcctgggt gacaagtacc ctaaggagga ctcggagata aggtgtttgt      600
cccagagatg gcagcgcgga ggcaacgcgt ccaactcctg caccgttctc tccctgctcg      660
gagccccctg tgccttcatg ggctcaatgg ctcttgcca tgttgctgat tttgtcctgg      720
atgacctccg ccgctattct gtggacctac gctacacagt ctttcagacc acaggctccg      780
tccccatcgc cacggctatc atcaacgagg ccagtggtag ccgcaccatc ctatactatg      840
acagcttcct ggtggccgac ttcaggcggc ggggcgtgga cgtgtctcag gtggcctggc      900
agagcaaggg ggacaccccc agtcctgtct gcatcatcaa caactccaat ggcaaccgta      960
ccattgtgct ccatgacacg agcctgccag atgtgtctgc tacagacttt gagaaggttg     1020
atctgaccca gttcaagtgg atccacattg agggccggaa cgcctcggag caggtgaaga     1080
tgctgcagcg gatagacgca cacaacacca ggcagcctcc agagcagaag atccgggtgt     1140
ccgtggagggt ggagaagcca cgagaggagc tcttcagct gtttggttac ggagacgtgg     1200
tgtttgtcag caaagatgtg gccaagcact tggggttcca gtcagcagag gaagccttga     1260
ggggcttgta tggctgtgtg aggaaagggg ctgtgcttgt ctgtgcctgg gctgaggagg     1320
gcgccgacgc cctgggccct gatggcaaat tgctccactc ggatgctttc ccgccacccc     1380
gcgtgggtgga tacactggga gctggagaca cttcaatgc ctccgtcatc ttcagcctct     1440
cccaggggag gagcgtgcag gaagcactga gattcgggtg ccagggtggc ggcaagaagt     1500
gtggcctgca gggctttgat ggcatcgtgt gagagcaggt gccggctcct cacacaccat     1560
ggagactacc attgcggtg catcgcttc tccctccat ccagcctggc gtccaggttg     1620
ccctgttcag gggacagatg caagctgtgg ggaggactct gcctgtgtcc tgtgttcccc     1680
acagggagag gctctggggg gatggctggg ggatgcagag cctcagagca aataaatctt     1740
cctcagagcc agcttctcct ctcaatgtct gaactgctct ggctgggcat tctgagget     1800
ctgactcttc gatcctccct ctttgtgtcc attccccaaa ttaacctctc cgcccagccc     1860
cagaggaggg gctgcctggg ctagagcagc gagaagtgcc ctgggcttgc caccagctct     1920
gccctggctg gggaggacac tcggtgcccc acaccagtg aacctgccaa agaaaccgtg     1980
agagctcttc ggggccctgc gttgtgcaga ctctattccc acagctcaga agctgggagt     2040

```

ccacaccgct	gagctgaact	gacaggccag	tggggggcag	gggtg'gcct	cctctgcct	2100
gccaccagc	ctgtgatttg	atggggtctt	cattgtccag	aaatacctcc	tcccgtgac	2160
tgccccagag	cctgaaagtc	tcacccttgg	agccacactt	ggaattaagg	gcgtgcctca	2220
gccacaaatg	tgaccagga	tacagagtgt	tgctgtcctc	agggaggtcc	gatctggaac	2280
acatatgtga	attggggcca	actccaatat	agggtgggta	aggccttata	atgtaaagag	2340
catataatgt	aaagggcttt	agagtggagc	agacctggat	taaaatctgc	catttaatta	2400
gctgcatatc	accttaggg	acagcactta	acgcaatctg	cctcaatttc	ttcatctgtc	2460
aaatggaacc	aattctgctt	ggctacagaa	ttattgtgag	gataaaatca	tatataaaat	2520
gccagcatg	a					2531

<210> 10

<211> 2531

<212> DNA

<213> 人类(Homo sapiens)

<400> 10

tcatgctggg	cattttatat	atgattttat	cctcacaata	attctgtagc	caagcagaat	60
tggttccatt	tgacagatga	agaaattgag	gcagattgcg	ttaagtgtg	taccctaagg	120
tgatatgcag	ctaattaaat	ggcagatttt	aatccaggtc	tgtctcactc	taaagccctt	180
tacattatat	gctctttaca	ttataaggcc	ttaccacccc	tatattggag	ttggccccaa	240
ttccaatatg	tgttccagat	cggacctccc	tgaggacagc	aacactctgt	atcctgggtc	300
acatttgtgg	ctgaggcacg	cccttaattc	caaggtgggc	tccaagggtg	agactttcag	360
gctctggggc	agtcagcggg	aggaggtatt	tctggacaat	gaagacccca	tcaaatcaca	420
ggctgggtggg	cagggcagag	gaggcgcacc	cctgcccccc	actggcctgt	cagttcagct	480
cagcgggtgtg	gactcccagc	ttctgagctg	tgggaataga	gtctgcacaa	cgcagggccc	540
cgaagagctc	tcacggtttc	tttggcaggt	tactgggtg	tggggcaccg	agtgtcctcc	600
ccagccaggg	cagagctggg	ggcaagccca	gggcacttct	cgctgctcta	gccagggcag	660
cccctcctct	gggcctgggc	ggagagggtta	atttggggaa	tggacacaaa	gagggaggat	720
cgaagagtca	gagcctcagg	aatgcccagc	cagagcagtt	cagacattga	gaggagaagc	780
tggtctctgag	gaagatttat	ttgctctgag	gctctgcata	ccccagccat	ccccccagag	840
cctctccctg	tggggaacac	aggacacagg	cagagtcttc	cccacagctt	gcattctgtc	900
cctgaacagg	gcaacctgga	cgccaggctg	gatggagggg	agaaggcgat	gcagccgcaa	960
tggtagtctc	catggtgtgt	gaggagccgg	cacctgctct	cacacgatgc	catcaaagcc	1020
ctgcaggcca	cacttcttgc	cggccacctg	gcacccgaat	ctcagtgtct	cctgcacgct	1080
cctccccctg	gagaggctga	agatgacgga	ggcattgaag	gtgtctccag	ctcccagttg	1140
atccaccacg	cggggtggcg	ggaaagcatc	cgagtggagc	aatttgccat	cagggcccag	1200
ggcgtcggcg	ccctcctcag	cccaggcaca	gacaagcaca	gcccccttcc	tcacacgacc	1260
atacaagccc	ctcaaggctt	cctctgtctg	ctggaacccc	aagtgtttgg	ccacatcttt	1320
gctgacaaac	accacgtctc	cgtagccaaa	cagctggaag	agctcctctc	gtggcttctc	1380
cacctccacg	gacacccgga	tcttctgtct	tggaggtgc	ctggtgttgt	gtgcgtctat	1440
ccgctgcagc	atcttcacct	gctccgatgc	gttccggccc	tcaatgtgga	tccacttgaa	1500

ctgggtcaga tcaaccttct caaagtctgt agcagacaca tctggcaggc tcgtgtcatg	1560
gagcacaatg gtacggttgc cattggagtt gttgatgatg cagcaggagc tgggggtgtc	1620
ccccttgctc tgccaggcca cctgagacac gtccacgccc cgccgcctga agtcggccac	1680
caggaagctg tcatagtata ggatggtgcg gctaccactg gcctcgttga tgatgaccgt	1740
ggcgatgggg acggagcctg tggctctgaaa gactgtgtag cgtaggtcca cagaatagcg	1800
gcggagggtca tccaggacaa aatcagcaac atggccagga gccattgagc ccatgaaggc	1860
acagggggct ccgagcaggg agagaacggt gcaggagttg gacgcgttgc ctccgcgctg	1920
ccatctcttg gacaaacacc ttatctccga gtctctctta gggacttgt ccaccaggct	1980
gatgacgtcc agcaccacta gccccacgca caggatctgc ttctcttcca tgaggctact	2040
cccagagctt cctgcccgcg cggtgacgg ggttctctcc ggctcttgcc tcttatccag	2100
gaggatggtg tccccgctcc cagctgcctt ggctctctct ccgcgtggga gctctctctc	2160
cagggagcca cctgcagcgg ccaggggtgc agggaaacgaa aggagcaggg cccttctctg	2220
cgacacccga agacccgagc gggctctagga aagccaaccc agaggtcttg gtccccggtc	2280
ttcccgtagc aggttgctg ggcctgcaga tggcaacgcc tcccacttct cagccttagt	2340
ttcctcgctt gtcagatgga ctacagctg atgcaaacct ttttaaagcg cggctaagcg	2400
atctcgagaa tgcaaagaga aaatgcgcta cttgccccgc actctctgac acctgcgtct	2460
ccgactcccg acccgggaca cgcgaggtag agctgggcct cgcatctgca gccctgcctg	2520
aagcccgcg t	2531

<210> 11

<211> 1864

<212> DNA

<213> 人类(Homo sapiens)

<400> 11

accgcgggct tcaggcaggg ctgcagatgc gaggcccagc tgtacctgc gtgtcccggg	60
tcgggagtcg gagacgcagg tgcaggagag tgcggggcaa gtagcgcat tctctttgc	120
attctcgaga tcgcttagcc gcgctttaa aaggtttgca tcagctgtga gtccatctga	180
caagcgagga aactaaggct gagaagtggg aggcgttgcc atctgcaggc ccaggcaacc	240
tgctacggga agaccgggga ccaagacctc tgggttggtc ttcttagacc cgctcgggtc	300
ttcgggtgtc gcgaggaagg gccctgctcc tttcgttccc tgcacccctg gccgtgcag	360
gtggctccct ggaggaggag ctcccacgcg gaggaggagc cagggcagct gggagcgggg	420
acaccatcct cctggataag aggagaggc cgggaggaac cccgtcagcc gggcgggcag	480
gaagctcttg gagtagcctc atggaagaga agcagatcct gtgcgtgggg ctagtggtgc	540
tggacgtcat cagcctggtg gacaagtacc ctaaggagga ctcgagata aggtgtttgt	600
cccagagatg gcagcgcgga ggcaacgcgt ccaactcctg caccgttctc tcctgctcg	660
gagccccctg tgccttcatg ggtcaatgg ctctggcca tgttgctgac agttttgtcc	720
tggatgacct ccgcgctat tctgtggacc tacgtacac agtctttcag accacaggt	780
ccgtcccat cgccacggtc atcatcaacg aggccagtgg tagccgcacc atcctatact	840
atgacaggag cctgccagat gtgtctgcta cagactttga gaaggttgat ctgaccagt	900
tcaagtggat ccacattgag ggccggaacg catcgagca ggtgaagatg ctgcagcgga	960

tagacgcaca	caacaccagg	cagcctccag	agcagaagat	ccgggtgtcc	gtggaggtgg	1020
agaagccacg	agaggagctc	ttccagctgt	ttggctacgg	agacgtggtg	ggtgccccat	1080
tcagcctctc	tttgccactt	ccagctaatt	tggttcttaa	agggagccag	aatcctttta	1140
tcctgcctac	cacaattgga	atagtggttc	ctggtttggt	ggtgtttgaa	gatgggggat	1200
gggggttaaa	gcaaagaagt	agacccttag	ccttgggctc	cagtgcaggc	ctcagcagtg	1260
agcaaggagt	agaatgtctc	caccccaggt	gggtgcatag	gtgtaagaat	gcccagaggg	1320
cttgggtagg	gcttaaacag	ccacagggca	agcctgtgtg	gaagcatctc	ctctctgggg	1380
ctccccagtc	ttttcctctg	cagaatgagg	gcacacaact	gttctctgag	gtttcttcca	1440
actcaggggt	gtctggcagg	ttgtgggggc	tgctagggtg	agggaagggt	gggaaggaga	1500
cttgcattgag	tctctttttg	aaaaggctgg	atgtaaattg	aatttgggaa	gtaatcccag	1560
catcatagca	gaagtgtggt	ggagaccatc	cagccaaggt	cctcaacctt	gtgacttgct	1620
ctcaaccttg	gctgcatatt	aaaaaagatg	aatgcaggcc	aagtgtagtg	gctcacactt	1680
gtaatcccag	agctttggga	agctgaggta	ggaggattgc	ttgatgccag	gagtccaaga	1740
ccagcctgga	caacatagca	agaccctgtg	ctctatgaaa	ataaattagg	ccaagagcag	1800
tgactcatac	ctgtaatccc	agcaccttgg	gaggccaatg	caggaggatc	acttcagcca	1860
gtca						1864

<210> 12

<211> 1864

<212> DNA

<213> 人类(Homo sapiens)

<400> 12

tgactggctg	aagtgatcct	cctgcattgg	cctcccaagg	tgctgggatt	acaggtatga	60
gtcactgctc	ttggcctaata	ttattttcat	agagacaggg	gtcttgctat	gttgtccagg	120
ctggctcttg	actcctggca	tcaagcaatc	ctcctacctc	agcttcccaa	agctctggga	180
ttacaagtgt	gagccactac	acttggcctg	cattcatctt	ttttaatatg	cagccaaggt	240
tgaggacaag	tcacaagggt	gaggaccttg	gctggatggt	ctccaaccaa	cttctgctat	300
gatgctggga	ttacttccca	aattccattt	acatccagcc	ttttcaaaaa	gagactcatg	360
caagtctcct	tcccaccctt	ccctcaccct	agcagccccc	acaacctgcc	agacaccctt	420
gagttggaag	aaacctcaga	gaacagttgt	gtgccctcat	tctgcagagg	aaaagactgg	480
ggagccccag	agaggagatg	cttcacacac	ggcttgccct	gtggctgttt	aagccctacc	540
caagccctct	gggcattctt	acacctatgc	accacctggg	ggtggagaca	ttctactcct	600
tgctcactgc	tgaggcctgc	actggagccc	aaggctaggg	gtctacttct	ttgctttaac	660
ccccatcccc	catcttcaaa	caccacaaa	ccaggaacca	ctattccaat	tgtggtaggc	720
aggataaaaag	gattctggct	ccctttaaga	accaaattag	ctggaagtgg	caaagagagg	780
ctgaatgggg	caccaccac	gtctccgtag	ccaaacagct	ggaagagctc	ctctcgtggc	840
ttctccacct	ccacggacac	ccggtatctt	tgctctggag	gctgcctggt	gttgtgtgcg	900
tctatccgct	gcagcatctt	cacctgtccc	gatgcgttcc	ggccctcaat	gtggatccac	960
ttgaactggg	tcagatcaac	cttctcaaag	tctgtagcag	acacatctgg	caggctcctg	1020
tcatagtata	ggatggtgcg	gctaccactg	gcctcgttga	tgatgaccgt	ggcgatgggg	1080

acggagcctg	tggctctgaaa	gactgtgtag	cgtaggtcca	cagaatagcg	gcggaggtca	1140
tccaggacaa	aactgtcagc	aacatggcca	ggagccattg	agcccatgaa	ggcacagggg	1200
gctccgagca	gggagagaac	ggtgcaggag	ttggacgcgt	tgccctccgcg	ctgccatctc	1260
tgggacaaac	accttatctc	cgagtcctcc	ttagggtagt	tgtccaccag	gctgatgacg	1320
tccagcacca	ctagccccac	gcacaggatc	tgctttctctt	ccatgaggct	actcccagag	1380
cttcctgccc	gcccggctga	cggggttcct	cccggcctct	gcctcttata	caggaggatg	1440
gtgtccccgc	tcccagctgc	cctggctcct	cctccgcgtg	ggagctcctc	ctccagggag	1500
ccacctgcag	cggccagggg	tgcagggaac	gaaaggagca	gggcccttcc	tcgcgacacc	1560
cgaagacccg	agcgggtcta	ggaaagccaa	cccagaggtc	ttggtccccg	gtcttcccgt	1620
agcaggttgc	ctgggcctgc	agatggcaac	gcctcccact	tctcagcctt	agtttctctg	1680
cttgtcagat	ggactcacag	ctgatgcaaa	ccttttttaa	gcgcggctaa	gcgatctcga	1740
gaatgcaaag	agaaaaatgcg	ctacttgccc	cgcactctcc	tgcacctgcg	tctccgactc	1800
ccgacccggg	acacgcgagg	tacagctggg	cctcgcactc	gcagccctgc	ctgaagcccc	1860
cggt						1864

<210> 13

<211> 1829

<212> DNA

<213> 人类(Homo sapiens)

<400> 13

ggcccagctg	tacctcgcgt	gtcccgggtc	gggagtcgga	gacgcaggtg	caggagagtg	60
cggggcaagt	agcgcatttt	ctctttgcat	tctcgagatc	gcttagccgc	gctttaaaaa	120
ggtttgcatc	agctgtgagt	ccatctgaca	agcgaggaaa	ctaaggctga	gaagtgggag	180
gcgttgccat	ctgcaggccc	aggcaacctg	ctacgggaag	accggggacc	aagacctctg	240
ggttggcttt	cctagacccg	ctcgggtctt	cgggtgtcgc	gaggaagggc	cctgctcctt	300
tcgttccctg	cacccctggc	cgctgcaggt	ggctccctgg	aggaggagct	cccacgcgga	360
ggaggagcca	gggcagctgg	gagcggggac	accatcctcc	tggataagag	gcagaggccg	420
ggaggaaccc	cgtcagccgg	gcgggcagga	agctctggga	gtagcctcat	ggaagagaag	480
cagatcctgt	gcgtggggct	agtgggtctg	gacgtcatca	gcctgggtga	caagtaccct	540
aaggaggact	cggagataag	gtgtttgtcc	cagagatggc	agcgcgagg	caacgcgtcc	600
aactcctgca	ccgttctctc	cctgctcgga	gccccctgtg	ccttcatggg	ctcaatggct	660
cctggccatg	ttgctgactt	cctggtggcc	gacttcaggc	ggcggggcgt	ggacgtgtct	720
caggtggcct	ggcagagcaa	gggggacacc	cccagctcct	gctgcatcat	caacaactcc	780
aatggcaacc	gtaccattgt	gctccatgac	acgagcctgc	cagatgtgtc	tgctacagac	840
tttgagaagg	ttgatctgac	ccagttcaag	tggatccaca	ttgagggccg	gaacgcatcg	900
gagcaggtga	agatgctgca	gcggatagac	gcacacaaca	ccaggcagcc	tccagagcag	960
aagatccggg	tgtccgtgga	ggtggagaag	ccacgagagg	agctcttcca	gctgtttggc	1020
tacggagacg	tgggtgggtg	cccattcagc	ctctctttgc	cacttccagc	taatttggtt	1080
cttaaaggga	gccagaatcc	ttttatcctg	cctaccacaa	ttggaatagt	ggttcctggt	1140
ttggtggtgt	ttgaagatgg	gggatggggg	ttaaagcaaa	gaagtagacc	cctagccttg	1200

ggctccagtg	caggcctcag	cagttagcaa	ggagtagaat	gtctccaccc	caggtgggtg	1260
cataggtgta	agaatgccc	gagggcttgg	gtagggctta	aacagccaca	gggcaagcct	1320
gtgtggaagc	atctcctctc	tggggctccc	cagtcttttc	ctctgcagaa	tgagggcaca	1380
caactgttct	ctgaggtttc	ttccaactca	ggggtgtctg	gcaggttgtg	ggggctgcta	1440
gggtgaggg	aggggtggaa	ggagacttgc	atgagtctct	ttttgaaaag	gctggatgta	1500
aatggaattt	gggaagtaat	cccagcatca	tagcagaagt	tggttggaga	ccatccagcc	1560
aaggtcctca	accttgtgac	ttgtcctcaa	ccttggctgc	atattaaaaa	agatgaatgc	1620
aggccaagtg	tagtggctca	cacttgtaat	cccagagctt	tgggaagctg	aggtaggagg	1680
attgcttgat	gccaggagtc	caagaccagc	ctggacaaca	tagcaagacc	cctgtctcta	1740
tgaaaataaa	ttaggccaag	agcagtgact	catactgta	atcccagcac	cttgggaggc	1800
caatgcagga	ggatcacttc	agccagtca				1829
<210> 14						
<211> 1829						
<212> DNA						
<213> 人类(Homo sapiens)						
<400> 14						
tgactggctg	aagtgatcct	cctgcattgg	cctcccaagg	tgctgggatt	acaggtatga	60
gtcactgctc	ttggccta	ttattttcat	agagacaggg	gtcttgctat	gttgtccagg	120
ctggctcttg	actcctggca	tcaagcaatc	ctcctacctc	agcttcccaa	agctctggga	180
ttacaagtgt	gagccactac	acttggcctg	cattcatctt	ttttaatatg	cagccaaggt	240
tgaggacaag	tcacaagggt	gaggaccttg	gctggatggt	ctccaaccaa	cttctgctat	300
gatgctggga	ttacttccca	aattccattt	acatccagcc	ttttcaaaaa	gagactcatg	360
caagtctcct	tcccaccctt	ccctcaccct	agcagccccc	acaacctgcc	agacaccctt	420
gagttggaag	aaacctcaga	gaacagttgt	gtgccctcat	tctgcagagg	aaaagactgg	480
ggagccccag	agaggagatg	cttccacaca	ggcttgccct	gtggctgttt	aagccctacc	540
caagccctct	gggcattctt	acacctatgc	accacactgg	ggtggagaca	ttctactcct	600
tgctcactgc	tgaggcctgc	actggagccc	aaggctaggg	gtctacttct	ttgctttaac	660
ccccatcccc	catcttcaaa	caccacaaa	ccaggaacca	ctattccaat	tgtggtaggc	720
aggataaaaag	gattctggct	ccctttaaga	accaaattag	ctggaagtgg	caaagagagg	780
ctgaatgggg	caccaccac	gtctccgtag	caaacagct	ggaagagctc	ctctcgtggc	840
ttctccacct	ccacggacac	ccggatcttc	tgctctggag	gctgcctggg	gttgtgtgcg	900
tctatccgct	gcagcatctt	cacctgtctc	gatgcgttcc	ggccctcaat	gtggatccac	960
ttgaactggg	tcagatcaac	cttctcaaag	tctgtagcag	acacatctgg	caggctcgtg	1020
tcatggagca	caatggtacg	gttgccattg	gagttgttga	tgatgcagca	ggagctgggg	1080
gtgtccccct	tgctctgcca	ggccacctga	gacacgtcca	cgcgcccgcc	cctgaagtcg	1140
gccaccagga	agtcagcaac	atggccagga	gccattgagc	ccatgaaggc	acagggggct	1200
ccgagcaggg	agagaacggt	gcaggagttg	gacgcgttgc	ctccgcgtg	ccatctctgg	1260
gacaaacacc	ttatctccga	gtcctcctta	gggtacttgt	ccaccaggct	gatgacgtcc	1320
agcaccacta	gccccacgca	caggatctgc	ttctcttcca	tgaggctact	cccagagctt	1380

cctgccccgcc	cggctgacgg	ggttcctccc	ggcctctgcc	tcttatccag	gaggatggtg	1440
tccccgctcc	cagctgccct	ggctcctcct	ccgcgtggga	gctcctcctc	caggagacca	1500
cctgcagcgg	ccaggggtgc	agggaacgaa	aggagcaggg	cccttcctcg	cgacacccga	1560
agacccgagc	gggtctagga	aagccaaccc	agaggtcttg	gtccccggtc	ttcccgtagc	1620
aggttgccctg	ggcctgcaga	tggcaacgcc	tcccacttct	cagccttagt	ttcctcgctt	1680
gtcagatgga	ctcacagctg	atgcaaacct	ttttaagcg	cggctaagcg	atctcgagaa	1740
tgcaaagaga	aaatgcgcta	cttgccccgc	actctcctgc	acctgcgtct	ccgactccccg	1800
acccgggaca	cgcgaggtag	agctggggcc				1829
<210> 15						
<211> 1861						
<212> DNA						
<213> 人类(Homo sapiens)						
<400> 15						
accgcgggct	tcaggcaggg	ctgcagatgc	gaggcccagc	tgtacctcgc	gtgtccccgg	60
tcgggagtcg	gagacgcagg	tgcaggagag	tgcggggcaa	gtagcgcatt	ttctctttgc	120
attctcgaga	tcgcttagcc	gcgctttaa	aaggtttgca	tcagctgtga	gtccatctga	180
caagcgagga	aactaaggct	gagaagtggg	aggcgttgcc	atctgcaggc	ccaggcaacc	240
tgctacggga	agaccgggga	ccaagacctc	tgggttggtc	ttcctagacc	cgctcgggtc	300
ttcgggtgtc	gcgaggaagg	gccctgctcc	tttcgttccc	tgcaccctcg	gccgtgcag	360
gtggctccct	ggaggaggag	ctccacgcg	gaggaggagc	cagggcagct	gggagcgggg	420
acaccatcct	cctggataag	aggcagaggc	cgggaggaac	cccgtcagcc	gggcgggcag	480
gaagctctgg	gagtagcctc	atggaagaga	agcagatcct	gtgcgtgggg	ctagtgggtc	540
tggacgtcat	cagcctggtg	gacaagtacc	ctaaggagga	ctcggagata	aggtgtttgt	600
cccagagatg	gcagcgcgga	ggcaacgcgt	ccaactcctg	caccgttctc	tcctgtctcg	660
gagccccctg	tgccttcatg	ggctcaatgg	ctcctggcca	tgttgctgat	tttgtcctgg	720
atgacctccg	ccgctattct	gtggacctac	gctacacagt	ctttcagacc	acaggctccg	780
tccccatcgc	cacggctatc	atcaacgagg	ccagtggtag	ccgcaccatc	ctatactatg	840
acaggagcct	gccagatgtg	tctgctacag	actttgagaa	ggttgatctg	accagtttca	900
agtggatcca	cattgagggc	cggaaacgat	cggagcaggt	gaagatgctg	cagcggatag	960
acgcacacaa	caccaggcag	cctccagagc	agaagatccg	ggtgtccgtg	gaggtggaga	1020
agccacgaga	ggagctcttc	cagctgtttg	gctacggaga	cgtgggtggg	gccccattca	1080
gcctctcttt	gccacttcca	gctaatttgg	ttcttaaagg	gagccagaat	ccttttatcc	1140
tgcttaccac	aattggaata	gtggttctctg	gtttggtggt	gtttgaagat	gggggatggg	1200
ggttaaagca	aagaagtaga	cccctagcct	tgggtccag	tgcaggcctc	agcagtgagc	1260
aaggagtaga	atgtctccac	cccaggtggg	tgcataagtg	taagaatgcc	cagagggttt	1320
gggtagggct	taaacagcca	cagggaagc	ctgtgtggaa	gcattctctc	tctggggctc	1380
cccagtcttt	tcctctgcag	aatgagggca	cacaactgtt	ctctgaggtt	tcttccaact	1440
caggggtgtc	tggcaggttg	tgggggctgc	tagggtgagg	gaagggtggg	aaggagactt	1500
gcattgagct	ctttttgaaa	aggctggatg	taaatggaat	ttgggaagta	atcccagcat	1560

catagcagaa gttgggttga gaccatccag ccaaggtcct caaccttgtg acttgtcctc	1620
aaccttggct gcatattaaa aaagatgaat gcaggccaag tgtagtggct cacacttgta	1680
atcccagagc tttgggaagc tgaggtagga ggattgcttg atgccaggag tccaagacca	1740
gcctggacaa catagcaaga cccctgtctc tatgaaaata aattaggcca agagcagtga	1800
ctcataacctg taatcccagc accttgggag gccaatgcag gaggatcact tcagccagtc	1860
a	1861

<210> 16

<211> 1861

<212> DNA

<213> 人类(Homo sapiens)

<400> 16

tgactggctg aagtgatcct cctgcattgg cctcccaagg tgctgggatt acaggtatga	60
gtcactgctc ttggcctaata ttattttcat agagacaggg gtcttgctat gttgtccagg	120
ctggctcttg actcctggca tcaagcaatc ctctacctc agcttcccaa agctctggga	180
ttacaagtgt gagccactac acttggcctg cattcatctt ttttaatatg cagccaaggt	240
tgaggacaag tcacaagggt gaggacctg gctggatggt ctccaaccaa cttctgctat	300
gatgctggga ttacttccca aattccattt acatccagcc ttttcaaaaa gagactcatg	360
caagtctcct tcccaccctt ccctcaccct agcagccccc acaacctgcc agacaccct	420
gagttggaag aaacctcaga gaacagttgt gtgccctcat tctgcagagg aaaagactgg	480
ggagccccag agaggagatg cttccacaca ggcttgccct gtggctgttt aagccctacc	540
caagccctct gggcattctt acacctatgc acccactgg ggtggagaca ttctactcct	600
tgctcactgc tgaggcctgc actggagccc aaggctaggg gtctacttct ttgctttaac	660
ccccatcccc catcttcaaa caccacaaa ccaggaacca ctattccaat tgtggtaggc	720
aggataaaaag gattctggct ccctttaaga accaaattag ctggaagtgg caaagagagg	780
ctgaatgggg caccaccac gtctccgtag ccaaacagct ggaagagctc ctctcgtggc	840
ttctccacct ccacggacac ccggtcttc tgctctggag gctgcctggg gttgtgtgcg	900
tctatccgct gcagcatctt cacctgctcc gatgcgttcc ggccctcaat gtggatccac	960
ttgaactggg tcagatcaac cttctcaaag tctgtagcag acacatctgg caggctcctg	1020
tcatagtata ggatggtgcg gctaccactg gcctcgttga tgatgacctg ggcatgggg	1080
acggagcctg tggctctgaaa gactgtgtag cgtaggtcca cagaatagcg gcggaggtca	1140
tccaggacaa aatcagcaac atggccagga gccattgagc ccatgaaggc acagggggct	1200
ccgagcaggg agagaacggt gcaggagttg gacgcgttgc ctccgcgtg ccatctctgg	1260
gacaaacacc ttatctccga gtctcctta gggtaacttg ccaccaggct gatgacgtcc	1320
agcaccacta gccccacgca caggatctgc ttctcttcca tgaggctact ccagagctt	1380
cctgcccgcc cggctgacgg ggttcctccc ggctctgcc tcttatccag gaggatggtg	1440
tccccgtcc cagctgccct ggtcctcct ccgcgtggga gctcctctc caggagacca	1500
cctgcagcgg ccaggggtgc agggaaacgaa aggagcaggg cccttctctg cgacaccga	1560
agacccgagc gggctctagga aagccaaccc agaggtcttg gtccccggtc ttcccgtagc	1620
aggttgcctg ggctgcaga tggcaacgcc tcccattct cagccttagt ttctctgctt	1680

gtcagatgga ctcacagctg atgcaaacct ttttaaagcg cggctaagcg atctcgagaa	1740
tgcaaagaga aaatgcgcta cttgccccgc actctcctgc acctgcgtct ccgactcccc	1800
acccgggaca cgcgaggtag agctgggcct cgcatctgca gccctgcctg aagccccg	1860
t	1861
<210> 17	
<211> 2387	
<212> DNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 17	
aggcagggtc gcagatgcga ggcccagctg tacctcgcgt gtcccgggtc gggagtcgga	60
gacgcagggt caggagagtg cggggcaagt agcgcatctt ctctttgcat tctcgagatc	120
gcttagccgc gctttaaaaa ggtttgcatc agctgtgagt ccatctgaca agcgaggaaa	180
ctaaggctga gaagtgggag gcgttgccat ctgcaggccc aggcaacctg ctacgggaag	240
accggggacc aagacctctg ggttggtctt cctagacctg ctcggtctt cggtgtctgc	300
gaggaagggc cctgctcctt tcgttcctg caccctggc cgctgcaggt ggctccttg	360
aggaggagct cccacgcgga ggaggagcca gggcagctgg gagcggggac accatcctcc	420
tggataagag gcagaggccg ggaggaacct cgtcagccgg gcgggcagga agctctggga	480
gtagcctcat ggaagagaag cagatcctgt gcgtggggct agtggtgctg gacgtcatca	540
gcctgggtga caagtaccct aaggaggact cggagataag gtgtttgtcc cagagatggc	600
agcgcggagg caacgcgtcc aactcctgca ccgttctctc cctgctcgga gccccctgtg	660
ccttcatggg ctcaatggct cctggccatg ttgctgacag tttgtcctg gatgacctcc	720
gccgctattc tgtggacctc cgctacacag tcttcagac cacaggctcc gtccccatcg	780
ccacgggtcat catcaacgag gccagtggta gccgcacct cctatactat gacaggagcc	840
tgccagatgt gtctgttaca gactttgaga aggttgatct gaccagttc aagtggatcc	900
acattgaggg ccggaacgca tcggagcagg tgaagatgct gcagcggata gacgcacaca	960
acaccaggca gcctccagag cagaagatcc ggggtgtccgt ggaggtggag aagccacgag	1020
aggagctctt ccagctgttt ggctacggag acgtgggtgt tgtcagcaaa gatgtggcca	1080
agcacttggg gttccagtc gcagaggaag ccttgagggg cttgtatggt cgtgtgagga	1140
aaggggctgt gcttgtctgt gcctgggctg aggagggcgc cgacgccctg ggccctgatg	1200
gcaaattgct ccaactcgat gctttccgc caccgcgt ggtggataca ctgggagctg	1260
gagacacctt caatgcctcc gtcattctca gcctctccca ggggaggagc gtgcaggaag	1320
cactgagatt cgggtgccag gtggccggca agaagtgtgg cctgcagggc tttgatggca	1380
tcgtgtgaga gcaggtgccg gctcctcaca caccatggag actaccattg cggctgcatc	1440
gccttctccc ctccatccag cctggcgtcc aggttgccct gttcagggga cagatgcaag	1500
ctgtggggag gactctgcct gtgtcctgtg tccccacag ggagaggctc tgggggatg	1560
gctgggggat gcagagcctc agagcaaata aatcttctc agagccagct tctctctca	1620
atgtctgaac tgctctggtt gggcattcct gaggtctga ctcttcgac ctccctcttt	1680
gtgtccattc cccaaattaa cctctccgcc caggcccaga ggaggggctg cctgggctag	1740
agcagcgaga agtgccctgg gcttgccacc agctctgccc tggctgggga ggacactcgg	1800

tgccccacac	ccagtgaacc	tgccaaagaa	accgtgagag	ctcttcgggg	ccctgcgttg	1860
tgcagactct	attcccacag	ctcagaagct	gggagtccac	accgctgagc	tgaactgaca	1920
ggccagtggg	gggcaggggt	gcgctcctc	tgccctgccc	accagcctgt	gatttgatgg	1980
ggtcttcatt	gtccagaaat	acctcctccc	gctgactgcc	ccagagcctg	aaagtctcac	2040
ccttggagcc	caccttggaa	ttaagggcgt	gcctcagcca	caaatgtgac	ccaggataca	2100
gagtgttgct	gtcctcaggg	aggtccgatc	tggaacacat	attggaattg	gggccaactc	2160
caatataggg	tgggtaaggc	cttataatgt	aaagagcata	taatgtaaag	ggcttttagag	2220
tgagacagac	ctggattaaa	atctgccatt	taattagctg	catatcacct	tagggtacag	2280
cacttaacgc	aatctgcctc	aattttcttc	tctgtcaaat	ggaaccaatt	ctgcttggct	2340
acagaattat	tgtgaggata	aaatcatata	taaaatgccc	agcatga		2387

<210> 18

<211> 2387

<212> DNA

<213> 人类(Homo sapiens)

<400> 18

tcatgctggg	cattttatat	atgattttat	cctcacaata	attctgtagc	caagcagaat	60
tggttccatt	tgacagatga	agaaattgag	gcagattgcg	ttaagtgctg	taccctaagg	120
tgatatgcag	ctaattaaat	ggcagatttt	aatccaggtc	tgtctcactc	taaagccctt	180
tacattatat	gctctttaca	ttataaggcc	ttaccacccc	tatattggag	ttggccccaa	240
ttccaatatg	tgttccagat	cggacctccc	tgaggacagc	aacactctgt	atcctgggtc	300
acatttgtgg	ctgaggcacg	cccttaattc	caaggtgggc	tccaagggtg	agactttcag	360
gctctggggc	agtcagcggg	aggaggtatt	tctggacaat	gaagacccca	tcaaatcaca	420
ggctgggtgg	cagggcagag	gaggcgcacc	cctgcccccc	actggcctgt	cagttcagct	480
cagcgggtgt	gactcccagc	ttctgagctg	tgggaataga	gtctgcacaa	cgcagggccc	540
cgaagagctc	tcacggtttc	tttggcaggt	tcactgggtg	tggggcaccg	agtgtcctcc	600
ccagccaggg	cagagctggt	ggcaagccca	gggcacttct	cgctgctcta	gccagggcag	660
cccctcctct	gggcctgggc	ggagagggtta	atttggggaa	tggacacaaa	gagggaggat	720
cgaagagtca	gagcctcagg	aatgcccagc	cagagcagtt	cagacattga	gaggagaagc	780
tggctctgag	gaagatttat	ttgctctgag	gctctgcate	ccccagccat	ccccccagag	840
cctctccctg	tggggaacac	aggacacagg	cagagtccctc	cccacagctt	gcatctgtcc	900
cctgaacagg	gcaacctgga	cgccaggctg	gatggagggg	agaaggcgat	gcagccgcaa	960
tggtagtctc	catggtgtgt	gaggagccgg	cacctgctct	cacacgatgc	catcaaagcc	1020
ctgcaggcca	cacttcttgc	cggccacctg	gcacccgaat	ctcagtgtct	cctgcacgct	1080
cctccccctg	gagaggctga	agatgacgga	ggcattgaag	gtgtctccag	ctcccagtgt	1140
atccaccacg	cgggggtggcg	ggaaagcatc	cgagtggagc	aatttgccat	cagggcccag	1200
ggcgtcggcg	ccctcctcag	cccaggcaca	gacaagcaca	gcccccttcc	tcacacgacc	1260
atacaagccc	ctcaaggett	cctctgctga	ctggaacccc	aagtgttgg	ccacatcttt	1320
gctgacaaac	accacgtctc	cgtagccaaa	cagctggaag	agctcctctc	gtggcttctc	1380
cacctccacg	gacacccgga	tcttctgctc	tggaggctgc	ctggtgttgt	gtgcgtctat	1440

ccgctgcagc atcttcacct gctccgatgc gttccggccc tcaatgtgga tccacttgaa	1500
ctgggtcaga tcaaccttct caaagtctgt agcagacaca tctggcaggc tcctgtcata	1560
gtataggatg gtgcggctac cactggcctc gttgatgatg accgtggcga tggggacgga	1620
gcctgtggtc tgaaagactg tgtagcgtag gtccacagaa tagcggcgga ggtcatccag	1680
gacaaaactg tcagcaacat ggccaggagc cattgagccc atgaaggcac agggggctcc	1740
gagcagggag agaacggtgc aggagttagga cgcgttgccct ccgcgctgcc atctctggga	1800
caaacacctt atctccgagt cctccttagg gtacttgtcc accaggctga tgacgtccag	1860
caccactagc cccacgcaca ggatctgctt ctcttccatg aggctactcc cagagcttcc	1920
tgcccgcccc gctgacgggg ttctctcccg cctctgcctc ttatccagga ggatggtgtc	1980
cccgtccca gctgccctgg ctctctctcc gcgtggggagc tcctctctcca gggagccacc	2040
tgcagcggcc aggggtgcag ggaacgaaag gagcagggcc ctctctcgcg acaccgaag	2100
acccgagcgg gtctaggaaa gccaacccag aggtcttgggt ccccggtctt cccgtagcag	2160
gttgcttggg cctgcagatg gcaacgcctc ccacttctca gccttagttt cctcgcttgt	2220
cagatggact cacagctgat gcaaaccttt ttaaagcgcg gctaagcgat ctcgagaatg	2280
caaagagaaa atgcgctact tgccccgcac tctctgcac ctgcgtctcc gactcccgcac	2340
ccgggacacg cgaggtagag ctgggcctcg catctgcagc cctgcct	2387

<210> 19

<211> 1726

<212> DNA

<213> 人类(Homo sapiens)

<400> 19

accgcgggct tcaggcaggg ctgcagatgc gaggcccagc tgtacctcgc gtgtcccggg	60
tcgggagtcg gagacgcagg tgcaggagag tgcggggcaa gtagcgcatt ttctctttgc	120
attctcgaga tcgcttagcc gcgctttaa aaggtttgca tcagctgtga gtccatctga	180
caagcgagga aactaaggct gagaagtggg aggcgttgcc atctgcaggc ccaggcaacc	240
tgctacggga agaccgggga ccaagacctc tgggttggtt ttcttagacc cgctcgggtc	300
ttcgggtgtc gcgaggaagg gccctgctcc tttcgttccc tgcacccctg gccgtgcag	360
gtggctccct ggaggaggag ctcccacgcg gaggaggagc cagggcagct gggagcgggg	420
acaccatcct cctggataag aggcagaggc cgggaggaac cccgtcagcc gggcgggcag	480
gaagctcttg gagtagcctc atggaagaga agcagatcct gtgcgtgggg ctagtggtgc	540
tggacgtcat cagcctggtg gacaagtacc ctaaggagga ctcggagata aggtgtttgt	600
cccagagatg gcagcgcgga ggcaacgcgt ccaactctg caccgttctc tcctgctcg	660
gagccccctg tgccttcatg ggtcaatgg ctctggcca tgttgctgag agcctgccag	720
atgtgtctgc tacagacttt gagaaggttg atctgacca gttcaagtgg atccacattg	780
agggccggaa cgcatcggag caggtgaaga tgctgcagcg gatagacgca cacaacacca	840
ggcagcctcc agagcagaag atccgggtgt ccgtggaggt ggagaagcca cgagaggagc	900
tcttccagct gtttggttac ggagacgtgg tgggtgcccc attcagcctc tctttgccac	960
ttccagctaa tttggttctt aaaggagacc agaatccttt tatcctgcct accacaattg	1020
gaatagtggg tcctggtttg gtggtgtttg aagatggggg atgggggtta aagcaaagaa	1080

gtagaccctt	agccttgggc	tccagtgcag	gcctcagcag	tgagcaagga	gtagaatgtc	1140
tccacccag	gtgggtgcat	aggtgtaaga	atgcccagag	ggcttgggta	gggcttaaac	1200
agccacaggg	caagcctgtg	tggaagcatc	tcctctcttg	ggctccccag	tcttttcctc	1260
tgcagaatga	gggcacacaa	ctgttctctg	aggtttcttc	caactcaggg	gtgtctggca	1320
ggttgtgggg	gctgctaggg	tgagggaagg	gtgggaagga	gacttgcatg	agtctctttt	1380
tgaaaaggct	ggatgtaaat	ggaatttggg	aagtaatccc	agcatcatag	cagaagttgg	1440
ttggagacca	tccagccaag	gtcctcaacc	ttgtgacttg	tcctcaacct	tggtgcata	1500
ttaaaaaaga	tgaatgcagg	ccaagtgtag	tggtcacac	ttgtaatccc	agagctttgg	1560
gaagctgagg	taggaggatt	gcttgatgcc	aggagtccaa	gaccagcctg	gacaacatag	1620
caagaccctt	gtctctatga	aaataaatta	ggccaagagc	agtgactcat	acctgtaatc	1680
ccagcacctt	gggaggccaa	tgcaggagga	tcacttcage	cagtca		1726

<210> 20

<211> 1726

<212> DNA

<213> 人类(Homo sapiens)

<400> 20

tgactggctg	aagtgatcct	cctgcattgg	cctcccaagg	tgctgggatt	acaggtatga	60
gtcactgctc	ttggcctaata	ttattttcat	agagacaggg	gtcttgctat	gttgtccagg	120
ctggctcttg	actcctggca	tcaagcaatc	ctcctacctc	agcttcccaa	agctctggga	180
ttacaagtgt	gagccactac	acttggcctg	cattcatctt	ttttaatatg	cagccaaggt	240
tgaggacaag	tcacaagggt	gaggaccttg	gctggatggt	ctccaaccaa	cttctgctat	300
gatgctggga	ttacttccca	aattccattt	acatccagcc	ttttcaaaaa	gagactcatg	360
caagtctcct	tcccaccctt	ccctcaccct	agcagccccc	acaacctgcc	agacaccctt	420
gagttggaag	aaacctcaga	gaacagttgt	gtgccctcat	tctgcagagg	aaaagactgg	480
ggagccccag	agaggagatg	cttccacaca	ggcttgccct	gtggctgttt	aagccctacc	540
caagccctct	gggcattctt	acacctatgc	accacactgg	ggtggagaca	ttctactcct	600
tgctcactgc	tgaggcctgc	actggagccc	aaggctaggg	gtctacttct	ttgctttaac	660
ccccatcccc	catcttcaaa	caccaccaa	ccaggaacca	ctattccaat	tgtggtaggc	720
aggataaaaag	gattctggct	ccctttaaga	accaaattag	ctggaagtgg	caaagagagg	780
ctgaatgggg	caccacccac	gtctccgtag	caaacagct	ggaagagctc	ctctcgtggc	840
ttctccacct	ccacggacac	ccggatcttc	tgctctggag	gctgcctggg	gttgtgtgcg	900
tctatccgct	gcagcatctt	cacctgctcc	gatgcgttcc	ggccctcaat	gtggatccac	960
ttgaactggg	tcagatcaac	cttctcaaag	tctgtagcag	acacatctgg	caggctctca	1020
gcaacatggc	caggagccat	tgagcccatg	aaggcacagg	gggctccgag	caggagagaga	1080
acggtgcagg	agttggacgc	gttgccctcc	cgctgccatc	tctgggacaa	acaccttate	1140
tccagatcct	ccttagggta	cttgtccacc	aggctgatga	cgtccagcac	cactagcccc	1200
acgcacagga	tctgcttctc	ttccatgagg	ctactcccag	agcttctctg	ccgcccggct	1260
gacgggggtc	ctcccgccct	ctgcctctta	tccaggagga	tggtgtcccc	gctcccagct	1320
gccctggctc	ctcctccgcg	tgggagctcc	tcctccaggg	agccacctgc	agcggccagg	1380

ggtgcagggga	acgaaaggag	cagggccctt	cctcgcgaca	cccgaagacc	cgagcgggtc	1440
taggaaagcc	aaccagagg	tcttgggtccc	cggtcttccc	gtagcaggtt	gcctgggcct	1500
gcagatggca	acgcctccca	cttctcagcc	ttagtttctt	cgcttgtag	atggactcac	1560
agctgatgca	aaccttttta	aagcgcggct	aagcgatctc	gagaatgcaa	agagaaaatg	1620
cgctacttgc	cccgcaactct	cctgcacctg	cgctctccgac	tcccgaccgc	ggacacgcga	1680
ggtacagctg	ggcctcgcct	ctgcagccct	gcctgaagcc	cgcggt		1726
<210> 21						
<211> 1609						
<212> DNA						
<213> 人类(Homo sapiens)						
<400> 21						
accgcgggct	tcaggcaggg	ctgcagatgc	gaggcccagc	tgtacctgc	gtgtcccggg	60
tcgggagtcg	gagacgcagg	tgcaggagag	tgcggggcaa	gtagcgcat	ttctctttgc	120
attctcgaga	tcgcttagcc	gcgctttaa	aaggtttgca	tcagctgtga	gtccatctga	180
caagcgagga	aactaaggct	gagaagtggg	aggcgttgcc	atctgcaggc	ccaggcaacc	240
tgctacggga	agaccgggga	ccaagacctc	tgggttggt	ttcctagacc	cgctcgggtc	300
ttcgggtgtc	gcgaggaagg	gccctgctcc	tttcgttccc	tgcaccctg	gccgtgcag	360
gtggctccct	ggaggaggag	ctcccacgcg	gaggaggagc	cagggcagct	gggagcgggg	420
acaccatcct	cctggataag	aggcagaggc	cgggaggaac	cccgtcagcc	gggcgggcag	480
gaagctctgg	gagtagcctc	atggaagaga	agcagatcct	gtgcgtgggg	ctagtgtgtc	540
tggacgtcat	cagcctgggt	gacaagtacc	ctaaggagga	ctcggagata	aggagcctgc	600
cagatgtgtc	tgctacagac	tttgagaagg	ttgatctgac	ccagttcaag	tggatccaca	660
ttgagggccg	gaacgcacgc	gagcaggtga	agatgctgca	gcggatagac	gcacacaaca	720
ccaggcagcc	tccagagcag	aagatccggg	tgtccgtgga	ggtggagaag	ccacgagagg	780
agctcttcca	gctgtttggc	tacggagacg	tgggtgggtg	cccattcagc	ctctctttgc	840
cacttccagc	taatttgggt	cttaaaggga	gccagaatcc	ttttatcctg	cctaccacaa	900
ttggaatagt	ggttcctggt	ttggtgggt	ttgaagatgg	gggatggggg	ttaaagcaaa	960
gaagtagacc	cctagccttg	ggctccagt	caggcctcag	cagttagcaa	ggagtagaat	1020
gtctccaccc	caggtgggtg	cataggtgta	agaatgccc	gagggttg	gtagggctta	1080
aacagccaca	gggcaagcct	gtgtggaagc	atctctctc	tggggtccc	cagtcttttc	1140
ctctgcagaa	tgagggcaca	caactgttct	ctgaggtttc	ttccaactca	ggggtgtctg	1200
gcaggttgtg	ggggctgcta	gggtgaggga	agggtgggaa	ggagacttgc	atgagtctct	1260
ttttgaaaag	gctggatgta	aatggaattt	gggaagtaat	cccagcatca	tagcagaagt	1320
tggttggaga	ccatccagcc	aaggtcctca	accttgtagc	ttgtctcaa	ccttggtgc	1380
atattaaaaa	agatgaatgc	aggccaagt	tagtggtc	cacttgtaat	cccagagctt	1440
tgggaagctg	aggtaggagg	attgcttgat	gccaggagtc	caagaccagc	ctggacaaca	1500
tagcaagacc	cctgtctcta	tgaaaataaa	ttaggccaag	agcagtgact	catacctgta	1560
atcccagcac	cttgggaggc	caatgcagga	ggatcacttc	agccagtca		1609
<210> 22						

<211> 1609

<212> DNA

<213> 人类(Homo sapiens)

<400> 22

tgactggctg aagtgatcct cctgcattgg cctcccaagg tgctgggatt acaggtatga	60
gtcactgctc ttggcctaata ttattttcat agagacaggg gtcttgctat gttgtccagg	120
ctggctcttgg actcctggca tcaagcaatc ctctacctc agcttcccaa agctctggga	180
ttacaagtgt gagccactac acttggcctg cattcatctt ttttaatatg cagccaaggt	240
tgaggacaag tcacaaggtt gaggaccttg gctggatggg ctccaaccaa cttctgctat	300
gatgctggga ttacttccca aattccattt acatccagcc ttttcaaaaa gagactcatg	360
caagtctcct tcccaccctt cctcaccct agcagccccc acaacctgcc agacaccctt	420
gagttggaag aaacctcaga gaacagttgt gtgcctcat tctgcagagg aaaagactgg	480
ggagccccag agaggagatg cttccacaca ggcttgccct gtggctgttt aagccctacc	540
caagccctct gggcattctt acacctatgc acccacctgg ggtggagaca ttctactcct	600
tgtcactgc tgaggcctgc actggagccc aaggctaggg gtctacttct ttgctttaac	660
ccccatcccc catcttcaaa caccaccaa ccaggaacca ctattccaat tgtggtaggc	720
aggataaaag gattctggct ccctttaaga accaaattag ctggaagtgg caaagagagg	780
ctgaatgggg caccaccac gtctccgtag ccaaacagct ggaagagctc ctctcgtggc	840
ttctccacct ccacggacac ccggtcttc tgctctggag gctgcctggg gttgtgtgcg	900
tctatccgct gcagcatctt cacctgtctc gatgcgttcc ggccctcaat gtggatccac	960
ttgaactggg tcagatcaac cttctcaaag tctgtagcag acacatctgg caggctcctt	1020
atctccgagt cctccttagg gtacttgtcc accaggctga tgacgtccag caccactagc	1080
cccacgcaca ggatctgctt ctcttccatg aggtactcc cagagcttcc tgcccccccg	1140
gctgacgggg ttcttcccgg cctctgcctc ttatccagga ggatggtgtc cccgctccca	1200
gctgccctgg ctctcctcc gcgtgggagc tcctcctcca gggagccacc tgcagcgcc	1260
aggggtgcag ggaacgaaag gagcagggcc cttctcgcg acaccgaag acccgagcgg	1320
gtctaggaaa gccaaccag aggtcttggg ccccggtctt cccgtagcag gttgcctggg	1380
cctgcagatg gcaacgcctc ccacttctca gccttagttt cctcgcttgt cagatggact	1440
cacagctgat gcaaacctt ttaaagcgcg gctaagcgat ctcgagaatg caaagagaaa	1500
atgcgctact tgccccgcac tctcctgcac ctgcgtctcc gactcccgac ccgggacacg	1560
cgaggtacag ctgggcctcg catctgcagc cctgcctgaa gcccgcggt	1609

<210> 23

<211> 2144

<212> DNA

<213> 人类(Homo sapiens)

<400> 23

accgcgggct tcaggcaggg ctgcagatgc gaggcccagc tgtacctgc gtgtcccggg	60
tcgggagtcg gagacgcagg tgcaggagag tgcggggcaa gtagcgcat tctcttttgc	120
attctcgaga tcgcttagcc gcgctttaa aaggtttgca tcagctgtga gtccatctga	180

caagcgagga aactaaggct gagaagtggg aggcgttgcc atctgcaggc ccaggcaacc	240
tgctacggga agaccgggga ccaagacctc tgggttggct ttcctagacc cgctcgggtc	300
ttcgggtgtc gcgaggaagg gccctgctcc tttcgttccc tgcacccttg gccgtgcag	360
gtggctccct ggaggaggag ctcccacgcg gaggaggagc cagggcagct gggagcgggg	420
acaccatcct cctggataag aggcagaggc cgggaggaac cccgtcagcc gggcgggcag	480
gaagctctgg gagtagctc atggaagaga agcagatcct gtgcgtgggg ctagtggtgc	540
tggacgtcat cagcctgggt gacaagtacc ctaaggagga ctcgagata aggagcctgc	600
cagatgtgtc tgctacagac tttgagaagg ttgatctgac ccagttcaag tggatccaca	660
ttgagggccg gaacgcatcg gagcaggtga agatgctgca gcgtagac gcacacaaca	720
ccaggcagcc tccagagcag aagatccggg tgtccgtgga ggtggagaag ccacgagagg	780
agctcttcca gctgtttggc tacggagacg tgggtttgt cagcaaagat gtggccaagc	840
acttgggggt ccagtcagca gaggaagcct tgaggggctt gtatggtcgt gtgaggaaag	900
gggctgtgct tgtctgtgcc tgggtgagg agggcgccga cgccctgggc cctgatggca	960
aattgctcca ctcgatgct tccccgccac cccgcgtggt ggatacactg ggagctggag	1020
acaccttcaa tgctccgtc atcttcagcc tctccaggg gaggagctg caggaagcac	1080
tgagattcgg gtgccagggt gccggcaaga agtgtggcct gcagggctt gatggcatcg	1140
tgtgagagca ggtgccggt cctcacacac catggagact accattgcgg ctgcatgcc	1200
ttctcccctc catccagcct ggctccagg ttgccctgtt caggggacag atgcaagctg	1260
tggggaggac tctgctgtg tcctgtgttc cccacaggga gaggctctgg ggggatggct	1320
gggggatgca gagcctcaga gcaaataaat cttcctcaga gccagcttct cctctcaatg	1380
tctgaactgc tctggctggg cattcctgag gctctgact ttcgatctc cctctttgtg	1440
tccattcccc aaattaacct ctccgccag gccagagga ggggctgcct gggctagagc	1500
agcgagaagt gccctgggct tgccaccagc tctgccctgg ctggggagga cactcggtgc	1560
cccacaccca gtgaacctgc caaagaaacc gtgagagctc ttcggggccc tgcgttgtgc	1620
agactctatt cccacagctc agaagctggg agtccacacc gctgagctga actgacaggc	1680
cagtgggggg caggggtgct cctcctctgc cctgcccacc agcctgtgat ttgatgggt	1740
cttcattgtc cagaaatacc tcctcccgt gactgcccc gagcctgaaa gtctcacct	1800
tggagcccac cttggaatta agggcgtgcc tcagccaca atgtgacca ggatacagag	1860
tgttgctgtc ctgaggagg tccgatctgg aacacatatt ggaattgggg ccaactccaa	1920
tatagggtgg gtaaggcctt ataatgtaaa gagcatataa tgtaaagggc tttagagtga	1980
gacagacctg gattaaaaat tgccatttaa ttagctgcat atcaccttag ggtacagcac	2040
ttaacgcaat ctgcctcaat ttcttcctc gtcaaatgga accaattctg cttggctaca	2100
gaattattgt gaggataaaa tcatatataa aatgcccagc atga	2144
<210> 24	
<211> 2144	
<212> DNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 24	
tcatgctggg cattttatat atgattttat cctcacaata attctgtagc caagcagaat	60

tggttccatt	tgacagatga	agaaattgag	gcagattgcg	ttaagtgtg	taccctaagg	120
tgatatgcag	ctaattaaat	ggcagatttt	aatccaggtc	tgtctcactc	taaagccctt	180
tacattatat	gctctttaca	ttataaggcc	ttaccacccc	tatattggag	ttggcccca	240
ttccaatatg	tgttccagat	cggacctccc	tgaggacagc	aacactctgt	atcctgggtc	300
acatttgtgg	ctgaggcacg	cccttaattc	caaggtgggc	tccaagggtg	agactttcag	360
gctctggggc	agtcagcggg	aggaggtatt	tctggacaat	gaagaccca	tcaaatacaca	420
ggctgggtggg	cagggcagag	gaggcgcacc	cctgcccccc	actggcctgt	cagttcagct	480
cagcgggtgtg	gactcccagc	ttctgagctg	tgggaataga	gtctgcacaa	cgcagggccc	540
cgaagagctc	tcacggtttc	tttggcaggt	tactgggtg	tggggcacccg	agtgtcctcc	600
ccagccaggg	cagagctggt	ggcaagcca	gggcacttct	cgctgctcta	gcccaggcag	660
cccctcctct	gggcctgggc	ggagaggtta	atttggggaa	tggacacaaa	gagggaggat	720
cgaagagtca	gagcctcagg	aatgcccagc	cagagcagtt	cagacattga	gaggagaagc	780
tggctctgag	gaagatttat	ttgctctgag	gctctgcac	ccccagccat	ccccccagag	840
cctctccctg	tggggaacac	aggacacagg	cagagtctc	cccacagctt	gcattctgtcc	900
cctgaacagg	gcaacctgga	cgccaggtg	gatggagggg	agaaggcgat	gcagccgcaa	960
tggtagtctc	catggtgtgt	gaggagccgg	cacctgctct	cacacgatgc	catcaaagcc	1020
ctgcaggcca	cacttcttgc	cggccacctg	gcacccgaat	ctcagtgtt	cctgcacgct	1080
cctccccctg	gagaggctga	agatgacgga	ggcattgaag	gtgtctccag	ctcccagtgt	1140
atccaccacg	cgggggtggc	ggaaagcatc	cgagtggagc	aatttgccat	cagggcccag	1200
ggcgtcggcg	ccctcctcag	cccaggcaca	gacaagcaca	gcccctttcc	tcacacgacc	1260
atacaagccc	ctcaaggctt	cctctgctga	ctggaacccc	aagtgttgg	ccacatcttt	1320
gctgacaaac	accacgtctc	cgtagccaaa	cagctggaag	agctcctctc	gtggcttctc	1380
cacctccacg	gacacccgga	tcttctgtc	tggaggtgc	ctggtgttgt	gtgcgtctat	1440
ccgctgcagc	atcttcacct	gctccgatgc	gttccggccc	tcaatgtgga	tccacttgaa	1500
ctgggtcaga	tcaaccttct	caaagtctgt	agcagacaca	tctggcaggc	tccttatctc	1560
cgagtctctc	ttaggttact	tgtccaccag	gctgatgacg	tccagcacca	ctagccccac	1620
gcacaggatc	tgcttctctt	ccatgaggct	actcccagag	cttctgtccc	gcccggctga	1680
cggggttcct	cccggcctct	gcctcttctc	caggaggatg	gtgtccccgc	tcccagctgc	1740
cctggctcct	cctccgcgtg	ggagctctc	ctccaggag	ccacctgcag	cggccagggg	1800
tgcagggaac	gaaaggagca	gggcccttcc	tcgagacacc	cgaagaccgc	agcgggtcta	1860
ggaaaagccaa	cccagaggtc	ttggtccccg	gtcttcccgt	agcaggttgc	ctgggcctgc	1920
agatggcaac	gcctcccact	tctcagcctt	agtttctctg	cttgtcagat	ggactcacag	1980
ctgatgcaaa	cctttttaaa	gcgcggctaa	gcgatctcga	gaatgcaaag	agaaaatgcg	2040
ctacttgccc	cgcactctcc	tgcacctgcg	tctccgactc	ccgaccgggg	acacgcgagg	2100
tacagctggg	cctcgcactt	gcagccctgc	ctgaagcccc	cggt		2144

<210> 25

<211> 2397

<212> DNA

<213> 人类(Homo sapiens)

<400> 25

aggcagggct	gcagatgcga	ggcccagctg	tacctcgcgt	gtcccgggtc	gggagtcgga	60
gacgcaggtg	caggagagt	cggggcaagt	agcgcatttt	ctctttgcat	tctcgagatc	120
gcttagccgc	gctttaaaaa	ggtttgcatc	agctgtgagt	ccatctgaca	agcgaggaaa	180
ctaaggctga	gaagtgggag	gcgttgccat	ctgcaggccc	aggcaacctg	ctacgggaag	240
accggggacc	aagacctctg	ggttggtttt	cctagacccg	ctcgggtctt	cgggtgtcgc	300
gaggaagggc	cctgctcctt	tcgttccctg	cacccctggc	cgctgcaggt	ggctccctgg	360
aggaggagct	cccacgcgga	ggaggagcca	gggcagctgg	gagcggggac	accatcctcc	420
tggataagag	gcagaggccg	ggaggaaccc	cgtagccggg	gcgggcagga	agctctggga	480
gtagcctcat	ggaagagaag	cagatcctgt	gcgtggggct	agtgggtgctg	gacgtcatca	540
gcctggtgga	caagtaccct	aaggaggact	cggagataag	gtgtttgtcc	cagagatggc	600
agcgcggagg	caacgcgtcc	aactcctgca	ccgttctctc	cctgctcgga	gccccctgtg	660
ccttcatggg	ctcaatggct	cctggccatg	ttgctgactt	cctggtggcc	gacttcaggc	720
ggcggggcgt	ggacgtgtct	caggtggcct	ggcagagcaa	gggggacacc	cccagctcct	780
gctgcatcat	caacaactcc	aatggcaacc	gtaccattgt	gctccatgac	acgagcctgc	840
cagatgtgtc	tgctacagac	tttgagaagg	ttgatctgac	ccagttcaag	tggatccaca	900
ttgagggccg	gaacgcatcg	gagcaggtga	agatgctgca	gcggatagac	gcacacaaca	960
ccaggcagcc	tccagagcag	aagatccggg	tgtccgtgga	ggtggagaag	ccacgagagg	1020
agctcttcca	gctgtttggc	tacggagacg	tggtgtttgt	cagcaaagat	gtggccaagc	1080
acttgggggt	ccagtcagca	gaggaagcct	tgaggggctt	gtatggtcgt	gtgaggaaag	1140
gggctgtgct	tgtctgtgcc	tgggctgagg	agggcgccga	cgccctgggc	cctgatggca	1200
aattgctcca	ctcggatgct	ttcccgccac	cccgcgtggt	ggatacactg	ggagctggag	1260
acaccttcaa	tgcctccgtc	atcttcagcc	tctcccaggg	gaggagcgtg	caggaagcac	1320
tgagattcgg	gtgccagggt	gccggcaaga	agtgtggcct	gcagggcttt	gatggcatcg	1380
tgtgagagca	ggtgccggct	cctcacacac	catggagact	accattgcgg	ctgcatcgcc	1440
ttctcccctc	catccagcct	ggcgtccagg	ttgccctggt	caggggacag	atgcaagctg	1500
tggggaggac	tctgcctgtg	tcctgtgttc	cccacaggga	gaggctctgg	ggggatggct	1560
gggggatgca	gagcctcaga	gcaaataaat	cttcctcaga	gccagcttct	cctctcaatg	1620
tctgaactgc	tctggctggg	cattcctgag	gctctgactc	ttcgatcctc	cctctttgtg	1680
tccattcccc	aaattaacct	ctccgcccag	gccagagga	ggggctgcct	gggctagagc	1740
agcgagaagt	gccctgggct	tgccaccagc	tctgccctgg	ctggggagga	cactcggtgc	1800
cccacaccca	gtgaacctgc	caaagaaacc	gtgagagctc	ttcggggccc	tgcgttgtgc	1860
agactctatt	cccacagctc	agaagctggg	agtccacacc	gctgagctga	actgacaggc	1920
cagtgggggg	caggggtgcg	cctcctctgc	cctgcccacc	agcctgtgat	ttgatggggt	1980
cttcattgtc	cagaaaatac	tcctcccgtc	gactgcccc	gagcctgaaa	gtctcaccct	2040
tggagcccac	cttggaatta	agggcgtgcc	tcagccacaa	atgtgaccca	ggatacagag	2100
tgttgcctgc	ctcagggagg	tccgatctgg	aacacatatt	ggaattgggg	ccaactccaa	2160
tataggggtg	gtaaggcctt	ataatgtaaa	gagcatataa	tgtaaagggc	tttagagtga	2220
gacagacctg	gattaaaaatc	tgccatttaa	ttagctgcat	atcaccttag	ggtacagcac	2280

ttaacgcaat ctgcctcaat ttcttcatct gtcaaatgga accaattctg cttggctaca	2340
gaattattgt gaggataaaa tcatatataa aatgcccagc atgatgcctg atgtgta	2397
<210> 26	
<211> 2397	
<212> DNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 26	
tacacatcag gcatcatgct gggcatttta tatatgattt tatectcaca ataattctgt	60
agccaagcag aattggttcc atttgacaga tgaagaaatt gaggcagatt gcgttaagtg	120
ctgtacccta aggtgatatg cagctaatta aatggcagat tttaatccag gtctgtctca	180
ctctaaagcc ctttacatta tatgtctttt acattataag gccttaccba ccctatattg	240
gagttggccc caattccaat atgtgttcca gatcggacct ccctgaggac agcaacactc	300
tgtatcctgg gtcacatttg tggtgaggc acgcccttaa ttccaaggtg ggctccaagg	360
gtgagacttt caggctctgg ggcagtcagc gggaggaggt atttctggac aatgaagacc	420
ccatcaaadc acaggctggt gggcagggca gaggaggcgc acccctgccc cccactggcc	480
tgtcagttca gctcagcggg gtggactccc agcttctgag ctgtgggaat agagtctgca	540
caacgcaggg ccccgaagag ctctcacggg ttctttggca ggttcactgg gtgtggggca	600
ccgagtgtcc tccccagcca gggcagagct ggtggcaagc ccagggcact tctcgtctgt	660
ctagcccagg cagccccctc tctgggcctg ggcggagagg ttaatttggg gaatggacac	720
aaagagggag gatcgaagag tcagagcctc aggaatgccc agccagagca gttcagacat	780
tgagaggaga agctggctct gaggaagatt tatttgcctc gaggtctctgc atccccagc	840
catcccccca gagcctctcc ctgtggggaa cacaggacac aggcagagtc ctccccacag	900
cttgcatctg tccccgaac agggcaacct ggacgccagg ctggatggag gggagaaggc	960
gatgcagccg caatggtagt ctccatggtg tgtgaggagc cggcacctgc tctcacacga	1020
tgccatcaaa gccctgcagg ccacacttct tgccggccac ctggcacccg aatctcagtg	1080
cttcctgcac gctcctcccc tgggagaggc tgaagatgac ggaggcattg aaggtgtctc	1140
cagctcccag tgtatccacc acgcgggggtg gcgggaaagc atccgagtgg agcaatttgc	1200
catcagggcc cagggcgtcg gcgccctcct cagcccaggc acagacaagc acagcccctt	1260
tcctcacacg accatacaag cccctcaagg ctccctctgc tgactggaac cccaagtgtc	1320
tgccacatc tttgctgaca aacaccacgt ctccgtagcc aaacagctgg aagagctcct	1380
ctcgtggctt ctccacctcc acggacaccc ggatcttctg ctctggaggc tgcctggtgt	1440
tgtgtgcgtc tatccgctgc agcatcttca cctgctccga tgcgttcagg ccctcaatgt	1500
ggatccactt gaactgggtc agatcaacct tctcaaagtc tgtagcagac acatctggca	1560
ggctcgtgtc atggagcaca atggtacggg tgccattgga gttgttgatg atgcagcagg	1620
agctgggggt gtcccccttg ctctgccagg ccacctgaga cacgtccacg ccccgccgcc	1680
tgaagtcggc caccaggaag tcagcaacat ggccaggagc cattgagccc atgaaggcac	1740
agggggctcc gagcaggagc agaacgggtc aggagttgga cgcgttgccct ccgcgtgcc	1800
atctctggga caaacacctt atctccgagt cctccttagg gtacttgtcc accaggtga	1860
tgacgtccag caccactagc cccacgcaca ggatctgctt ctcttccatg aggctactcc	1920

cagagcttcc	tgcccgcccg	gctgacgggg	ttcctccccg	cctctgcctc	ttatccagga	1980
ggatgggtgtc	cccgtctcca	gctgccctgg	ctcctcctcc	gcgtgggagc	tcctcctcca	2040
gggagccacc	tgacgcggcc	aggggtgcag	ggaacgaaag	gagcagggcc	cttcctcgcg	2100
acacccgaag	acccgagcgg	gtctaggaaa	gccaacccag	aggtcttggg	ccccggtctt	2160
cccgtagcag	gttgccctggg	cctgcagatg	gcaacgcctc	ccacttctca	gccttagttt	2220
cctcgcttgt	cagatggact	cacagctgat	gcaaaccttt	ttaaagcgcg	gctaagcgat	2280
ctcgagaatg	caaagagaaa	atgcgctact	tgccccgcac	tctcctgcac	ctgcgtctcc	2340
gactccccgac	ccgggacacg	cgaggtacag	ctgggcctcg	catctgcagc	cctgcct	2397

<210> 27

<211> 2397

<212> DNA

<213> 人类(Homo sapiens)

<400> 27

aggcagggct	gcagatgcga	ggcccagctg	tacctcgcgt	gtccccgggtc	gggagtcgga	60
gacgcaggtg	caggagagtg	cggggcaagt	agcgcatttt	ctctttgcat	tctcgagatc	120
gcttagccgc	gctttaaaaa	ggtttgcatc	agctgtgagt	ccatctgaca	agcgaggaaa	180
ctaaggctga	gaagtgggag	gcgttgccat	ctgcaggccc	aggcaacctg	ctacgggaag	240
accggggacc	aagacctctg	ggttggtctt	cctagaccgc	ctcgggtctt	cgggtgtcgc	300
gaggaagggc	cctgctcctt	tcgttccttg	cacccttggt	cgctgcaggt	ggctccctgg	360
aggaggagct	cccacgcgga	ggaggagcca	gggcagctgg	gagcggggac	accatcctcc	420
tggataagag	gcagaggccg	ggaggaaccc	cgtagccggg	gcgggcagga	agctctggga	480
gtagcctcat	ggaagagaag	cagatcctgt	gcgtggggct	agtgggtctg	gacgtcatca	540
gcctgggtgga	caagtaccct	aaggaggact	cggagataag	gtgtttgtcc	cagagatggc	600
agcgcggagg	caacgcgtcc	aactcctgca	ccgttctctc	cctgctcgga	gccccctgtg	660
ccttcatggg	ctcaatggct	cctggccatg	ttgctgattt	tgtcctggat	gacctccgcc	720
gctattctgt	ggacctacgc	tacacagtct	ttcagaccac	aggctccgtc	cccatcgcca	780
cggatcatcat	caacgaggcc	agtggtagcc	gcaccatcct	atactatgac	aggagcctgc	840
cagatgtgtc	tgctacagac	tttgagaagg	ttgatctgac	ccagttcaag	tggatccaca	900
ttgagggccg	gaacgcacgc	gagcaggtga	agatgctgca	gcggatagac	gcacacaaca	960
ccaggcagcc	tccagagcag	aagatccggg	tgtccgtgga	ggtggagaag	ccacgagagg	1020
agctcttcca	gctgtttggc	tacggagacg	tggtgtttgt	cagcaaagat	gtggccaagc	1080
acttgggggt	ccagtcagca	gaggaagcct	tgaggggctt	gtatgggtcg	gtgaggaaag	1140
gggctgtgct	tgtctgtgcc	tgggctgagg	agggcgccga	cgcctggggc	cctgatggca	1200
aattgctcca	ctcggtatgt	ttcccgccac	cccgcgtggg	ggatacactg	ggagctggag	1260
acaccttcaa	tgctccgtc	atcttcagcc	tctcccaggg	gaggagcgtg	caggaagcac	1320
tgagattcgg	gtgccaggtg	gccggcaaga	agtgtggcct	gcagggtctt	gatggcatcg	1380
tgtgagagca	ggtgccggct	cctcacacac	catggagact	accattgcgg	ctgcacgcgc	1440
ttctccccct	catccagcct	ggcgtccagg	ttgccctgtt	caggggacag	atgcaagctg	1500
tggggaggac	tctgcctgtg	tcctgtgttc	cccacaggga	gaggctctgg	ggggatggct	1560

gggggatgca	gagcctcaga	gcaaataaat	cttcctcaga	gccagcttct	cctctcaatg	1620
tctgaactgc	tctggctggg	cattcctgag	gctctgactc	ttcgatcctc	cctctttgtg	1680
tccattcccc	aaattaacct	ctccgcccag	gccagagga	ggggctgcct	gggctagagc	1740
agcgagaagt	gccctgggct	tgccaccagc	tctgccctgg	ctggggagga	cactcggtgc	1800
cccacaccca	gtgaacctgc	caaagaaacc	gtgagagctc	ttcggggccc	tgcgttgtgc	1860
agactctatt	cccacagctc	agaagctggg	agtccacacc	gctgagctga	actgacaggc	1920
cagtgggggg	caggggtgcg	cctcctctgc	cctgcccacc	agcctgtgat	ttgatggggt	1980
cttcattgtc	cagaaaatacc	tcctcccgt	gactgcccac	gagcctgaaa	gtctcacctt	2040
tggagcccac	cttggaatta	agggcgtgcc	tcagccacaa	atgtgaccca	ggatacagag	2100
tgttgctgtc	ctcagggagg	tccgatctgg	aacacatatt	ggaattgggg	ccaactccaa	2160
tataggggtg	gtaaggcctt	ataatgtaaa	gagcatataa	tgtaaagggc	tttagagtga	2220
gacagacctg	gattaaaatc	tgccatttaa	ttagctgcat	atcaccttag	ggtacagcac	2280
ttaacgcaat	ctgcctcaat	ttcttcattc	gtcaaatgga	accaattctg	cttggctaca	2340
gaattattgt	gaggataaaa	tcatatataa	aatgcccagc	atgatgcctg	atgtgta	2397

<210> 28

<211> 2397

<212> DNA

<213> 人类(Homo sapiens)

<400> 28

tacacatcag	gcatcatgct	gggcatttta	tatatgattt	tatcctcaca	ataattctgt	60
agccaagcag	aattgggtcc	atttgacaga	tgaagaaatt	gaggcagatt	gcgttaagtg	120
ctgtacccta	agggtgatatg	cagctaatta	aatggcagat	tttaatccag	gtctgtctca	180
ctctaaagcc	ctttacatta	tatgctcttt	acattataag	gccttaccca	ccctatatgt	240
gagttggccc	caattccaat	atgtgttcca	gatcggacct	ccctgaggac	agcaaacctc	300
tgtatcctgg	gtcacatttg	tggctgaggc	acgcccttaa	ttccaagggtg	ggctccaagg	360
gtgagacttt	caggctctgg	ggcagtcagc	gggaggaggt	atttctggac	aatgaagacc	420
ccatcaaatc	acaggctggt	gggcagggca	gaggaggcgc	acccctgccc	ccactggcc	480
tgtcagttca	gctcagcggg	gtggactccc	agcttctgag	ctgtgggaat	agagtctgca	540
caacgcaggg	ccccgaagag	ctctcacggg	ttctttggca	ggttcactgg	gtgtggggca	600
ccgagtgtcc	tccccagcca	gggcagagct	ggtggcaagc	ccagggcact	tctcgctgct	660
ctagcccagg	cagcccctcc	tctgggcctg	ggcggagagg	ttaatttggg	gaatggacac	720
aaagagggag	gatcgaagag	tcagagcctc	aggaatgccc	agccagagca	gttcagacat	780
tgagaggaga	agctggctct	gaggaagatt	tatttgcctc	gaggctctgc	atcccccagc	840
catcccccca	gagcctctcc	ctgtggggaa	cacaggacac	aggcagagtc	ctccccacag	900
cttgcatctg	tcccctgaac	agggcaacct	ggacgccagg	ctggatggag	gggagaaggc	960
gatgcagccg	caatggtagt	ctccatggtg	tgtgaggagc	cggcacctgc	tctcacacga	1020
tgccatcaaa	gccctgcagg	ccacacttct	tgccggccac	ctggcaccgc	aatctcagtg	1080
cttcctgcac	gctcctcccc	tgggagaggc	tgaagatgac	ggaggcattg	aaggtgtctc	1140
cagctcccag	tgtatccacc	acgcgggggtg	gcgggaaagc	atccgagtgg	agcaatttgc	1200

catcagggcc	cagggcgtcg	gcgccctcct	cagcccaggc	acagacaagc	acagcccctt	1260
tcctcacacg	accatacaag	cccctcaagg	cttcctctgc	tgactggaac	cccaagtgt	1320
tggccacatc	tttgctgaca	aacaccacgt	ctccgtagcc	aaacagctgg	aagagctcct	1380
ctcgtggctt	ctccacctcc	acggacaccc	ggatcttctg	ctctggaggc	tgcttggtgt	1440
tgtgtgcgtc	tatccgctgc	agcatcttca	cctgctccga	tgcgttccgg	ccctcaatgt	1500
ggatccactt	gaactgggtc	agatcaacct	tctcaaagtc	tgtagcagac	acatctggca	1560
ggctcctgtc	atagtatagg	atgggtgcggc	taccactggc	ctcgttgatg	atgaccgtgg	1620
cgatggggac	ggagcctgtg	gtctgaaaga	ctgtgtagcg	taggtccaca	gaatagcggc	1680
ggaggtcatc	caggacaaaa	tcagcaacat	ggccaggagc	cattgagccc	atgaaggcac	1740
agggggctcc	gagcagggag	agaacgggtc	aggagttaga	cgcgttgccct	ccgcgctgcc	1800
atctctggga	caaacacctt	atctccgagt	cctccttagg	gtacttgctc	accaggctga	1860
tgacgtccag	caccactagc	cccacgcaca	ggatctgctt	ctcttccatg	aggctactcc	1920
cagagcttcc	tgcccggccc	gctgacgggg	ttctctcccg	cctctgcctc	ttatccagga	1980
ggatgggtgc	cccgtcccca	gctgccctgg	ctctctctcc	gcgtgggagc	tcctctctcca	2040
gggagccacc	tgacgcggcc	aggggtgcag	ggaacgaaag	gagcagggcc	cttctctcgcg	2100
acacccgaag	acccgagcgg	gtctaggaaa	gccaaccag	aggtcttggt	ccccggtctt	2160
cccgtagcag	gttgccctggg	cctgcagatg	gcaacgcctc	ccacttctca	gccttagttt	2220
cctcgcttgt	cagatggact	cacagctgat	gcaaaccttt	ttaaagcgcg	gctaagcgat	2280
ctcgagaatg	caaagagaaa	atgcgctact	tgccccgcac	tctcctgcac	ctgcgtctcc	2340
gactcccgac	ccgggacacg	cgaggtacag	ctgggcctcg	catctgcagc	cctgcct	2397

<210> 29

<211> 1590

<212> DNA

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 29

gagggagaga	acgcttgctt	ctgtgctccg	cctgcgaagg	cgaagtttct	gttgccagac	60
tgtgctagtc	cgggtgggtc	agggtctgca	gcaggcgcag	agggatcgga	aaggcgatgc	120
attactagtg	cgctttcgct	ttgacagctg	aggcggaaaa	gtgagagggc	ctgccattgg	180
ccgggctagg	taacccaccc	ttgcaaagca	gaaagctccc	tgcgggagga	gttctgcacg	240
cagaggagga	gccaaggtag	ccagtgagaa	gttgggacac	ggtcctccag	tagataagag	300
gcagagccca	gcaggaaccc	cctctgcttg	cgggtaggaa	gcttggggag	cagcctcatg	360
gaagagaagc	agatcctgtg	cgtggggctg	gtgggtgctg	acatcatcaa	tgtggtggac	420
aaatacccag	aggaagacac	ggatcgcagg	tgctgtccc	agagatggca	gcgtggaggc	480
aacgcattca	actcctgcac	tgtcctttcc	ttgcttgag	cccgtgtg	cttcatgggc	540
tctttggccc	ctggccacgt	tgccgatttt	gtcctggatg	acctccgcca	acattctgtg	600
gacttacgat	atgtggtcct	tcagaccgag	ggctccatcc	ccacttctac	agtcateatc	660
aacgaggcca	gcggcagccg	caccattctg	cacgcctaca	gcttcttggt	ggctgacttc	720
aggcagaggg	gcgtggatgt	gtctcaagtg	acttggcaga	gccagggaga	taccccttgc	780
tcttgctgca	tcgtcaacaa	ctccaatggc	tcccgtacca	ttatactcta	cgacacgaac	840

ctgccagatg	tgtctgctaa	ggactttgag	aaggtcgatc	tgacccggtt	caagtggatc	900
cacattgagg	gccggaatgc	atcggaacag	gtgaagatgc	tgcagcggat	agaggagcac	960
aatgccaagc	agcctctgcc	acagaaggtc	cgggtgtcgg	tggagataga	gaagccccgt	1020
gaggagctct	tccagttggt	tagctatggt	gaggtggtgt	ttgtcagcaa	agatgtggcc	1080
aagcacctgg	ggttccagtc	agcagtggag	gccctgaggg	gcttgtacag	tcgagtgaag	1140
aaaggggcta	cgcttgtctg	tgcctgggct	gaggaggggtg	ccgatgccct	gggccccgat	1200
ggtcagctgc	tccactcaga	tgccttccca	ccgccccgag	tagtagacac	tcttggggct	1260
ggagacacct	tcaatgcctc	tgtcatcttc	agcctctcga	agggaaacag	catgcaagag	1320
gccctgagat	tcgggtgcc	ggtggctggc	aagaagtgtg	gcttgcaggg	gtttgatggc	1380
attgtgtgag	aggcaagcgg	caccagctcg	atacctcaga	ggctggcacc	atgcctgcc	1440
ctgccttctc	tacttcctcc	agcttagcat	ccagctgcc	ttccccggca	ggtgtgggat	1500
gtgggacagc	ctctgtctgt	gtctgcgtct	ctgtatacct	atctctcttc	tgcagatacc	1560
tggagcaaat	aaatcttccc	ctgagccagc				1590

<210> 30

<211> 1590

<212> DNA

<213> 小鼠(Mus musculus)

<400> 30

gctggctcag	gggaagattt	atttgctcca	ggtatctgca	gagaggagat	aggtatacag	60
agacgcagac	acagacagag	gctgtcccac	atcccacacc	tgccggggaa	tggcagctgg	120
atgctaagct	ggaggaagta	gagaaggcag	tggcaggcat	ggtgccagcc	tctgaggtat	180
cgagctgggtg	ccgcttgccct	ctcacacaat	gccatcaaac	ccctgcaagc	cacacttctt	240
gccagccacc	tggcacccga	atctcagggc	ctcttgcatg	ctgtttccct	tcgagaggct	300
gaagatgaca	gaggcattga	aggtgtctcc	agccccaaga	gtgtctacta	ctcggggcgg	360
tgggaaggca	tctgagtgga	gcagctgacc	atcggggccc	agggcacatg	caccctcctc	420
agcccaggca	cagacaagcg	tagccccctt	cttcaactga	ctgtacaagc	ccctcagggc	480
ctccactgct	gactggaacc	ccaggtgctt	ggccacatct	ttgctgacaa	acaccacctc	540
accatagcta	aacaactgga	agagctcctc	acggggcttc	tctatctcca	ccgacacccg	600
gaccttctgt	ggcagaggct	gcttggcatt	gtgtcctctc	atccgctgca	gcattcttca	660
ctgttccgat	gcattccggc	cctcaatgtg	gatccacttg	aaccgggtca	gatcgacctt	720
ctcaaagtcc	ttagcagaca	catctggcag	gttcgtgtcg	tagagtataa	tggtacggga	780
gccattggag	ttgttgacga	tgcagcaaga	gcaaggggta	tctccctggc	tctgccaagt	840
cacttgagac	acatccacgc	ccctctgcct	gaagtcagcc	accaggaagc	tgtaggcgtg	900
cagaatgggtg	cggctgccgc	tggcctcggt	gatgatgact	gtagaagtgg	ggatggagcc	960
ctcggctctga	aggaccacat	atcgtaagtc	cacagaatgt	tggcggaggt	catccaggac	1020
aaaatcggca	acgtggccag	gggccaaga	gcccataag	gcacagcggg	ctccaagcaa	1080
ggaaaggaca	gtgcaggagt	tggatgcgtt	gcctccacgc	tgccatctct	gggacaggca	1140
cctgcgatcc	gtgtcttctc	ctgggtatct	gtccaccaca	ttgatgatgt	ccagcaccac	1200
cagccccacg	cacaggatct	gcttctcttc	catgaggctg	ctccccagc	ttctacctcg	1260

caagcagagg	gggttcctgc	tgggctctgc	ctcttatcta	ctggaggacc	gtgtcccaac	1320
ttctcactgg	ctaccttggc	tcctcctctg	cgtgcagaac	tcctcccgca	gggagctttc	1380
tgctttgcaa	gggtgggtta	cctagcccgg	ccaatggcag	gccctctcac	ttttccgcct	1440
cagctgtcaa	agcgaaagcg	cactagtaat	gcatcgcctt	tccgatccct	ctgcgcctgc	1500
tgcagaccct	ggaccacccg	gactagcaca	gtctggcaac	agaaacttcg	ccttcgcagg	1560
cggagcacag	aagcaagcgt	tctctccctc				1590

<210> 31

<211> 1307

<212> DNA

<213> 大鼠 (Rattus norvegicus)

<400> 31

gtgagagggt	ctgccattgg	ccggactagg	taaccaaacc	ctcgcaacag	cagaaagcac	60
cctgcgggag	gagctccgca	ggcagaggag	gagccagggt	agcccctgag	aagttagggac	120
acggctcctgc	ggtagataag	agacagagtc	tagcaggaat	cccctccgct	tgcgggtagg	180
aagcttgggg	agcagcctca	tggaagagaa	gcagatcctg	tgcgtggggc	tgggtggtgct	240
ggacatcatc	aatgtggtgg	acaaataccc	agaggaagac	acggatcgca	ggtgcctatc	300
ccagagatgg	cagcgtggag	gcaacgcgtc	caactcctgc	actgtgcttt	ccttgctcgg	360
agcccgtgtg	gccttcatgg	gctcgttggc	ccatggccat	gttgccgact	tcctggtggc	420
cgacttcagg	cggaggggtg	tggatgtgtc	tcaagtggcc	tggcagagcc	aggagatac	480
cccttgctcc	tgctgcatcg	tcaacaactc	caatggctcc	cgtaccatta	ttctctacga	540
cacgaacctg	ccagatgtgt	ctgctaagga	ctttgagaag	gtcgatctga	cccggttcaa	600
gtggatccac	attgagggcc	ggaatgcatc	ggaacaggta	aagatgctac	agcgataga	660
acagtacaat	gccacgcagc	ctctgcagca	gaaggtccgg	gtgtccgtgg	agatagagaa	720
gccccgagag	gaactcttcc	agctgttcgg	ctatggagag	gtggtgtttg	tcagcaaaga	780
tgtggccaag	cacctggggg	tccggtcagc	aggggaggcc	ctgaagggtg	tgtacagtgc	840
tgtgaagaaa	ggggctacgc	tcatctgtgc	ctgggctgag	gaggagccg	atgccctggg	900
ccccgacggc	cagctgctcc	actcagatgc	cttcccacca	ccccgagtag	tagacactct	960
cggggctgga	gacaccttca	atgcctctgt	catcttcagc	ctctccaagg	gaaacagcat	1020
gcaggaggcc	ctgagattcg	ggtgccagg	ggctggcaag	aagtgtggct	tgcagggggt	1080
tgatggcatt	gtgtgagaga	tgagcgggtg	gaggtagcag	ctcgacacct	cagaggctgg	1140
caccactgcc	tgccattgcc	ttcttcattt	catccagcct	ggcgtctggc	tgcccagttc	1200
cctgggccag	tgtaggctgt	ggaacgggtc	tttctgtctc	ttctctgcag	acacctggag	1260
caaataaatc	ttcccctgag	ccaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaa		1307

<210> 32

<211> 1307

<212> DNA

<213> 大鼠 (Rattus norvegicus)

<400> 32

tttttttttt	tttttttttt	tttttgctc	aggggaagat	ttatttgctc	caggtgtctg	60

cagagaagag	acagaaagac	ccgttccaca	gcctacactg	gcccagggaa	ctgggcagcc	120
agacgccagg	ctggatgaaa	tgaagaaggc	aatggcaggc	agtgggtgcca	gcctctgagg	180
tgtcgagctg	ctacctccca	ccgctcatct	ctcacacaat	gcatcaaac	ccctgcaagc	240
cacacttctt	gccagccacc	tggcacccga	atctcagggc	ctcctgcatg	ctgtttccct	300
tggagaggct	gaagatgaca	gaggcattga	aggtgtctcc	agccccgaga	gtgtctacta	360
ctcgggggtg	tgggaaggca	tctgagtggg	gcagctggcc	gtcggggccc	agggcatcgg	420
ctccctcctc	agcccaggca	cagatgagcg	tagccccctt	cttcacacga	ctgtacaagc	480
ccttcagggc	ctccccctg	gaccggaacc	ccagggtgctt	ggccacatct	ttgctgacaa	540
acaccacctc	tccatagccg	aacagctgga	agagttcctc	tcggggcttc	tctatctcca	600
cggacacccg	gaccttctgc	tgcagaggct	gcgtggcatt	gtactgttct	atccgctgta	660
gcattctttac	ctgttccgat	gcattccggc	cctcaatgtg	gatecacttg	aaccgggtca	720
gatcgacctt	ctcaaagtcc	ttagcagaca	catctggcag	gttcgtgtcg	tagagaataa	780
tggtagggga	gccattggag	ttgttgacga	tgcagcagga	gcaaggggta	tctccctggc	840
tctgccaggc	cacttgagac	acatccacac	ccctccgcct	gaagtcggcc	accaggaagt	900
cggcaacatg	gccatgggcc	agcgagccca	tgaaggcaca	gcgggctccg	agcaaggaaa	960
gcacagtgca	ggagtgggac	gcgttgccct	cacgtgcca	tctctgggat	aggcacctgc	1020
gatccgtgtc	tctctctggg	tatttgtcca	ccacattgat	gatgtccagc	accaccagcc	1080
ccacgcacag	gatctgcttc	tcttccatga	ggctgctccc	caagcttcct	acccgcaagc	1140
ggaggggatt	cctgctagac	tctgtctctt	atctaccgca	ggaccgtgtc	ccaacttctc	1200
aggggctacc	ctggctcctc	ctctgcctgc	ggagctcctc	ccgcagggtg	ctttctgctg	1260
ttgcgagggt	ttgggttacct	agtccggcca	atggcagacc	ctctcac		1307

<210> 33

<211> 2461

<212> DNA

<213> 家兔 (*Oryctolagus cuniculus*)

<400> 33

cgagcccggg	ggacgagcta	ggaagctgag	gtccgggaggt	gggaggtgtt	gccacctgcg	60
aggccagggtc	ggccgcttcg	gggagacctc	gggatcggcc	ctcttgggcc	ggcctgggtc	120
cttgggctgc	ggcggccggg	gccctgctcc	gttccctgca	ccctccggcg	ccgccgtgga	180
ctccccggggg	aggagctgtg	cacgcggagg	aggagccggg	gcagcccctg	ggagcgggac	240
cggccctgcg	ggataagagg	cagggcccgg	gaaggcactc	cgacagcctg	gcgggcccac	300
agctcggggc	cagcctcatg	gaggagaagc	agatcctgtg	cgtggggctg	gtgggtgctgg	360
acgtcatcaa	tgtagtggac	aagtaccg	aggaggacac	ggacagcagg	tgcttgtccc	420
agagatggca	gcgtggaggc	aatgcgtcca	actcctgcac	tgtgtgtgctc	ctgctcggag	480
ccccctgtgc	cttcatgggc	tcgttggtg	ctgaccacgt	tgccgactgc	gctgtgctcc	540
cctcaacctt	cgtcgaactg	cgccccctgg	ctcgttgcc	ctggcagctt	tgtcctggag	600
gacctgcgcc	gctattctgt	ggacctacgc	tacacagtct	ttcagaccca	gggctctgtc	660
cccacctcca	cagtcacat	cagcgaggcc	actgggagcc	gcaccatcct	ccacgcctac	720
agcttcctgg	tggccgactt	caggcggcgg	ggcgtggacg	tgtctcaggt	ggcctggcag	780

gacaggggag agacccccctg ctcctgctgc atcgtcaaca gcaccaatgg ttcccgtacc	840
attgtgctct acgacacgaa cctgccagat gtgtctgcta aggactttga gaaggttgat	900
ctgaaccggg tcaagtggat ccacattgag ggacggaacg catcggagca ggtgaagatg	960
ctgcagagga tagaacagca caacgccagg cagcctgcag agcagaggat ccgggtgtcc	1020
gtggagatag agaagccccg ggaggagctg ttccagctgt ttggctatgg agaggtggtg	1080
tttgtcagca aagacgtggc caggcacctg ggcttcggct ccgcggagga agccctcagg	1140
ggcttgtact cgcgtgtgcg gaaaggggcc acgctggtct gcgcctgggc cgagcagggc	1200
gccgacgcgc tgggccccga cggccagctg ctgcactccg acgccgtgtc gccccacga	1260
gtgggtggata ctctgggggc cggagacacc ttcaacgcct ccgtcatctt cagcctgtcc	1320
caggggaaga gcatgctgga ggcaactgagg tttggctgca aggtggccgg caagaagtgt	1380
ggtgtgcatg gcttcgatgg catcgtgtga gaggccccag gcctggcatc gcccggtgtg	1440
ccagcctggc gtcccagctg cctgtctcct tgctggccgt ggggaggggt ctgtgtgtgc	1500
cctgtgtgc ctcccacccc tctccttgca gagccacaga gcaaataaac ctctcttgag	1560
ccggcgtccc ctctatctgc ttcttggtgg ctggggactc ccacggcttc caaccacgt	1620
cctccctcct cccctccatt cctcaacttg accttcacac ccagaccgt acaaggaggc	1680
gctgcccagg ccagggcagc aggaagtgcc ccagccttgc caccgcctt gtctcgggg	1740
tgcagaaggc tcagccgtcc ctgcactggg cagaggcctt gagccatcac ccccccaac	1800
ccgccccga cccctgcag gcaaggacgc ttactcgtta ccctgcagca agcctggaga	1860
aaatgcccc tgggccccaa gcggctgagc ccctggactg gccagtgtt tggcagcctc	1920
tctgtggtca ggtggggcct tcaccgcca agcctgcctc cttgaggggc tgcttgagc	1980
ctgcaaggtc caccctcggc acctgcctta cggttaaggc agctgcgacc cagggtccag	2040
ggtcctccct ctggcagatc ggggtgtggag ggctgtggg aactggggac tgccacgctt	2100
tgcttgggggt ttgagtgtcc cagggttcct gcgttggagt tcagtccct ttgtgaggtg	2160
cgatgagggt gggaactgtg ggggttagag gcagggcctg tgcggtgtc tagacttaca	2220
caaggctgtt aggggtgagc tctgggattg aatcctggtg gttctgtatg aaggggacca	2280
cagcgctgt gcgcgtgcac acgctcacac acacacacac gcacgcacac acagagcatc	2340
tcgccatgcg gtgccctgtg ccccttggga ctctcagcag gaaggccata tcaccagatg	2400
tggccccacc gcctgggacc agaactgcaa gccaaaataa acctcttttc ttataagtt	2460
a	2461

<210> 34

<211> 2461

<212> DNA

<213> 家兔 (*Oryctolagus cuniculus*)

<400> 34

taacttataa agaaaagagg tttatatttg cttgcagttc tgggtcccagg cgggtggggcc	60
acatctgggtg atatggcctt cctgctgaga gtcccaaggg gcacagggca ccgcatggcg	120
agatgctctg tgtgtgcgtg cgtgtgtgtg tgtgtgagcg tgtgcacgcg cacaggcgt	180
gtgggtccct tcatacagaa ccaccaggat tcaatcccag agctcaacct taacgacctt	240
gtgtaagtct agacacccgc acaggccctg cctctacacc ccacagttcc caccctcatc	300

gcacctcaca aaggggactg aactccaacg caggaaccct gggacactca aaccccaggc	360
aaagcgtggc agtccccagt tcccacaggc cctccacacc cgatctgcca gagggaggac	420
cctggaccct gggctgcagc tgccttaacc gtaaggcagg tgccgagggt ggaccttgca	480
ggctccaggc agccccctaa ggaggcaggc ttgggcgggtg aaggccccac ctgaccacag	540
agaggctgcc aaagcactgg ccagtccagg ggctcagccg cttggggccc aggggcgatt	600
ttctccaggc ttgctgcagg gtacgagtga agcgtccttg cctgcagggg gtcggggcgg	660
ggttgggggg ggtgatggct caaggcctct gcccagtga gggacggctg agccttctgc	720
accccagga cagggcgggt ggcaaggctg gggcacttcc tgctgccctg gcctgggcag	780
cgctccttg tagcggctct ggtgtgaagg tcaagttgag gaatggaggg gagggaggag	840
gaccgtggtt ggaagccgtg ggagtcccca gccaccagga agcagataga ggggacgccg	900
gctcagagga ggtttatttg ctctgtggct ctgcaaggag aggggtggga ggcgacacag	960
ggcacacaca gaccctccc cacggccagc aaggagcagg gcagctggga cgccaggctg	1020
gacacacggg cgatgccagg cctggggcct ctacacgat gccatcgaag ccatgcacac	1080
cacacttctt gccggccacc ttgcagccaa acctcagtgc ctccagcatg ctcttcccct	1140
gggacaggct gaagatgacg gaggcgttga aggtgtctcc ggccccaga gtatccacca	1200
ctcgtggggg cgacacggcg tcggagtga gcagctggcc gtcggggccc agcgcgtcgg	1260
cgccctgctc ggcccaggcg cagaccagcg tggccccctt ccgcacacgc gagtacaagc	1320
ccctgagggc ttctcccgcg gagccgaagc ccaggtgcct ggccacgtct ttgctgacaa	1380
acaccacctc tccatagcca aacagctgga acagctcctc ccggggcttc tctatctcca	1440
cggacacccg gatcctctgc tctgcaggct gcctggcggt gtgctgttct atcctctgca	1500
gcactttcac ctgctccgat gcgttccgtc cctcaatgtg gatccattg aaccggttca	1560
gatcaacctt ctcaaagtcc ttagcagaca catctggcag gttcgtgtcg tagagcacia	1620
tggtacggga accattgggt ctgttgacga tgcagcagga gcagggggtc tctcccctgt	1680
cctgccaggc cacctgagac acgtccacgc cccgccgcct gaagtcggcc accaggaagc	1740
tgtaggcgtg gaggatgggt cggctcccag tggcctcgct gatgatgact gtggagggtg	1800
ggacagagcc ctgggtctga aagactgtgt agcgtaggtc cacagaatag cggcgcagggt	1860
cctccaggac aaagctgccg gggcaagcga gccagggggc gcagttcgac gaaggttgag	1920
gggagcacag cgcagtcggc aacgtgggtc gcagccagcg agcccatgaa ggcacagggg	1980
gctccgagca gggacagcac agtgcaggag ttggacgcat tgcctccacg ctgccatctc	2040
tgggacaagc acctgctgtc cgtgtcctcc tccgggtact tgtccactac attgatgacg	2100
tccagcacca ccagccccac gcacaggatc tgcttctcct ccatgaggct gcgcccagac	2160
tttggggccc ccaggctgtc ggagtgcctt cccgggcccct gcctcttctc ccgcagggcc	2220
ggtcccgtc ccaggggtg ccccggctcc tctcccgct gcacagctcc tccccggga	2280
gtccacggcg gcgccggagg gtgcaggga cggagcaggg ccccgccgc cgacgcccac	2340
ggaccaggc cgcccacaga gggccgatcc cgaggtctcc ccgaagcggc cgacctggcc	2400
tcgcagggtg caacacctcc cactcccga cctcagcttc ctagctcgtc ccccgggctc	2460
g	2461

<210> 35

<211> 1773

<212> DNA

<213> 猕猴 (*Macaca mulatta*)

<400> 35

```

gggccgggca gccgcgacca cggctctcag gcagggtgc agatgcaggc ccagctctac      60
ctcgcgggtc cagggtcggg agtccgagac gcagggtcag cagagggcgg ggcacgtagc      120
gcatctccag cgcatcttct ctttgcatte tcgagatcgc ttagccgcgc tttagaaagg      180
tttgcatcag ctccgagtcc atctgacaag cgaggaaact gaggctgaga agtgggaggc      240
gttgccatct gcaggcccag gcaacctgct acgggaagac cgggggcca gacctccggg      300
ttggctttcc caggccagct tgggtcttcg ggtgtcggga gcaaaggccc agctcctttc      360
gtttcctgca cccctcgccg ctgcagggtg ctccctggag gaggagctcc cacgcggagg      420
aggagccagg gcagctggga gcgaggacac catctctctg gataacaggc agaggccggg      480
aggaacccgt cagtcgggcg ggccaggaagc tctgggatca gcctcatgga agagaagcag      540
atcctgtgcg tggggctagt ggtgtctggc gtcatcagcc tgggtggaca gtaccctaag      600
gaggactcag agataagggt cttgtcccag agatggcaac gcggaggcaa cgcgtccaac      660
tctgcaccg ttctctccct gctcggagcc ccctgtgctt tcatgggctc aatggccctt      720
ggccatgttg ctgattttgt cctggatgac ctccgccgct attctgtgga cctacgttac      780
acggctctttc agaccacggg ctccgtcccc atcgccacgg tcatcatcaa cgaggccagt      840
ggtagccgca ccatcctata ctacgacagc ttcttggtgg ccgacttcag gcggcgggg      900
gtggacgtgt ctcagggtgc ctggcagagc aagggggaca ccccagctc ctgctgcatc      960
atcaacaact ccaatggcaa ccgtaccatt gtgtccatg acacgagcct gccagatgtg      1020
tctgtctacg actttgagaa ggttgatctg acccagttca agtggatcca cattgagggc      1080
cggaacgcat cggagcaggt gaagatgctg cagcggatag acgcgcacaa caccaggcag      1140
cctccagagc agaagatccg ggtgtccgtg gaggtggaga agccacaaga ggagctcttt      1200
cagctgtttg gctacggaga cgtgggtgtt gtcagcaaag atgtggccaa gcacttgggg      1260
ttccagtcag caggggaagc cctgaggggc ttgtatggtc gtgtgaggaa aggggctgtg      1320
cttgtctgtg cctgggctga ggagggcgcc gacgccctgg gccctgatgg caaactgac      1380
cactcggatg ctttcccgcc accccgcgtg gtggataccc tgggggctgg agacacctt      1440
aatgcctccg tcatcttcag cctctcccag gggaggagcg tgcaggaagc actgagattc      1500
ggatgccagg tggccggcaa gaagtgtggc cagcagggtt ttgatggcat cgtgtcagag      1560
ccggtgcggt aggaggtgcc ggctccccgc acactatgga ggctgacatt gcggctgcat      1620
cgccttctcc cctccatcca gcctggcatc caggttgccc tgctcagggg acagatgcag      1680
gctgtgggga ggactccgcc tgtgtcctgt gttccccaca cgtctctccc tgcagagcct      1740
cagagcgaat aaatcttcct cagagccagc ttc                                     1773

```

<210> 36

<211> 1773

<212> DNA

<213> 猕猴 (*Macaca mulatta*)

<400> 36

```

gaagctggct ctgaggaaga tttattcgct ctgaggctct gcagggagag acgtgtgggg      60

```

aacacaggac acaggcggag tcctccccac agcctgcatc tgtcccctga gcagggaac	120
ctggatgccca ggctggatgg aggggagaag gcgatgcagc cgcaatgtca gcctccatag	180
tgtgcgggga gccggcacct cctaccgcac cggctctgac acgatgccat caaagccctg	240
ctggccacac ttcttgccgg ccacctggca tccgaatctc agtgcttcct gcacgttcct	300
cccctgggag aggctgaaga tgacggaggc attgaaggtg tctccagccc ccagggtatc	360
caccacgcgg ggtggcggga aagcatccga gtggatcagt ttgccatcag ggcccagggc	420
gtcggcgccc tcctcagccc aggcacagac aagcacagcc cttttcctca caccaccata	480
caagcccctc agggcttccc ctgctgactg gaacccaag tgcttgcca catctttgct	540
gacaaacacc acgtctccgt agccaaacag ctgaaagagc tcctcttggt gcttctccac	600
ctccacggac acccgatct tctgctctgg aggtgcctg gtgttggtgc cgtctatccg	660
ctgcagcatc ttacactgct ccgatgcgtt ccggccctca atgtggatcc acttgaactg	720
ggtcagatca accttctcaa agtccgtagc agacacatct ggcaggctcg tgtcatggag	780
cacaatggta cggttgccat tggagtgtt gatgatgcag caggagctgg ggggtgtcccc	840
cttgcctctgc caggccacct gagacacgtc cacacccgc cgcctgaagt cggccaccag	900
gaagctgtcg tagtatagga tgggtcggct accactggcc tcgttgatga tgaccgtggc	960
gatggggacg gagcccgtgg tctgaaagac cgtgtagcgt aggtccacag aatagcggcg	1020
gaggtcatcc aggacaaaat cagcaacatg gccaggggc attgagcca tgaaggcaca	1080
gggggctccg agcagggaga gaacggtgca ggagtggac gcgttgctc cgcgttgcca	1140
tctctgggac aagcacctta tctctgagtc ctcttaggg tacttgcca ccaggctgat	1200
gacgtccagc accactagcc ccacgcacag gatctgcttc tcttccatga ggctgatccc	1260
agagcttcct gcccggcga ctgacgggtt cctcccggcc tctgcctgtt atccaggagg	1320
atgggtgtcct cgctcccagc tgccctggct cctcctccgc gtgggagctc ctctccagg	1380
gagccacctg cagcggcgag ggggtgcagga aacgaaagga gctgggcctt tgctcccgac	1440
acccgaagac ccaagctggc ctgggaaagc caaccggag gtcttgcccc ccggtcttcc	1500
cgtagcaggt tgccctggcc tgcagatggc aacgcctccc acttctcagc ctacgtttcc	1560
tcgcttgatca gatggactcg gagctgatgc aaacctttct aaagcgcggc taagcgatct	1620
cgagaatgca aagagaaaat gcgctggaaa tgcgctacgt gcccgcct ctgctgcacc	1680
tgcgtctcgg actcccagc ctggaccgc gaggtagagc tgggcctgca tctgcagccc	1740
tgccctgaaga ccgtggtcgc ggctgcccgc ccc	1773

<210> 37

<211> 16

<212> PRT

<213> 未知(Unknown)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="未知描述:RFGF肽序列(/note="Description of Unknown:
RFGF peptide sequence")

<400> 37

Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro

1	5	10	15
<210> 38			
<211> 11			
<212> PRT			
<213> 未知(Unknown)			
<220>			
<221> 来源(source)			
<223> /注释="未知描述:RFGF肽序列(/note="Description of Unknown: RFGF peptide sequence")			
<400> 38			
Ala Ala Leu Leu Pro Val Leu Leu Ala Ala Pro			
1	5	10	
<210> 39			
<211> 13			
<212> PRT			
<213> 人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus)			
<400> 39			
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln			
1	5	10	
<210> 40			
<211> 16			
<212> PRT			
<213> 果蝇(Drosophila sp.)			
<400> 40			
Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys			
1	5	10	15
<210> 41			
<211> 21			
<212> RNA			
<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
<220>			
<221> 来源(source)			
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"/(note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")			
<400> 41			
uucucuuugc auucucgaga u			21
<210> 42			
<211> 21			

<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 42
ccugcguugu gcagacucua u 21
<210> 43
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 43
agaucgcuua gccgcgcuuu a 21
<210> 44
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 44
uuucucuug cauucucgag a 21
<210> 45
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")	
<400> 45	
gugaguccau cugacaagcg a	21
<210> 46	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 46	
ccaacuccug caccguucuc u	21
<210> 47	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 47	
cuuguauggu cgugugagga a	21
<210> 48	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 48	
gauccacauu gagggccgga a	21
<210> 49	
<211> 21	
<212> RNA	

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 49
gcuguuuggc uacggagacg u 21
<210> 50
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 50
cugccauuuu auuagcugca u 21
<210> 51
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 51
gagaagcaga uccugugcgu u 21
<210> 52
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")

<400> 52	
ugaguccauc ugacaagcga u	21
<210> 53	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 53	
cauucucgag aucgcuuagc u	21
<210> 54	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 54	
gaguccaucu gacaagcgag u	21
<210> 55	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 55	
aagaugcugc agcggauaga u	21
<210> 56	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	

<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 56	21
auucucgaga ucgcuuagcc u	
<210> 57	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 57	21
gcugagaagu gggaggcguu u	
<210> 58	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 58	21
augcugcagc ggauagacgc a	
<210> 59	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 59	

ucucuugca uucucgagau u	21
<210> 60	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 60	
cucuugcau ucucgagau u	21
<210> 61	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 61	
uggagccac cuuggaaua a	21
<210> 62	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 62	
ccuggggac aaguaccua a	21
<210> 63	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	

<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 63	
ucucgagauc gcuuagccgc u	21
<210> 64	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 64	
aguccaucug acaagcgagg a	21
<210> 65	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 65	
agcuguuugg cuacggagac u	21
<210> 66	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 66	
gaugcugcag cggauagacg u	21

<210> 67	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 67	
aaucugccau uuaauuagcu u	21
<210> 68	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 68	
gcauucucga gaucgcuuag u	21
<210> 69	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 69	
uuguaugguc gugugaggaa a	21
<210> 70	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 70	
ugaagaugcu gcagcggaua u	21
<210> 71	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 71	
cugcagggcu uugauggcau u	21
<210> 72	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 72	
uggcuacgga gacguggugu u	21
<210> 73	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 73	
gaagaugcug cagcggauag a	21
<210> 74	

<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 74	
agcuggagac accuucuaug u	21
<210> 75	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 75	
uguuuggcua cggagacgug u	21
<210> 76	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 76	
ugcauucucg agaucgcua u	21
<210> 77	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial	

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 77

gaucgcuuag ccgcgcuuua a 21

<210> 78

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 78

gcccaccagc cugugauuug a 21

<210> 79

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 79

agacguggug uuugucagca a 21

<210> 80

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 80

agaugcugca gcggauagac u 21

<210> 81

<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 81
agaagcagau ccugugcgug u 21
<210> 82
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 82
gcuuguaugg ucgugugagg a 21
<210> 83
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 83
uucucgagau cgcuuagccg u 21
<210> 84
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic

oligonucleotide")	
<400> 84	
ugagaagguu gaucugaccc a	21
<210> 85	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 85	
uugcauucuc gagaucgcuu a	21
<210> 86	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 86	
ugcguugugc agacucuauu u	21
<210> 87	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 87	
uccaacuccu gcaccguucu u	21
<210> 88	
<211> 21	
<212> RNA	

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 88
gagaucgcuu agccgcgcuu u 21
<210> 89
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 89
cuguuuggcu acggagacgu u 21
<210> 90
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 90
gagcuggaga caccuucuu u 21
<210> 91
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")

<400> 91	
ggcugagaag ugggaggcgu u	21
<210> 92	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 92	
gagacguggu guuugucagc a	21
<210> 93	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 93	
agagaagcag auccugugcg u	21
<210> 94	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 94	
uuuucucuuu gcauucucga u	21
<210> 95	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	

<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 95	
ggagcccacc uuggaauuaa u	21
<210> 96	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 96	
uuugcauucu cgagaucgcu u	21
<210> 97	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 97	
cuccacucgg augcuuuucc u	21
<210> 98	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 98	

ggcuuguaug gucgugugag u	21
<210> 99	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 99	
ggcuacggag acgugguguu u	21
<210> 100	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 100	
uugagaaggu ugaucugacc u	21
<210> 101	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 101	
gagcccaccu uggaauuaag u	21
<210> 102	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	

<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 102	
cuugucugug ccugggcuga u	21
<210> 103	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 103	
ucuuugcauu cucgagaucg u	21
<210> 104	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 104	
gcaggaagca cugagauucg u	21
<210> 105	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 105	
cucgagaucg cuuagccgcg u	21

<210> 106
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 106
ggagacaccu ucaaugccuc u 21
<210> 107
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 107
cuuugcauuc ucgagaucgc u 21
<210> 108
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 108
uggauccaca uugagggccg u 21
<210> 109
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)

- <223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
- <400> 109
cugccagaug ugucugcuac a 21
- <210> 110
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
- <400> 110
aucucgagaa ugcaaagaga aaa 23
- <210> 111
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
- <220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
- <400> 111
auagagtcug cacaacgcag ggc 23
- <210> 112
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 112

uaaagcgcgg cuaagcgauc ucg

23

<210> 113

<211> 23

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 113

ucucgagaau gcaaagagaa aa

23

<210> 114

<211> 23

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 114

ucgcuuguca gauggacuca cag

23

<210> 115

<211> 23

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 115

agagaacggu gcaggaguug gac

23

<210> 116

<211> 23

<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 116
uuccucacac gaccauacaa gcc 23
<210> 117
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 117
uuccggcccu caauguggau cca 23
<210> 118
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 118
acgucuccgu agccaaacag cug 23
<210> 119
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic

oligonucleotide")	
<400> 119	
augcagcuaa uuaaauggca gau	23
<210> 120	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 120	
aacgcacagg aucugcuucu cuu	23
<210> 121	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 121	
aucgcutguc agauggacuc aca	23
<210> 122	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	

<400> 122	
agcuaagcga ucucgagaau gca	23
<210> 123	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 123	
acucgctugu cagauggacu cac	23
<210> 124	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 124	
aucuauccgc ugcagcaucu uca	23
<210> 125	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 125	

aggcuaagcg aucucgagaa ugc	23
<210> 126	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 126	
aaacgccucc cacuucucag ccu	23
<210> 127	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 127	
ugcguctauc cgcugcagca ucu	23
<210> 128	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 128	
aaucucgaga augcaaagag aaa	23

<210> 129
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 129
agaucucgag aaugcaaaga gaa 23
<210> 130
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 130
uuaauuccaa ggugggcucc aag 23
<210> 131
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 131
uuagggtacu uguccaccag gcu 23
<210> 132

<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 132
agcggctaag cgaucucgag aaau
23
<210> 133
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 133
uccucgcuug ucagauggac uca
23
<210> 134
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 134
agucuccgua gccaaacagc ugg
23
<210> 135
<211> 23

<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 135
acgucuaucc gcugcagcau cuu 23
<210> 136
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 136
aagcuaauua aauggcagau uuu 23
<210> 137
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 137
acuaagcgau cucgagaaug caa 23
<210> 138
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")	
<400> 138	
uuuccucaca cgaccauaca agc	23
<210> 139	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 139	
auauccgcug cagcaucuuc acc	23
<210> 140	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 140	
aaugccauca aagcccugca ggc	23
<210> 141	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 141	
aacaccacgu cuccguagcc aaa	23
<210> 142	
<211> 23	
<212> RNA	

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 142
ucuauccgcu gcagcaucuu cac 23
<210> 143
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 143
acauugaagg ugucuccagc ucc 23
<210> 144
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 144
acacgucucc guagccaaac agc 23
<210> 145
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")

<400> 145	
auaagcgauc ucgagaaugc aaa	23
<210> 146	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 146	
uuaaagcgcg gcuaagcgau cuc	23
<210> 147	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 147	
ucaaaucaca ggcugguggg cag	23
<210> 148	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 148	
uugcugacaa acaccacguc ucc	23
<210> 149	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	

<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 149
agucuatccg cugcagcauc uuc 23
<210> 150
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 150
acacgcacag gaucugcuuc ucu 23
<210> 151
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 151
uccucacacg accauacaag ccc 23
<210> 152
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 152	
acggcuaagc gaucucgaga aug	23
<210> 153	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 153	
ugggucagau caaccuucuc aaa	23
<210> 154	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 154	
uaagcgaucu cgagaaugca aag	23
<210> 155	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 155	
aaauagaguc ugcacaacgc agg	23

<210> 156
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 156
aagaacggug caggaguugg acg 23
<210> 157
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 157
aaagcgcggc uaagcgaucu cga 23
<210> 158
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 158
aacguctccg uagccaaaca gcu 23
<210> 159

<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 159	
aaaugaaggu gucuccagcu ccc	23
<210> 160	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 160	
aacgcctccc acuucucagc cuu	23
<210> 161	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 161	
ugcugacaaa caccagucu ccg	23
<210> 162	
<211> 23	

<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 162
acgcacagga ucugcuucuc uuc 23
<210> 163
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 163
aucgagaaug caaagagaaa aug 23
<210> 164
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 164
auuaautcca aggugggcuc caa 23
<210> 165
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 165
aagcgatcuc gagaaugcaa aga 23
<210> 166
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 166
agggaaagca uccgagugga gca 23
<210> 167
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 167
acucacacga ccuacaagc ccc 23
<210> 168
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 168
aaacaccacg ucuccguagc caa 23
<210> 169
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 169
aggucagauc aaccuucuca aag 23
<210> 170
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 170
acuuaatucc aaggugggcu cca 23
<210> 171
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

- <221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 171
aucagcccag gcacagacaa gca 23
<210> 172
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 172
acgauctcga gaaugcaaag aga 23
<210> 173
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 173
acgaaucuca gugcuuccug cac 23
<210> 174
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)

- <223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
- <400> 174
acgcggcuaa gcgaucucga gaa 23
- <210> 175
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
- <223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
- <400> 175
agaggcauug aaggugucuc cag 23
- <210> 176
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
- <223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
- <400> 176
agcgaucucg agaaugcaaa gag 23
- <210> 177
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
- <223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
- <400> 177
acggcccuca auguggaucc acu 23
- <210> 178

<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 178	
uguagcagac acaucuggca ggc	23
<210> 179	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 179	
uucucuuugc auucucgaga u	21
<210> 180	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 180	
ccugcguugu gcagacucua u	21
<210> 181	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial	

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 181

agaucgcuua gccgcgcuuu a 21

<210> 182

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 182

uuucucuuug cauucucgag a 21

<210> 183

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 183

gugaguccau cugacaagcg a 21

<210> 184

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 184

ccaacuccug caccguucuc u 21

<210> 185

<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 185
cuuguauggu cgugugagga a 21
<210> 186
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 186
gauccacauu gagggccgga a 21
<210> 187
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 187
gcuguuuggc uacggagacg u 21
<210> 188
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")	
<400> 188	
cugccauuuu auuagcugca u	21
<210> 189	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 189	
gagaagcaga uccugugcgu u	21
<210> 190	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 190	
ugaguccauc ugacaagcga u	21
<210> 191	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 191	
cauucucgag aucgcuuagc u	21
<210> 192	
<211> 21	
<212> RNA	

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 192
gaguccaucu gacaagcgag u 21
<210> 193
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 193
aagaugcugc agcggauaga u 21
<210> 194
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 194
auucucgaga ucgcuuagcc u 21
<210> 195
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")

<400> 195	
gcugagaagu gggaggcguu u	21
<210> 196	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 196	
augcugcagc ggauagacgc a	21
<210> 197	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 197	
ucucuugca uucucgagau u	21
<210> 198	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 198	
cucuugcau ucucgagau u	21
<210> 199	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	

<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 199	
uggagccac cuuggaaua a	21
<210> 200	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 200	
ccuggggac aaguaccua a	21
<210> 201	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 201	
ucucgagau cguuagccgc u	21
<210> 202	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 202	

agucaucug acaagcgagg a	21
<210> 203	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 203	
agcuguuugg cuacggagac u	21
<210> 204	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 204	
gaugcugcag cggauagacg u	21
<210> 205	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 205	
aaucugccau uuaauuagcu u	21
<210> 206	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	

<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 206	
gcauucucga gaucgcuuag u	21
<210> 207	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 207	
uuguauagguc gugugaggaa a	21
<210> 208	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 208	
ugaagaugcu gcagcggaua u	21
<210> 209	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 209	
cugcagggcu uugauggcau u	21

<210> 210
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 210
uggcuacgga gacguggugu u 21
<210> 211
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 211
gaagaucug cagcggauag a 21
<210> 212
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 212
agcuggagac accucaaug u 21
<210> 213
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)

- <223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
- <400> 213
uguuuggcua cggagacgug u 21
- <210> 214
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <221> 来源(source)
- <223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
- <400> 214
ugcauucucg agaucgcuaa u 21
- <210> 215
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <221> 来源(source)
- <223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
- <400> 215
gaucgcuuag ccgcgcuaa a 21
- <210> 216
- <211> 21
- <212> RNA
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <221> 来源(source)
- <223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
- <400> 216
gcccaccagc cugugauuug a 21
- <210> 217

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 217
agacguggug uuugucagca a 21
<210> 218
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 218
agaugcugca gcggauagac u 21
<210> 219
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 219
agaagcagau ccugugcgug u 21
<210> 220
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 220

gcuuguaugg ucgugugagg a 21

<210> 221

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 221

uucucgagau cgcuuagccg u 21

<210> 222

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 222

ugagaagguu gaucugaccc a 21

<210> 223

<211> 21

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 223

uugcauucuc gagaucgcuu a 21

<210> 224

<211> 21

<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 224
ugcguugugc agacucuauu u 21
<210> 225
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 225
uccaacuccu gcaccguucu u 21
<210> 226
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 226
gagaucgcuu agccgcgcuu u 21
<210> 227
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")	
<400> 227	
cuguuuggcu acggagacgu u	21
<210> 228	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 228	
gagcuggaga caccuucuu u	21
<210> 229	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 229	
ggcugagaag ugggaggcgu u	21
<210> 230	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 230	
gagacguggu guuugucagc a	21
<210> 231	
<211> 21	
<212> RNA	

<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 231	
agagaagcag auccugugcg u	21
<210> 232	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 232	
uuuucucuuu gcauucucga u	21
<210> 233	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 233	
ggagcccacc uuggaauuaa u	21
<210> 234	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	

<400> 234	
uuugcauucu cgagaucgcu u	21
<210> 235	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 235	
cuccacucgg augcuuuccc u	21
<210> 236	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 236	
ggcuuguaug gucgugugag u	21
<210> 237	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 237	
ggcuacggag acgugguguu u	21
<210> 238	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	

<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 238	
uugagaaggu ugaucugacc u	21
<210> 239	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 239	
gagcccaccu uggaauuaag u	21
<210> 240	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 240	
cuugucugug ccugggcuga u	21
<210> 241	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 241	

ucuuugcauu cucgagaucg u	21
<210> 242	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 242	
gcaggaagca cugagauucg u	21
<210> 243	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 243	
cucgagaucg cuuagccgcg u	21
<210> 244	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 244	
ggagacaccu ucaaugccuc u	21
<210> 245	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	

<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 245	
cuuugcauuc ucgagaucgc u	21
<210> 246	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 246	
uggauccaca uugagggccg u	21
<210> 247	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 247	
cugccagaug ugucugcuac a	21
<210> 248	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 248	
aucucgagaa ugcaaagaga aaa	23

<210> 249	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 249	
auagagtcug cacaacgcag ggc	23
<210> 250	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 250	
uaaagcgcg g cuaagcgauc ucg	23
<210> 251	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 251	
ucucgagaau gcaaagagaa aa	23
<210> 252	

<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 252	
ucgcuuguca gauggacuca cag	23
<210> 253	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 253	
agagaacggu gcaggaguug gac	23
<210> 254	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 254	
uuccucacac gaccauacaa gcc	23
<210> 255	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial	

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 255

uuccggcccu caauguggau cca

23

<210> 256

<211> 23

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 256

acgucuccgu agccaaacag cug

23

<210> 257

<211> 23

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 257

augcagcuua uuaauggca gau

23

<210> 258

<211> 23

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 258

aacgcacagg aucugcuucu cuu

23

<210> 259

<211> 23

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 259
aucgcutguc agauggacuc aca 23
<210> 260
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 260
agcuaagcga ucucgagaau gca 23
<210> 261
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")

<400> 261	
acucgctugu cagauggacu cac	23
<210> 262	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 262	
aucuaucgcg ugcagcaucu uca	23
<210> 263	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 263	
aggcuaagcg aucucgagaa ugc	23
<210> 264	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 264	
aaacgccucc cacuucucag ccu	23
<210> 265	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	

<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 265
ugcguctauc cgcugcagca ucu 23
<210> 266
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 266
aaucucgaga augcaaagag aaa 23
<210> 267
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 267
agaucucgag aaugcaaaga gaa 23
<210> 268
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 268
uuaauuccaa ggugggcucc aag 23
<210> 269
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 269
uuagggtacu uguccaccag gcu 23
<210> 270
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 270
agcggctaag cgaucucgag aaau 23
<210> 271

<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 271	
uccucgcuug ucagauggac uca	23
<210> 272	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 272	
agucuccgua gccaaacagc ugg	23
<210> 273	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 273	
acgucuaucc gcugcagcau cuu	23
<210> 274	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial	

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 274

aagcuaauua aauggcagau uuu

23

<210> 275

<211> 23

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 275

acuaagcgau cucgagaaug caa

23

<210> 276

<211> 23

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 276

uuuccucaca cgaccuauca agc

23

<210> 277

<211> 23

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 277

auauccgcug cagcaucuuc acc

23

<210> 278

<211> 23

<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 278
aaugccauca aagcccugca ggc 23
<210> 279
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 279
aacaccacgu cuccguagcc aaa 23
<210> 280
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 280
ucuauccgcu gcagcaucuu cac 23
<210> 281
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")	
<400> 281	
acauugaagg ugucuccagc ucc	23
<210> 282	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 282	
acacgucucc guagccaaac agc	23
<210> 283	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 283	
auaagcgauc ucgagaaugc aaa	23
<210> 284	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 284	
uuaaagcgcg gcuaagcgau cuc	23
<210> 285	
<211> 23	
<212> RNA	

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 285
ucaaaucaca ggcugguggg cag 23
<210> 286
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 286
uugcugacaa acaccacguc ucc 23
<210> 287
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 287
agucuatccg cugcagcauc uuc 23
<210> 288
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 288
acacgcacag gaucugcuuc ucu 23
<210> 289
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 289
uccucacacg accauacaag ccc 23
<210> 290
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 290
acggcuaagc gaucucgaga aug 23
<210> 291
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 291

ugggucagau caaccuucuc aaa	23
<210> 292	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 292	
uaagcgau cu cgagaaugca aag	23
<210> 293	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 293	
aaauagaguc ugcacaacgc agg	23
<210> 294	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 294	
aagaacggug caggaguugg acg	23
<210> 295	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	

- <221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 295
aaagcgcggc uaagcgaucu cga 23
<210> 296
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 296
aacguctccg uagccaaaca gcu 23
<210> 297
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 297
aaaugaaggu gucuccagcu ccc 23
<210> 298
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")

<400> 298

aacgcctccc acuucucagc cuu 23

<210> 299

<211> 23

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")

<400> 299

ugcugacaaa caccacgucu ccg 23

<210> 300

<211> 23

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")

<400> 300

acgcacagga ucugcuucuc uuc 23

<210> 301

<211> 23

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 301

aucgagaaug caaagagaaa aug

23

<210> 302

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of

Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 302

auuaautcca aggugggcuc caa

23

<210> 303

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of

Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 303

aagcgatcuc gagaaugcaa aga

23

<210> 304

<211> 23

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 304
agggaaagca uccgagugga gca 23
<210> 305
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 305
acucacacga ccuacaagc ccc 23
<210> 306
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 306
aaacaccacg ucuccguagc caa 23
<210> 307
<211> 23
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")

<400> 307	
aggucagauc aaccuucuca aag	23
<210> 308	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 308	
acuuaaatucc aaggugggcu cca	23
<210> 309	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 309	
aucagcccag gcacagacaa gca	23
<210> 310	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	

<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 310	
acgauctcga gaaugcaaag aga	23
<210> 311	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 311	
acgaaucuca gugcuuccug cac	23
<210> 312	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 312	
acgcggcuaa gcgaucucga gaa	23
<210> 313	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 313	
agaggcauug aaggugucuc cag	23

<210> 314	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 314	
agcgaucucg agaaugcaaa gag	23
<210> 315	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 315	
acggcccuca auguggaucc acu	23
<210> 316	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 316	
uguagcagac acaucuggca ggc	23
<210> 317	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 317	
uuuucucuuu gcauucucga gau	23

<210> 318	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 318	
gcccugcguu gugcagacuc uau	23
<210> 319	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 319	
cgagaucgcu uagccgcgcu uua	23
<210> 320	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 320	
auuuucucuu ugcauucucg aga	23
<210> 321	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 321	
cugugagucc aucugacaag cga	23
<210> 322	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 322	
guccaacucc ugcaccguuc ucu	23
<210> 323	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 323	
ggcuuguaug gucgugugag gaa	23
<210> 324	
<211> 23	
<212> RNA	

<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 324	
uggauccaca uugagggccg gaa	23
<210> 325	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 325	
cagcuguuug gcuacggaga cgu	23
<210> 326	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 326	
aucugccauu uaauuagcug cau	23
<210> 327	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 327	
aagagaagca gauccugugc gug	23
<210> 328	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 328	
ugugagucca ucugacaagc gag	23
<210> 329	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 329	
ugcauucucg agaucgcuua gcc	23
<210> 330	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 330	
gugaguccau cugacaagcg agg	23

<210> 331	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 331	
ugaagaugcu gcagcggaua gac	23
<210> 332	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 332	
gcauucucga gaucgcuuag ccg	23
<210> 333	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 333	
aggcugagaa gugggaggcg uug	23
<210> 334	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 334	
agaugcugca gcggauagac gca	23
<210> 335	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 335	
uuucucuug cauucucgag auc	23
<210> 336	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 336	
uucucuugc auucucgaga ucg	23
<210> 337	
<211> 23	
<212> RNA	

<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 337	
cuuggagccc accuuggaau uaa	23
<210> 338	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 338	
agccuggugg acaaguaccc uaa	23
<210> 339	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 339	
auucucgaga ucgcuuagcc gcg	23
<210> 340	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 340	
ugaguccauc ugacaagcga gga	23
<210> 341	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 341	
ccagcuguuu ggcuacggag acg	23
<210> 342	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 342	
aagaugcugc agcggauaga cgc	23
<210> 343	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 343	
aaaaucugcc auuuauuag cug	23

<210> 344	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 344	
uugcauucuc gagaucgcuu agc	23
<210> 345	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 345	
gcuuguaugg ucgugugagg aaa	23
<210> 346	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 346	
ggugaagaug cugcagcgga uag	23
<210> 347	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 347	
gccugcaggg cuuugauggc auc	23
<210> 348	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 348	
uuuggcuacg gagacguggu guu	23
<210> 349	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 349	
gugaagaugc ugcagcgga uga	23
<210> 350	
<211> 23	
<212> RNA	

<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 350	
ggagcuggag acaccuucac ugc	23
<210> 351	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 351	
gcuguuuggc uacggagacg ugg	23
<210> 352	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 352	
uuugcauucu cgagaucgcu uag	23
<210> 353	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 353	
gagaucgcuu agccgcgcuu uaa	23
<210> 354	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 354	
cugcccacca gccugugauu uga	23
<210> 355	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 355	
ggagacgugg uguuugucag caa	23
<210> 356	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 356	
gaagaugcug cagcggauag acg	23

<210> 357	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 357	
agagaagcag auccugugcg ugg	23
<210> 358	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 358	
gggcuuguau ggucguguga gga	23
<210> 359	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 359	
cauucucgag aucgcuuagc cgc	23
<210> 360	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 360	
uuugagaagg uugaucugac cca	23
<210> 361	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 361	
cuuugcauuc ucgagaucgc uua	23
<210> 362	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 362	
ccugcguugu gcagacucua uuc	23
<210> 363	
<211> 23	
<212> RNA	

<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 363	
cguccaacuc cugcaccguu cuc	23
<210> 364	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 364	
ucgagaucgc uuagccgcgc uuu	23
<210> 365	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 365	
agcuguuugg cuacggagac gug	23
<210> 366	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 366	
gggagcugga gacaccuua aug	23
<210> 367	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 367	
aaggcugaga agugggaggc guu	23
<210> 368	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 368	
cggagacgug guguuuguca gca	23
<210> 369	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 369	
gaagagaagc agauccugug cgu	23

<210> 370	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 370	
cauuuucucu uugcauucuc gag	23
<210> 371	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 371	
uuggagccca ccuuggaauu aag	23
<210> 372	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 372	
ucuuugcauu cucgagaucg cuu	23
<210> 373	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 373	
ugcuccacuc ggaugcuuuc ccg	23
<210> 374	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 374	
ggggcuugua uggucgugug agg	23
<210> 375	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 375	
uuggcuacgg agacuggug uuu	23
<210> 376	
<211> 23	
<212> RNA	

<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 376	
cuuugagaag guugaucuga ccc	23
<210> 377	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 377	
uggagcccac cuuggaauua agg	23
<210> 378	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 378	
ugcuugucug ugccugggcu gag	23
<210> 379	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 379	
ucucuugca uucucgagau cgc	23
<210> 380	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 380	
gugcaggaag cacugagauu cgg	23
<210> 381	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 381	
uucucgagau cgcuuagccg cgc	23
<210> 382	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 382	
cuggagacac cuucaaugcc ucc	23

<210> 383	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 383	
cucuuugcau ucucgagauc gcu	23
<210> 384	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 384	
aguggaucca cauugagggc cgg	23
<210> 385	
<211> 23	
<212> RNA	
<213> 人类(Homo sapiens)	
<400> 385	
gccugccaga ugugucugcu aca	23
<210> 386	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 386	
agaucgcuta gccgcgcuuu a	21
<210> 387	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	

- <221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 387
uuucucuutg cauucucgag a 21
<210> 388
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 388
ccaacucctg caccguucuc u 21
<210> 389
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of

Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 389

gauccacatu gagggccgga a

21

<210> 390

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 390

gcuguuuggc tacggagacg u

21

<210> 391

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 391

cugccauuta auuagcugca u

21

<210> 392

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 392
gagaagcaga tccugugcgu u 21
<210> 393
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 393
ugaguccatc tgacaagcga u 21
<210> 394
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>

<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 394	
auucucgaga tcgcuuagcc u	21
<210> 395	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 395	
ucucuugca tucucgagau u	21
<210> 396	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 396	
cucuugcau tcucgagau u	21
<210> 397	

<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 397
cccaguucac guggauccac a 21
<210> 398
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 398
ucucgagatc gcuuagccgc u 21
<210> 399
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")	
<400> 399	
aguccauctg acaagcgagg a	21
<210> 400	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 400	
aaucugccau tuaauuagcu u	21
<210> 401	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 401	
uuguauggtc gugugaggaa a	21
<210> 402	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	

<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 402
cugcagggcu tugauggcau u 21
<210> 403
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 403
gaaugctg cagcggauag a 21
<210> 404
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")

<400> 404
uguuuggcta cggagacgug u 21

<210> 405
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")

<400> 405
agacguggtg tuugucagca a 21

<210> 406
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")

<400> 406
gcuuguaugg tcgugugagg a 21

<210> 407
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 407
ugagaagg tu gaucugaccc a 21
<210> 408
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 408
uugcauuctc gagaucgcuu a 21
<210> 409
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")

<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 409
gagaucgctu agccgcgcuu u 21
<210> 410
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 410
ggcugagaag tgggaggcgu u 21
<210> 411
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 411
uuuucucutu gcauucucga u 21

<210> 412
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 412
ggagcccacc tuggaauuaa u 21
<210> 413
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 413
ggcuuguatg gucgugugag u 21
<210> 414
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 414

uugagaaggu tgaucugacc u

21

<210> 415

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 415

gagcccaccu tggaauuaag u

21

<210> 416

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 416	
cuugucugtgcugggcuga u	21
<210> 417	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 417	
ucuuugcatucucgagaucg u	21
<210> 418	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 418	
ggagacaccutcaaugccuc u	21
<210> 419	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	

<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 419
cuuugcautc tcgagaucgc u 21
<210> 420
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 420
uggauccaca tugagggccg u 21
<210> 421
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of

Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 421

cugccagatg tgucugcuac a

21

<210> 422

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 422

atcucgagaa ugcaaagaga aaa

23

<210> 423

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 423

atagagtcug cacaacgcag ggc

23

<210> 424

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 424
uaaagcgcg g ctaagcgau c ucg 23
<210> 425
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 425
ucgctuguca gauggacuca cag 23
<210> 426
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>

<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 426
utcctcacac gaccauacaa gcc 23
<210> 427
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 427
utccggcccu caatguggau cca 23
<210> 428
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 428
atgcagcuua utaaauggca gau 23
<210> 429

<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 429
aacgcacagg atctgcuucu cuu 23
<210> 430
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 430
atcgcutguc agatggacuc aca 23
<210> 431
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of
Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 431
atcuauccgc ugcagcaucu uca 23
<210> 432
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of
Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 432
aggctaagcg atctcgagaa ugc 23
<210> 433
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of
Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 433

aaacgccucc cactucucag ccu	23
<210> 434	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 434	
ugcgtctauc cgctgcagca ucu	23
<210> 435	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 435	
aauctcgaga atgcaaagag aaa	23
<210> 436	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 436
utaatuccaa ggugggcucc aag 23
<210> 437
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 437
uguggatcca ctugaacugg guc 23
<210> 438
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")	
<400> 438	
utagggtacu uguccaccag gcu	23
<210> 439	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 439	
agcggctaag cgatcucgag aaU	23
<210> 440	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 440	
aguctccgua gccaaacagc ugg	23
<210> 441	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	

<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 441
aagctaaaua aauggcagau uuu 23
<210> 442
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 442
acuaagcgau ctcgagaaug caa 23
<210> 443
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")

<400> 443

utuccucaca cgaccauaca agc 23

<210> 444

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")

<400> 444

atauccgcug cagcaucuuc acc 23

<210> 445

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")

<400> 445

aacaccacgu ctccguagcc aaa 23

<210> 446

<211> 23

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 446
ucuatccgcg gcagcaucuu cac 23
<210> 447
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 447
acautgaagg ugucuccagc ucc 23
<210> 448
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")

<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 448
acacgucucc gtagccaaac agc 23
<210> 449
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 449
ataagcgauc ucgagaaugc aaa 23
<210> 450
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 450
utaaagcgcg gcuaagcgau cuc 23

<210> 451
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 451
ucaaaucaca ggctgguggg cag 23
<210> 452
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 452
utgctgacaa acaccacguc ucc 23
<210> 453
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 453

aguctatccg ctgcagcauc uuc

23

<210> 454

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 454

ugggtcagau caaccuucuc aaa

23

<210> 455

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 455 aacgtctccg uagccaaaca gcu	23
<210> 456	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 456 aaaugaaggu gtctccagcu ccc	23
<210> 457	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 457 aacgcctccc acutcucagc cuu	23
<210> 458	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	

<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 458
atcgagaaug caaagagaaa aug 23
<210> 459
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 459
atuaautcca aggtgggcuc caa 23
<210> 460
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of

Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 460

acucacacga ccatacaagc ccc

23

<210> 461

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 461

atcagcccag gcacagacaa gca

23

<210> 462

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 462

acgatctcga gaatgcaaag aga

23

<210> 463

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 463
acgaaucuca gtgcuuccug cac 23
<210> 464
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 464
acggcccuca atgtggauc ac 23
<210> 465
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>

<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 465	
uguagcagac acatcuggca ggc	23
<210> 466	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 466	
uucucuugc auucucgaga u	21
<210> 467	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 467	
ccugcguugu gcagacucua u	21
<210> 468	

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 468
agaucgcuta gccgcgcuuu a 21
<210> 469
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 469
uuucucuutg cauucucgag a 21
<210> 470
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of
Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 470
gugaguccau cugacaagcg a 21
<210> 471
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of
Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 471
ccaacucctg caccguucuc u 21
<210> 472
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of
Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 472

cuuguauggu cgugugagga a	21
<210> 473	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 473	
gauccacatu gagggccgga a	21
<210> 474	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 474	
gcuguuuggc tacggagacg u	21
<210> 475	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 475
cugccauuta auuagcugca u 21
<210> 476
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 476
gagaagcaga tccugugcgu u 21
<210> 477
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")	
<400> 477	
ugaguccatc tgacaagcga u	21
<210> 478	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 478	
cauucucgag aucgcuuagc u	21
<210> 479	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 479	
gaguccaucu gacaagcgag u	21
<210> 480	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	

<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 480
aagaugcugc agcggauaga u 21
<210> 481
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 481
auucucgaga tcgcuuagcc u 21
<210> 482
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 482
gcugagaagu gggaggcguu u 21
<210> 483
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 483
augcugcagc ggauagacgc a 21
<210> 484
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 484
ucucuuugca tucucgagau u 21
<210> 485
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 485
cucuuugcau tcucgagau c
21
<210> 486
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 486
uggagccac cuuggaaua a
21
<210> 487
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")

<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 487
cccaguucac guggauccac a 21
<210> 488
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 488
ccugguggac aaguaccua a 21
<210> 489
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 489
ucucgagatc gcuuagccgc u 21

<210> 490
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 490
aguccauctg acaagcgagg a 21
<210> 491
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 491
agcuguuugg cuacggagac u 21
<210> 492
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 492

gaugcugcag cggauagacg u

21

<210> 493

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 493

aaucugccau tuaauuagcu u

21

<210> 494

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 494	
gc <u>auucucga</u> gaucgcuuag u	21
<210> 495	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 495	
uuguauggtc gugugaggaa a	21
<210> 496	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 496	
ugaagaugcu gcagcgga <u>ua</u> u	21
<210> 497	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	

<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 497
cugcagggcu tugauggcau u 21
<210> 498
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 498
uggcuacgga gacguggugu u 21
<210> 499
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of

Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 499

gaagaugctg cagcggauag a

21

<210> 500

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 500

agcuggagac accuucaaug u

21

<210> 501

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 501

uguuuggcta cggagacgug u

21

<210> 502

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 502
ugcauucucg agaucgcuua u 21
<210> 503
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 503
gaucgcuuag ccgcgcuuua a 21
<210> 504
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>

<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 504	
gcccaccagc cugugauuug a	21
<210> 505	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 505	
agacguggtg tuugucagca a	21
<210> 506	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 506	
agaugcugca gcggauagac u	21
<210> 507	

<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 507
agaagcagau ccugugcgug u 21
<210> 508
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 508
gcuuguaugg tcgugugagg a 21
<210> 509
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of
Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 509
uucucgagau cgcuuagccg u 21
<210> 510
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of
Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 510
ugagaaggtu gaucugaccc a 21
<210> 511
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of
Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 511

uugcauuctc gagaucgcuu a	21
<210> 512	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 512	
ugcguugugc agacucuauu u	21
<210> 513	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 513	
uccaacuccu gcaccguucu u	21
<210> 514	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")

<400> 514

gagaucgctu agccgcgcuu u 21

<210> 515

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")

<400> 515

cuguuuggcu acggagacgu u 21

<210> 516

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")	
<400> 516	
gagcuggaga caccuucaa u	21
<210> 517	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 517	
ggcugagaag tgggaggcgu u	21
<210> 518	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 518	
gagacguggu guuugucagc a	21
<210> 519	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	

<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 519
agagaagcag auccugugcg u 21
<210> 520
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 520
uuuucucutu gcauucucga u 21
<210> 521
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")

<400> 521
ggagcccacc tuggaauuaa u 21

<210> 522

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")

<400> 522
uuugcauucu cgagaucgcu u 21

<210> 523

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")

<400> 523
cuccacucgg augcuuuccc u 21

<210> 524

<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 524
ggcuuguatg gucgugugag u 21
<210> 525
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 525
ggcuacggag acgugguguu u 21
<210> 526
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")

<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 526
uugagaaggu tgaucugacc u 21
<210> 527
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 527
gagcccaccu tggaauuaag u 21
<210> 528
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 528
cuugucugtg ccugggcuga u 21

<210> 529	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 529	
ucuuugcatu cucgagaucg u	21
<210> 530	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 530	
gcaggaagca cugagauucg u	21
<210> 531	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial	

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 531

cucgagaucg cuuagccgcg u

21

<210> 532

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 532

ggagacaccu tcaaugccuc u

21

<210> 533

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 533	
cuuugcautc tcgagaucgc u	21
<210> 534	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 534	
uggauccaca tugagggccg u	21
<210> 535	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 535	
cugccagatg tgucugcuac a	21
<210> 536	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	

<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 536
atcucgagaa ugcaaagaga aaa 23
<210> 537
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 537
atagagtcug cacaacgcag ggc 23
<210> 538
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of

Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 538

uaaagcgcg g ctaagcgauc ucg

23

<210> 539

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 539

ucucgagaau gcaaagagaa aa

23

<210> 540

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 540

ucgctuguca gauggacuca cag

23

<210> 541

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 541
agagaacggu gcaggaguug gac 23
<210> 542
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 542
utcctcacac gaccauacaa gcc 23
<210> 543
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>

<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 543	
utccggcccu caatguggau cca	23
<210> 544	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 544	
acgucuccgu agccaaacag cug	23
<210> 545	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 545	
atgcagcuua utaaauggca gau	23
<210> 546	

<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 546
aacgcacagg atctgcuucu cuu 23
<210> 547
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 547
atcgcutguc agatggacuc aca 23
<210> 548
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of
Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 548
agcuaagcga ucucgagaau gca 23
<210> 549
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of
Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 549
acucgctugu cagauggacu cac 23
<210> 550
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of
Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 550

atcuaucgcg ugcagcaucu uca	23
<210> 551	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 551	
aggctaagcg atctcgagaa ugc	23
<210> 552	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 552	
aaacgccucc cactucucag ccu	23
<210> 553	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 553
ugcgtctauc cgctgcagca ucu 23
<210> 554
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 554
aauctcgaga atgcaaagag aaa 23
<210> 555
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")	
<400> 555	
agaucucgag aaugcaaaga gaa	23
<210> 556	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 556	
utaatuccaa ggugggcucc aag	23
<210> 557	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 557	
uguggatcca ctugaacugg guc	23
<210> 558	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	

<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 558
utagggtacu uguccaccag gcu 23
<210> 559
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 559
agcggctaag cgatcucgag aau 23
<210> 560
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")

<400> 560
uccucgcuug ucagauggac uca 23

<210> 561
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")

<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")

<400> 561
aguctccgua gccaaacagc ugg 23

<210> 562
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")

<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")

<400> 562
acgucuaucc gcugcagcau cuu 23

<210> 563
<211> 23

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 563
aagctaauua aauggcagau uuu 23
<210> 564
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 564
acuaagcgau ctcgagaaug caa 23
<210> 565
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")

<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 565
utuccucaca cgaccuaca agc 23
<210> 566
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 566
atauccgcug cagcaucuuc acc 23
<210> 567
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")
<400> 567
aaugccauca aagcccugca ggc 23

<210> 568
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 568
aacaccacgu ctccguagcc aaa 23
<210> 569
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 569
ucuatccgcu gcagcaucuu cac 23
<210> 570
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial

Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 570

acautgaagg ugucuccagc ucc

23

<210> 571

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 571

acacgucucc gtagccaaac agc

23

<210> 572

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 572	
ataagcgauc ucgagaaugc aaa	23
<210> 573	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 573	
utaaagcgcg gcuaagcgau cuc	23
<210> 574	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 574	
ucaaaucaca ggctgguggg cag	23
<210> 575	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	

<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 575
utgctgacaa acaccacguc ucc 23
<210> 576
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 576
aguctatccg ctgcagcauc uuc 23
<210> 577
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of

Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 577

acacgcacag gaucugcuuc ucu

23

<210> 578

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 578

uccucacacg accauacaag ccc

23

<210> 579

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")

<400> 579

acggcuaagc gaucucgaga aug

23

<210> 580

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 580
ugggtcagau caaccuucuc aaa 23
<210> 581
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 581
uaagcgau cu cgagaaugca aag 23
<210> 582
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>

<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 582	
aaauagaguc ugcacaacgc agg	23
<210> 583	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 583	
aagaacggug caggaguugg acg	23
<210> 584	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 584	
aaagcgcggc uaagcgaucu cga	23
<210> 585	

<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 585
aacgtctccg uagccaaaca gcu 23
<210> 586
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 586
aaaugaaggu gtctccagcu ccc 23
<210> 587
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of
Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 587
aacgcctccc acutcucagc cuu 23
<210> 588
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of
Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 588
ugcugacaaa caccagucu ccg 23
<210> 589
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of
Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 589

acgcacagga ucugcuucuc uuc	23
<210> 590	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 590	
atcgagaaug caaagagaaa aug	23
<210> 591	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")	
<400> 591	
atuaautcca aggtgggcuc caa	23
<210> 592	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 592
aagcgatcuc gagaaugcaa aga 23
<210> 593
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 593
agggaaagca uccgagugga gca 23
<210> 594
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic

oligonucleotide")	
<400> 594	
acucacacga ccatacaagc ccc	23
<210> 595	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 595	
aaacaccacg ucuccguagc caa	23
<210> 596	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic	
oligonucleotide")	
<220>	
<221> 来源(source)	
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic	
oligonucleotide")	
<400> 596	
aggucagauc aaccuucuca aag	23
<210> 597	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	

<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 597
acuuaatucc aaggugggcu cca 23
<210> 598
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 598
atcagcccag gcacagacaa gca 23
<210> 599
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")

<400> 599

acgatctcga gaatgcaaag aga 23

<210> 600

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")

<400> 600

acgaaucuca gtgcuuccug cac 23

<210> 601

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")

<220>

<221> 来源(source)

<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")

<400> 601

acgcggcuaa gcgaucucga gaa 23

<210> 602

<211> 23

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 602
agaggcauug aaggugucuc cag 23
<210> 603
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
oligonucleotide")
<400> 603
agcgaucucg agaaugcaaa gag 23
<210> 604
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> 来源(source)
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide")

<220>		
<221> 来源(source)		
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")		
<400> 604	23	
acggcccuca atgtggaucc acu		
<210> 605		
<211> 23		
<212> DNA		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<221> 来源(source)		
<223> /注释="人工序列描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide")		
<220>		
<221> 来源(source)		
<223> /注释="组合DNA/RNA分子描述:合成寡核苷酸"(/note="Description of Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic oligonucleotide")		
<400> 605	23	
uguagcagac acatcuggca ggc		
<210> 606		
<211> 23		
<212> RNA		
<213> 人类(Homo sapiens)		
<400> 606	23	
gacccaguuc aaguggaucc aca		

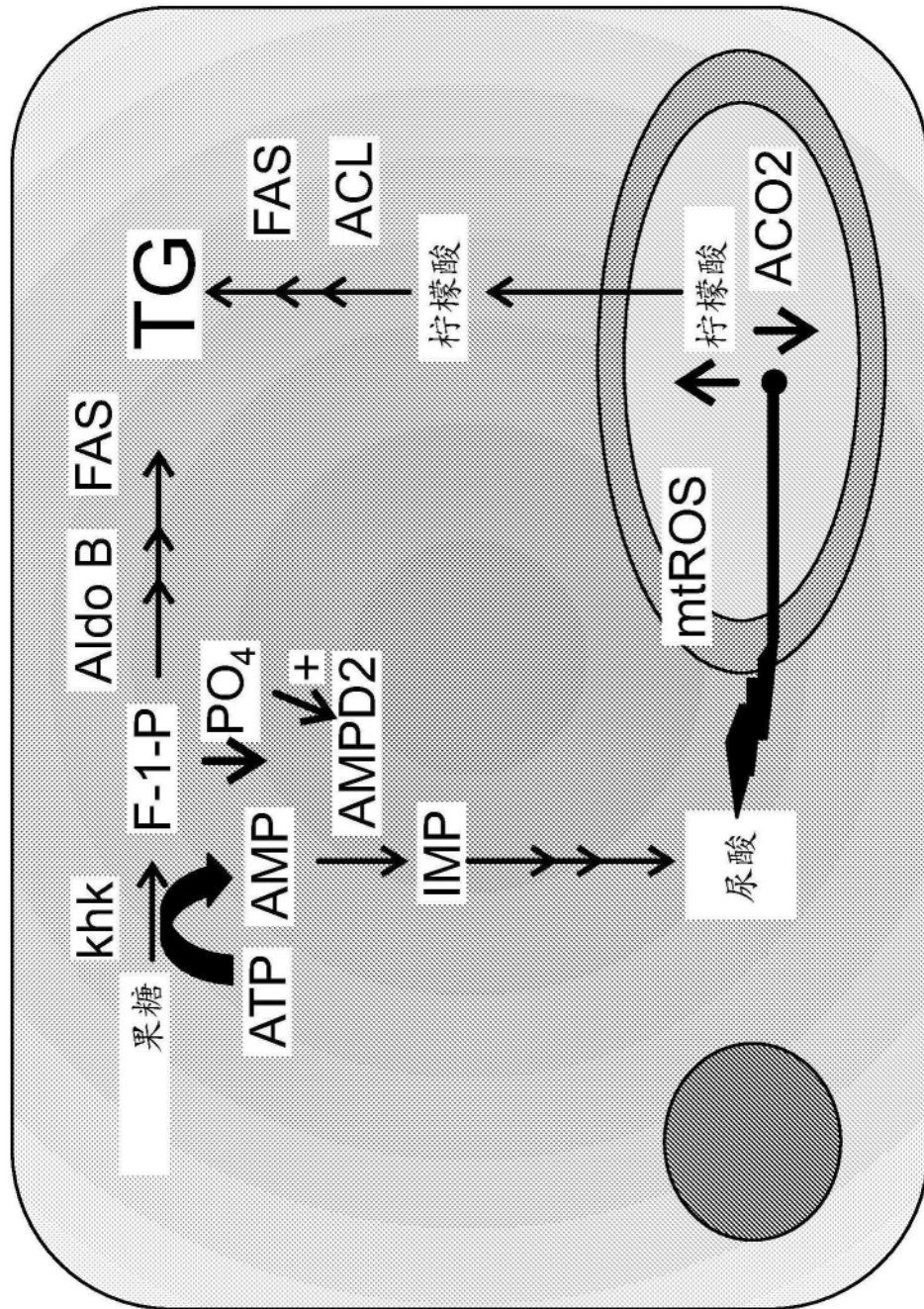


图1

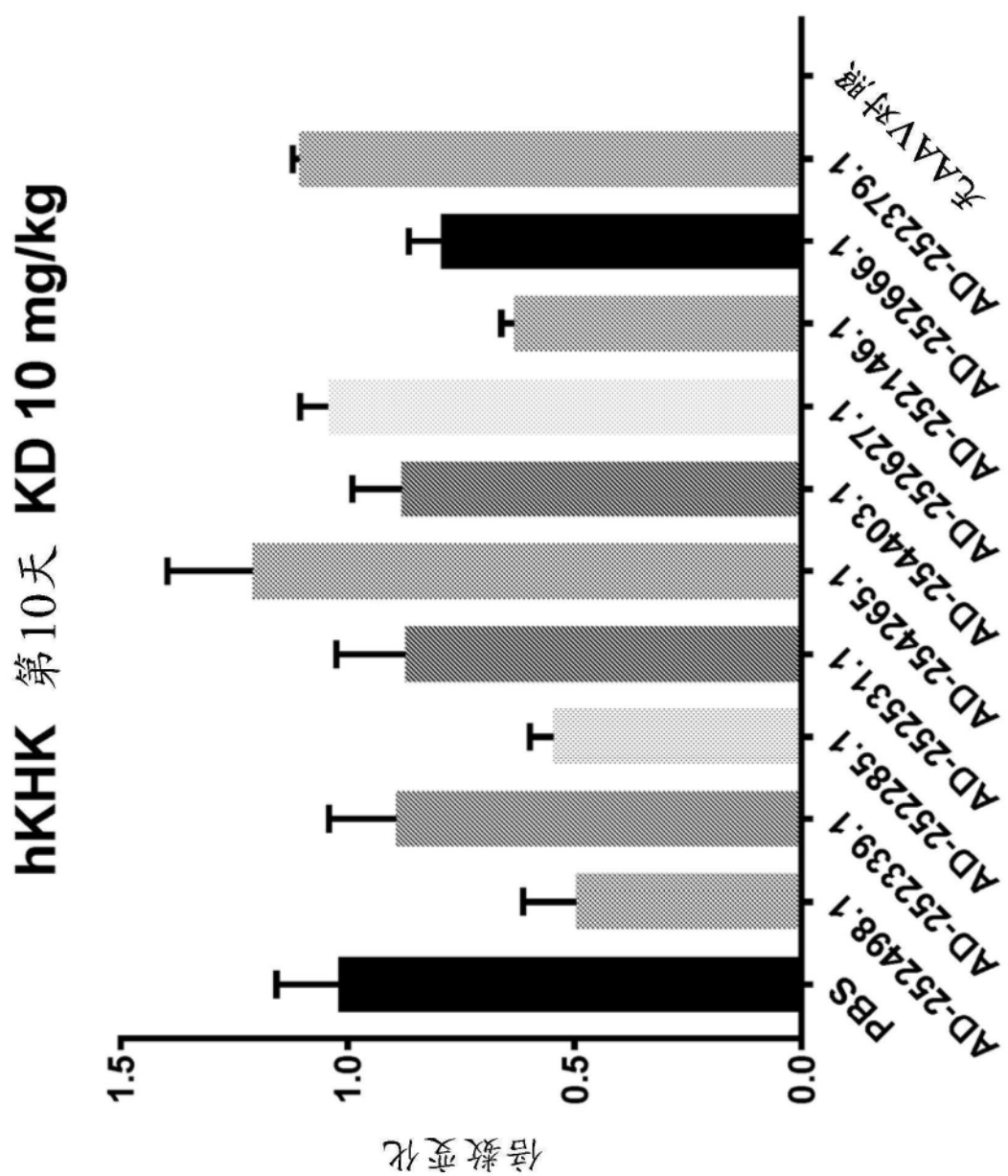


图2